

# 令和2年度日本フルハップ研究助成報告書

## ストレス関連疾患を予測・評価する客観的指標についての研究

大平 哲也

福島県立医科大学 医学部疫学講座

共同研究者：江口 依里（福島県立医科大学 医学部疫学講座）

舟久保徳美（福島県立医科大学 医学部疫学講座）

岡田 武夫（大阪がん循環器病予防センター）

## 要旨

職業性ストレスがうつなどストレス関連疾患の休業予測になることは既に明らかになっているが、自己記入式質問票のため、回答者側の操作により高ストレスと判定される者が判定されない場合があることが指摘されている。また、従業員が50人未満の事業所においてストレスチェックは義務化されておらず、ストレスチェックそのものが実施されていない場合も多い。そのため、中小企業従業員及び経営者のストレス関連疾患の予防のためには、簡便で客観的なストレス疾患予測指標の開発が望まれる。そこで本研究では、中小企業従業員及び経営者におけるストレス関連疾患予防のための簡便で客観的なストレス関連疾患予測指標を明らかにすることを目的とした。本年度は地域住民において、これまで測定した起床時の心電図データをもとに起床時の自律神経機能の再評価を行った。また、地域住民における、健診時の好中球／リンパ球比とストレス関連疾患発症との関連についての横断分析を行った。その結果、自覚的ストレス及び睡眠で十分休養が取れていないこととストレスマーカーである好中球／リンパ球比との関連がみられた。今後は、自律神経系とうつ症状との関連について、及び好中球／リンパ球比と自覚的ストレス、うつ症状との関連について前向きに検討する必要がある。

## はじめに

我が国では2015年からストレスチェック制度が施行され、従業員が50人以上の事業所においては職業性ストレスチェックが義務化された。職業性ストレスがうつなどストレス関連疾患の休業予測になることは既に明らかになっているが、ストレスチェックリストは自己記入式質問票を用いているため、回答者側が回答を操作することにより本来では高ストレスと判定される者が判定されない場合があることが指摘されている。また、ストレスが慢性化した場合、アレキシサイミア（失感情症）傾向となり、ストレスを自覚しにくくなることも指摘されている。さらに、中小企業など従業員が50人未満の事業所においてストレスチェックは義務化されておらず、ストレスチェックそのものが実施されていない場合も多い。そのため、中小企業従業員及び経営者のストレス関連疾患の予防のためには、簡便で客観的なストレス疾患予測指標の開発が望まれる。

そこで本研究では、中小企業従業員及び経営者におけるストレス関連疾患予防のための簡便で客観的なストレス関連疾患予測指標を明らかにすることを目的として、以下の3つの研究を実施することを計画した。

- ① 中小企業従業員及び経営者を含む地域住民における、起床時の自律神経機能とストレス関連疾患発症との関連についての横断・前向き研究。
- ② 中小企業従業員及び経営者を含む地域住民における、健診時の好中球／リンパ球比とストレス関連疾患発症との関連についての横断・前向き研究
- ③ 中小企業従業員及び経営者を含む勤労者における、勤務中の自律神経機能の変化に関連する要因についての研究

本年度は、上記①②についてデータを収集し、データクリーニングを行うとともに、予備的な解析を行うことを計画した。尚、本年度は新型コロナウイルス感染症による緊急事態宣言に伴い、秋田への現地調査へ行くことができず、大阪での研究打ち合わせや解析についても制限されたが、リモート会議等による打ち合わせ及びデータを郵送によってやり取りすることにより、研究についてはほぼ問題なく実施できた。

## 対象と方法

① 中小企業従業員及び経営者を含む地域住民における、起床時の自律神経機能とストレス関連疾患発症との関連についての前向き研究。

対象は、秋田県 I 町、大阪府 Y 市 M 地区の地域住民の内、2009 年～2012 年の健診を受診した者である。対象者を健診時に併せて携帯型心電計による 1 分間の心拍測定を実施した。

ここで用いた携帯型心電計はパラマテック社の携帯型心電計であり（図 1）、測定は毎朝起床時に右手と左手もしくは右手と左側腹部によって測定を行った。その後 RR 間隔を計測し（図 2）、RR による心拍変動をスペクトル解析することにより副交感神経系の成分を含む High frequency (HF)、副交感神経系と交感神経系の成分を含む Low frequency (LF)、交感神経系の指標である LF/HF 比の評価を行った。尚、スペクトル解析は MemCalc（株式会社ジー・エム・エス）により解析を行った。LF は 0.04～0.15Hz の周波数帯のパワースペクトルであり、交感神経系成分と副交感神経系成分を含んでいる。HF は 0.15～0.4Hz の周波数帯のパワースペクトルであ

