

令和元年度日本フルハップ研究助成報告書

中小企業従業員の労働災害の発生ならびに筋骨格系障害・メンタル ヘルス不調の発症予防に向けたコホート研究

中田 光紀

国際医療福祉大学 大学院医学系研究科

共同研究者：永田 智久（産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健経営学）
栗岡 住子（桃山学院教育大学 教育学部 教育学科）
井澤 修平（独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所）
井上由貴子（国際医療福祉大学 大学院医学系研究科）
頓所つく実（国際医療福祉大学 大学院医学系研究科）
川崎 幹子（国際医療福祉大学 大学院医学系研究科）
添石 喬裕（国際医療福祉大学 大学院医学系研究科）
山川 誠司（国際医療福祉大学 大学院医学系研究科）

研究の背景

厚生労働省の患者調査によると、我が国のうつ病の患者数は平成 20 年の 104 万人をピークに減少傾向を示したが（平成 23 年は約 96 万人）、平成 26 年の患者調査では再び 100 万人を突破し 112 万人まで増加し、これまでの記録を更新した。患者数が多いのは働き盛りの 30 歳代から 50 歳代であり、この年齢層は業務起因のうつ病が多いことが知られている。特に仕事のストレスや長時間労働による影響が強いことが疑われている。

一方、厚生労働省の労働災害統計によると、我が国の労災発生件数は年々減少傾向にあるとされている。しかし、企業規模別の調査結果を見ると、規模が小さい企業ほど労災発生率が高く、特に製造業などの業種では、労災はむしろ増加傾向にある。労災の発生には危険を伴う作業の多さや劣悪な職場環境での労働に加え、仕事のストレス、過重労働、長時間労働などの職業上のリスク要因が関連することが、我々の研究を含むこれまでの多数の研究から判明している。加えて、腰痛・首痛・肩痛などの筋骨格系障害やうつ症状・睡眠問題等メンタル不調などの疾患も労災発生力の強いリスク因子であることが報告されている。しかし、職業・生活上の要因と身体・精神的疾患の労災発生リスクへの相乗効果に関する調査研究はほとんど行われてこなかった。加えて、身体活動量などの客観的デバイスを用いて、どのような作業態様や働き方が危険因子となるかを明らかにする研究や仕事のストレスを客観的に測定するバイオマーカー（例えば、内分泌系や免疫系）を用いた研究は希少である。さらに、これまでの多くの研究は横断調査に基づくため時系列を考慮できず、因果関係については不明確にならざるを得なかった。従って、エビデンスに基づいた労災対策を提示するには、前向き研究を展開する必要がある。

そこで本年度は中規模事業場を対象に、仕事のストレスやメンタルヘルス（特にうつ症状と自殺傾向）ならびに内分泌・免疫系にどのように関連するかを明らかにするために、都内の食品製造業の企業において、職業要因とメンタルヘルスに関する詳細な調査を行うことを目的とした。この事業場（食品系の中規模事業場）においては健康診断時に生化学の項目を測定し廃棄するが、本研究では同意を得た上で、測定後に余った血清を用いてサイトカインなどの炎症マーカーを複数測定し、うつ症状と自殺傾向との関連を検討した。

研究テーマ：うつ症状・自殺傾向と炎症マーカーの関連—食品系企業における検討—

研究目的

長時間労働や過度の仕事のストレスはメンタルヘルス不調の発症と関連することが多くの研究で明らかにされている。このような現状から、平成 27 年 12 月 1 日より従業員数 50 人以上の事業所においては毎年 1 回、定期的に従業員に対してストレスチェックを行うこととなった¹⁾。しかし、ストレスチェックは単独で実施されることが多く、客観的データを含む健康診断の結果やストレスチェック項目以外のメンタルヘルス測定項目とは必ずしもリンクしていないため、メンタルヘルス不調を予測する上では限界がある。特に、抑うつなどは希死念慮や自死行動などに発展する可能性があるため妥当性や信頼性が確立された調査項目を用いることが必須であると考えられる。また、抑うつばかりでなく自殺傾向についても併せて測定することも必要である。

中小規模事業所を対象とした仕事のストレスとバイオマーカー、特に免疫指標との関連に関するわが国における研究では、主に細胞性免疫への影響を検討した一連の研究²⁻⁴⁾ならびに近年は炎症マーカーへの影響に関する研究⁵⁾が報告されている。これらの研究については、諸外国の研究を含むシステマティックレビューによりまとめられており^{6,7)}、最新のレビュー⁸⁾でも報告されている。

