

労災疾病等 13 分野医学研究・開発、普及事業

分野名「勤労者のメンタルヘルス」

「うつ病の客観的診断法に係る研究・開発、普及」
(勤労者の抑うつ、疲労の客観的指標に関する研究・開発、普及)
研究報告書

平成 2 5 年 1 2 月

独立行政法人 労働者健康福祉機構

目次

はじめに	1
研究1 労働者の抑うつ、疲労、睡眠の状況と HPA 系内分泌動態の検討	
I 目的と概要	2
II 対象と方法	2
III 結果	3
IV 考察	8
文献	10
研究2 労働者の抑うつ、疲労、QOL と脳血流変化 (^{99m} Tc-ECD SPECT) および HPA 系内分泌動態 (唾液中 cortisol, DHEA, DHEA-S) との相関に関する検討	
I 目的と概要	12
II 対象と方法	12
III 結果	15
IV 考察	20
文献	21
研究3 労働者の睡眠と疲労、抑うつ、生活習慣病および慢性疼痛 (頭痛, 腰痛) の相関に関する検討	
I 目的と概要	23
II 対象と方法	23
III 結果	24
IV 考察	27
文献	31
当研究にかかる発表状況	36

はじめに

産業構造の変化や経済情勢の悪化等の多様な心理ストレスは、多くのメンタルヘルス不調を惹起している。多くの事業場では、労働者の自覚的ストレスによる適応障害や過重労働等による疲弊、その遷延が招く就労パフォーマンスの低下やうつ病等の疾病性への対応に苦慮している。また、年間約 3 万人にもものぼる自殺には、その多くに精神疾患や健康問題への心労が関連しており、勤労者年代においても若年層を中心に微増を続けている。

このような現況において、事業場外資源（メンタルヘルス指針）の中核である専門的医療機関は、①不調予防と疾病の早期発見、②診断・治療、③就労・職場復帰の可否判断と支援（治療と仕事の「両立支援」）のいずれの過程においても、労働者と事業場等に専門的知見を提供する役割を担っている。特に労働衛生に寄与できる医学知見を開発し、主に産業現場における実用に向けて普及を図ることが、労災疾病研究・開発、普及事業の目的であり、本事業は開始から 10 年経過した。

一般に、精神変調、疾患に対しては、生物的（バイオ）、心理的（サイコ）、社会的次元（ソシオ）を併せたアプローチが必要であり、当研究分野では、まずバイオの視点から、「脳血流 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ SPECT を用いたうつ病像の客観的指標の開発」（2004～2008 年）に取り組んだ。この研究では、脳血流量・分布を画像統計解析し、うつ病に罹患した労働者の前頭葉優位の血流低下とその寛解に伴う血流の回復について縦断検討し、自覚的疲労感の強さや深刻な不眠と相関する背側前頭葉の血流低下傾向を示し、不眠や疲労の持続とうつ病との近縁性が推察された。第 2 期研究（2009～2013 年）ではこの知見に着眼し、前頭葉や大脳辺縁系の機能障害との関連が強いとされる視床下部-下垂体-副腎皮質系（HPA 系）内分泌活動とうつ、疲労、QOL 等の評価尺度および脳血流変化との相関について検討した（研究 1；労働者の抑うつ、疲労、睡眠の状況と HPA 系内分泌動態の検討、研究 2；労働者の抑うつ・疲労・QOL と脳血流変化および HPA 系内分泌動態（唾液中 cortisol, DHEA, DHEA-S）との相関に関する検討）。その結果、うつ、疲労、不眠と関連するとされる前頭葉機能低下と有意に相関するホルモン値・比率と QOL や睡眠等に関する問診項目を検出した。また、第 1 期研究により背側前頭葉の血流低下と相関した睡眠の問診項目（insomnia score:IS）とうつ・疲労の 9 項目（職業性ストレス簡易調査票）を用い、睡眠、うつ、疲労、生活習慣病、慢性の頭痛・腰痛との相関について労働者約 5000 人を対象に調査し、勤労者予防医療への活用に向けて今後検討すべき知見を得た（研究 3；労働者の睡眠と疲労、抑うつ、生活習慣病および慢性疼痛（頭痛、腰痛）の相関に関する検討）。

ここに、以上 3 つのテーマの研究結果をまとめ報告書とした。当研究結果から、上記の①予防と早期発見、②診断・治療、③就労・職場復帰支援（両立支援）の過程に重要な検査・質問項目を提示するために、今後さらに検討を重ねたい。

主任研究者 小山文彦

研究1 労働者の抑うつ、疲労、睡眠の状況とHPA系内分泌動態の検討

I. 目的と概要

これまで、抑うつ、ストレス、疲労と視床下部—下垂体—副腎皮質系（HPA系）ホルモン、特にcortisolの変動との間に強い相関が知られているが、抑うつ、疲労等の尺度とcortisol以外の副腎皮質ホルモンであるDehydroepiandrosterone（DHEA）およびDehydroepiandrosterone Sulfate（DHEA-S）との関係について明確な知見は得られていない。最近、非侵襲的で採取が容易な唾液を用い、微量なホルモンを多成分一斉に測定できる液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）が開発され、新たな内分泌検査法として注目されている。この研究では、労働者の抑うつ、疲労、睡眠の状況とHPA系内分泌機能との関連を明らかにする目的で、LC-MS/MSを用いて唾液中cortisol、DHEA、DHEA-Sを測定し、各尺度との相関について検討することとした。なお、本研究計画は独立行政法人労働者健康福祉機構の定めた医学研究倫理審査委員会（2009年12月）の承認を受け研究を開始した。

II. 対象と方法

1. 対象

当研究の目的について口頭・書面にて充分説明し同意を得た日勤帯勤務の労働者96名（男性56名；平均 42.79 ± 10.72 歳，女性40名；平均 42.98 ± 11.24 歳）を対象とした。対象には、発熱、外傷、担がん、妊娠の身体所見をもつ者はなく、向精神薬および副腎皮質ホルモン剤の内服中でないことを問診で確認した。

2. 方法

(1) 対象労働者の抑うつ、疲労、睡眠状況の評定；以下の指標を用いた。

- ① SIGH-D (structural Interview Guide for the Hamilton-Depression rating scale)；ハミルトンの17項目について構造化面接を行い、総点を抑うつ重症度とした。このうち睡眠障害に関する項目（insomnia score:IS）を用いて睡眠の状況を評定した。
- ② SDS (Self-rating Depression Scale)；自記式総点を自覚的抑うつ度とした。
- ③ 労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリスト；
自記式にてⅠ 自覚症状，Ⅱ 勤務状況，Ⅲ 総負担度をそれぞれスコア化した。
- ④ 職業性ストレス簡易調査票の疲労と抑うつに関する9項目；
最近1か月間の自覚的な疲労感，倦怠感，抑うつ気分，集中力低下，悲嘆等について頻度から4段階に評定した。

(2) 唾液採取：倫理的配慮を重視し、十分なインフォームドコンセントの下に採取した。

- ・唾液量：2mL/回
- ・保存：-20度以下
- ・採取時刻：9，12，15，18，21時の5ポイント

(3) LC-MS/MSによる唾液中 cortisol, DHEA, DHEA-S の定量

唾液 1 mL に測定対象物の重水素標識した内部標準品として一定量を添加後, 有機溶媒で抽出, イオン性カートリジカラムで分離, 精製. Cortisol, DHEA 画分はピコリン酸誘導体としたのち, それぞれの画分を再度カートリジカラムで精製し, 得られた精製物を LC-MS/MS で一斉分析した. 他方, DHEA-S 画分は直接 LC-MS/MS で測定した.

(4) データ表示および統計解析

① ホルモン測定値および表示; 以下のように求め, 表示した.

- ・ 定量下限値: cortisol (10pg/アッセイ), DHEA (4pg/アッセイ), DHEA-S (10pg/アッセイ)
- ・ 定量下限値以下: 定量下限値の 50% とする.
- ・ 唾液中測定値の表示: cortisol, DHEA, DHEA-S 濃度は pg/mL で表示 (有効数字 3 桁)

② 抑うつ, 疲労, 睡眠の状況とホルモン値等との相関の検討

対象労働者の抑うつ, 疲労, 睡眠状況の評定に用いた尺度の総点 (IS を含めた 5 種) を目的変数に, 各ホルモン値・比率 (10 種) を説明変数とした重回帰分析を行った. 危険率 5% 未満を有意とした. 統計処理には, JMP® 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた.

III. 結果

1. 唾液中ホルモン値と性差, 年齢との相関

性差について, 9 時の cortisol, DHEA, DHEA-S 濃度, 21 時の DHEA, DHEA-S 濃度は男性の方が有意に高く, cortisol/DHEA-S 比は 9 時, 21 時ともに女性の方が有意に高かった. (表 1).

