

令和3年度日本フルハップ調査研究報告書

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）

研究協力者：林 史和（福島県立医科大学医学部疫学講座）

長尾 匡則（福島県立医科大学医学部疫学講座）

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。地域住民、及び職域において心拍変動から得られた自律神経機能と血液検査の白血球分画から得られた好中球／リンパ球比が客観的なうつ症状のマーカーとなり得るかどうかを横断・縦断分析において検討したところ、男性では、自律神経系の交感神経系の指標である LF/HF 比が高いことがうつ症状と関連する傾向がみられた。一方、女性では、好中球／リンパ球比が高いことがうつ症状の新規発症と関連する傾向がみられた。また男性では、喫煙していること、やせていることがうつ症状の新規発症と関連していた。さらに、ウェアラブル機器によって測定された1日の平均心拍数は日中のストレスを感じた時間と正の相関が、睡眠時間と負の相関がみられた。今後、さらなる客観的なストレス関連疾患予測指標を探索するとともに、生活習慣及び身体的因子を加えた総合的な予測モデルを構築する必要がある。

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及び職域における、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

自律神経系機能は身体的・心理的ストレスとの関連が多く検討されており、特にうつとの関連では、うつ症状がある人では交感神経系機能が上昇し、副交感神経系機能が低下することが報告されている (Ohira T, et al. Psychosom Med, 2008)。また、好中球／リンパ球比は炎症系の指標であり、近年、心理的ストレスは炎症系を介して循環器疾患の発症に関連することが報告されていることから (Tawakol A, et al. Lancet. 2017)、心理的ストレスのマーカーとして注目されている。上記はいずれも健診時に測定できる指標であり、これらの指標がストレス関連疾患を予測できれば、質問票と組み合わせることでより従業員のメンタルヘルス維持に貢献できると考える。

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

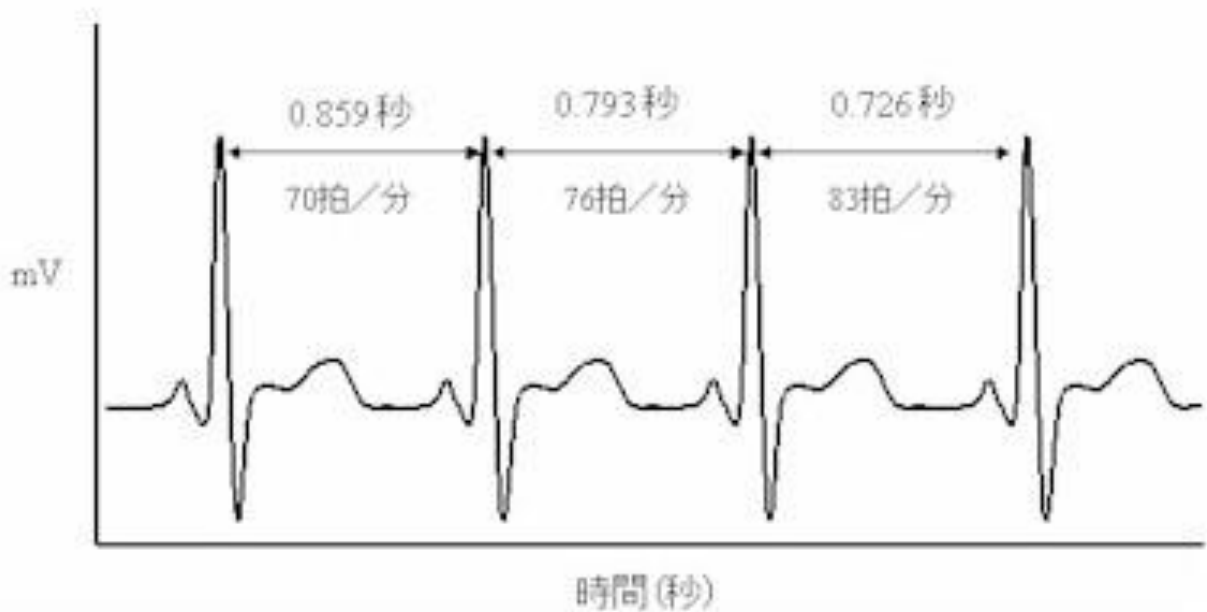


図 2. 心拍変動解析に使用した RR 間隔

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の質問調査を行った。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。