一方、慢性の職業性ストレスにより増加した抑うつや希死念慮を客観的に見出すマーカーについては様々な研究が進められているが⁹⁾、信頼性が高いマーカーはまだ見つからない。特に健康診断などで使用できる簡便なマーカーは未開発である。しかしながら、疫学領域では抑うつや自殺関連行動と関連する多様な炎症マーカー（C 反応蛋白(CRP)やインターロイキン (IL) -6) の成果が報告されており^{10,11)}、抑うつが発症する前や自殺関連行動を起こす前にこれらのマーカーが増加することが示されている。ただし、これらの研究報告は主に炎症マーカーの分布が広く、平均が高値を示す欧米での成果であり、日本人のように肥満が少なく、炎症マーカーが低値を示す人種では十分に研究が進んでいない。

そこで本研究では抑うつと自殺傾向と複数の炎症マーカーとの関連を明らかにすることを目的とした。本研究では、都内の食品系事業所の従業員約 190 名を対象に抑うつ症状ならびに自殺傾向に関する確立された調査票を用いて横断的に検討する。

対象と方法

対象

本調査は東京都内の食品販売会社に勤務する全社員（すべて日勤）に対して事前に呼びかけを行い（社員数約 600 名）、その内調査に参加を同意した社員 186 名（男性 108 名、女性 78 名）を対象とした。調査は 2019 年 5 月の定期健康診断において、基本属性、生活状況、職業性ストレス、抑うつならびに自殺傾向に関する記名式の質問紙調査を行うと同時に、定期健康診断結果のデータをリンクさせた。調査の実施や手続きについては、事前に対象企業の健康推進センターの責任者と複数回の協議を行った。データは個人情報（氏名、社員番号等）をすべて除外した上で解析した。

方法

調査票

調査票には基本属性、生活習慣、職業要因が含まれるものを共同研究者と共に開発した。基本属性として年齢と性別、生活状況として、喫煙の有無、喫煙状況、飲酒習慣、運動習慣、睡眠時間、職業要因として職業性ストレス、残業時間、メンタルヘルスの状況としてうつ症状や自殺傾向などについて詳細な項目が含まれている。また、うつ・不安障害・身体症状のスクリーニングツールとしてうつ病自己評価尺度（The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CES-D）¹²⁾の日本語版¹³⁾ならびに Kessler-6（K6）¹⁴⁾の日本語版¹⁵⁾の 2 尺度を用いた。また、自殺傾向のスクリーニングツールとしてハミルトン抑うつ評価尺度（Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D))¹⁶⁾の日本語版¹⁷⁾の内の自殺傾向の 5 項目を用いて評価した。

CES-D は過去 1 週間における精神状態について 20 項目を用いて測定した。20 項目の中には「普段は何でもないことが煩わしい」「物事に集中できない」「ゆううつだ」などのネガティブの項目が 16 個、「これから先のことについて積極的に考えることができる」「毎日が楽しい」などポジティブな項目が 4 つ含まれ、これらの質問に対して「まれに、あるいはなかった（1 日未満）（0 点）」「いくらか（1～2 日）（1 点）」「たまに、あるいはある程度の時間（3～4 日）（2 点）」「ほとんど、あるいは全ての時間（5～7 日）（3 点）」の 4 件法で答える。ポジティブ項目は反転させ、残りの項目と合計する。合計点が 16 点以上を「抑うつあり」として分類しているが、本研究では連続変数として扱った。なお、CES-D 尺度の

信頼性係数は $\alpha=0.895$ であった。

K6 尺度は過去 30 日間の精神状態について以下の 6 項目を用いて測定した。すなわち、「神経過敏に感じましたか」「絶望的だと感じましたか」「そわそわ、落ち着かなく感じましたか」「気分が沈みこんで、何が起こっても気が晴れないように感じましたか」「何をすることも骨折りだと感じましたか」「自分は価値のない人間だと感じましたか」に対して、「全くない (0 点)」「少しだけ (1 点)」「ときどき (2 点)」「たいてい (3 点)」「いつも (4 点)」の 5 件法で答えるものであり、合計点が 5 点以上を「心理的ストレス反応相当」、10 点以上を「気分・不安障害相当」として分類していることから、本研究でもその基準を使用した。なお、K6 尺度の信頼性係数は $\alpha=0.904$ であった。

自殺傾向の尺度として、Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)の自殺傾向 5 項目を用いた。「この 1 週間、生きる価値がないと思ったことがありましたか。死んでしまったほうがまだとか、死ねたらとか、考えたりしましたか。自分を傷つけたり、自殺することを思いつきましたか」に対して「そのような考えはなかった」「生きる価値がないと感じた」「死ねたらという願望、または自己の死の可能性を考えた」「自殺について考えたり、自殺をほのめかす行動をとったりした」「自殺を企図した」に対して「はい (2 点)」「いいえ (1 点)」の回答枝を設けた。「そのような考えはなかった」のみ反転項目として扱い、残りの項目と合計した。なお、自殺傾向尺度の信頼性係数は $\alpha=0.742$ であった。