表 1. 唾液中ホルモンと性差

	男性 (n=58)	女性 (n=40)	p
F 9時 (pg/mL)	1176.3 2.0	1111.0 1.9	0.024 ^a
F 21時 (pg/mL)	308.3 2.7	286.8 2.5	0.675 ^a
D 9時 (pg/mL)	60.0 1.8	44.2 1.7	0.012 ^b
D 21時 (pg/mL)	45.0 1.8	33.8 1.8	0.021 ^a
D-S 9時 (ng/mL)	2.7 2.2	1.2 2.5	<0.001 ^b
D-S 21時 (ng/mL)	2.4 2.2	1.1 2.8	<0.001 ^b
F/D 9時	19.6 2.3	25.1 2.1	0.336 ^a
F/D 21時	6.8 2.4	8.5 2.4	0.275 ^a
F/DS 9時	434.8 2.7	890.5 3.3	0.002 ^a
F/DS 21時	131.0 3.4	271.4 3.9	0.014 ^b

F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S, a: willcoxon's test, b: t-test

年齢との相関では, 男女ともに 9 時, 21 時の DHEA が年齢と負の相関を, DHEA-S は負の相関傾向を示したが, cortisol は相関を示さなかった. 男性の 9 時の

cortisol/DHEA 比が正の相関にあった (表 2).

表2. 男女別における唾液中ホルモン値と年齢の相関関係

	男性 (n=56)		女性 (n=40)	
	r	p	r	p
F 9時 (pg/mL)	-0.05	0.73	-0.01	0.95
F 21時 (pg/mL)	-0.06	0.66	-0.16	0.32
D 9時 (pg/mL)	-0.36	0.01	-0.36	0.02
D 21時 (pg/mL)	-0.29	0.03	-0.39	0.01
D-S 9時 (ng/mL)	-0.19	0.16	-0.28	0.08
D-S 21時 (ng/mL)	-0.10	0.47	-0.26	0.10
F/D 9時	0.29	0.03	0.31	0.05
F/D 21時	0.11	0.40	0.09	0.59
F/DS 9時	0.13	0.36	0.19	0.23
F/DS 21時	0.05	0.72	0.12	0.47

F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S, r: pearson's correlation coefficient

2. 勤務状況と唾液中ホルモン値

労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリストの「勤務の状況」を用い、①時間外労働/月、②不規則な勤務、③出張の負担、④深夜勤務の負担、⑤適切な休憩・仮眠、⑥精神的負担、⑦身体的負担に関する回答から総点 (0~15 点) を求め、唾液中ホルモン値との相関を検討した。女性では、9時の cortisol, cortisol/DHEA 比が有意の負の相関を、cortisol/DHEA-S 比が負の相関傾向を示した。男性ではこれらについていずれも有意な相関は認められなかった (表 3)。

表3. 勤務状況総点と唾液中ホルモン値との相関

	男性 (n=56)		女性 (n=40)	
	r	p	r	p
F 9時	0.12	0.39	-0.37	0.02
F 21時	0.00	0.97	0.04	0.80
D 9時	0.08	0.55	0.24	0.13
D 21時	0.07	0.61	0.25	0.12
D-S 9時	0.07	0.63	0.09	0.57
D-S 21時	-0.18	0.17	0.28	0.09
F/D 9時	0.01	0.96	-0.55	0.00
F/D 21時	-0.05	0.69	-0.19	0.23
F/DS 9時	0.01	0.96	-0.30	0.06
F/DS 21時	0.09	0.52	-0.23	0.16

F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S,
r: spearman's rank correlation coefficient

3. 抑うつ、疲労、睡眠の状況と各種ホルモン値との関係（重回帰分析）

（1）勤務状況を説明変数に加えない場合（性・年齢を調整済み）

抑うつ重症度（SIGH-D）と睡眠状況（Insomnia score）と有意な関係を示したのは、21時のDHEA-S値で、標準偏回帰係数（以後、 β 係数とする）は、それぞれ0.257、0.261であった（表4、5）。モデルとして有意であったのは、睡眠状況（Insomnia score）に対する21時のDHEA-S値で自由度調整済決定係数 R^2 は0.051であった。

一方、自覚的抑うつ度（SDS）と唾液ホルモン値との間で有意なものはなかった（表6）。

また、仕事の総負担度（疲労蓄積度）と有意な関係を示したのは、9時のcortisol/DHEA比で、 β 係数は-0.216であった（表7、8）。

表4. SIGH-Dと唾液中ホルモンの関係(n=96)

	β	p	R^2	p
F 9時	0.074	0.477	-0.005	0.469
F 21時	0.074	0.473	-0.005	0.467
D 9時	0.213	0.057	0.029	0.128
D 21時	0.110	0.321	0.001	0.388
D-S 9時	0.120	0.297	0.002	0.373
D-S 21時	0.257	0.023	0.045	0.064
F/D 9時	-0.079	0.465	-0.004	0.464
F/D 21時	0.017	0.875	-0.010	0.562
F/DS 9時	-0.039	0.721	-0.009	0.541
F/DS 21時	-0.108	0.314	0.001	0.384

*性・年齢調整済み, F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S

β : 標準偏回帰係数, R^2 : 自由度調整済決定係数

表5. Insomnia scoreと唾液中ホルモンの関係(n=96)

	β	p	R^2	p
F 9時	-0.062	0.549	-0.002	0.421
F 21時	0.016	0.879	-0.005	0.480
D 9時	0.063	0.576	-0.002	0.429
D 21時	0.088	0.424	0.001	0.377
D-S 9時	0.046	0.692	-0.004	0.456
D-S 21時	0.261	0.021	0.051	0.049
F/D 9時	-0.101	0.349	0.004	0.342
F/D 21時	0.067	0.525	-0.001	0.414
F/DS 9時	-0.074	0.497	-0.001	0.405
F/DS 21時	-0.085	0.430	0.001	0.380

*性・年齢調整済み, F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S

β : 標準偏回帰係数, R^2 : 自由度調整済決定係数

表6. SDS総点と唾液中ホルモン値との関係(n=96)

	β	p	R^2	p
F 9時	0.060	0.547	0.069	0.023
F 21時	0.094	0.345	0.074	0.018
D 9時	0.100	0.358	0.074	0.018
D 21時	0.061	0.571	0.069	0.023
D-S 9時	0.037	0.741	0.066	0.025
D-S 21時	0.141	0.199	0.082	0.012
F/D 9時	-0.013	0.897	0.065	0.026
F/D 21時	0.069	0.496	0.070	0.022
F/DS 9時	0.013	0.904	0.065	0.024
F/DS 21時	-0.018	0.865	0.066	0.026

*性・年齢調整済み, F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S

β : 標準偏回帰係数, R^2 : 自由度調整済決定係数

表7. 仕事の総負担度と唾液中ホルモン値との関係(n=96)

	β	p	R^2	p
F 9時	-0.131	0.718	0.021	0.175
F 21時	-0.045	0.662	0.006	0.324
D 9時	0.136	0.222	0.020	0.188
D 21時	0.123	0.264	0.017	0.208
D-S 9時	-0.013	0.908	0.004	0.348
D-S 21時	0.103	0.364	0.012	0.249
F/D 9時	-0.216	0.042	0.047	0.058
F/D 21時	-0.125	0.228	0.019	0.191
F/DS 9時	-0.077	0.479	0.009	0.285
F/DS 21時	-0.102	0.339	0.013	0.240

*性・年齢調整済み, F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S

β : 標準偏回帰係数, R^2 : 自由度調整済決定係数

表8. 疲労と抑うつ9項目と唾液中ホルモン値との関係(n=96)

	β	p	R^2	p
F 9時	0.014	0.892	-0.014	0.641
F 21時	0.024	0.814	-0.014	0.633
D 9時	0.047	0.677	-0.012	0.607
D 21時	-0.039	0.729	-0.013	0.619
D-S 9時	-0.093	0.423	-0.007	0.511
D-S 21時	0.029	0.803	-0.014	0.632
F/D 9時	-0.020	0.857	-0.014	0.638
F/D 21時	0.051	0.628	-0.012	0.594
F/DS 9時	0.077	0.484	-0.009	0.540
F/DS 21時	0.001	0.995	-0.014	0.646

*性・年齢調整済み, F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S

β : 標準偏回帰係数, R^2 : 自由度調整済決定係数

(2) 勤務状況を説明変数に加えた場合 (性・年齢・勤務状況を調整済み)

この場合も上記(1)と同様に、抑うつ重症度 (SIGH-D) および睡眠状況 (Insomnia score) と有意な関係を示したのは 21 時の DHEA-S 値で、 β 係数はともに 0.23 を示し、重決定係数 R^2 は、それぞれ 0.10, 0.13 であった (表 9, 10)。自覚的抑うつ度 (SDS)、仕事の総負担度、疲労と抑うつの 9 項目総点と唾液ホルモン値との間では有意なものはない。

表 9. SIGH-D と唾液中ホルモンの関係(n=96)

	β	p	R^2	p
F 9時	0.13	0.22	0.07	0.03
F 21時	0.09	0.35	0.06	0.04
D 9時	0.19	0.09	0.08	0.02
D 21時	0.07	0.51	0.06	0.05
D-S 9時	0.12	0.27	0.06	0.04
D-S 21時	0.23	0.04	0.10	0.01
F/D 9時	-0.02	0.89	0.05	0.06
F/D 21時	0.06	0.53	0.06	0.05
F/DS 9時	-0.01	0.93	0.05	0.06
F/DS 21時	-0.08	0.47	0.06	0.05

*性・年齢・勤務状況調整済み

β : 標準偏回帰係数, R^2 : 自由度調整済決定係数

表 10. Insomnia score と唾液中ホルモン値との関係(n=96)

