

重労働等ストレス健康リスク予知チャートの開発（1）過重労働等の脳・心臓疾患危険度評価と予測チャートの開発」（堤 明純）に、その後提出された試用報告を1件追加して集計している。

## 2. 試行内容

参加事業場には、実際の長時間労働者への医師面接において5例以上試用していただくことを依頼した。試用後には、評価や感想を所定の用紙で報告していただくこととした。試行の方法については、各事業場の事情や工夫に応じて自由に行ってよいことにした。試行期間は、平成19年10月～12月とした。

試行にあたっては、以下の資料を郵送および電子メール添付文書として送付した。

1) 過重労働等ストレス健康リスク予知チャート素案活用マニュアル（試行版、分担研究報告書「過重労働等ストレス健康リスク予知チャートの開発（1）過重労働等の脳・心臓疾患危険度評価と予測チャートの開発」（堤 明純）を参照のこと）

2) 過重労働等ストレス健康リスク予知チャート素案（卓上版）

3) 過重労働等ストレス健康リスク予知チャート素案（エクセル版、CDに収録）

4) モニター結果報告用紙

5) 平成18年度研究班報告書からチャート開発に関する該当部分の抜粋（CDに収録）

## 3. 評価項目

モニター結果報告用紙では、以下の項目を質問した。

1) 試行期間と件数

2) 医師面接での使用状況（自由記載）

3) 予知チャート全体としての有用性、利用の容易さ、結果の納得性、今後の利用意向

4) 脳卒中予知チャートの有用性および今後の利用意向

5) 心筋梗塞予知チャートの有用性および今後の利用意向

6) うつ病予知チャートの有用性および今後の利用意向

7) 好事例

8) 自由意見・感想

詳細は、過重労働等ストレス健康リスク予知チャート（試行版）モニター調査結果（資料1）を参考のこと。

## 4. 倫理的配慮

本研究の計画は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会において審査を受け、承認されている（受付番号1870、平成19年10月22日承認）。

## C. 結果

結果については、過重労働等ストレス健康リスク予知チャート（試行版）モニター調査結果を参考のこと。

### 1. 試行期間と件数

試行期間は、どの事業場でも平成19年10月～12月であった。試行において面接に使用した労働者数は3件から34件と幅があった。合計は68件、事業場平均は11件であった。

### 2. 医師面接での使用状況

医師面接での使用状況は、すべての事業場で過重労働の医師面接で使用されていた。多くの事業場では、本人とともにデータを入力し、結果をその場で見ながら評価および指導を行っていた。またデータ入力を看護職が補助して事前に行い、医師面接につなげる方法もとられていた。特殊なケース（資料1：使用例7）では、予知チャートを職場全体の健康危険度評価に用いた事例があった。

### 3. 予知チャート全体としての評価

予知チャート全体としての評価では、あまり役に立たない、ややわかりにくい、（結果が）あまり納得できないとする評価が一件あったが、それ以外の事業場からはおおむね高い評価が得られた。今後も予知チャートを使用したいとするものが4件、改善されるなら使用したいとするものが2件であり、利用したいと思わない事業場はなかった。

予測チャートの改善点に関する自由意見では、予測チャートの入力や操作性に関する指摘があった。

### 4. 脳卒中予知チャートの評価

脳卒中予知チャートの有用性についても、あまり役に立たないとする評価が1事業場からあったが、それ以外の事業場からはおおむね高い評価が得られた。取り上げられているリスク要因については、やや不十分とする意見が2件から出されていた。これらの事業場からは、新労働安全衛生法や特定健診・特定保健指導に対応して肥満や腹囲の要因が含まれていないことが指摘されていた。

### 5. 心筋梗塞予知チャートの評価

心筋梗塞予知チャートの評価は、脳卒中予知チャートの有用性の評価とほぼ同様であったが、非常に役だったとの評価が1件減少していた。

### 6. うつ病予知チャートの評価

うつ病予知チャートの評価は、脳卒中予知チャート、心筋梗塞予知チャートに対する評価に比べてさらに低めであった。改善点に対する意見では、うつ病予知チャートでは入力すべき情報が多数に及ぶ点があげられていた。

### 7. 自由意見・感想

自由意見・感想では、限られた時間内にコンパ

クトに使用できる点、視覚的に指導ができる点が評価されていた。また好事例が1件報告された。

#### 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（試行版、以下予知チャートと呼ぶ）を事業場で試行し、その有用性と改善点を明らかにした。

多くの事業場で、労働者本人とともにその場でデータを入力し、結果を確認する方法がとられていた。限られた時間内にコンパクトに使用できる点、視覚的に指導ができる点が評価されていた。過重労働等ストレス健康リスク予知チャート（試行版）が、長時間労働者の医師面接において有効なツールであり、特に労働者との双方向的で視覚的な評価結果の伝達や指導において役立つツールであることが確認された。

うつ病予知チャートの評価が低めであった理由は、今回の多くの事業場で行われたような対象労働者を前にして入力・評価をしようとする場合には手数がかかる点が評価を低めた理由ではないかと推測される。また循環器疾患と比べて、産業医がどう指導していいかについて知識や経験を持ち合わせていないことも理由の1つと思われる。

予知チャートの操作性については改善の必要が指摘された。これらについては、すでにエクセルファイルの修正を行っている。また、一部に事業場からは、セキュリティのため事業場のPCでエクセルのマクロ機能を使用できないとの意見が出された。このような事業場では、紙版の予知チャートの有用性を指摘する意見もあった。これにある程度対応するために、web版を作成した。