解析は、最初に CES-D によるうつ症状の有無と心拍変動との関連をみた。最初に、うつ症状の有無による LF、HF、LF/HF 比の平均値を比較するとともに、年齢調整共分散分析によりうつ症状の有無による有意差検定を行った。さらに、LF、HF、LF/HF 比を三分位にした上で、低値群に対する高値群におけるうつ症状ありのリスクを年齢調整ロジスティクス分析により検討した。

② 中小企業従業員及び経営者を含む地域住民及び職域における、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「健康診査」を受診、かつ「こころの健康度・生活習慣に関する調査」のアンケートに回答した 56,013 名である。このうち、40 歳未満、90 歳以上の者、本人以外が代理記入した者、及び白血球分画データに欠損がある者を除外し、残る 33,380 人（男性 14,225 人、女性 19,155 人）を解析対象データとした。また、2001 年 7 月～2003 年 3 月までの大阪府健康科学センターの「健康度測定コース」を受診した 9,087 人（男性 5,530 人、女性 3,557 人、平均年齢 51.4 歳）を解析対象データとした。

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。また、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。福島では、メンタルヘルスに関連した項目としてケスラー 6（K6）によるスコアが 13 点以上を精神的苦痛ありとした精神的苦痛の有無、精神疾患既往を、大阪では The Primary Care

Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) によるうつ症状に関する2項目の質問「何をするにもほとんど興味がない、または楽しめない状態」「気分が落ち込んだり、希望がわからない状態」について「はい」「いいえ」で回答を得て、両者ともに「はい」だった場合、うつ症状ありと定義して解析に用いた。解析は、福島では、好中球／リンパ球比を四分位にした上で、四分位間における生活習慣病、精神的疾患の有無、並びに震災関連因子についての差、及び第一四分位を基準とした各群のオッズ比を算出した。大阪では、2001～2003年までのデータをベースラインとし、ベースライン時点でうつ症状ありであった627人を除外し、残る8,460人に対して追跡調査を行い、2013年3月までに一度以上受診した6,621人を最終解析対象者とした。解析は、好中球／リンパ球比を三分位にした上で、うつ症状の新規発症と生活習慣、及び好中球／リンパ球比の低値群を基準とした各群のハザード比をCox比例ハザードモデルにより算出した。

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

対象はストレス及び不安軽減のための健康教室に応募・参加した33歳～71歳の男女46人である。対象者には健康教室の前に、7日間にわたり毎日の行動記録をつけてもらい、日常生活及び仕事にストレスを感じた時間帯を記入してもらった。また、ウェアラブル測定機器によって1日の連続心拍数、及び睡眠時間（深い睡眠時間、総睡眠時間）の測定を同じ7日間において実施した。行動記録表及びウェアラブル機器の測定を問題なく行えた（4日以上実施できた）45人を解析対象とした。

解析は、行動記録によって評価した1日あたりのストレスを感じた時間、ウェアラブル機器によって評価した1日あたりの平均心拍数、深い睡眠時間、総睡眠時間をそれぞれ算出し、合計229日分のデータを解析に用いた（参加者一人当たりの平均測定日数5.1日分）。表1に対象者の特性を示す。ストレスを感じた時間の中央値が15分であったため、この時間で2群に分けて、ストレスを感じた日とそうでない日において、平均心拍数、睡眠時間等を比較した。また、各測定項目間の相関をスピアマンの相関分析を行った。

表1. 対象者特性

測定項目	n	平均（中央値）	標準偏差（25%—75%）	最小値	最大値
平均心拍数（回／分）	229	72.2	6.0	59.9	93.1
浅い睡眠時間（分）	229	273.1	63.4	104	460
深い睡眠時間（分）	229	83.8	24.9	0	187
総睡眠時間（分）	229	408.1	85.6	123	690
年齢（歳）	229	50.2	8.9	33	71
ストレスを感じた時間（分）	229	(15)	(0—120)	0	630