	β	p	R^2	p
F 9時	-0.01	0.96	0.09	0.01
F 21時	0.13	0.18	0.11	0.01
D 9時	0.03	0.79	0.09	0.01
D 21時	0.04	0.70	0.09	0.01
D-S 9時	0.05	0.66	0.09	0.01
D-S 21時	0.23	0.03	0.13	0.00
F/D 9時	-0.03	0.81	0.09	0.01
F/D 21時	0.13	0.21	0.10	0.01
F/DS 9時	-0.04	0.71	0.09	0.01
F/DS 21時	-0.05	0.66	0.09	0.02

*性・年齢・勤務状況 Adjusted

β : 標準偏回帰係数, R^2 : 自由度調整済決定係数

IV. 考察

これまでに、うつ病との相関がほぼ確立されている脳機能変化（前頭葉や海馬の機能低下）は、視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA系）内分泌活動の亢進と関連することが知られている。持続的なストレス暴露に対し脳内ストレス適応機構は、過剰な CRF 活動が背側縫線核の GABA 作動性神経を興奮させ、背側縫線核から前頭前野に連絡しているセロトニン神経系を抑制すると考えられている。また、血中 cortisol の増加が海馬の細胞傷害をきたすという知見も過去の volumetry による形態学的研究^{1),2)}から得られており、前頭葉機能や大脳辺縁系の機能低下は HPA 系の活動亢進と密接な関係にあるという知見が有力である。この HPA 系の機能亢進による cortisol の上昇は脳内の神経可塑性に影響し、ストレス適応が脆弱となり、うつ病等の精神疾患の発症閾値が低下する³⁾と考えられ、脳機能と神経内分泌活動を併せた検討は、抑うつや疲労等を反映する指標の研究開発には必須の分野であると考えられる。Carroll⁴⁾以来、DST (dexamethasone suppression test) の非抑制性とうつ病特異性を巡り、国内でも多くの報告^{5),6)}があるが、APA による大うつ病数千例の検討では、感受性は 40～50%、健常者における特異性は約 90%であったと結論した⁷⁾。Holsboer⁸⁾は DST と CRH 負荷を組み合わせた DEX/CRH テストを開発し、うつ病患者の感受性の高さ（～80%）と報告した。功刀⁹⁾による大うつ病 20 例のうち同テストによる感受性は約 70%とうつ病への感受性の高さが示された¹⁰⁾。しかしながら、その標準的手法¹¹⁾では dexamethasone 内服（23 時）、翌日の採血と CRH 静注投与（15 時）、以降の採血（15 分毎に 4 回）と比較的侵襲的である。

これまで、ACTH 負荷時、即ち理論上ストレス負荷と同様な状態下に副腎皮質から分泌されるホルモンのうち、DHEA-S(dehydroepiandrosterone sulfate)は cortisol に比べて血清中で長時間持続的な上昇を示すものとして注目される。その生理活性は、加齢との相関が推測されるものの依然不明であるが、例えば閉経前女性の抑うつ気分を伴う PTSD（心的外傷後ストレス障害）における DHEA の分泌亢進¹²⁾や、うつ病患者における唾液中 DHEA-S 分泌亢進の報告¹³⁾もあり、極度のストレス状況の指標として DHEA、DHEA-S に着目した研究も多い。当研究 1 では、非侵襲的で採取が容易な唾液を用い、LC-MS/MS により cortisol、DHEA、DHEA-S を測定し、questionnaire との相関について検討したが、その結果を以下①～⑤にまとめ、考察を加える。

①性差と唾液中ホルモン濃度・比率

9 時の cortisol、DHEA、DHEA-S 濃度および 21 時の DHEA、DHEA-S 濃度は男性の方が高く、逆に cortisol/DHEA-S 比は 9 時、21 時ともに女性の方が高かった(表 1)。血中 DHEA、DHEA-S および唾液中 DHEA が男性の方が高いという結果は先行研究と一致していた。

②年齢と唾液中ホルモン濃度・比率

年齢が 22 才～64 才との幅の中で、男女ともに 9 時、21 時の DHEA 濃度は年齢と負の相関を示し、男性の 9 時の cortisol/DHEA 比は正の相関を示した(表 2)。我々の唾液中 DHEA および DHEA-S と年齢との解析結果は先行研究と一致していた。

③勤務状況と唾液中ホルモン濃度・比率

女性では、9時の cortisol 濃度, cortisol/DHEA 比において負の相関を示した(表3)が、男性では有意な相関を認めなかった。慢性ストレスおよび疲労は男性よりも女性労働者の方が副腎皮質ホルモンに強く影響した結果であると考えられる。この解析結果は、唾液中の Cortisol, DHEA 濃度およびその比を求めることが疲労の良いパラメーターとなる事を明確に示している。最近、深夜労働した女性の朝の唾液中 cortisol 濃度が低下する先行研究の結果(宮内ら¹⁴⁾)と一致している。

④抑うつ、睡眠、疲労：勤務状況を説明変数に加えない場合

抑うつ重症度(SIGH-D)と睡眠状況(Insomnia score;IS)と有意であったのは21時のDHEA-S値で、標準偏回帰係数(β係数)は、それぞれ0.257, 0.261であった(表4, 5)。また、モデルとして有意であったのは、睡眠状況(IS)に対する21時のDHEA-S値で、自由度調整済決定係数R²は0.051であった。一方、自覚的抑うつ度(SDS)と唾液中ホルモン値との間で有意なものはなかった(表6)。最も重要な知見は、仕事の総負担度(疲労蓄積度)と有意であったのは9時のcortisol/DHEA比で、β係数は-0.216であった(表7, 8)。この解析結果は、③で示した結果を支持し、労働者の疲労の尺度として重要な因子であることを統計解析から示したものである。

⑤勤務状況を説明変数に加えた場合(性・年齢・勤務状況を調整済み)

この場合も④と同様に、抑うつ重症度(SIGH-D)と睡眠状況(IS)と有意であったのは21時のDHEA-S値で、β係数はともに0.23、重決定係数R²は、それぞれ0.10, 0.13であった(表9, 10)。自覚的抑うつ度(SDS)、仕事の総負担度、疲労と抑うつの9項目総点には唾液中ホルモン値との間で有意なものはなかった。

以上の知見から、これまで副腎皮質から大量に分泌されているDHEA-SおよびDHEAの生理作用は不明であったが、睡眠、疲労および抑うつと深く関係している事が当研究から初めて示唆された。DHEA, DHEA-S濃度単独またはCortisolとの比が疲労、睡眠の尺度となることを統計解析から明確に示したといえる。

文献

- 1) Sheline, Y.I., et al., Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93(9): 3908-13
- 2) Blumberg HP, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1201-8
- 3) 山脇成人他：ストレスへの適応破綻の脳内分子機構の解明と予防法の開発に関する研究（こころの健康科学研究事業，平成12-14年度）
- 4) Carroll BJ, et al., Resistance to suppression by Dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness. *Brit Med Journal*, 3(613): 285-287, 1968
- 5) Sarai M, et al., Low-dose (0.5mg) dexamethasone suppression test in depressive patients. *Biol Psychiatry* 21(8-9): 744-750, 1986
- 6) 西紋孝一，佐藤光源他：デキサメサゾン抑制試験の意義をめぐる臨床的研究。精神薬療基金研究年報 15: 256-262, 1984
- 7) American Psychiatric Association. The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. The APA task force on laboratory tests in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1253-62
- 8) Heuser I, et al., The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatry Res* 1994; 28: 341-356
- 9) Kunugi H, et al., Combined DEX/CRH test among Japanese patients with major depression. *J psychiatr Res*, 2004; 38(2): 123-128
- 10) Oshima A, et al., The differential ACTH responses to combined DEX/CRH administration in major depressive and dysthymic disorders. *J psychiatr Res* 2000; 34: 325-8
- 11) Kunzel HE, et al., Treatment with a CRH-1-receptor antagonist (R121919) does not affect weight or plasma leptin concentration in patients with major depression. *J psychiatr Res*. 2005 Mar-Apr; 39(2): 173-7
- 12) Rasmusson AM, et al., An increased capacity for adrenal DHEA release is associated with decreased avoidance and negative mood symptoms in women with PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Aug 29; 29(8): 1546-57
- 13) Johanna Assies, Ieke Visser, et al., Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res*. 2004 Sep 30; 128(2): 117-22
- 14) 宮内文久，木村慶子，平野真理，関原久彦他：夜間労働時の血液中 cortisol 濃度および cortisone 濃度の変化と男女の性差。産業ストレス研究 19(3): 249-254, 2012

Relationship between depressive state, fatigue and sleep and HPA-related endocrine kinetics in workers

To date, it has been clarified that depressive state, stress and fatigue correlate closely with changes in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) hormones, especially cortisol. However, no relationships have been established between the scales of depressive state, fatigue, etc., and adrenal cortical hormones (DHEA, DHEA-S), other than cortisol. Recently, endocrine examination using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) has been developed to enable concurrent measurement of multicomponents of hormones in minute amounts, using saliva samples, which can be collected easily and non-invasively. This study was performed to clarify the relationship between depressive state, fatigue and sleep and HPA-related endocrine function. In 96 day-shift workers (male: 56; mean age: 42.79 ± 10.72 years, female: 40; mean age: 42.98 ± 11.24 years), cortisol, DHEA and DHEA-S were measured in saliva using LC-MS/MS to examine the relationship with individual scales. In the analysis of the working situations and endocrine kinetics in the subjects, it was found that the levels of cortisol and the ratio of cortisol/DHEA, which were measured at 9 o'clock, in female subjects correlated negatively with the burdens of the working situations. Through multiple linear regression analysis, after adjusting for age, sex and working situations, DHEA-S level measured at 21 o'clock showed a significant beta coefficient (0.23) for both the severity of depressive state (SIGH-D) and sleep situation (insomnia score: IS), with R-square (R^2) values of 0.10 and 0.13, respectively. It was suggested that the high level of DHEA-S secretion at night was related to depressive state and sleep disorder.