(<http://mental.m.u-tokyo.ac.jp/e-riskchart/>)。

一事業場では、予知チャートの想定された使用法を超えて、これを職場単位での健康障害リスクの評価に使用したケースもあった。こうした使用方法は有効である可能性もあるが、今後さらに方法論の確立や試行を重ねて、方法論を確立する必要があると考えられる。

#### E. 結論

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（試行版、以下予知チャートと呼ぶ）を事業場で試行し、その有用性と改善点を明らかにした。学会などの機会を通じて参加事業場を募集し、産業医5名が8事業場で平成19年10～12月に予知チャートを試行し、6件の試用報告（3事業場は1件に集約された）を提出した。試行期間中に試行対象となった労働者数は事業場あたり3～34件であった（合計68件、事業場平均11

件）。多くの事業場で、労働者本人とともにその場でデータを入力し、結果を確認する方法がとられていた。予知チャート全体としての評価は、6件の試用報告中5件で「有用」との回答が寄せられるなど、おおむね良好であった。しかし予知チャートの操作性などについて改善を求める意見が寄せられていた。個々の予知チャートについては、脳卒中チャート、心筋梗塞チャート、うつ病チャートの順で評価が高く、いずれの予測チャートでも4ないし5件で「有効」との評価を得た。自由意見・感想では、限られた時間内にコンパクトに使用できる点、視覚的に指導ができる点が評価されていた。また好事例が1件報告された。以上の試行から、過重労働等ストレス健康リスク予知チャート（試行版）が長時間労働者の医師面接において有効なツールであり、特に労働者との双方向的で視覚的な評価結果の伝達や指導において役立つツールであることが確認された。予知チャートの操作性については改善の必要が指摘された。これらについては、すでにエクセルファイルの修正を行っている。またセキュリティのため事業場のPCでエクセルのマクロ機能を使用できない場合があることから、web版の予知チャートを作成することとした。

#### F. 健康危険情報

該当せず。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし。

##### 2. 学会発表

該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当せず。

## 資料1 過重労働等ストレス健康リスク予知チャート（試行版）モニター調査結果

### A. 使用例について

#### 1. 試行の対象となった労働者数

面接件数	事業場数
3件	2
5件	1
6件	1
17件	1
34件	1
合計	6

#### 2. 試行を行った場面

（整理の都合上、報告を一部改変しています）

##### 使用例1

労務担当者からの情報、労働者本人からの情報、直近の健康診断結果、カルテによる受診状況を参考に、産業医面談を予約制で実施。予知チャートはエクセル板を使用。問診しながら、「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」を対象者と一緒にパソコン入力し、設問をクリックしました。それぞれのテストシートに関して対象者に見ていただき、コメントをもらいました。総合評価結果についても、同様に行いました。またシートをプリントアウトして対象者に手渡しました。問診状況や健康診断結果、「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」の結果を踏まえて、個人保健指導や事業者への報告書の作成に役立てた。

##### 使用例2

従業員に対し、事前に今回の予知チャートの使用に関して説明を行い、協力の得られた者には、予知チャート使用の日時（1日に1回）を決めた。使用日当日は、ノートパソコンを持参し研究室に出向き、1:1の面接を行いながらパソコン画面上で試行した。血液および血圧のデータは、今年の健康診断時のデータとし、そのデータを本人から答えてもらい、入力した。予知チャートの入力後の結果については説明を加えた。要した時間は、10～15分間であった。

##### 使用例3

あらかじめ残業時間45時間を超過する従業員に簡単な自己診断テストをおこない、その結果で疲労蓄積度数の高い者、および、残業80時間を越えるものについて「面接指導」を実施した。面接指導実施時に、チェックリストを利用しての評価と同時に、今回のチャートを使わせていただいた。方法は、本人と並んで坐りながら各ポイントの確認と入力をおこなった。本人も興味深く見守るような形で作業がすすんだ。疲労度のさほど高値でない者は、チェックリストなしのオープン面接と本チャートのみを実施した、いずれの場合においても、具体的な%で自分の新血管系の危険度とうつ病の危険度が表現されることについて、一定のインパクトがあったものと感じられた。脳卒中や心筋梗塞、うつ病のリスクが数値として存在するという事を全く考えていない相手に、数値となってリスクがでてくることにインパクトがあったと感じた。

##### 使用例4

面談前に、保健師が事前の長時間労働問診票と保健師問診から各リスクチャートの判定結果を保健師が把握し、医師に伝えた。面談時、医師が対象者に対して、長時間労働の及ぼす脳卒中、心筋梗塞、うつ発症リスク度について「紙」のリスク予知チャートを用いて説明と指導を行った。面談後、要保健指導対象者には、面談結果、リスクチャート結果、健診結果とを用いて、禁煙指導、生活習慣指導などを実施した。エクセルでの自動判定の分については、当事業場ではマクロが上手く動かず、紙チャートのみを用いたが、紙媒体は利用しやすかった

##### 使用例5

過重負荷面談時に本人に質問しながら産業医が入力した。短時間で処理でき、社員本人とデータを入

力しながら意見交換ができる。また、たとえば血圧やコレステロールなどの目標値を入力することによって、それが達成できた場合にどの程度リスクを低減できるかを知ることによって治療の動機付けになった。

#### 使用例6

過重負荷面談対象者に事前に入力したものを産業医面談時に持参してもらう。月1回の訪問企業においては、保健師を通じてあらかじめ社員本人に入力をお願いし、会社訪問時の面談ではプリントアウトされたものを社員に持参してもらい指導した。