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、2,440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。その結果、女性の7.9%、及び男性の7.2%にうつ症状ありの者がみられ、うつ症状の有無別に各自律神経系指標の平均値をみた結果、交

感神経系機能の指標となる LF/HF 比は女性ではほとんど差がみられなかったが、男性では、うつ症状なしの 2.69 に比べて、うつ症状ありの者で 3.66 と高い傾向がみられた。次に、LF/HF 比を三分位にした上で、うつ症状との関連を分析した結果、女性では LF/HF 比とうつ症状との関連はみられなかったが、男性では、LF/HF 比が低い（交感神経系機能が低い）者に対して、LF/HF 比が高い者の方がうつ症状ありの年齢調整オッズ比が有意ではないが高い傾向がみられた：年齢調整オッズ比（95%信頼区間）=1.46（0.81 2.63）。

表 2 うつ症状の有無と自律神経機能の各指標の平均値

		n	LF	HF	LH/HF比
女性	うつ症状なし	1449	155.7	158.0	2.22
	うつ症状あり	125	163.1	166.4	2.04
男性	うつ症状なし	804	162.2	140.5	2.69
	うつ症状あり	62	162.0	143.2	3.66

② 中小企業従業員及び経営者を含む地域住民及び職域における、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 33,380 人を対象として、最初にベースライン時の好中球／リンパ球比の四分位と生活習慣病、精神疾患既往、精神的苦痛、及び震災関連要因との間に差がみられるかどうかを検討した。表 3 に好中球／リンパ球比の四分位と生活習慣病、精神疾患既往との関連を示す。好中球／リンパ球比が高くなるほど男性の割合が多くなり、肥満者の割合は少なくなっていた。また、好中球／リンパ球比が高くなるほど糖尿病、腎機能障害を有する者の割合は多くなった一方で、脂質異常、肝機能異常を有する者の割合は少なくなった。次に、好中球／

リンパ球比と震災関連因子及び精神的苦痛との関連を検討した結果、好中球／リンパ球比が高くなるほど避難経験者が多くなる傾向がみられたが、トラウマ反応や精神的苦痛との関連はみられなかった（表4）。性、年齢、肥満度、高血圧、脂質異常、避難の有無を調整した多変量調整ロジスティック分析により、オッズ比を算出した結果、好中球／リンパ球比が低い群（第1四分位）に比べて高い群ほど糖尿病、腎機能障害を有するオッズ比が高くなり、第1四分位に対する第2四分位、第3四分位、第4四分位の多変量調整オッズ比（95%信頼区間）は、糖尿病では、1.08(0.98-1.19)、1.22(1.11-1.34)、1.38(1.25-1.51)であり、腎機能障害では、1.01(0.92-1.09)、1.03(0.95-1.13)、1.16(1.07-1.27)であった。一方、好中球／リンパ球比と精神的苦痛及びトラウマ反応との関連はみられなかった。さらに前向きに2017年度までの調査結果を用いて前向きに好中球／リンパ球比と精神的苦痛及びトラウマ反応との関連を検討した結果においても有意な関連はみられなかった。

大阪では、6,621人を最終解析対象者とした。最初に、うつ症状が新規に出現した者とそうでない者との間で、ベースライン時の生活習慣及び好中球／リンパ球比を比較した結果を表4に示す。男性では、やせ及び現在喫煙者、過去喫煙者の割合が新規うつ症状あり者に多くみられたが、好中球／リンパ球比との関連はみられなかった（表5）。女性では、新規うつ症状ありの者は好中球／リンパ球比が高い者の割合が多い傾向がみられた。男女ともに、睡眠で十分に休養がとれていない者の割合が新規うつ症状ありの者に多くみられた。好中球／リンパ球比を三分位にした上で、うつ症状の新規発症と生活習慣、及び好中球／リンパ球比の低値群を基準とした各群のハザード比をCox比例ハザードモデルにより算出した（表6）。その結