上記以外の調査項目について、以下に簡潔に説明を加える。身長と体重は健康診断の実測値から抽出し、体格指数 (Body Mass Index: BMI) を算出した。喫煙に関しては、喫煙の有無 (現在喫煙、過去喫煙、非喫煙) を尋ね、同時に喫煙者については喫煙本数と喫煙年数を調査した。飲酒習慣は 1 日の飲酒量 (合換算) と 1 週間当たりの飲酒頻度から 1 週間当たりの飲酒量を計算した。運動習慣は 1 回 30 分以上の軽い運動 (週 2 日以上、1 年以上) の有無について尋ねた。睡眠時間は平日と休日の睡眠時間を尋ね、平日の睡眠時間 $\times 5$ 日と休日の睡眠時間 $\times 2$ の合計値を 7 で割った値を 1 日当たりの平均睡眠時間とした。

職業要因としては「月当たりの残業時間数」を自由回答で記述する項目を設けた。また、職業性ストレスは職業性ストレス簡易調査票を用いて、量的労働負荷、質的労働負荷、仕事のコントロールについて尋ねた。これらの測定項目それぞれの尺度の信頼性係数は量的労働負荷 (3 項目: $\alpha=0.862$)、質的労働負荷 (3 項目: $\alpha=0.639$)、仕事のコントロール (3 項目: $\alpha=0.681$) であった。なお、仕事のストレインは量的労働負荷を仕事のコントロール

で除した値とした。

炎症マーカーの測定

炎症マーカーの測定のために、参加者から生化学用採血管に静脈血 6 ml を採取した。全ての血液試料は採血後 30 分冷蔵 (5°C) 放置後に遠心分離機 (3,000 回転/分×15 分) にかけて、固形成分と液状成分を分離した。その後、血清を分離し-20°Cで凍結保存し、測定機関である九州プロサーチ有限責任事業組合に輸送した。サイトカインの測定に関しては、全血から上清を遠心分離後、血清試料を分析まで Pyrogen を含まないプラスチックチューブ中に-80°C以下で保存した。血清サイトカイン (interferon (IFN)- γ , IL-5, IL-6, IL-8, IL-12/IL-23p40, IL-15, IL-18, IL-27, serum amyloid A (SAA), intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1, tumor necrosis factor (TNF)- α) は、高感度マルチ免疫アッセイ (電気化学発光法) にて MESO™ QuickPlex SQ 120 (Meso Scale Discovery 社) を用いて測定した。また、併せて高感度 CRP (hs-CRP) も測定した。

なお、全ての炎症マーカー値は正規分布が認められなかった。対数変換では正規化が確認できなかったため、平方根変換や順位標準化 (Blom's normal score 変換) により正規化を行った。

統計解析

本研究の対象者において炎症マーカーを含む、多様な変数に性差が認められたため解析は男女別に行った。うつ症状・自殺傾向と炎症マーカーの関連はまず、単相関 (ピアソンの積率相関係数) を計算し、続いて基本属性、生活習慣、仕事のストレス、労働時間等の潜在的交絡因子を調整した重回帰分析により解析を行った (強制投入法)。統計解析には SPSS.Ver.25.0 を使用し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

倫理的配慮

本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

結果

1. 対象者の基本属性、生活習慣と BMI

対象者の基本属性、生活習慣と BMI の関連を表 1 に示す。最終解析対象者は 186 名であった（男性 108 名と女性 78 名）。対象者の平均年齢は 45 歳（標準偏差 10.5）であった。また、41 歳以上の参加者が全体の 6 割以上を占めた。68.1%が既婚者であり、74.7%が大卒・大学院卒であった。

喫煙者は全体の 9.7%程度で 1 日平均喫煙本数 4 本強であった。また、約 4 分の 3 が非喫煙者であった。非飲酒者は全体の 26.9%であった。睡眠時間が 6 時間未満の者は 36%、平均睡眠時間は 6.2 時間（標準偏差 1.0）であった。運動習慣がある者は全体の 23.1%であった。BMI の平均値は 23.3 で肥満者（BMI 値 25 以上）は 28.5%であった。