#### 使用例7（特別なケース）

衛生委員会でメンタルヘルス対策をしようという意見が持ち上がり、その方法としてストレス調査と本ツールの使用を比較検討した結果、本ツールが採用された。

過重負荷面談対象者以外に限らず正社員全員（176名）に配布し、問題がある場合は産業医面談を申し込むように案内した。その結果を産業医にメールで返信するという方法をとった。産業医への返信は98%、産業医面談対象者は4名であった。そのうち80時間以上の長時間労働者は1名であった。過重負荷面談者が特定部署に多く発生していたため、個人が特定されない形で「過重労働による健康障害リスクの総合評価」を上司にフィードバックした結果、上司が危機意識を持ちノー残業デーや有給休暇取得促進などの対策を検討すると回答してきた。

#### B. 選択肢による回答による評価（括弧内は回答事業場数）

1. 「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート（試行版）」全体としてうかがいます。

1) チャートは、長時間労働者に対する医師面接に役立ちましたか？

1. 非常に役だった（2）
2. ある程度役だった（3）
3. あまり役にたたない（1）
4. ほとんど役に立たない（0）

2) 「総合評価」も含めて、チャートの利用方法や結果の見方はわかりやすかったですでしょうか？

1. わかりやすい（3）
2. まあわかりやすい（2）
3. ややわかりにくい（1）
4. とてもわかりにくい（0）

3) 「総合評価」も含めて、チャートによる評価結果は、医師としての評価とくらべて納得できるものだったでしょうか？

1. 非常に納得できる（1）
2. ある程度納得できる（4）
3. あまり納得できない（1）
4. ほとんど納得できない（0）

4) 長時間労働者に対する医師面接で、チャートを今後も利用したいとお考えですか？

1. 利用したい（4）
2. さらに改善されるなら利用したい（2）
3. 利用したいと思わない（0）

種類別のチャートについては、どうだったでしょうか。

2. まず、脳卒中リスク予知チャートについてはどうだったでしょうか？

1) チャートは、長時間労働者に対する医師面接に役立ちましたか？（1つに○をつけてください）

1. 非常に役だった（3）
2. ある程度役だった（2）
3. あまり役にたたない（1）
4. ほとんど役に立たない（0）

2) チャートによる健康障害の予測に採用された要因は十分だったでしょうか？

1. これで十分 (1)
2. まあ十分 (3)
3. やや不十分 (2)
4. 不十分 (0)

3. 心筋梗塞リスク予知チャートについてはどうだったでしょうか？

1) チャートは、長時間労働者に対する医師面接に役立ちましたか？ (1つに○をつけてください)

1. 非常に役だった (2)
2. ある程度役だった (3)
3. あまり役にたたない (1)
4. ほとんど役に立たない (0)

2) チャートによる健康障害の予測に採用された要因は十分だったでしょうか？

1. これで十分 (1)
2. まあ十分 (3)
3. やや不十分 (2)
4. 不十分 (0)

4. うつ病リスク予知チャートについてはどうだったでしょうか？

1) チャートは、長時間労働者に対する医師面接に役立ちましたか？

1. 非常に役だった (2)
2. ある程度役だった (2)
3. あまり役にたたない (2)
4. ほとんど役に立たない (0)

2) チャートによる健康障害の予測に採用された要因は十分だったでしょうか？

1. これで十分 (1)
2. まあ十分 (5)
3. やや不十分 (0)
4. 不十分 (0)

### C. 自由記載による意見

#### 1. 過重労働等ストレス健康リスク予知チャートの利点について

健康診断結果とストレス状況により将来の脳・心血管リスクが算出されるため、現時点での問題点と改善点がより認識しやすい。そのため具体的な目標作りが考えやすくなる。短時間で処理できる点も利便性が高い。

#### 2. 過重労働等ストレス健康リスク予知チャートの問題点

##### 1) 全体として

大変わかりやすいのですが、同じ入力を繰り返さなければいけない点が改善できるとより使いやすいと思いました。

6名に適用した。いずれも時間外労働時間数が過重労働に該当する例であったが、比較的仕事のコントロールが可能であり、また健康診断のリスクもあまりない例で、発症確率や発症予測確率が低く判定されたことも、今回の試行の感想・印象に関係があるのではないかと思います。今後は、仕事のコントロールや要求度のバランスが悪い例とか健康診断のリスクが悪い例に行えばもっと役に立つのかもしれない。

以下、今回の使用に際し、気づいた点をあげます。

1. 画面上の文字が小さい。

2. 仕事のストレスなどをクリックしたあと、再度その画面に戻ると入力した結果が消えている場合がある。(LDL コレステロールテストシートの部分)
3. 健康診断など血液や血圧の値を同時に入力する必要があるが、その値を記憶している人は少ないので、初回質問時に入力できなかった。その後は、本人に事前にデータを調べてもらって質問時に回答してもらった。これはどのように他のところはされたのか、教えて頂きたい。
4. LDL の測定値は、直接法で測っていない場合があるので、自動的に計算式(フリードワルドの式)で計算されると良い。
5. チャートを進めていく中で、前に聞いている質問項目と同じ項目が出てくる場合があるが、再度聞かなくて(答えなくて)良いように2度目は自動的に入力されると良い。

マクロの制限があるところでもエクセル版が利用できるようになるとさらに利用しやすいと感じた(ポチを押すことができない)