研究 2 労働者の抑うつ、疲労、QOL と脳血流変化 (^{99m}Tc -ECD SPECT) および HPA 系内分泌動態 (唾液中 cortisol, DHEA, DHEA-S) との相関に関する検討

I. 目的と概要

労働者の抑うつ、疲労、QOL に関する臨床像と脳血流分布、唾液中ホルモン値との相関を検討した。具体的には、構造化面接 SIGH-D (structural Interview Guide for the Hamilton-Depression rating scale), SDS (Self-rating Depression Scale), 労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリスト, SF-36 (MOS Short-Form 36-item Health Survey) により臨床像を評定し、その結果と ^{99m}Tc -ECD SPECT による脳血流量及び領域分布について、SPM (Statistical Parametric Mapping), vbSEE (voxel-based Stereotactic Extraction Estimation) の両解析により相関性を検証した。併せて、上記臨床像と唾液中ホルモン値との相関および脳血流変化と唾液中ホルモン値との相関について検討した。その結果から、抑うつ、疲労、QOL と脳血流変化、HPA 系内分泌動態との関連についての知見を得て、高ストレス、疲弊、うつ病等の検出・早期発見に有用なメンタルヘルス関連指標 (questionnaire の問診項目) および検査項目を抽出する一助としたい。なお、本研究計画は独立行政法人労働者健康福祉機構の定めた医学研究倫理審査委員会 (2009 年 12 月 21 日) の承認を受け研究を開始した。

II. 対象と方法

1. 対象

20 歳以上 60 歳以下、右利き、個体・状況要因において「何らかのストレスを感じている」労働者のうち、当研究の概要を十分に説明し文書にて同意を得た者 42 名を対象とした。対象には脳器質性疾患を有する者はいなかった。

2. 方法

(1) 抑うつ、疲労、QOL の評定；以下の指標を用いた。

- ① SIGH-D (Structured Interview Guide for the Hamilton-Depression rating scale) ; ハミルトンの 17 項目について構造化面接を行い総点を抑うつ重症度とした。このうち睡眠障害に関する項目 (insomnia score:IS) を用いて睡眠の状況を評定した。検者間による評定の偏差を除くため video program によるトレーニングを行った上で面接を実施した。
- ② SDS (Self-rating Depression Scale) ; 自記式総点を自覚的抑うつ度とした。
- ③ 労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリスト ; 自記式にて I 自覚症状, II 勤務状況, III 総負担度をそれぞれスコア化した。
- ④ SF-36 (MOS Short-Form 36-item Health Survey) 日本語版 ; 自記式にて包括的健康度, 8 尺度, 要約尺度 (身体的および精神的健康度) を評定した。SF-36 v2 standard Japanese を用いた。

⑤ 職業性ストレス簡易調査票の疲労と抑うつに関する 9 項目；最近 1 か月間の自覚的な疲労感，倦怠感，抑うつ気分，集中力低下，悲嘆等について頻度から 4 段階に評定した。

(2) 抑うつ，疲労，QOL と脳血流変化との相関についての画像統計解析

倫理的配慮を重視し十分なインフォームドコンセントの下， ^{99m}Tc -ECD SPECT にて脳血流量の測定を行った（実施手順は下記に統一した）。上記（1）①～⑤で得られた各指標の総点，各項目得点と脳血流量および領域分布についての相関を検証するため，SPM（Statistical Parametric Mapping），vbSEE（voxel-based Stereotactic Extraction Estimation）による画像統計解析を行った。

脳血流定量 SPECT (^{99m}Tc -ECD) 実施手順

【前処置】

^{99m}Tc -ECD 静注 5 分前より 10 分間，光刺激による視覚領域の血流増加を防ぐため閉眼の状態ですべて安静とする。

【検査方法】

i) RI (^{99m}Tc -ECD) 注射部位と方法 (Patlak plot 法)

被検者を仰臥位にし，頭頂部から大動脈弓部までがシンチカメラの視野に入るようにする。

20G 前後の翼状針に 3 方活栓付延長チューブ（内容量 2ml 程度）をつなぐ。RI フラッシュ用に約 20ml の生理食塩水を満たした注射器を 3 方活栓に接続しておく。右腕の内側肘静脈に血管確保する。RI をゆっくと延長チューブ内に貯め，3 方活栓を生理的食塩水側に切り替えて，RI を急速静注すると同時に 128×128 マトリックス，1frame/sec で 100frame から 120frame のダイナミックデータを収集する。RI のボーラス性を良くするため，体と右腕の角度を 90° 程度に保つ。 ^{99m}Tc -ECD（ニューロライト®注射液第一；[N,N'-エチレンジ-L-システイネート (3-)]オキシテクネチウム (^{99m}Tc)，ジエチルエステル注射液）の投与量は 600MBq 程度必要であるが，延長チューブ内に全量が入りきらない場合は分割投与する。

ii) SPECT 撮像

RI 静注 10 分後以降に，64×64（あるいは 128×128）マトリックスで，360° 収集，60～72 ステップ，15 秒/ステップ程度で SPECT を撮像する。

iii) SPECT 画像再構成

ii) で得られた投影データから画像再構成を行ない，定性画像を得る。

iv) データ処理

・ Patlak plot 法による平均脳血流量 (mCBF) の算出

i) のダイナミックデータに大動脈弓部と両側大脳半球に ROI を設定し，Patlak plot 法による解析を行ない，BPI (Brain Perfusion Index) から両側大脳半球の mCBF を算出する。

・ 局所脳血流量 (rCBF) の算出

mCBF を Lassen 補正式を用いて rCBF を算出する。この時，Lassen 補正の参照部位として健側大脳半球を用

いる。両側性病変の場合は、mCBFの高い半球を参照領域とする。Lassen補正の係数 α は2.59を用いる。この操作により定量画像を得る。

(3) 労働者の抑うつ、疲労、QOLと唾液中ホルモン濃度との相関についての検討

上記(1)の各指標の総点、各項目得点と唾液中ホルモン値との相関について統計解析した。唾液採取にあたっては、倫理的配慮を重視し十分なインフォームドコンセントの下に以下の通り被験者自身が採取した。

- ・唾液量：2 mL/回
- ・保存：-20度以下
- ・SPECTの前日21時、当日の9時の2ポイントで採取

唾液中DHEA-S, cortisol, cortisone, DHEAの定量(LC-MS/MS)については、唾液1 mLに測定対象物の内部標準品(一定量)を添加後、有機溶媒で抽出後、イオン性カートリジカラムで分離、精製。DHEA-s画分は直接LC-MS/MSで測定した。cortisol, cortisone, DHEA画分はピコリン酸誘導体としたのち、それぞれの画分を再度カートリジカラムで精製し、得られた精製物をLC-MS/MSで一斉分析した。

ホルモン測定値の定量下限値は、cortisol(10pg), DHEA(4pg), DHEA-sulfate(10pg)とし、定量下限値の50%を基準に定量下限値以下とした。cortisol, DHEA, DHEA-S濃度はpg/mLで表示(有効数字3桁)した。

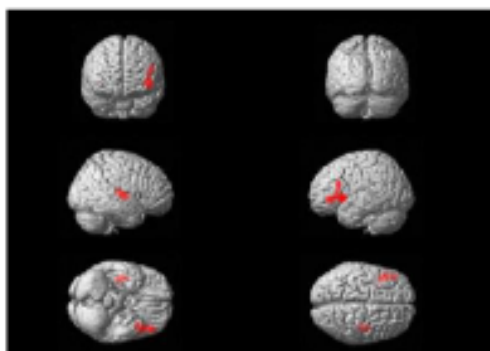
(4) 唾液中ホルモン濃度と脳血流変化との相関についての画像統計解析

測定された唾液中cortisol、DHEA、DHEA-S等の値と^{99m}Tc-ECD SPECTによる脳血流量及び領域分布についての相関については、eZIS(easy Z-score imaging system)画像により外観を捉え、有意な相関を示す脳部位・局在についてはSPM(Statistical Parametric Mapping), vbSEE(voxel-based Stereotactic Extraction Estimation)の両解析を試みた。

Ⅲ. 結果

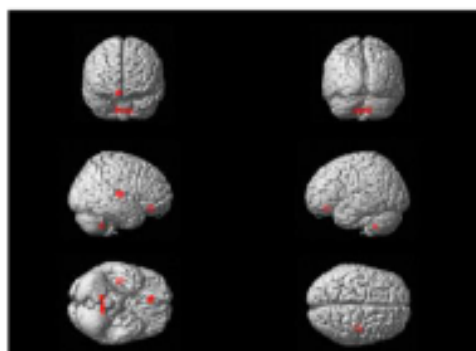
(1) 抑うつ, 疲労・QOL, 唾液中ホルモン値と脳血流変化

各質問調査票のスコアおよび唾液中ホルモン値・比率と有意な相関を示す脳血流変化部位を SPMversion8, height threshold $T = 2.429$, $P < 0.01$ により求めた. 脳表面画像を以下に示す. ($n=42$, $P < 0.01$, T 値画像)



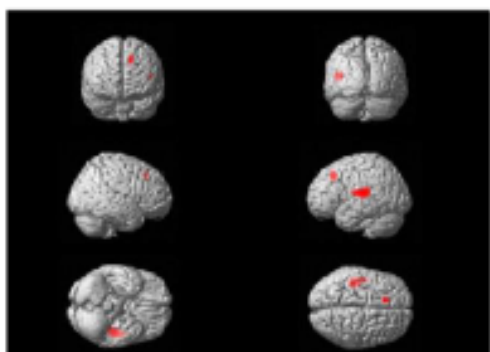
①抑うつ (SIGH-D)

抑うつが強い者ほど, 左下前頭回, 背外側前頭前野などを主体に血流低下が見られる.