表1. 対象者の基本属性、生活習慣とBMI (n=186)

| 属性 | 人数 (%) | 平均(標準偏差) |
|------------------------------------|-------------|-------------|
| 全体数 | 186 (100.0) | |
| 性別: | | |
| 男性 | 108(58.1) | |
| 女性 | 78(41.9) | |
| 年齢: | | |
| | | 44.6 (10.5) |
| 23-30 | 15 (8.1) | |
| 31-40 | 53 (28.5) | |
| 41-50 | 58 (31.2) | |
| 51-67 | 60 (32.3) | |
| 婚姻状況: | | |
| 既婚 | 126 (68.1) | |
| 未婚 | 47 (25.4) | |
| 離婚 | 12 (6.5) | |
| 教育歴: | | |
| 高校 | 15 (8.1) | |
| 専門学校 | 10 (5.4) | |
| 短大 | 22 (11.8) | |
| 大学 | 112 (60.2) | |
| 大学院 | 27 (14.5) | |
| 喫煙状況: 1日喫煙本数 | | |
| | | 4.1 (7.8) |
| 非喫煙 | 138 (74.2) | |
| 過去喫煙者 | 30 (16.1) | |
| 現在喫煙者 | 18 (9.7) | |
| 飲酒習慣: 1週間当たりの飲酒量(alcohol/g) | | |
| | | 92.1 (99.1) |
| 非飲酒 | 50 (26.9) | |
| 軽度飲酒者(週1~3合) | 66 (35.5) | |
| 中等度飲酒者(週4~5合) | 35 (18.8) | |
| 重度飲酒者(週6合以上) | 35 (18.8) | |
| 睡眠時間: | | |
| | | 6.2 (1.0) |
| 6時間未満 | 67 (36.0) | |
| 6時間以上8時間未満 | 117 (62.9) | |
| 8時間以上 | 2 (1.1) | |
| 運動習慣: | | |
| あり | 43(23.1) | |
| なし | 143(76.9) | |
| BMI | | |
| | | 23.3 (3.9) |
| 18.5未満 | 15 (8.1) | |
| 18.5以上25.0未満 | 118 (63.4) | |
| 25.0以上 | 53 (28.5) | |

2. 男女別における抑うつならびに自殺傾向得点

CES-D 得点の平均値は男性が 10.7、女性が 14.3 であった。同じく、K6 得点は男性で 3.8、女性で 5.4 であった。CES-D ならびに K6 得点は男性よりも女性の方が有意に高かった。自殺傾向の得点は男性で 3.1、女性で 3.0 であった。自殺傾向得点には統計的有意差は認められなかった。

表2. 男女別の抑うつと自殺傾向の得点

| | 男性 | | 女性 | | p値* |
|-------------|------|------|------|------|-------|
| | 平均 | 標準偏差 | 平均 | 標準偏差 | |
| 抑うつ | | | | | |
| CES-D得点 | 10.7 | 8.7 | 14.3 | 9.4 | 0.007 |
| K6得点 | 3.8 | 4.4 | 5.4 | 4.8 | 0.046 |
| 自殺傾向 | | | | | |
| HAM-D | 3.1 | 1.0 | 3.0 | 0.7 | 0.722 |

*対応のないt検定

変数は正規化後にて比較

3. 男女別の炎症マーカーの比較

男女別の各炎症マーカーの値を表3に示す。男性は女性より IL-15、IL-18、TNF- α 、VCAM-1 の値が有意に高値を示した。同じく、IL-8 は男性において女性よりも $p<0.10$ で高値であった。

表3. 男女別の炎症マーカーの測定値

| 炎症マーカーの種類: | 男性 | | 女性 | | p値* |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 平均 | 標準偏差 | 平均 | 標準偏差 | |
| IFN- γ | 4.42 | 7.12 | 5.01 | 7.61 | 0.684 |
| IL-5 | 1.29 | 2.44 | 0.94 | 2.04 | 0.762 |
| IL-6 | 0.72 | 0.59 | 0.60 | 0.33 | 0.13 |
| IL-8 | 32.7 | 29.0 | 26.3 | 19.9 | 0.074 |
| IL-12/IL-23p40 | 87.6 | 77.6 | 95.0 | 31.3 | 0.427 |
| IL-15 | 2.78 | 0.49 | 2.64 | 0.41 | 0.067 |
| IL-18 | 213.2 | 79.9 | 148.8 | 53.0 | <0.001 |
| IL-27 | 1268.5 | 434.3 | 1693.3 | 3926.7 | 0.266 |
| Tumor necrosis factor (TNF)- α | 1.88 | 0.44 | 1.66 | 0.41 | <0.001 |
| Serum amyloid A (SAA) | 1605.6 | 3340.7 | 1064.2 | 1195.5 | 0.123 |
| Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 | 401.6 | 90.0 | 383.6 | 93.7 | 0.186 |
| Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 | 498.3 | 110.9 | 466.8 | 86.0 | 0.038 |
| hs-CRP | 2.93 | 2.95 | 2.88 | 3.02 | 0.921 |