## 2) 脳卒中リスク予知チャートの問題点

健康障害予測の要因として肥満もしくは腹囲を追加する必要はないでしょうか?特定健診・特定保健指導ともリンクして検討されてはいかがかと思いました。

## 3) 心筋梗塞リスク予知チャートの問題点

健康障害予測の要因として肥満もしくは腹囲を追加する必要はないでしょうか?特定健診・特定保健指導ともリンクして検討されてはいかがかと思いました。

## 4) うつ病リスク予知チャートの問題点

うつ病版は、卓上版で判定する場合は、抑うつ結果、疲労結果、結婚有無、仕事の変化を質問紙か問診にて把握して組み合わせる分、やや煩雑で時間がかかったが、結果自体は、色分けされている分、ストレス調査やメンタル研究結果の知識が低い方でも理解しやすかった。

## 4. 意見・感想

嘱託産業医の場合、限られた時間しか会社訪問ができず、必ずしも過重負荷面談対象者がタイムリーに産業医面談を受けられるわけではないので、このようなツールを使って事前に本人に診断をしてもらい、その結果に基づいてメール等で指導することは有用であった。自分が思っている以上に脳・心血管障害リスクが高いことを認知し治療に結びついたケースもあった。産業医学振興財団で作成された長時間労働者面談チェックリストに比べると短時間で処理ができ、リスクが数値化される点やビジュアル的にインパクトが大きい点から、社員本人には健康意識を持ちやすいと思った。

視覚的に、資料を見せながら、かつ将来の健康障害(治療やひいては生命の危険性につながるような)が示されるので、健康指導や教育には役立つと思います。今後、画面上の内容や試行のやり方などが工夫・改良されることを期待します。

通常のチェックリストで、直感的に評価をしていかざるを得ない現状の中で、数値であるていどの定量てきな表現ができることは非常にありがたいと感じます。もちろんそれが非常に正確なものであることを期待しすぎてはいけないのも分かっており、そのうえであっても有益なのです。

当事業所の従業員は、数値などやグラフ等での評価を好む集団であるため、長時間労働の健康影響度を明確に伝える、また理解するツールとしては、医療者側、面談者側双方に非常にインパクトのある有用なツールだと考えられた。運用上では、長時間労働面談は医師の診察や面談の合間に行うという状況であり、またその面談内容も、当社の場合使用する問診項目、面談時のチェック項目、医師が記入する用紙が数枚あるなど手間と時間がかかるため、チャートをいかに手間と時間をかけずに有用に使えるようにするかが課題であった。最初は判定に時間を要して対象者を待たせてしまう場面がありと試行錯誤であったが、保健師と医師が上手く役割分担して運用することでスムーズに活用できた。運用方法を上手くスタッフ間で話し合い、共通認識をしておくことがより効果的にチャートを活用できる秘訣であると

思った。今後も特に定常的に長時間労働をされている方、健診データにて要保健指導、要医療で長時間労働勤務の方を中心に、業務改善や生活習慣改善の動悸付けの手段として面談や上司報告時に活用できればと思っている。

## 5. 好事例

男性、開発職、管理職、(現病歴、その他) ここ数年間、健診で高コレステロール血症指摘(要再検査、保健指導)、喫煙

長時間労働面談時に医師が面談者に対して、卓上版リスク予知チャート(総コレステロール、うつ)結果を見せながら、長時間労働の及ぼす脳卒中、心筋梗塞、うつ発症リスク度について説明するのに用いた。新しい工場増床でしばらく長時間労働が続くとのことであったので、チャートを見せながら説明するとびっくりしており、「このまま過重労働が続くと、心筋梗塞か脳卒中ですね、怖いなー、高脂血症は残業で深夜に食事をしたりするのが悪いのでしょうか。タバコはなかなか難しいですが、食事の見直しと少し仕事の業務配分など部下に下ろせないかを考えてみます」との返事。また大変な状況であることを上司報告の際に伝えておいてほしいことで話もあった。現在もフォロー中であり、仕事改善は難航している様子ではあるが、業務量改善の動機付けとなってよかった。

上の事例の続きであるが、長時間労働の結果報告説明の際に、上司へ長時間労働者の健康リスク度を説明する際に用いたが、これも上司への長時間労働に対する健康影響について視覚的、数値的に把握してもらうのに効果的だった。

平成 19 年度厚生労働省科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究費）  
「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の評価

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) Case-control study: 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) Cohort study: ある事業所内の全職員中で、ある年度内に発生した初発うつ病患者を特定し、うつ病発症前1ヶ月前の就労時間がうつ病発症の予測させる因子になったか否かを検討した。その結果、1) 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。2) うつ病の発症と就労時間外の労働時間との間に有意な関連はみられなかった。したがって、今回の研究結果から職場で初発するうつ病のリスク要因として飲酒頻度が確認されたが、時間外就労時間は同定されなかった。

A. 研究目的

近年、職域におけるうつ病が多発しており、その結果、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。うつ病発症のリスクを明確化し、発症を未然に防ぐという一次予防、ならびにハイリスク群を同定して早期介入するという二次予防の観点から、うつ病発症のリスクファイターとして、ストレスフルライフイベントが同定されている。しかし、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不明確である。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。