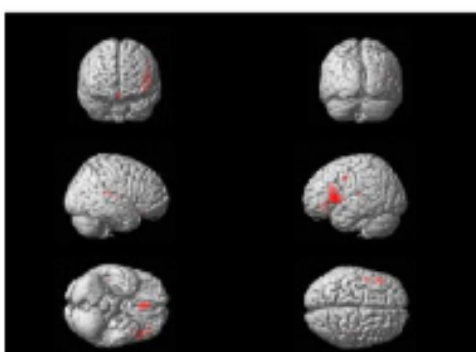
②不眠 (IS)

不眠が著しい者ほど, 前頭極, 腹側前頭前野, 島皮質などを主体に血流低下が見られる.



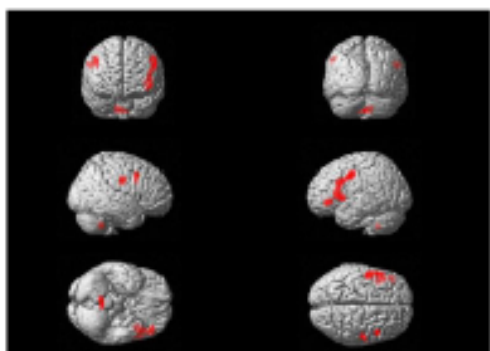
③仕事の疲労蓄積度

疲労蓄積度が高い者ほど, 背側前頭前野, 線上回などを主体に血流低下を認める.



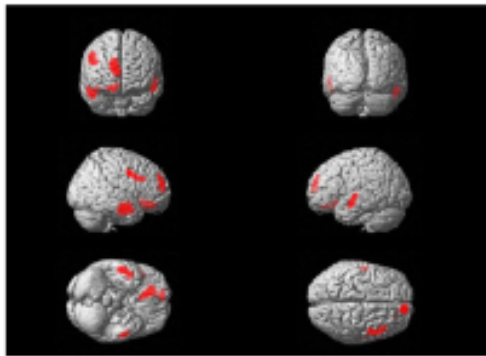
④日常役割機能・身体(sf36)

困難度が高い者ほど, 前頭極, 背外側前頭前野, 膝下部などを主体に血流低下を認める.



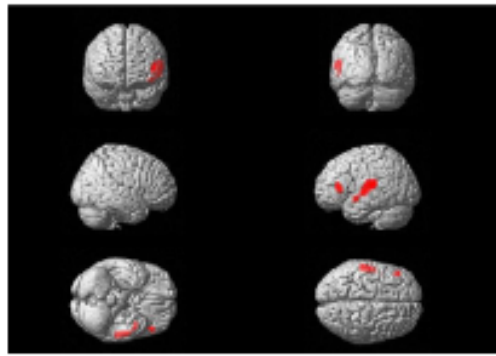
⑤日常役割機能・精神(sf36)

困難度が高い者ほど, 背外側前頭前野などを主体に血流低下を認める.



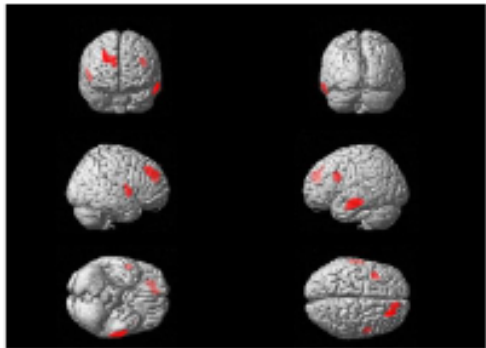
⑥ F9 (7-9 時の cortisol 値)

F9 が低値の者ほど、腹側・背外側前頭前野、側頭葉下面などを主体に血流低下を認める。



⑦ F/D9 (7-9 時の cortisol/DHEA ratio)

F/D9 が小さい者ほど、背外側前頭前野、島皮質などを主体に血流低下を認める。

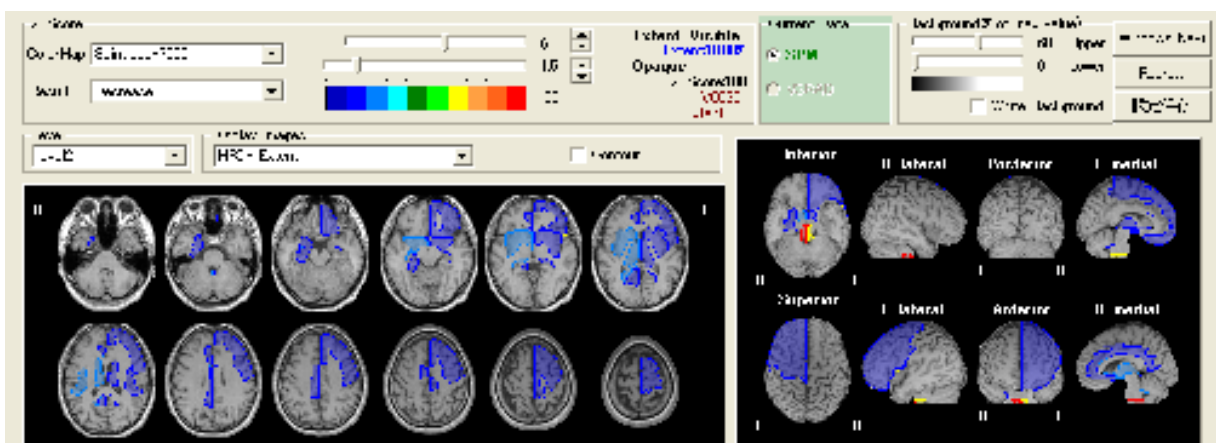


⑧ F/D21 (20-22 時の cortisol/DHEA ratio)

F/D21 が小さい者ほど、背外側前頭前野、島皮質などを主体に血流低下を認める。

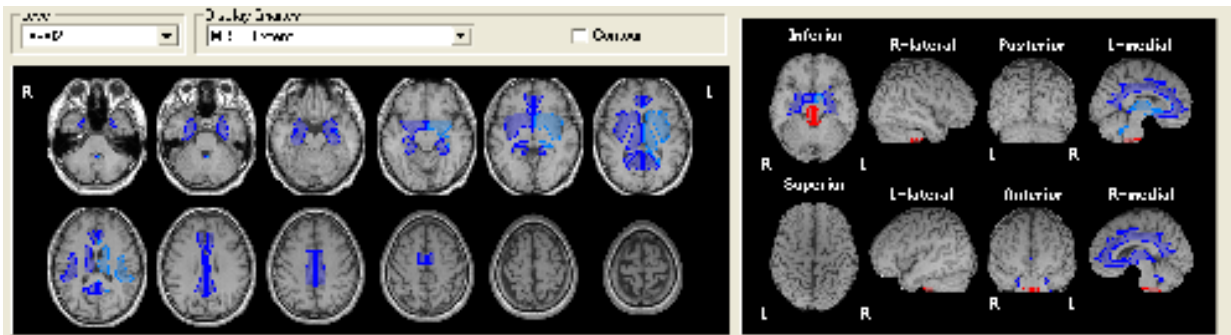
次に、有意な脳血流変化を認めた上記①～⑧について vbSEE (voxel based stereotactic extraction estimation) レベル 2&3 により解析した。以下に、結果の概要を示す。

①抑うつ (SIGH-D) (EXTENT MAP >10%, t-score > 1.5)