*対応のないt検定

炎症マーカーの値は正規化後にて比較

4. 男女別の抑うつならびに自殺傾向得点と炎症マーカーの関連（単相関）

男性における CES-D 得点、K6 得点ならびに自殺傾向得点と炎症マーカーの関連を表 4 に示す。抑うつ得点の上昇は IL-6 ならびに TNF- α と有意な正の相関を示した。また、自殺傾向得点は ICAM-1 と有意な正の相関、IL-5 ならびに IL-18 と正の相関 (p<.10) を示した。K6 得点はいずれ炎症マーカーとも関連がなかった。

表4. 男性における抑うつ・自殺傾向得点と炎症マーカーの関連

| 炎症マーカーの種類: | CES-D得点 | | K6得点 | | 自殺傾向得点 | |
|--|--------------|--------------|--------|-------|-------------|--------------|
| | r* | p値 | r* | p値 | r* | p値 |
| IFN- γ | -0.006 | 0.951 | -0.111 | 0.258 | -0.076 | 0.437 |
| IL-5 | -0.057 | 0.562 | -0.084 | 0.389 | .162 | 0.097 |
| IL-6 | 0.280 | 0.004 | .103 | 0.294 | -.032 | 0.741 |
| IL-8 | 0.003 | 0.972 | -.118 | 0.230 | -.076 | 0.439 |
| IL-12/IL-23p40 | 0.125 | 0.201 | .088 | 0.367 | -.068 | 0.489 |
| IL-15 | -.0120 | 0.906 | .054 | 0.580 | .069 | 0.481 |
| IL-18 | 0.135 | 0.169 | .039 | 0.691 | .183 | 0.060 |
| IL-27 | -0.039 | 0.690 | -.141 | 0.151 | -.136 | 0.166 |
| Tumor necrosis factor (TNF)- α | 0.259 | 0.007 | .133 | 0.173 | .067 | 0.496 |
| Serum amyloid A (SAA) | .148 | 0.129 | .004 | 0.965 | .140 | 0.152 |
| Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 | .119 | 0.225 | .072 | 0.461 | .206 | 0.034 |
| Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 | .050 | 0.609 | -.043 | 0.664 | .149 | 0.127 |
| hs-CRP | .040 | 0.685 | .143 | 0.145 | .128 | 0.189 |

*ピアソンの積率相関係数

女性における CES-D 得点、K6 得点ならびに自殺傾向得点と炎症マーカーの関連を表 5 に示す。抑うつ得点の上昇は ICAM-1 ならびに VCAM-1 と有意な負の相関、K6 得点は ICAM-1 と有意な負の相関を示した。また CES-D 得点は TNF- α と負の関連 ($p<.10$) を示した。自殺傾向得点はいずれ炎症マーカーとも関連がなかった。

表5. 女性における抑うつ・自殺傾向得点と炎症マーカーの関連

| 炎症マーカーの種類: | CES-D得点 | | K6得点 | | 自殺傾向得点 | |
|--|---------------|-------------|---------------|-------------|--------|-------|
| | r^* | p 値 | r^* | p 値 | r^* | p 値 |
| IFN- γ | -0.182 | .115 | -0.053 | .652 | 0.123 | .294 |
| IL-5 | -0.161 | .164 | -0.154 | .187 | 0.056 | .630 |
| IL-6 | -0.052 | .653 | -0.081 | .488 | -0.007 | .954 |
| IL-8 | 0.061 | .599 | 0.027 | .819 | 0.087 | .459 |
| IL-12/IL-23p40 | -0.134 | .247 | 0.051 | .664 | 0.030 | .797 |
| IL-15 | -0.117 | .316 | -0.046 | .697 | -0.010 | .934 |
| IL-18 | -0.121 | .297 | -0.032 | .783 | -0.092 | .432 |
| IL-27 | -0.110 | .344 | 0.036 | .759 | 0.177 | .129 |
| Tumor necrosis factor (TNF)- α | -0.222 | .054 | -0.117 | .318 | 0.159 | .172 |
| Serum amyloid A (SAA) | 0.108 | .351 | 0.178 | .127 | -0.138 | .239 |
| Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 | -0.247 | .031 | -0.228 | .049 | -0.119 | .308 |
| Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 | -0.230 | .046 | -0.095 | .416 | 0.006 | .962 |
| hs-CRP | 0.136 | .240 | 0.189 | .105 | 0.061 | .605 |

*ピアソンの積率相関係数

5. 男女別の抑うつならびに自殺傾向得点と炎症マーカーの関連 (重回帰分析)

男性における CES-D 得点、K6 得点ならびに自殺傾向得点と炎症マーカーの関連を表 6 に示す (重回帰分析)。調整因子は年齢、学歴、婚姻状況、喫煙本数、1 日アルコール量、睡眠時間、BMI、仕事のストレインならびに労働時間であった。