果、男性では、やせていること、過去喫煙あり、及び現在喫煙ありが新規うつ症状の出現と有意な関連を示した。一方女性では、過去喫煙と好中球／リンパ球比が高いことがうつ症状の出現と関連していた。女性の好中球／リンパ球比が高い群の低い群に比べてうつ症状出現の多変量調整ハザード比は 1.25 (95%信頼区間、0.98－1.59) であった。

表 3. 好中球／リンパ球比（四分位）と生活習慣病、及び精神障害既往との関連（福島）

		第1四分位群	第2四分位群	第3四分位群	第4四分位群	p value
性別	男性	3286(39.4)	3481(41.7)	3631(43.5)	3827(45.9)	<.0001
	女性	5059(60.6)	4864(58.3)	4714(56.5)	4518(54.1)	
BMI	標準	4912(58.9)	4966(59.6)	5093(61.1)	5329(64.0)	<.0001
	やせ	281(3.4)	290(3.5)	340(4.1)	467(5.6)	
	肥満	3147(37.7)	3081(37.0)	2905(34.8)	2536(30.4)	
高血圧	なし	3863(46.3)	3911(46.9)	3919(47.0)	3844(46.1)	0.583
	あり	4478(53.7)	4429(53.1)	4419(53.0)	4495(53.9)	
糖尿病	なし	7417(88.9)	7381(88.4)	7299(87.5)	7202(86.3)	<.0001
	あり	928(11.1)	964(11.6)	1046(12.5)	1143(13.7)	
脂質異常	なし	3321(39.8)	3323(39.8)	3622(43.4)	4041(48.4)	<.0001
	あり	5024(60.2)	5022(60.2)	4723(56.6)	4304(51.6)	
肝機能異常	なし	5558(66.6)	5741(68.8)	5897(70.7)	6143(73.6)	<.0001
	あり	2787(33.4)	2604(31.2)	2448(29.3)	2202(26.4)	
腎機能障害	なし	6860(82.2)	6917(82.9)	6904(82.7)	6684(80.1)	<.0001
	あり	1485(17.8)	1428(17.1)	1441(17.3)	1661(19.9)	
精神障害の既往	なし	7603(94.8)	7591(94.8)	7588(95.1)	7615(95.3)	0.416
	あり	416(5.2)	413(5.2)	389(4.9)	375(4.7)	

表中の数値は人数(%)

表 4. 好中球／リンパ球比（四分位）と震災関連因子及び精神的苦痛との関連（福島）

		第1四分位群	第2四分位群	第3四分位群	第4四分位群	p value
地震経験	なし	357(4.3)	376(4.5)	364(4.4)	369(4.4)	0.908
	あり	7988(95.7)	7969(95.5)	7981(95.6)	7976(95.6)	
津波経験	なし	6662(79.8)	6633(79.5)	6697(80.3)	6656(79.8)	0.668
	あり	1683(20.2)	1712(20.5)	1648(19.7)	1689(20.2)	
原発爆発音の聴取の経験	なし	3895(46.7)	3868(46.4)	3941(47.2)	3891(46.6)	0.717
	あり	4450(53.3)	4477(53.6)	4404(52.8)	4454(53.4)	
避難経験	なし	3280(39.4)	3344(40.3)	3236(39.0)	3191(38.4)	0.098
	あり	5036(60.6)	4963(59.7)	5062(61.0)	5116(61.6)	
仕事の変化	なし	3477(44.5)	3411(43.8)	3381(43.3)	3439(44.3)	0.454
	あり	4340(55.5)	4375(56.2)	4423(56.7)	4320(55.7)	
失職経験	なし	6578(78.8)	6553(78.5)	6530(78.3)	6584(78.9)	0.726
	あり	1767(21.2)	1792(21.5)	1815(21.7)	1761(21.1)	
トラウマ症状	なし	6628(85.0)	6596(85.4)	6706(86)	6732(86.2)	0.125
	あり	1171(15.0)	1124(14.6)	1092(14)	1078(13.8)	
精神的苦痛あり	なし	6203(78.5)	6154(78.3)	6274(78.9)	6239(78.8)	0.805
	あり	1703(21.5)	1701(21.7)	1678(21.1)	1679(21.2)	
放射線の急性影響への不安	可能性は極めて低い～高い	7336(93.6)	7298(93.7)	7325(93.4)	7371(93.9)	0.554
	可能性は極めて高い	499(6.4)	494(6.3)	521(6.6)	477(6.1)	
放射線の後年影響への不安	可能性は極めて低い～高い	5900(75.1)	5846(74.9)	5938(75.4)	5911(75.3)	0.906
	可能性は極めて高い	1959(24.9)	1959(25.1)	1939(24.6)	1944(24.7)	
放射線の次世代影響への不安	可能性は極めて低い～高い	5105(65.0)	5054(64.8)	5108(64.9)	5183(66.1)	0.283
	可能性は極めて高い	2744(35.0)	2750(35.2)	2759(35.1)	2658(33.9)	