前述の点を鑑みて、本年度は、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ために、1) Case-control study: 職域で初発したうつ病患者を同定し、うつ病発症前1ヶ月、6ヶ月の就労時間および発症2年間の定期健康診断時に質問紙、問診等で検討された生活習慣（睡眠時間など）や身体疾患（糖尿病など）の有無を確認。うつ病患者と同一職場、同一職級、同姓、同年齢（±5歳）で、うつ病の既往のない職員を選び、就労時間等のデータを確認し、case-control 間の比較を行う。2) Cohort study: ある事業所内の全職員中で、ある年度内に発生した初発うつ病患者を特定し、うつ病発症前1ヶ月前の就労時間がうつ病発症の予測させる因子になったか否かを検討する。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) Case-control study 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。

対照群として、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。

症例群と対照群を比較する。

### 2) Cohort study: 初発うつ病と時間外就労時間との関連

対象企業における、ある年度の全社員の時間外就労時間を調査する。その年度内にうつ病に罹患した者を症例、罹患しなかった者を対照とし、時間外就労時間とうつ病への罹患の関連性を解析する。

#### (倫理的配慮)

本研究は名古屋大学倫理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) 140 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) 124 名のデータを得た。

症例群は男性が 125 名 (89.3%)、女

性が 15 名 (10.7%) で、平均年齢は  $36.6 \pm 7.7$  歳であった(±に続く数値は標準偏差。以下同様)。

時間外就労時間について調べたところ、症例群では 140 名のうち 132 名 (94.3%)、対照群では 124 名のうち 119 名 (96.0%) 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 ヶ月の平均時間外就労時間は  $78.0 \pm 73.0$  時間、同時期の対照群の平均就労時間は  $74.8 \pm 73.7$  時間であった。また、症例群のうつ病罹患前 6 ヶ月の平均時間外就労時間は  $78.0 \pm 74.4$  時間、同時期の対照群の平均就労時間は  $71.5 \pm 73.5$  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 70 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 65 名のうち、同時期 1 ヶ月の就労時間が 80 時間を超えている者は 16 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 16 名 (11.9%, N=135)、対

照群でも 16 名 (13.2%, N=121) であった。また疾患群で糖尿病のある者は 5 名 (3.7%, N=135)、対照群では 2 名 (1.7%, N=121) であった。

平均 BMI 値は症例群では  $23.4 \pm 3.5$ 、対照群では  $22.8 \pm 3.4$  であった。平均睡眠時間は症例群では  $6.0 \pm 0.8$  時間、対照群では  $6.1 \pm 0.8$  時間であった。1 日の平均喫煙本数は症例群では  $5.8 \pm 9.4$  本、対照群では  $6.8 \pm 10.5$  本であった。以上の生活習慣および BMI 値について、分布に関するカイ 2 乗検定および、平均値に関する t 検定を行ったが有意差はなかった。

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  $2.7 \pm 2.7$  回/週、対照群では  $1.8 \pm 2.3$  回/週であり、症例群の飲酒頻度が有意に高かった ( $p = .004$ )。

## 2) Cohort study: 初発うつ病と時間外就労時間との関連

対象職域より、平成 X 年度 (平成 X 年 4 月 - 平成 X+1 年 3 月) における全社員の時間外就労時間のデータを得た。

対象は 2775 名で、男性 2525 名 (91.0%)、女性 250 名 (9.0%)、平均年齢は男性  $39.2 \pm 7.5$  歳、女性  $36.6 \pm 7.6$  歳であった。平成 X 年 5 月 - 平成 X+1 年 3 月にうつ病に罹患した者 (症例群) は 12 名、罹患しなかった者 (対照群) は 2763 名であった。

時間就労時間の平均を調べたところ、1 ヶ月の平均時間外就労時間が 20 時間未満である者が 1223 名 (44.1%)、20 時間以上 - 40 時間未満である者が 1020 名 (36.8%) で、全体の 8 割の者は平成 X 年度における 1 ヶ月の平均時間外就労時間は 40 時間未満であった。

次に、時間外就労時間を risk factor として、relative risk を算出した。

時間外就労時間のカットオフポイントとしては、厚生労働省の「過重労働による健康障害防止のための総合対策 (平成 18 年 3 月)」で示されている「月 45 時間」を基準としたところ、症例群では

発症直前の 1 ヶ月に、月 45 時間以上の時間外労働をしていた者は 3 名 (25.0%)、月 45 時間未満の者は 9 名 (75.0%) であった。対照群では、平成 X 年の平均時間外労働が月 45 時間以上であった者は 363 名 (13.1%)、月 45 時間未満の者は 2400 名 (86.9%) であった。月 45 時間以上の時間外労働をリスクファクターとすると、relative risk は 2.2 (95% 信頼区間 0.6-8.1) で、うつ病の発症と時間外労働の間に有意な関連はみられなかった。

さらに、「月 45 時間以上」以外のカットオフポイントを想定することで有意な relative risk の値が得られる可能性を考慮し、カットオフポイントとして「月 40 時間以上」「月 60 時間以上」を仮定し、relative risk を算出した。結果、カットオフポイントを「月 40 時間以上」とした場合の relative risk は 1.4 (95% 信頼区間 0.4-5.2)、「月 60 時間以上」とした場合の relative risk は 6.9 (95% 信頼区間 0.9-52.2) で、いずれもうつ病の発症と時間外労働の間に有意な関連はみられなかった。

## 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時間外労働時間の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 46 名のうち 43 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いた。また罹患直前の 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者は 4 名であった。

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、同様の傾向は対照群の労働時間に関しても見られる。

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。

コホート研究では、カットオフポイントとして「月40時間以上」「月45時間以上」「月60時間以上」を仮定したが、いずれの場合も、うつ病の発症と就労時間外の労働時間との間に有意な関連はみられなかった。