CES-D は IL-6 と有意な正の相関、TNF- α と正の関連 ($p<.10$) を示した。K6 得点は IFN- γ と負の関連を示した。また、自殺傾向得点は IL-6 と負の関連があった ($p<.10$)。

表6. 男性における抑うつ・自殺傾向得点と炎症マーカーの関連(重回帰分析*)

| 炎症マーカーの種類: | CES-D得点 | | K6得点 | | 自殺傾向得点 | |
|--|--------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| | β^* | p 値 | β^* | p 値 | β^* | p 値 |
| IFN- γ | -0.073 | 0.532 | -0.146 | 0.080 | -0.095 | 0.376 |
| IL-5 | 0.125 | 0.361 | 0.130 | 0.379 | 0.178 | 0.104 |
| IL-6 | 0.215 | 0.047 | 0.024 | 0.817 | -0.180 | 0.073 |
| IL-8 | 0.046 | 0.698 | 0.138 | 0.442 | -0.032 | 0.765 |
| IL-12/IL-23p40 | 0.008 | 0.944 | 0.038 | 0.719 | -0.121 | 0.241 |
| IL-15 | -0.104 | 0.298 | 0.067 | 0.483 | -0.110 | 0.233 |
| IL-18 | 0.087 | 0.108 | 0.093 | 0.664 | 0.048 | 0.604 |
| IL-27 | -0.044 | 0.713 | -0.170 | 0.130 | -0.136 | 0.212 |
| Tumor necrosis factor (TNF)- α | 0.204 | 0.054 | 0.089 | 0.389 | -0.037 | 0.710 |
| Serum amyloid A (SAA) | 0.119 | 0.139 | 0.005 | 0.962 | 0.098 | 0.346 |
| Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 | 0.090 | 0.401 | 0.062 | 0.547 | 0.106 | 0.284 |
| Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 | 0.108 | 0.584 | -0.043 | 0.688 | 0.090 | 0.380 |
| hs-CRP | 0.116 | 0.806 | 0.120 | 0.276 | 0.127 | 0.283 |

*年齢、学歴、婚姻状況、喫煙本数、1日アルコール量、睡眠時間、BMI、仕事のストレイン、労働時間を調整

女性における CES-D 得点、K6 得点ならびに自殺傾向得点と炎症マーカーの関連を表 7 に示す (重回帰分析)。調整因子は年齢、学歴、婚姻状況、喫煙本数、1 日アルコール量、睡眠時間、BMI、仕事のストレインならびに労働時間であった。

CES-D 得点、K6 得点ならびに自殺傾向得点と炎症マーカーの関連において有意なものはなかったが、CES-D と IL-15 との間に負の相関 (有意傾向)、K6 と SAA の間に正の相関 (有意傾向) が認められた。

表7. 女性における抑うつ・自殺傾向得点と炎症マーカーの関連(重回帰分析*)

| 炎症マーカーの種類: | CES-D得点 | | K6得点 | | 自殺傾向得点 | |
|--|---------------|--------------|--------------|--------------|-----------|-------|
| | β^* | p 値 | β^* | p 値 | β^* | p 値 |
| IFN- γ | -0.178 | 0.177 | -0.072 | 0.566 | 0.186 | 0.138 |
| IL-5 | -0.198 | 0.135 | -0.157 | 0.211 | 0.133 | 0.272 |
| IL-6 | 0.107 | 0.404 | 0.043 | 0.719 | 0.054 | 0.649 |
| IL-8 | 0.052 | 0.704 | 0.045 | 0.731 | 0.093 | 0.467 |
| IL-12/IL-23p40 | -0.162 | 0.231 | 0.061 | 0.636 | 0.070 | 0.570 |
| IL-15 | -0.227 | 0.089 | -0.128 | 0.314 | 0.169 | 0.718 |
| IL-18 | 0.124 | 0.793 | 0.040 | 0.750 | -0.059 | 0.627 |
| IL-27 | -0.056 | 0.677 | 0.055 | 0.663 | 0.098 | 0.428 |
| Tumor necrosis factor (TNF)- α | -0.071 | 0.574 | 0.023 | 0.845 | 0.122 | 0.340 |
| Serum amyloid A (SAA) | 0.192 | 0.149 | 0.239 | 0.053 | -0.053 | 0.661 |
| Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 | -0.163 | 0.190 | -0.106 | 0.367 | -0.109 | 0.335 |
| Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 | 0.180 | 0.139 | -0.007 | 0.949 | -0.110 | 0.326 |
| hs-CRP | 0.154 | 0.225 | 0.126 | 0.282 | 0.002 | 0.986 |