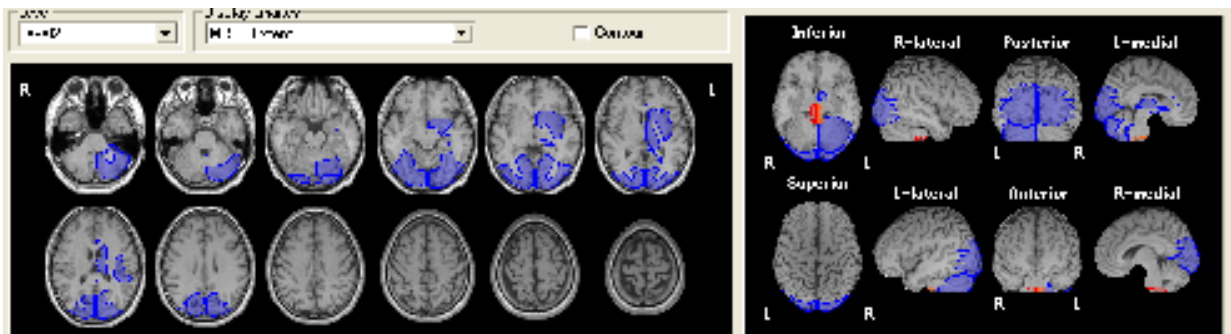
level 2 : lt. frontal-temporal space(64.29%), lt. frontal lobe(16.17%) , rt. limbic lobe(13.78%), **level 3** : lt. Inferior frontal gyrus(53.78%), insula(lt.33.17%, rt.35.44%), lt. cingulate gyrus(16.59%), anterior cingulate(lt. 8.76%, rt.11.82%)

②不眠 (IS) (EXTENT MAP >10%, t-score > 1.5)



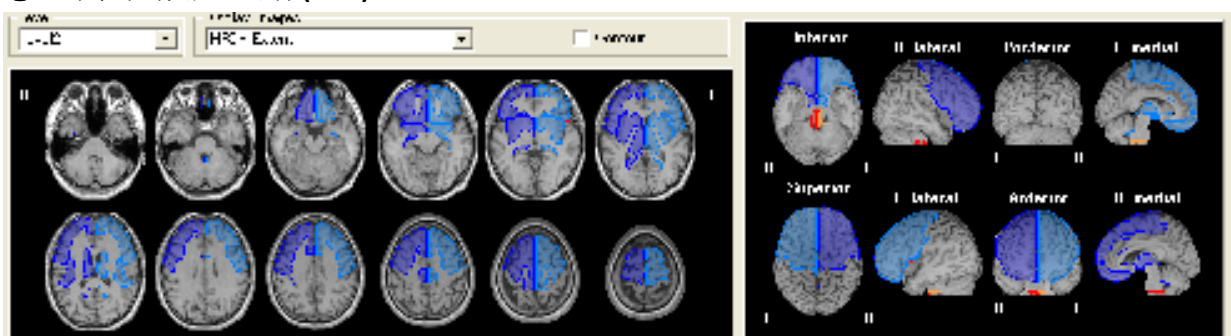
level 2 : .limbic lobe(lt.16.64%, rt.15.09%), level 3 : cingulate gyrus(lt.41.20%, rt.10.02%), insula(lt.40.12%, rt.27.93%), culmen of vermis(lt.35.48%, rt.15.38%)

③仕事の疲労蓄積度



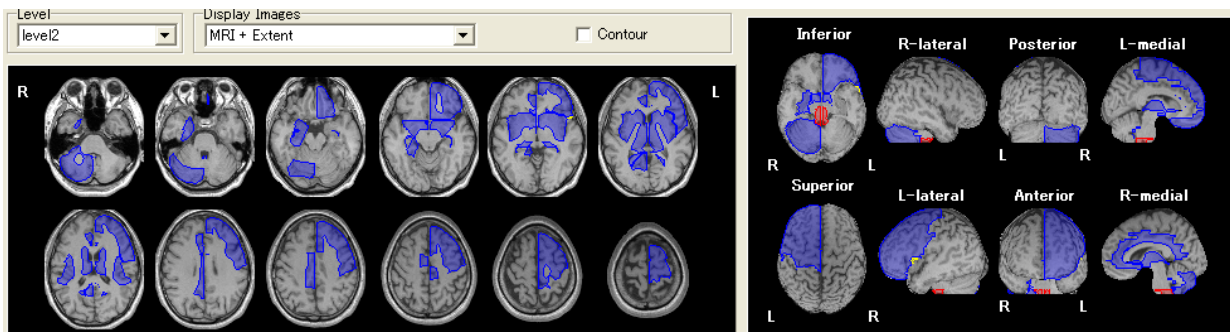
level 2 : occipital lobe(lt.13.69%,rt.14.58%), Lt. posterior lobe(13.77%), level 3 : transverse temporal gyrus(lt.55.28%,rt.23.20%), Lt. fastigium(37.25%), rt. post. cingulate(37.80%), declive of vermis(lt. 33.33%, rt. 27.91%), Lt. insula(33.32%)

④日常役割機能・身体(sf36)



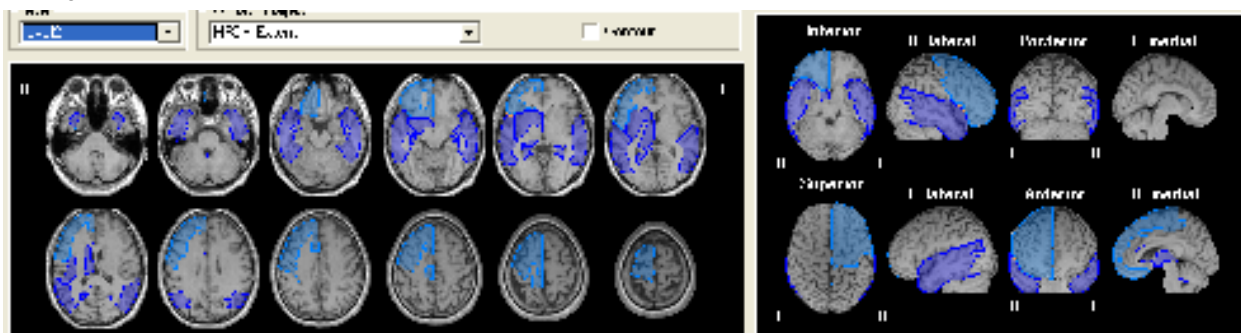
level 2 : Lt. frontal-temporal space(95.71%), Lt. frontal lobe(24.99%) , rt. frontal lobe(10.46%), level 3 : Lt. inferior frontal gyrus(59.49%), insula(lt.56.95%, rt.37.46%), Lt. middle frontal gyrus(37.03%), anterior cingulate(lt. 5.84%, rt.13.13%)

⑤ 日常役割機能・精神(sf36)



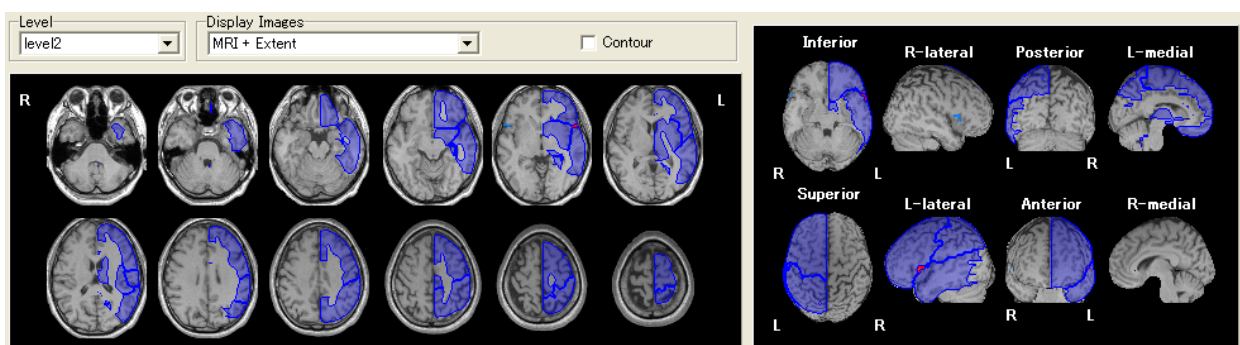
level 2 : lt. frontal-temporal space(67.14%), lt. frontal lobe(13.97%) , rt. limbic lobe(13.39%), rt. post. lobe(13.22%) , level 3 : transverse temporal gyrus(lt.29.15%,rt.41.44%), culmen of vermis(lt.50.00%, rt.61.29%)lt. Inferior frontal gyrus(52.00%), insula(lt.33.94%, rt.28.13%)

⑥ F₉ (7-9 時の cortisol 値)



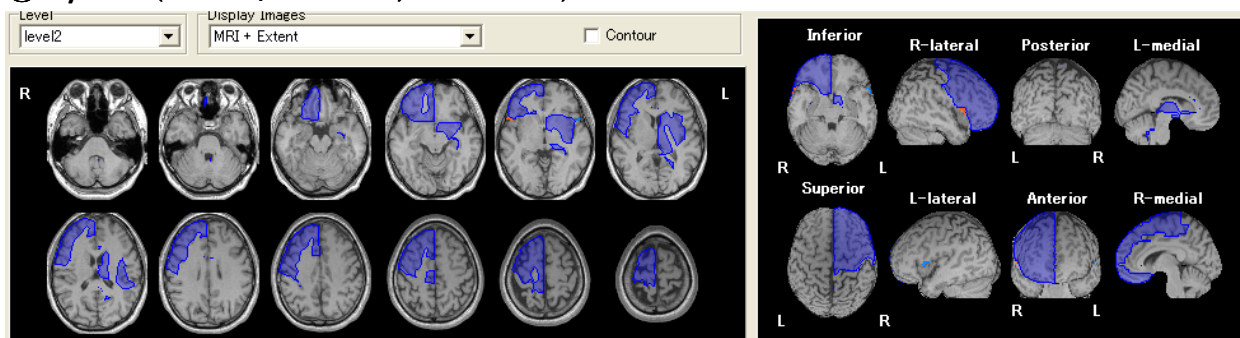
level 2 : rt. frontal-temporal space(73.61%), frontal lobe(lt. 9.54%, rt. 25.19%) , temporal lobe(lt. 18.58%, rt. 16.98%), level 3 : subcallosal gyrus(lt. 64.67%, rt. 48.40%), rectal gyrus(lt. 45.16%, rt. 58.82%), caudate(lt. 30.00%, rt. 46.00%), lt. inf. occipital gyrus(39.26%), rt. inf. frontal gyrus(35.16%)