表中の数値は人数(%)

表5. うつ症状新規発症の有無別にみた好中球／リンパ球比及び関連因子（大阪）

		男性		女性	
		うつ症状発症なし	うつ症状発症あり	うつ症状発症なし	うつ症状発症あり
人数		3,442	516	2,268	131
好中球・リンパ球比	低い	1094(32.1)	168(32.8)	791(35.5)	129(33.2)
	中等度	1152(33.8)	183(35.7)	763(34.2)	128(33.0)
	高い	1165(34.2)	161(31.4)	675(30.3)	131(33.8)
Body mass index (kg/m ²)	標準(18.5-24.9)	2349(68.4)	337(65.4)	1607(71.3)	271(69.1)
	やせ(<18.5)	98(2.9)	22(4.3)	207(9.2)	40(10.2)
	肥満(>=25.0)	989(28.8)	156(30.3)	439(19.5)	81(20.7)
飲酒習慣	ほとんど飲まない	592(17.2)	93(18.0)	1477(65.1)	260(65.8)
	禁酒	183(5.3)	33(6.4)	90(4.0)	15(3.8)
	飲酒習慣あり(1日2合未満)	1886(54.8)	276(53.5)	678(29.9)	117(29.6)
	多量飲酒(1日2合以上)	781(22.7)	114(22.1)	23(1.0)	3(0.8)
喫煙種別	吸う	1480(43.0)	267(51.7)	174(7.7)	31(7.8)
	現在吸わないが、過去に吸った	1039(30.2)	127(24.6)	115(5.1)	29(7.3)
	過去を含めて、ほとんど吸った	923(26.8)	122(23.6)	1977(87.2)	335(84.8)
睡眠で休養とれている	はい	2735(79.5)	335(64.9)	1600(70.5)	213(54.1)
	いいえ	707(20.5)	181(35.1)	668(29.5)	181(45.9)