*年齢、学歴、婚姻状況、喫煙本数、1日アルコール量、睡眠時間、BMI、仕事のストレイン、労働時間を調整

考察

本研究では、中規模事業場の従業員を対象に、抑うつならびに自殺傾向の得点と多数の炎症マーカーの関連を横断的に解析し、炎症マーカーの増加が抑うつや自殺傾向の予測因子になり得るかを検討した。解析は2つの抑うつ尺度に加え、HAM-Dの自殺傾向尺度と13の炎症マーカーの関連を単相関ならびに重回帰分析によって分析した。その結果、多変量解析において、男性ではCES-D得点とIL-6のみ有意な正の関連が認められた。一方、女性では抑うつならびに自殺傾向の得点と炎症マーカーの間に有意な関連が認められなかった。単相関の解析では、男性では抑うつの増加による他の炎症マーカーの増加が観察されたが、女性ではむしろその逆であった。比較的健康的な男女では、抑うつによる炎症マーカーへの影響は異なるかもしれない。

本研究では抑うつや自殺傾向と炎症マーカーの間で強固な関連は認められなかった。これまでの多くの報告と結果が異なるのにはいくつかの可能性が考えられる。まず、対象人数が少なく性別で分けて解析を行ったことにより、検出力不足が考えられる。しかし、有意傾向($p < 0.10$)の結果を考慮すると、抑うつならびに自殺傾向は炎症と関連する可能性は観察された。一方、これまでの多くの研究は患者対照研究の成果による報告が多く、うつ病の診断を受けた者と健常者の比較を行っている。今後は人数を増やして調査することと、可能であればより抑うつ得点が高い者を解析に含める必要がある。

これまでの多くの研究により、血管内の炎症は多様な疾患の温床となることが指摘されており、その代替マーカーとして炎症性サイトカインなどが測定されている。循環器疾患やある種のがんに加えて、抑うつや自殺関連行動との関連も報告されている。例えば、英国の地域住民約4万人を9年間追跡調査した研究では、血中CRPの値が高い者は低い者に比べて4倍自死が多いことが報告されている¹⁸⁾。米国の国民健康栄養調査では、CRP値ならびに白血球数が高いと抑うつと関連することが報告されている¹¹⁾。一方、韓国人42万人を平均17年追跡した調査では、白血球数を炎症マーカーとした場合では、女性のみ自死と関連することが報告されている¹⁹⁾。欧米人に比べるとアジア人では炎症マーカーの値が低いことが原因かもしれない。

結論として、本研究では多様な炎症マーカーと自己申告による抑うつならびに自殺傾向の間には強固な関連は認められなかった。しかし、本研究の限界が炎症と抑うつ・自殺傾向の関連を見出せなかった可能性が考えられ、今後は対象人数の規模を大きくすることが

必要であると考える。

なお、本研究では毎年調査参加者全員に、調査した内容についての個別フィードバックを行っている。希死念慮ありと回答した従業員に対しては、通常のフィードバックとは別に、個別に医師が相談に応ずることができる旨の案内を行った。本手続きは、研究参加企業との合意のもとで行い、個人情報に配慮し、相談内容が会社に共有されることなく相談できる仕組みとした。実際に問い合わせがあり、対応を行った。

文献

- 1) Shimomitsu T, Haratani T, Ohno Y. The final development of the Brief Job Stress Questionnaire mainly used for assessment of the individuals (in Japanese). In: Kato M, editor. Ministry of Labor sponsored grant for the prevention of work-related illness: The 1999 report. Tokyo: Tokyo Medical College. 2000; 126-164.
- 2) Nakata A, Takahashi M, Irie M, Swanson NG. Job satisfaction is associated with elevated natural killer cell immunity among healthy white-collar employees. *Brain Behav Immun*. 2010; 24(8): 1268-1275.
- 3) Nakata A, Takahashi M, Irie M. Effort-reward imbalance, overcommitment, and cellular immune measures among white-collar employees. *Biol Psychol*. 2011; 88(2-3): 270-279.
- 4) Nakata A, Takahashi M, Irie M. Association of overtime work with cellular immune markers among healthy daytime white-collar employees. *Scand J Work Environ Health*. 2012; 38(1): 56-64.
- 5) Nakata A, Irie M, Takahashi M. Source-specific social support and circulating inflammatory markers among white-collar employees. *Ann Behav Med*. 2014; 47(3): 335-346.
- 6) Nakata A. Psychosocial job stress and immunity: a systematic review. *Methods Mol Biol*. 2012; 934: 39-75.
- 7) Eguchi H, Watanabe K, Kawakami N, Ando E, Arima H, Asai Y, Inoue A, Inoue R, Iwanaga M, Imamura K, Kobayashi Y, Nishida N, Otsuka Y, Sakuraya A, Tsuno K, Shimazu A, Tsutsumi A. Psychosocial factors at work and inflammatory markers: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018; 8(8): e022612.
- 8) 中田光紀. 職場の心理社会的ストレスと免疫応答. *精神科*. 2020; 36: 289-295.