り、副交感神経系成分を含んでいる。そして、LF/HF（LF-HF 比）は交感神経系の指標として使われている。



図 1. 携帯型心電計による RR 間隔の測定

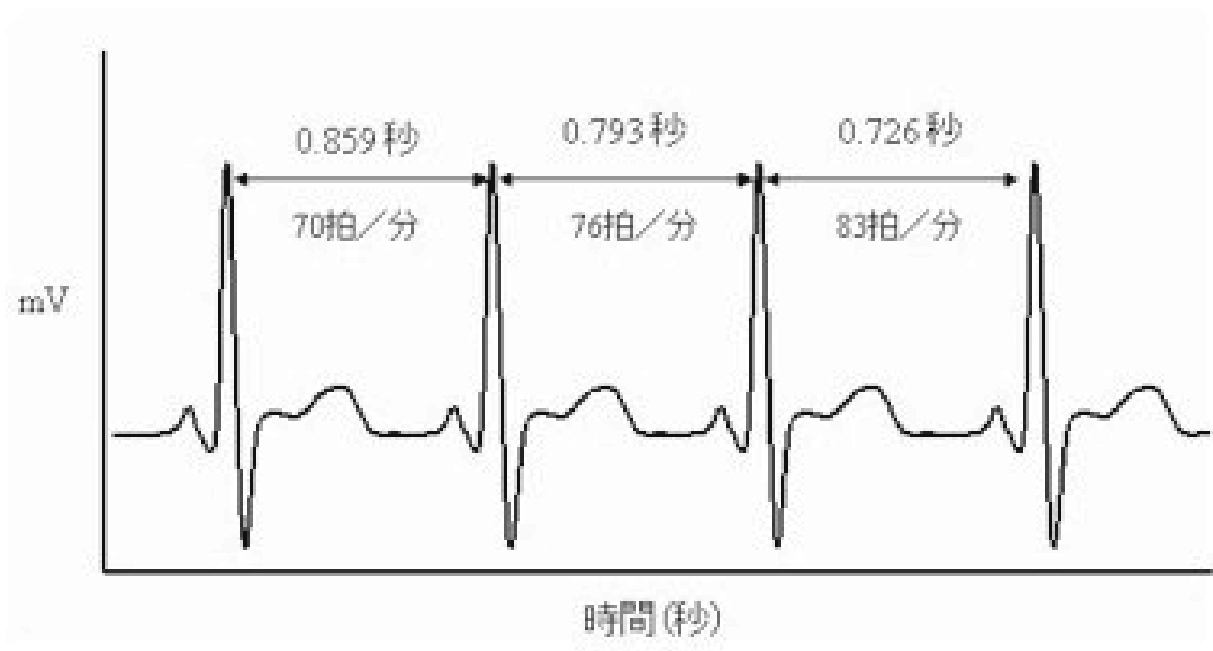


図 2. 心拍変動解析に使用した RR 間隔

対象者には携帯型心電計の測定に合わせて以下の項目の測定を行った。

・家庭血圧測定：就寝時及び起床時の血圧をエー・アンド・デイ社の UA-767PC を用いて 3 日間測定を実施した。

・質問票：食頻度、睡眠、入浴、冷え、ほてり、怒り、抑うつ尺度に関する質問調査を行った。尚、抑うつ尺度については米国国立精神保健研究所で開発された The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) を用いて評価した。CES-D は 60 点満点でスコア化し、16 点以上の場合を「うつ症状あり」と定義して解析に用いた。

・健診項目：身体計測による肥満度、血圧、心電図検査、血液検査（脂質、血糖、肝機能、腎機能、尿酸、貧血等）、生活習慣（飲酒、喫煙、身体活動等）を評価した。

## ② 中小企業従業員及び経営者を含む地域住民における、健診時の好中球／リンパ球比とストレス関連疾患発症との関連についての前向き研究

対象は福島県の避難区域 13 市町村の内、震災後の 2011 年 6 月～2012 年 3 月までの健診を受診した住民 28,368 人（平均年齢 65 歳）、2004 年以降の大阪府健康科学センターの健診を受診した 8,974 人である。

健診に併せて白血球分画（白血球数、リンパ球数、好中球数、単核球数、好酸球数）の測定を行った。福島では、健診時に合わせて質問票により睡眠、食事、身体活動等の生活習慣を評価し、白血球分画との関連を検討した。大阪では、健診時に合わせて自覚的ストレス及び生活習慣を評価し、白血球分画との関連を検討した。