本研究において、我々は症例数を毎年増やして検討を重ねてきており、ケースコントロール研究については、十分なサンプル数に至っていると思われる。また、コホート研究についても十分数と思われる3000名弱の対象について解析を行ったが、ケースコントロール研究、コホート研究のいずれにおいても、時間外労働時間とうつ病発症との間に有意な関連はみられなかった。

今回の研究結果から職場で初発するうつ病のリスク要因として時間外就労時間は同定されなかった。ただし、発症後のうつ病患者にとって、就労時間の長さが症状の増悪因子である場合や、再燃・再発の因子である可能性を打ち消したわけではないことは、留意する必要がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・高橋正洋, 吉田契造, 尾崎紀夫: 【メンタルヘルス不調者と薬物療法】 抗うつ剤と副作用 SSRI の賦活症候群と中

断症候群を中心に. 産業ストレス研究, 14, 3:129-133, 2007

・尾崎紀夫: 現在の精神医学診断体系におけるうつ病の位置づけ 今一度、うつ病とは何かを考える. 産業精神保健, 15, 増刊:27-28, 2007

・尾崎紀夫: 社会復帰をゴールとしたうつ病治療 最新の治療ストラテジー 身体疾患に伴ううつ病 社会復帰を考慮した治療. 臨床精神薬理, 10, 8:1511-1517, 2007

・尾崎紀夫: うつ病の経過と対応. 日本医事新報, 4355:97-98, 2007

・Yoshimi A, Takahashi N, Saito S, Ito Y, Aleksic B, Usui H, Kawamura Y, Waki Y, Yoshikawa T, Kato T, Iwata N, Inada T, Noda Y, Ozaki N: Genetic analysis of the gene coding for DARPP-32 (PPP1R1B) in Japanese patients with schizophrenia or bipolar disorder. Schizophr Res in press

・Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Sato K, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: Influence of the tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran. Hum Psychopharmacol in press

・Tanaka M, Kobayashi D, Murakami Y, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Haraguchi K, Ieiri I, Kinukawa N, Hosoi M, Ohtani H, Sawada Y, Mine K: Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea. Int J Neuropsychopharmacol 1-7, in press

・Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Takeda M, Kunugi H, Koyama T: A possible association between missense polymorphism of the breakpoint

cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* in press

• Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T: Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry* in press

• Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Ozaki N, Iwata N: No association between prostate apoptosis response 4 gene (PAWR) in schizophrenia and mood disorders in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* in press

• Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Ozaki N, Iwata N, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Imamura A, Okazaki Y, Kato T: Up-regulation of ADM and SEPX1 in the lymphoblastoid cells of patients in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* in press

• Ji X, Takahashi N, Saito S, Ishihara R, Maeno N, Inada T, Ozaki N: Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population. *Neurosci Lett* in press

• Albalushi T, Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Watanabe Y, Someya T, Arinami T: Replication study and meta-analysis of the genetic association of GRM3 gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* in press

• Morita Y, Ujike H, Tanaka Y,

Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: The glycine transporter 1 gene (GLYT1) is associated with methamphetamine-use disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147 (1):54-8, 2008

• Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: The Dysbindin Gene (DTNBP1) Is Associated with Methamphetamine Psychosis. *Biol Psychiatry* 63 (2):191-196, 2008

• Ito Y, Yamada S, Takahashi N, Saito S, Yoshimi A, Inada T, Noda Y, Ozaki N: No association between the protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z Polypeptide 1 (PTPRZ1) gene and schizophrenia in the Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008

• Hashimoto T, Hashimoto K, Miyatake R, Matsuzawa D, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M: Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008

• Yoshida K, Higuchi H, Ozaki N: Successful treatment of severe antidepressant-induced nausea with a combination of milnacipran and olanzapine. *Pharmacopsychiatry* 40 (2):84-5, 2007

• Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N: The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor

- gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J Psychopharmacol* 21 (6):650-6, 2007
- Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T: Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis. *Neurosci Lett* 414 (3):209-12, 2007
  - Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H: Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multilocus interactions. *J Biosci Bioeng* 103 (4):303-10, 2007
  - Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T, Furukawa TA: The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. *Psychiatry Res* 153 (1):61-7, 2007
  - Saito S, Takahashi N, Ishihara R, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Iwata N, Yamada M, Yoshida K, Inada T, Ozaki N: Association Study between Vesicle-Associated Membrane Protein 2 Gene Polymorphisms and Fluvoxamine Response in Japanese Major Depressive Patients. *Neuropsychobiology* 54 (4):226-230, 2007
  - Ohnishi T, Yamada K, Ohba H, Iwayama Y, Toyota T, Hattori E, Inada T, Kunugi H, Tatsumi M, Ozaki N, Iwata N, Sakamoto K, Iijima Y, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nanko S, Osumi N, Detera-Wadleigh SD, Kato T, Yoshikawa T: A Promoter Haplotype of the Inositol Monophosphatase 2 Gene (IMPA2) at 18p11.2 Confers a Possible Risk for Bipolar Disorder by Enhancing Transcription. *Neuropsychopharmacology* 32 (8):1727-37, 2007
  - Nakayama H, Kitaichi K, Ito Y, Hashimoto K, Takagi K, Yokoi T, Ozaki N, Yamamoto T, Hasegawa T: The role of organic cation transporter-3 in methamphetamine disposition and its behavioral response in rats. *Brain Res* 1184 260-9, 2007
  - Miura H, Kitagami T, Ozaki N: Suppressing effect of paroxetine, a selective serotonin uptake inhibitor, on tetrahydrobiopterin levels and dopamine as well as serotonin turnover in the mesoprefrontal system of mice. *Synapse* 61 (9):698-706, 2007
  - Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M: Identification of Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the Human PICK1 Gene and Their Association With Methamphetamine Psychosis. *Am J Psychiatry* 164 (7):1105-14, 2007
  - Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Ishihara R, Aoyama N, Branko A, Miura H, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Iwata N, Inada T, Ozaki N: Association of SOX10 with schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet* 17 (4):227-231, 2007
  - Maeno N, Takahashi N, Saito S, Ji X, Branko A, Ishihara R, Yoshida K, Inada T, Iidaka T, Ozaki N: Association study between the transferrin gene and schizophrenia in the Japanese population. *Neuroreport* 18 (5):517-20,