- 9) Lamers F, Milaneschi Y, Smit JH, Schoevers RA, Wittenberg G, Penninx BWJH. Longitudinal association between depression and inflammatory markers: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Biol Psychiatry*. 2019; 85(10): 829-837.
- 10) Sudol K, Mann JJ. Biomarkers of suicide attempt behavior: Towards a biological model of risk. *Curr Psychiatry Rep*. 2017; 19(6): 31.
- 11) Bergmans RS, Kelly KM, Mezuk B. Inflammation as a unique marker of suicide ideation distinct from depression syndrome among U.S. adults. *J Affect Disord*. 2019; 245: 1052-1060.
- 12) Radloff L. The CES-D Scale: a self-reported depression scale for research in general population. *Appl Psychol Meas*. 1977; 1, 385-401.
- 13) 島悟, 鹿野達男, 北村俊則, 浅井昌弘. 新しい抑うつ性自己評価尺度について. *精神医学*. 1985; 27(6): 717-723.
- 14) Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004; 13(2): 93-121.
- 15) Furukawa TA, Kawakami N, Saitoh M, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Naganuma Y, Hata Y, Kobayashi M, Miyake Y, Takeshima T, Kikkawa T. The performance of the Japanese version of the K6 and K10 in the World Mental Health Survey Japan. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2008; 17(3): 152-158.
- 16) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: 56-62.
- 17) 稲田俊也 (編) 稲田俊也, 佐藤康一, 山本暢朋, 稲垣中, 八木剛平, 中根允文. HAMD を使いこなす. ハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) の解説と利用の手引き. 星和書店, 東京, 2014.
- 18) Batty GD, Bell S, Stamatakis E, Kivimäki M. Association of systemic inflammation with risk of completed suicide in the general population. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(9): 993-995.
- 19) Batty GD, Jung KJ, Lee S, Back JH, Jee SH. Systemic inflammation and suicide risk: cohort study of 419 527 Korean men and women. *J Epidemiol Community Health*. 2018; 72(7): 572-574.

研究発表

- Soeishi T, Nakata A, Nagata T, Akutsu S, Katsumura F, Tondokoro T. Discovering inflammatory network structure of depression symptoms in Japanese employees: A preliminary analysis. 2019 Work, Stress and Health. Philadelphia 201 Hotel, Philadelphia, USA (November 6-9, 2019).
- Nakata A, Otsuka Y, Nagata T, Inoue Y, Tondokoro T. Beyond sleep duration: Association of social jetlag with work engagement in a large population of Japanese daytime workers. 2019 Work, Stress and Health. Philadelphia 201 Hotel, Philadelphia, USA (November 6-9, 2019).
- Tondokoro T, Nakata A, Otsuka Y, Yanagihara N, Kodama H, Satoh N, Anan Y. Does happiness matter? Biological and reported outcomes of a participatory workplace intervention program may differ by happiness levels among university hospital nurses: A preliminary study. 2019 Work, Stress and Health. Philadelphia 201 Hotel, Philadelphia, USA (November 6-9, 2019).
- Nakata A, Otsuka Y, Nagata T, Inoue Y, Tondokoro T. Social jetlag and suicidal ideation: A population-based cross-sectional study among Japanese daytime employees. World Sleep 2019. Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada (September 20-25, 2019). Sleep Med 2019, 64, S274.
- Nakata A, Otsuka Y, Nagata T, Inoue Y, Tondokoro T. Association of social jetlag with sickness absence and common cold in a large sample of Japanese daytime employees. World Sleep 2019. Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada (September 20-25, 2019). Sleep Med 2019, 64, S274-S275.
- Tondokoro T, Nakata A. Co-occurrence of insomnia with migraine: A population-based study in a large working population in of Japan. World Sleep 2019. Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada (September 20-25, 2019). Sleep Med 2019, 64, S389.
- 中田光紀. 職場の心理社会的ストレスと免疫応答. 精神科. 2020; 36: 289-295.
- 井上由貴子、中田光紀、栗岡住子、永田智久、森晃爾. 介護関連職員における主観的健康感と炎症マーカーの関連. 第 92 回日本産業衛生学会. 名古屋国際会議場 (2019 年 5 月 22 日-25 日).
- 中田光紀、大塚泰正、永田智久、井上由貴子. 社会的時差ぼけと易疲労性の関連～労働者を対象とした大規模疫学研究～. 第 92 回日本産業衛生学会. 名古屋国際会議場 (2019 年 5 月 22 日-25 日).