## 結果

### ① 中小企業従業員及び経営者を含む地域住民における、起床時の自律神経機能とストレス関連疾患発症との関連についての前向き研究。

今回、既にデータを取得した 2,070 人の起床時の心電図をもとに心拍変動のスペクトル解析を行い、自律神経系機能の評価を行った。現在、これらの自律神経系機能と CES-D によるうつ状態の評価結果との関連を横断的に検討しており、さらに今後これらのデータをベースラインとして、2020 年の健診まで平均 10 年間を経過観察する。

### ② 中小企業従業員及び経営者を含む地域住民における、健診時の好中球／リンパ球比とストレス関連疾患発症との関連についての前向き研究

福島においては、データ欠損がない 12,403 人を対象として、ベースライン時の白血球分画と睡眠で休養が取れているかどうかとの関連を検討した結果、睡眠で休養が取れていない人では取れている人に比べてリンパ球数が少なく、好中球／リンパ球比が高い傾向がみられた。図 3 に示すように、交感神経系機能の指標である好中球／リンパ球比を性・年齢を調整して比較した結果、睡眠で休養が取れている人に比べて、とれていない人の方が好中球／リンパ球比が高い傾向であった

( $p=0.09$ )。また、大阪においては、図 4 に示すように、自覚的ストレスが大きい人ほど好中球が多い傾向がみられた (傾向性  $p<0.05$ )。自覚的ストレスとリンパ球との明らかな関連はみられなかったが (図 5)、ストレスマーカーである好中球／リ