表 6. うつ症状新規発症と生活習慣及び好中球／リンパ球比との関連（大阪）

	調整なしHR	p値	性・年齢調整HR	p値	多変量調整HR	p値
男性						
年齢(ref. continuous)	0.99(0.98-1.00)	0.040	0.99(0.98-1.00)	0.040	0.99(0.99-1.00)	0.083
やせ(ref. 標準)	1.63(1.06-2.50)	0.027	1.65(1.07-2.54)	0.023	1.59(1.03-2.46)	0.036
肥満	1.12(0.93-1.36)	0.234	1.12(0.93-1.35)	0.245	1.13(0.94-1.37)	0.206
現在吸わないが、過去に吸った(ref. ほとんど吸ったことがない)	1.04(0.81-1.34)	0.742	1.10(0.85-1.41)	0.485	1.11(0.86-1.44)	0.421
吸う	1.40(1.13-1.73)	0.002	1.40(1.13-1.73)	0.002	1.44(1.16-1.80)	0.001
禁酒(ref. ほとんど飲まない)	1.23(0.83-1.84)	0.299	1.25(0.84-1.86)	0.276	1.22(0.82-1.82)	0.322
飲酒習慣あり(1日2合未満)	0.96(0.76-1.21)	0.733	0.96(0.76-1.21)	0.727	0.95(0.75-1.21)	0.693
多量飲酒(1日2合以上)	0.94(0.71-1.24)	0.652	0.94(0.72-1.24)	0.657	0.87(0.66-1.16)	0.344
好中球・リンパ球比 (Middle) (ref.Low)	1.02(0.83-1.26)	0.826	1.02(0.83-1.26)	0.843	1.00(0.81-1.23)	0.961
好中球・リンパ球比 (High)	0.93(0.75-1.15)	0.487	0.93(0.75-1.15)	0.510	0.89(0.72-1.11)	0.297
女性						
年齢(ref. continuous)	1.00(0.99-1.00)	0.208	1.00(0.99-1.00)	0.208	1.00(0.99-1.00)	0.331
やせ(ref. 標準)	1.21(0.87-1.69)	0.259	1.17(0.84-1.64)	0.358	1.16(0.83-1.63)	0.393
肥満	1.00(0.78-1.28)	0.989	1.02(0.79-1.31)	0.876	1.02(0.80-1.32)	0.854
現在吸わないが、過去に吸った(ref. ほとんど吸ったことがない)	1.54(1.06-2.26)	0.025	1.52(1.04-2.23)	0.030	1.59(1.08-2.34)	0.018
吸う	1.01(0.70-1.46)	0.952	0.98(0.67-1.42)	0.899	1.01(0.69-1.47)	0.973
禁酒(ref. ほとんど飲まない)	0.87(0.52-1.46)	0.592	0.85(0.50-1.43)	0.539	0.80(0.47-1.35)	0.394
飲酒習慣あり(1日2合未満)	1.02(0.82-1.26)	0.888	0.99(0.80-1.24)	0.952	0.99(0.79-1.23)	0.894
多量飲酒(1日2合以上)	0.64(0.21-2.00)	0.442	0.61(0.20-1.92)	0.399	0.56(0.18-1.78)	0.325
好中球・リンパ球比 (中等度) (ref.低い)	1.05(0.82-1.34)	0.713	1.04(0.82-1.33)	0.749	1.05(0.82-1.34)	0.711
好中球・リンパ球比 (高い)	1.25(0.98-1.60)	0.069	1.24(0.97-1.59)	0.081	1.25(0.98-1.59)	0.079

HR:ハザード比

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

表7に1日のうちでストレスを感じた時間が15分以上の者（ストレスあり）と15分未満の者（ストレスなし）との間で、交感神経系の指標である心拍数と睡眠時間との関連を示す。性、年齢を調整した共分散分析の結果、ストレスありでは、なしに比べて心拍数が多く、深い睡眠時間が短い傾向がみられたが、有意差はみられなかった。

表7. ストレスを感じた時間が多い者と少ない者における心拍数、睡眠時間

	ストレスなし	ストレスあり	p値
n	156	73	
心拍数, 回/分	71.9 (5.9)	72.9 (6.1)	0.20
浅い睡眠時間, 分	272.1 (65.3)	275.2 (59.5)	0.62
深い睡眠時間, 分	85.3 (26.1)	80.8 (21.8)	0.22
総睡眠時間, 分	407.5 (91.6)	409.5 (71.5)	0.78

表中の数値は平均値（標準偏差）を示す。

次に各指標間のスピアマンの相関係数を算出した結果、1日の中でストレスを感じた時間が長い日と心拍数との間に有意な性の関連がみられた。また、心拍数は浅い睡眠時間、深い睡眠時間、及び総睡眠時間といずれも有意な負の相関がみられた。