2007

• Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Albalushi T, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: Failure to confirm the association between the FEZ1 gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett* 417 (3):326-329, 2007

• Kimura H, Tonoike T, Muroya T, Yoshida K, Ozaki N: Age of onset has limited association with body mass index at time of presentation for anorexia nervosa: Comparison of peak-onset and late-onset anorexia nervosa groups. *Psychiatry Clin Neurosci* 61 (6):646-50, 2007

• Ito M, Yoshida K, Kimura H, Ozaki N, Kurita K: Successful Treatment of Trigeminal Neuralgia With Milnacipran. *Clin Neuropharmacol* 30 (3):183-185, 2007

• Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: PICK1 is not a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population: Association study in a large case-control population. *Neurosci Res* 58 (2):145-148, 2007

• Ishiguro H, Horiuchi Y, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: RGS4 is not a susceptibility gene for schizophrenia in Japanese: association study in a large case-control population. *Schizophr Res* 89 (1-3):161-4, 2007

• Ikeda M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Suzuki T, Kitajima T, Kinoshita Y, Inada T, Iwata N: No association between the glutamate decarboxylase 67 gene (GAD1) and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res* 91 (1-3):22-6, 2007

• Ikeda M, Ozaki N, Suzuki T, Kitajima

T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kishi T, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Iwata N: Possible association of beta-arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia. *Genes Brain Behav* 6 (1):107-12, 2007

• Horiuchi Y, Ishiguro H, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T: Support for association of the PPP3CC gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12 (10):891-893, 2007

• Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12 (11):1026-1032, 2007

• Deng X, Shibata H, Takeuchi N, Rachi S, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes SLC1A1, SLC1A3, and SLC1A6 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144 (3):271-8, 2007

• Aleksic B, Ishihara R, Takahashi N, Maeno N, Ji X, Saito S, Inada T, Ozaki N: Gap junction coding genes and schizophrenia: a genetic association study. *J Hum Genet* 52 (6):498-501, 2007

## 2. 学会発表

• 尾崎紀夫: うつ病の病態: 「心か脳か?」から「心も脳も」への発想へ. 医学会総会 2007:セッション名-新しい「うつ」の理解と対応, 2007、大阪

・尾崎紀夫：心理社会的ストレスに対する反応性の個人差：ゲノム科学からのアプローチ. 日本衛生学会総会 シンポジウム4：「ストレスの関連遺伝子、脳内プロセス、社会環境：衛生学からの統合的理解」, 2007、大阪  
・塚田月美, 飯田和子, 早川徳香, 尾崎

紀夫：就労時間とうつ病の可能性との関連に関する質問紙による検討. 産業精神保健学会, 2007、名古屋

H. 知的財産権の出願。登録状況なし。

平成 17-19 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

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・中央労働災害防止  
協会リサーチ・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。

24 名の成人ボランティア (25.4 (20-49) 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  $H_2^{15}O$ -PET 装置により測定した。得られた脳画像を SPM2 を用いて 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。

High Strain 群は、Low Strain 群に比べて、大腸伸展刺激誘発の前部帯状回吻側部 (BA32) における活性増加を示した ( $p < 0.001$ , uncorrected)。労働ストレス要因のうち自由裁量度の低さがこの前部帯状回吻側部の活性増加を最も強く予測した。さらに、大腸伸展刺激誘発の血漿 adrenaline 上昇が、High strain 群において Low strain 群に比べて有意に大きいことが示された。また、リラクゼーション介入後の脳賦活画像において high strain 群は low strain 群に比べて後部帯状回および延髄吻側領域における活性低下を示した ( $p < 0.001$ , uncorrected)。

本研究により、労働負荷による慢性ストレス状態の脳内ストレス処理過程における機能異常とその脳部位が特定された。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、脳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関する 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關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～平成18年度において、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について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吻側部(特にperigenual領域)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、(i)大腸伸展刺激の強度の影響、(ii)交感神経系および内分泌系との機能的連関、(iii)リラクゼーション介入による回復過程と労働ストレスとの関連について検討を加え、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例が健康者であり、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) リラクゼーション介入

消化管刺激セッションの終了後、ハーバード催眠感受性スケール (Shor & orne, 1962) を用いてリラクゼーション反応を誘導し(10分間)、誘導直後の脳画像を測定した。

#### (c) 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。

#### (d) 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。

#### (e) 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。

#### (f) 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。

#### (g) 分析

得られた脳画像は SPM2 により分析した。分析 1: 労働ストレスの多寡が内臓刺激誘発の脳内処理過程に及ぼす影響を検証するため、job strain 得点を 4 分位法を用いて分類し、group comparison analysis を行った。分析 2: 労働ストレスの下位要素と脳内処理過程との関連を明らかにするため、JCQ の各下位因子得点を回帰係数とした regression analysis を行った。