リンパ球比は自覚的ストレスが大きい人ほど高い傾向がみられた（傾向性  $p < 0.05$ ）

（図6）。

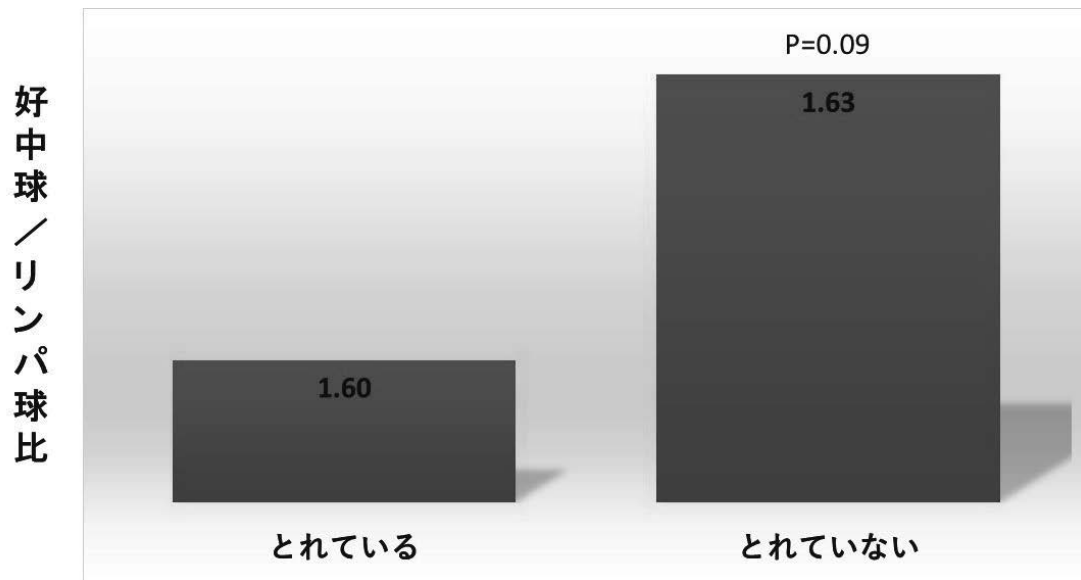


図3. 睡眠により休養と性・年齢調整好中球／リンパ球比との関連

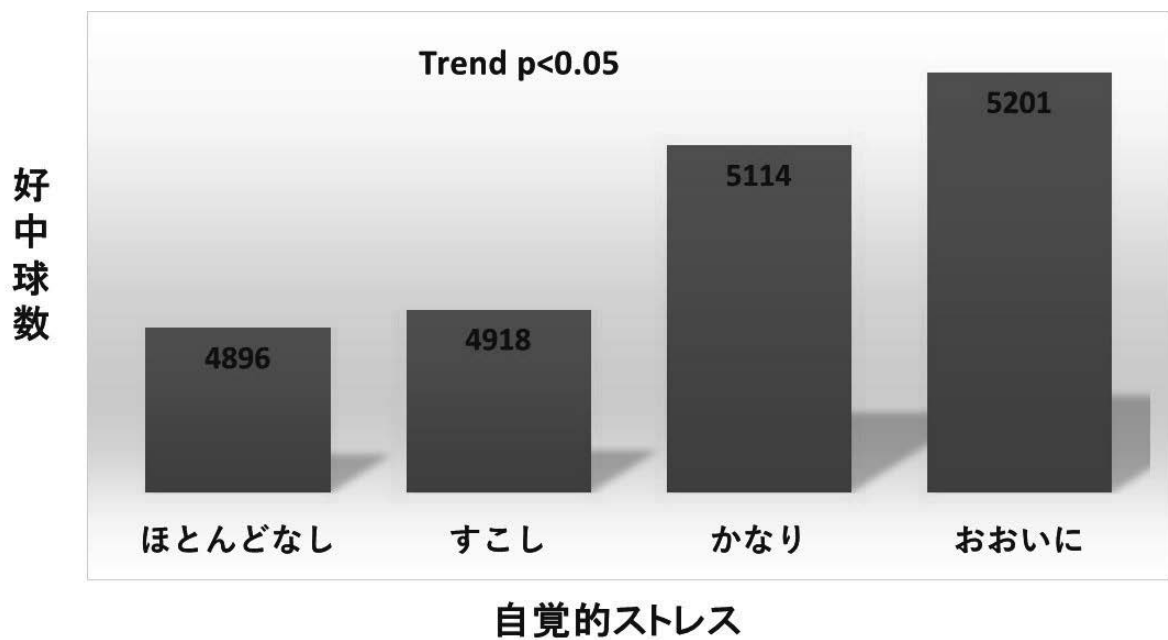


図4. 自覚的ストレスと性・年齢調整好中球数との関連



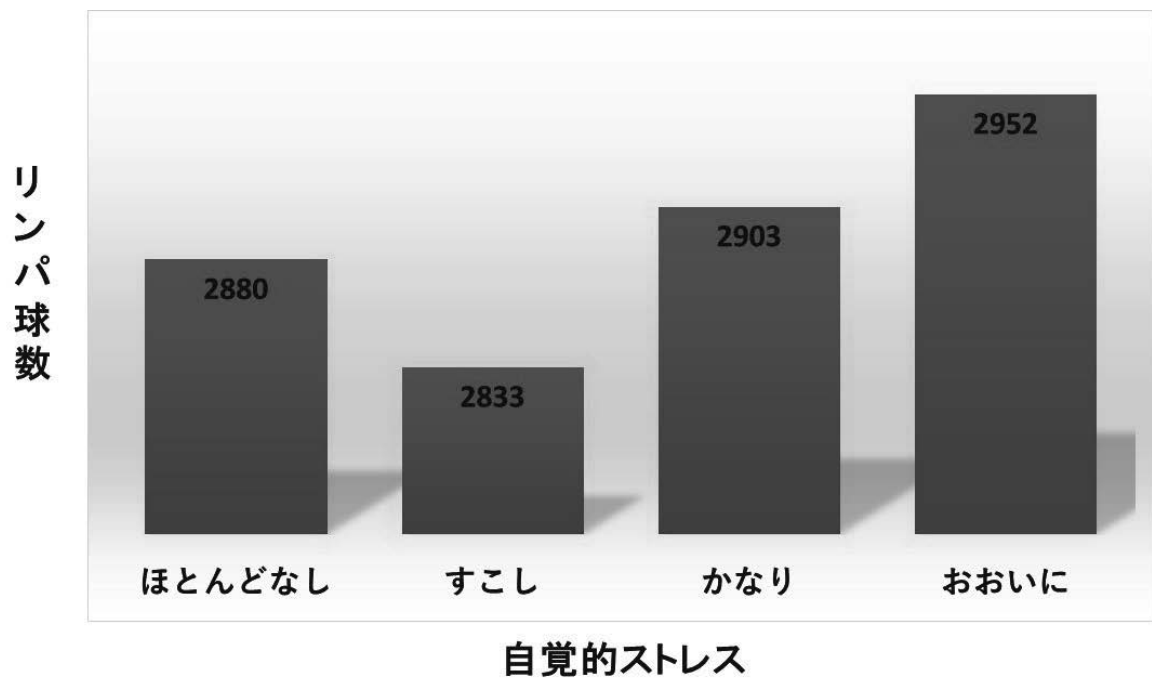


図5. 自覚的ストレスと性・年齢調整リンパ球数との関連

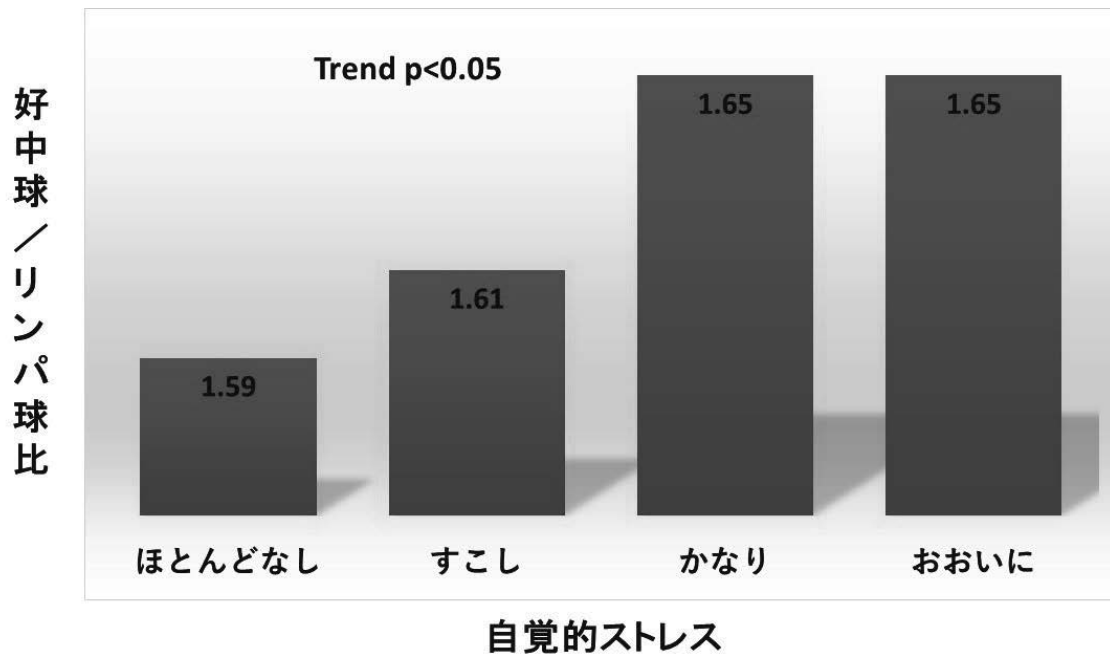


図6. 自覚的ストレスと性・年齢調整好中球／リンパ球比との関連

## 考察

以上のように、今年度は、ストレスの客観的指標の検討のために、地域住民において心拍変動を用いて自律神経系の指標の分析を行い、次年度に向けてベースラインデータの構築を行うとともに、福島と大阪の健診結果を用いて、白血球分画とストレス関連指標との関連を検討した。その結果、睡眠で休養がとれないこと、及び自覚的ストレスが大きいこととストレスマーカーである好中球／リンパ球比との関連がみられた。

これまで客観的ストレス指標についてはいくつかのマーカーについて報告されている。代表的なものとして血中及び唾液中コルチゾールとストレスとの関連が多く検討されている。しかしながら、コルチゾール値は日内変動があるため、健診等において測定をすることが困難であることに加え、コルチゾールの測定には費用がかかるため一般的なスクリーニングとして用いるストレスマーカーとしては適当ではない。