表 8. 心拍数、睡眠時間及びストレスを感じた時間のスピアマンの相関係数

	心拍数	浅い睡眠時間	深い睡眠時間	総睡眠時間
心拍数				
浅い睡眠時間	-0.17 0.01			
深い睡眠時間	-0.18 0.01	0.32 <.0001		
総睡眠時間	-0.20 0.00	0.85 <.0001	0.55 <.0001	
ストレスを感じた時間	0.23 0.001	0.01 0.82	-0.02 0.74	0.01 0.88

表中の数値はスピアマンの相関係数(上段)とp値(下段)を示す。

考察

本研究では、ストレスの客観的指標の検討のために、地域住民及び職域において心拍変動を用いた自律神経系の指標、及び白血球分画を用いた炎症系指標とうつ症状との関連を検討した結果、男性では、交感神経系の指標である LF/HF 比が高いこととうつ症状との関連する傾向がみられた。一方、女性においては、好中球/リンパ球比の値が高いことが将来のうつ症状の新規出現と関連する傾向がみられた。したがって、うつ症状に関連する客観的指標には男女差がある可能性が考えられた。一方、両者ともに、統計学的に有意な指標とはならず、うつ症状を予測する客観的因子としては今後新たなマーカーを探索していく必要があると思われる。また、ウェアラブル機器を用いて心拍数とストレスを感じた時間、睡眠時間との関連を検討した結果、1日の平均心拍数はストレスを感じた時間と正の相関があり、睡眠時間と負の相関がみられた。したがって、1日の平均心拍数のモニタリングは、個人の客観的なストレス指標として有用である可能性が示唆された。

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。本研究においては、男性のみで LF/HF 比とうつ症状との関連がみられた。なぜ男女差がみられたかについては明らかではないが、一般に交感神経系指標の LF/HF 比は男性の方が女性よりも高い傾向があり、本研究でもこれまでの研究と同様に男性の方が女性より LF/HF 比が高かった。このことが結果に影響している可能性が考えられる。一方、心拍数は交感神経活動の指標の一つとして簡便に測定できる指標の一つである。特に、近年ウェアラブル機器の軽量化、簡便化に伴い多くのウェアラブル機器によって心拍数や睡眠時間のモニタリングが可能になってきた。本研究の結果、ストレスを感じる時間が多い日ほど、1日の平均心拍数は上昇し、睡眠時間が長い日ほど1日の平均心拍数は減少した。心拍数は交感神経活動のマーカーであり、十分な睡眠が得られないと増加する傾向があり、ストレスを感じると増加することがわかっている。したがって、

ウェアラブル機器を用いた毎日の心拍数の測定は、簡便なストレスモニタリングとして有用である可能性がある。

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、大阪の職域女性では、好中球/リンパ球比が高いことが将来のうつ症状の発症と関連する傾向がみられたが、福島の避難区域地域住民及び大阪の職域男性ではその傾向がみられなかった。好中球/リンパ球比には肥満、喫煙が影響するが、男性の方が女性よりも肥満者、喫煙者の割合が多いことが影響している可能性がある。また、福島では震災後に肥満者など生活習慣病が急増した。さらに、福島の地域住民では高齢者まで解析に含めている。したがって、今後非高齢者、非肥満者及び非喫煙者における分析が必要と思われる。一方、男性では、喫煙者及びやせていることが将来のうつ症状の新規発症と関連していた。これらの結果から、うつ症状の予測には、客観的ストレスマーカーに加えて、生活習慣及び身体的因子を含めて総合的に検討する必要があると考える。中小企業従業員及びその経営者のメンタルヘルスマネジメントのために、今後新たな客観的なうつ症状予測因子を探索するとともに、生活習慣及び身体的因子の影響も加えてうつ症状の寄与危険度を計算した上で、うつ症状発症予測モデルを作成していく必要がある。

学会発表

林史和，大平哲也，中野裕紀，長尾匡則，岡崎可奈子，島袋充生，坂井晃，高橋敦史，前田正治，矢部博興，安村誠司，大戸齊，神谷研二．東日本大震災避難区域等住民の好中球・リンパ球比と精神的・身体的健康状態との関連 福島県県民健康調査，第 32 回日本疫学会学術総会．2022 年 1 月 27 日（千葉）