⑦ F/D₉ (7-9 時の cortisol/DHEA ratio)



level 2 : frontal-temporal space(lt. 91.43%, rt. 25.00%), lt. frontal lobe(11.95%) , lt. temporal lobe(19.46%), lt. parietal lobe(12.08%) , **level 3** : lt. Inferior frontal gyrus(43.01%), transverse temporal gyrus(lt. 41.71%, rt. 21.55%), lt. sup. temporal gyrus (34.53%), lt. supramarginal gyrus(31.47%)

⑧ F/D₂₁ (20-22 時の cortisol/DHEA ratio)



level 2 : frontal-temporal space(lt. 25.71%, rt. 87.50%), frontal lobe(lt. 7.19%, rt. 19.34%) , **level 3** : lt. claustrum(34.68%), rt. medial frontal gyrus(29.94%), rt. sup. frontal gyrus(26.87%), lt. inf. temporal gyrus(21.32%), rt. middle frontal gyrus(20.04%)

⑨各症候, ホルモン値と相関する優勢な血流増加部位 ; vbSEE level 3 increase でみる各部位の血流増加詳細 (Extent%)

	paracentral lobule		parahippocampal gyrus		postcentral gyrus	
	lt.	rt.	lt.	rt.	lt.	rt.
①抑うつ(SIGHD)	53.04	36.71	25.08	7.71	29.95	6.07
② 不眠 (IS)	53.70	22.32	0.00	8.65	27.80	6.56
④ 日常役割・身体	65.48	28.42	44.32	0.94	18.03	5.56
⑤ 日常役割・精神	25.13	9.09	30.73	2.44	11.05	3.39
⑦ F/D ₉	4.23	0.23	10.68	22.37	0.93	3.31

IV. 考察

これまでに、うつ病相の前頭葉における 5-HT 代謝の減少¹⁾が示唆され、特に前頭前野の血流低下、糖代謝の減少と関連した前頭葉機能低下は、PET・SPECT 所見等でもうつ病像を反映する所見として示されてきた^{2),3)}。Drevits は総括的にうつという状態依存性に膝下部前頭前野、背側前頭前野の血流・糖代謝の低下と腹側前頭前野の血流・糖代謝の増加・亢進、及び構造的異常等を唱えた^{4),5)}。過去に我々の SPECT を用いた検討⁶⁾では、中等症うつ病エピソード (ICD-10) に罹患した労働者 25 名の eZIS 解析上、18 例に前頭葉優位の血流低下を認め、寛解者の 75% に脳血流の回復が確認された。併せて健康対照者 20 名を加えた 45 名を対象に疲労感と脳血流との相関については SPM 解析上、自覚的な疲労感の強さと背側前頭葉の血流量低下との相関、「労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリスト (厚生労働省)」による仕事の総負担度と側頭葉下部の血流量低下の相関を認めた。また、睡眠障害が深刻な者ほど前頭葉背側の血流低下が示された。これらの知見から、疲労感、睡眠不足は、うつ病相の前頭葉機能低下と類似した精神作業疲労をもたらすことが示唆される。fMRI を用いた神経心理学的課題遂行時の脳機能測定^{7),8)}においても、前頭葉機能低下はうつといった状態依存性の所見であるばかりか、精神運動抑制³⁾や注意集中力の低下と相関すると考えられている。一般的に、長時間労働やストレス曝露が遷延した場合に労働者の受ける精神作業疲労とは、脳機能画像上、前頭前野や帯状回の血流低下と一致した運動・認知機能の低下を意味する現象として、健常者の精神作業疲労や慢性疲労症候群の脳機能画像に関する知見からも説明される^{9),10)}。

当研究では、抑うつ重症度と前頭葉機能低下は脳血流量の vbSEE 解析から明確に確認されたが、今後の産業精神保健において重要な高ストレス・疲弊・うつ病の早期発見に有用な問診項目を生物学的知見から検出することを試みた。vbSEE 解析の結果から、各症候およびホルモン値・比率の間で、その近縁性を推測する知見を得た。まず、左前頭葉から左前側頭葉領域 (lt. frontal-temporal space, lt. frontal lobe) の血流低下パターン (優勢な血流低下部位) は、抑うつ重症度 (SIGH-D)、日常役割機能・身体(sf36)、日常役割機能・精神(sf36)、F/D₉ (7-9 時の cortisol/DHEA 比) において認められたことであり、左前頭・側頭の血流低下を抑うつという状態依存性の所見とした場合、日常役割機能・身体(sf36)、日常役割機能・精神(sf36)および F/D₉ が抑うつと強く関連することが示唆される。また、各症候、ホルモン値等と相関する優勢な血流増加部位については、抑うつ重症度 (SIGH-D)、不眠 (IS)、日常役割機能・身体(sf36)、日常役割機能・精神(sf36)、F/D₉ (7-9 時の cortisol/DHEA 比) において、共通して paracentral lobule, parahippocampal gyrus, postcentral gyrus 近傍に血流増加がみられた。

以上の結果から、うつ病等の予防には、抑うつの問診に併せて日常役割機能 (身体・精神) や不眠 (IS)、F/D₉ 等への着眼が有用と考えられ、今後さらに臨床と産業保健現場における検証を行いたい。

血流低下部位から近縁性が推測された症候・所見

- ① 抑うつ (SIGH-D)
- ④ 日常役割機能・身体(sf36)
- ⑤ 日常役割機能・精神(sf36)
- ⑦ F/D₉ (7-9時のcortisol/DHEA ratio)

(①～⑦の番号は本文中のⅢ. 結果の通り)

血流増加部位から近縁性が推測された症候・所見

- ① 抑うつ (SIGH-D)
- ② 不眠 (IS)
- ④ 日常役割機能・身体(sf36)
- ⑤ 日常役割機能・精神(sf36)
- ⑦ F/D₉ (7-9時のcortisol/DHEA ratio)

文献

- 1) Hrdina,P.D.,et al.,5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives:increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdale. Brain Res,1993.614(1-2):37-44
- 2) 平安良雄, 成田博之: 双極性障害の画像所見.精神科,4(5):299-306,2004
- 3) Narita,H.,Hirayasu,Y.,et al.,Psychomotor retardation correlates with frontal hypoperfusion and the Modified Stroop Test in patients with major depression under 60-years-old. Psychiatry and Clinical Neuroscience.2004,58,389-395
- 4) Drevits WC. Neuroimaging studies of mood disorders. Biol Psychiatry.2000;48:813-828
- 5) Drevits WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. Progress in Brain Reserch.2000;126:413-431
- 6) 小山文彦, 北條敬, 大月健郎: 脳血流 ^{99m}Tc-ECD SPECT を用いたうつ病像の客観的評価. 日本職業・災害医学会誌 56, No.3 : 122-127,2008
- 7) Asahi S, Okamoto Y, Okada G, et al. Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2004;254:245-251
- 8) 岡本泰昌, 山脇成人: うつ病と前頭前野. CLINICAL NEUROSCIENCE vol.23 No.6 679-81,2006
- 9) Suda M, Fukuda M, Sato T, et al. Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex. Brain Res.2009;1252:152-160
- 10) Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. Neuroimage.2007;36(1):108-122

HPA-related endocrine kinetics correlate with cerebral blood flow change (measured by ^{99m}Tc-ECD SPECT) and mental health-related markers

In our preceding study, we demonstrated that the tendency of blood flow to decrease in the frontal lobe (dorsolateral prefrontal area, anterior cingulate cortex) was related to medical interview items for insomnia (insomnia score, IS), subjective fatigue, etc. This study was performed to select important clinical test items and questionnaire items for the early detection of depression in workers, by examining the relationship between cerebral blood flow changes in the frontal lobe, etc. and HPA-related endocrine kinetics and the items related to depressive state, fatigue and QOL. The subjects were 42 right-handed day-shift workers, aged between 20 and 60 years who provided informed consent prior to their participation in the study. Using ^{99m}Tc-ECD SPECT, cerebral blood flow was measured to examine the correlation of cerebral blood flow distribution with the interview results regarding depressive state, fatigue and QOL, and hormone levels in saliva (collected at 9 and 21 o'clock and measured by LCMS/MS). In the statistical analysis of images performed using SPM 8, the cerebral areas that correlated significantly with individual interview scores and the levels/ratio of hormones in saliva were determined (height threshold $T=2.429$, $P<0.01$). It was confirmed that the severity of depressive state (SIGH-D) correlated with decreased blood flow in the left inferior frontal gyrus; in the dorsolateral prefrontal area. Insomnia (IS) correlated with the frontal pole and the ventral prefrontal area, while the level of fatigue accumulation correlated with decreased blood flow in the dorsal prefrontal area. In addition, low F_9 (cortisol measured at 9 o'clock) correlated with decreased blood flow in the ventral/dorsolateral prefrontal area, while low F/D_9 (ratio of cortisol/DHEA measured at 9 o'clock) correlated with decreased blood flow in the dorsolateral prefrontal area and the insular cortex. Furthermore, as a result of voxel-based Stereotactic Extraction Estimation (vbSEE) analysis, relatedness was estimated between the decreased blood flow pattern, which correlated with depressive state (SIGH-D), role functioning (body), role functioning (mind) and F/D_9 , and the dominant sites of increased blood flow.