心拍変動から得られる自律神経機能については、これまでうつ症状との関連が報告されており (Ohira T, et al. Psychosom Med, 2008)、また、ストレス負荷試験における交感神経系の指標である LF/HF 比が将来の精神的疾患による休職を予測することが明らかになっている (Hirokawa K, et al. Brain Behav, 2020)。心拍変動は通常的心電図検査のデータを用いても評価が可能であることから、健診に併せて特に追加費用を必要とせずに評価が可能である。本研究において、今後自律神経系機能と将来のうつ症状と及び自覚的ストレスの関連が前向きに明らかになれば、メンタル疾患を予測する客観的指標として有用なマーカーになりえると考えられる。そのため、次年度においてうつ症状との関連を前向きに検討する予定である。

客観的ストレス指標の候補としては、上述の内分泌系、自律神経系に加えて、炎症系指標が挙げられる。特にこれまで主に海外においてストレス、うつ症状、自殺企図等と関連することが報告されている (BMJ Open, 2020. Nord J Psychiatry, 2019. Psychiatry Res, 2018) 白血球分画における炎症マーカー (好中球／リンパ球比等) については、測定が容易なため健診においても簡便に評価可能である。そこで本研究では、好中球／リンパ球比に注目しストレス関連指標との関連を検討した結果、自覚的ストレス及び睡眠で十分に休養が取れないこととの関連がみられた。今後、うつ及びトラウマ反応との関連をみるとともに、今回の集団を前向きに検討することにより、自律神経系指標とともにメンタル疾患を予測する客観的指標として有用なマーカーになりえると考えられる。