### C. 結果

JCQ の3つの下位尺度、要求度、自由裁量度、社会的支援の得点を算出し、要求度の得点を自由裁量度の得点で除した値を job strain とした (Kawakami et al., 1995)。この job strain 得点を 4 分位法により分類した結果、High strain 群 6 名、Mid-high strain 群 6 名、Mid-low strain 群 6 名、Low strain 群 6 名となった。

#### 労働ストレスの多寡が内臓刺激誘発の脳内ストレス処理過程に及ぼす影響:

High strain 群が low strain 群に比べて内臓刺激誘発の脳賦活が大きかった脳部位を表 1 にまとめた。強度の強い内臓刺激と同様、弱い大腸伸展刺激(20mmHg)誘発の吻側前部帯状回の活性が有意に高かった( $p < 0.001$ , uncorrected; 図 1)。さらに、弱い内臓刺激誘発の脳賦活に対する労働ストレスの特異的な影響として、眼窩前頭皮質と扁桃体における活性亢進が認められた。一方、低労働ストレス群が、高労働ストレス群に比べて内臓刺激誘発の脳賦活が大きかった脳部位として、刺激強度に関わらず前楔状部(precuneus)が頑健に認められた ( $p < 0.001$ , uncorrected; 表 1)。

#### 労働ストレスの多寡が内臓刺激誘発の交感神経系および内分泌系反応性に及ぼす影響:

内臓刺激直後の血漿 noradrenaline ならびに血漿 adrenaline 濃度について分散分析を用いて job strain の群間比較を行ったところ、40mmHg 大腸伸展刺激誘発の血漿 adrenaline 濃度の上昇が、low strain 群に比べて high strain 群の方で優位に大きいことが示された [ $F(3,60)=11.33$ ,  $p<0.01$ ; 図 2]。また、血漿 ACTH、血清 cortisol 濃度については、high strain 群と low strain 群との間に有意な差は認められなかった。

#### 労働ストレスの各下位要因が内臓刺激誘発の脳内処理過程に及ぼす影響：

内臓刺激誘発の脳賦活と各作業関連要因との回帰分析の結果、(a) 自由裁量度の低さが前帯状回吻側部における活性と有意な相関を示した ( $p<0.001$ , uncorrected; 図 3)。(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; 図 4)。

#### 労働ストレスの各下位要因が内臓刺激誘発の脳内処理過程に及ぼす影響：

さらに、急性ストレス反応の回復過程における労働ストレスの影響を検証するため、リラクゼーション介入後の脳賦活画像について job strain の群間比較を行った。その結果、low strain 群が high strain 群に比べて後部帯状回および延髄吻側領域において有意に大きな活性を示した ( $p<0.001$ , uncorrected; 図 5)。一方、high strain 群が low strain 群に比べて有意に大きな活性を示した領域はなかった。さらに、リラクゼーション介入後の血漿 noradrenaline 濃度が、low strain 群に比べて high strain 群の方で有意に高い水準を持続していることが示された ( $p<0.01$ ; 図 6)。

#### 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関連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、労働ストレスが高い群において、前帯状回吻側部(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。前帯状回は痛み調整やストレス反応調整において特に重要な神経基盤であることが示されつつある。このうち吻側領域は、眼窩前頭皮質、視床下部および扁桃核から直接の繊維入力を受けており、情動とそれに伴う身体内臓反応を駆動する神経基盤と考えられている。さらに、労働ストレスの脳内処理過程への影響は、末梢の交感神経反応性の差異を生じることを見出した。上述の前帯状回吻側領域は、先行研究において認知ストレス刺激誘発の昇圧反応の個体差と強い関連を示すことが報告されている。これらより、日常生活における労働負荷の個体差が情動の

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。

労働負荷等の慢性ストレス要因は、急性ストレス反応の回復過程にも影響を及ぼすことが示されている。本研究において、労働ストレスの高い群において後部帯状回および延髄吻側領域における活性低下 (deactivation) を見出した。後部帯状回は、記憶機能に重要な役割を果たすことが先行研究において示され、海馬との機能連関が示されている領域である。また、延髄吻側領域は、内臓痛の脳内処理過程における下行性痛み抑制経路の神経基盤であることが示されている。これらより、労働負荷の高さが、内臓知覚の脳内処理におけるストレス回復過程に関連する脳部位の機能低下に影響を及ぼすことが示唆された。

今回抽出された中枢ストレス反応のうつ病・うつ状態との相違点にも興味を持たれる。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は、脳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、労働負荷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) job strain の高さが内臓刺激誘発の前帯状回吻側部の活性亢進を予測すること、(2) この前帯状回吻側領域の活性は、特に仕事の自由裁量度の低さと強い関連を示すこと、(3) この前帯状回吻側領域の活性は、特に交感神経系活性の反応性と機能的連関を示すこと、(4) job strain の高さは急性ストレス反応の回復過程における後部帯状回の活性低下を予測すること等が明らかとなった。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ない。

#### G. 研究発表

平成 17 年度分

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

平成 18 年度分

1. 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.
2. Kanazawa M, Fukudo S. Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. *Int J Behav Med* 13: 214-20, 2006.
3. Watanabe S, Fukudo S. Abnormal relationship between dissociation and hypnotic susceptibility in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 41: 757-758, 2006.
4. Shinozaki M, Kanazawa M, Sagami Y, Endo Y, Hongo M, Drossman DA,