研究3 労働者の睡眠と疲労, 抑うつ, 生活習慣病および慢性疼痛(頭痛, 腰痛)の相関に関する検討

I. 目的と概要

これまでの当研究分野(小山ら)では, 睡眠障害の問診項目 (Insomnia Score ; IS) の得点が高い者ほど前頭葉の血流低下傾向があることを示し, 慢性の睡眠不足とうつ病との近縁性を推察した. 具体的には, $IS \geq 3$ の労働者で睡眠不足が深刻な者ほど前頭葉の血流低下傾向があり, 「問題不眠」と判定する際の IS のカットオフ値を3とした. この生物学的知見を起点に比較的大規模な調査を行い, 労働者の睡眠状況と抑うつ・疲労の相関関係について調査・解析した. さらに, 分野横断的な試みとして, 不眠やメンタルヘルス不調との関連が示唆されている高血圧, 糖尿病, メタボリックシンドローム, 慢性疼痛(頭痛・腰痛)の有無と睡眠状況, 抑うつ・疲労との相関についても検討し, 睡眠状況や身体所見を併せた質問項目から, 高ストレス者, うつ病等の早期発見を補助する知見を得ることを目的とした. なお, 本研究計画は, 独立行政法人労働者健康福祉機構(以下, 当機構)が定めた医学研究倫理審査委員会(2011年3月31日)の承認を受け研究を開始した.

II. 対象と方法

1. 対象

20歳以上60歳以下で, 本調査研究の目的と内容を理解し, 調査への協力に同意を得た, 10カ所の労災病院及び当機構本部の職員(嘱託含む)を対象とした.

2. 方法

調査票の質問項目は, 性別, 年代, 業種(医師, 看護職, 医療職, 事務職, 技能業務職)の属性と以下(1)~(4)から成る.

(1)直近2週間の睡眠状況: うつ状態を評価する構造化面接 SIGH-D (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale) のうち, Insomnia Early (Initial Insomnia), Insomnia Middle, Insomnia Late (Terminal Insomnia)に関する6項目; 1. 寝つくまでに30分以上かかることが時々ある, 2. 毎日のように寝つきが悪い, 3. 夜中に目が覚めることがあるが, 再び寝つける, 4. 夜中に目が覚め, 寢床を離れる, 5. 普段より早朝に目が覚めるが, もう一度眠る, 6. 普段より早朝に目が覚めることが多く, そのまま起きていることが多い, の各項目への該当の有無を選択. 項目1, 3, 5に該当する場合は各1点, 項目2, 4, 6に該当する場合は各2点ずつ加算した結果をIS (insomnia score) とした. 我々の先行研究¹⁻³⁾により, $IS \geq 3$ の場合, 不眠の重症度と前頭葉の血流低下が相関し, $IS \leq 2$ では有意な脳血流変化が認められなかったため, 有意な問題不眠と判定するカットオフ値を3とした.

(2)直近1か月間の時間外労働: ①20時間未満, ②20~39時間, ③40~79時間, ④80時間以上の4段階から選択.

(3)生活習慣病・慢性疼痛: 次の①~⑤に関する治療や保健指導の有無

①高血圧，②糖尿病，③メタボリックシンドローム，④腰痛，⑤頭痛

(4) 自覚的な疲労感，抑うつ：職業性ストレス簡易調査票の疲労に関する3項目と抑うつに関する6項目をあわせた計9項目(1.ひどく疲れている，2.へとへとだ，3.だるい，4.ゆううつだ，5.何をするのもめんどろに感じる，6.物事に集中できない，7.気分が晴れない，8.仕事が手につかない，9.悲しいと感じる)について，自覚の頻度を4段階から選択．各項目につき「ほとんどなし(1点)」，「時々(2点)」，「多くある(3点)」，「ほとんどいつも(4点)」の4段階で得点化し，その合計から，疲労に関しては3～12点，抑うつに関しては6～24点のスコアで評価した．

上記内容の自己記入式調査票を用いて，北海道中央，東北，東京，関東，中部，大阪，関西，中国，香川，九州の各労災病院と当機構本部の計11施設に勤務する職員を対象に，2011年6月1日～7月29日の期間内に質問調査票を郵送にて送付・回収した．対象者が回答した調査票は各施設が回答者数，属性等を集計後，香川労災病院労災疾病研究センターに回収され，調査票の項目得点を算出，入力後，統計解析した．ISと自覚的疲労感，抑うつに関してはSpearmanの順位相関係数を用い，相関関係を分析した．また先行研究¹⁻³⁾から，IS3以上を「問題不眠あり」と定義し，問題不眠と各調査項目の関連性について分析した．さらに問題不眠と抑うつスコアの関連を調べるため，抑うつスコアを目的変数とし，説明変数に問題不眠を含めた全項目を投入した重回帰分析を行った．調査票の記入事項，各得点等は2名による確認を行い，統計解析の際に再度確認した．統計解析ソフトは，JMP10TM(SAS Institute)を用いた．なお，統計学的有意水準は5%($p < 0.05$)とした．

Ⅲ. 結果

1. 調査結果

(1) 対象者の属性

質問調査票を配布した7690名のうち，5083名から有効回答が得られ，統計解析の対象とした(回収率66%)．性別では，男性22%(1,137名)，女性76%(3,855名)，不明2%(91名)．年齢は，20歳代29%(1,472名)，30歳代28%(1,416名)，40歳代24%(1,236名)，50歳代18%(927名)，不明1%(32名)．業務別では，医師6%(327名)，看護職61%(3,106名)，医療職14%(708名)，事務職12%(603名)，技能業務職4%(184名)，不明3%(155名)であった．

(2) 睡眠の状況

①不眠の類型

何らかの不眠の訴えがある労働者は3899名であり全体の76.7%であった．入眠障害，中途覚醒，早朝覚醒の各類型について検討する場合，回答者により類型が重複する場合があるため(寝つきも悪く，早朝に目覚める場合など)，本調査における不眠に関する訴えの回答総数は(延べ数)6079件あった．このうち，ISの項目1が18.8%，項目2が7.8%であり，入眠障害は全体の26.6%であった．項目3は37.2%，項目4は7.4%で，中途覚醒は全体

の44.6%にも上った。また、項目5は20.7%、項目6が8.0%で、早朝覚醒は全体の28.7%であった。

②問題不眠

問題不眠（IS \geq 3）のある労働者は、男性1,137名のうち152名（13%）、女性3,855名のうち736名（19%）、計5,083名のうち911名（18%）であった。業務別では、問題不眠は看護職の21%が最多で、次いで技能業務職が16%で、本調査対象全体（n=5083）の18%の労働者に問題不眠が認められた。

（3）1か月間の時間外労働

調査日から遡って1か月間の時間外労働は、「20時間以下」が66%（3,353名）、「20-40時間」が22%（1,118名）、「40-80時間」が8%（403名）、80時間以上が2%（95名）、「不明」が2%（114名）であった。

（4）生活習慣病・慢性疼痛の罹患歴及び受療の有無

高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、腰痛、頭痛について、治療中（または保健指導を受けた）、未治療（自覚や指摘があるが未治療または指導を受けていない）、無症状のそれぞれに該当する労働者数を表1に示す。

表1；高血圧・糖尿病・メタボリックシンドローム・腰痛・頭痛の疾患別にみた、治療中・未治療・症状なしの者の人数と割合（%）。表中の数字は人数，（ ）内は%を記した。

	治療中	未治療	症状なし
高血圧	268 (5)	144 (3)	4671 (92)
糖尿病	62 (1)	56 (1)	4965 (98)
メタボリックシンドローム	117 (2)	312 (6)	4654 (92)
腰痛	333 (7)	918 (18)	3832 (75)
頭痛	167 (3)	746 (15)	4170 (82)

2. 統計解析結果

（1）二変量の分析

①IS、疲労感、抑うつ、各二変量間の相関

ISと疲労スコアの相関係数は0.259、ISと抑うつスコアの相関係数は0.296、抑うつスコアと疲労スコアの相関英数は0.647であった。また、職種別に同様に二変量間の相関を求め、職種による偏りがないか検討したところ、職種に関係なく相関が認められた。

②問題不眠と抑うつ、疲労の関連

IS \geq 3を問題不眠あり、IS $<$ 3を（問題不眠）なしの二群に分け、疲労スコアと抑うつスコア、疲労と抑うつの9項目のスコアについて群間比較した。問題不眠ありの疲労スコア平

均点が 7.59 であるのに対し問題不眠なしでは 6.33, 問題不眠ありの抑うつスコア平均点が 12.58 に対し問題不眠なしでは 10.05, 問題不眠ありの疲労と抑うつの 9 項目スコアの平均点が 20.21 に対し問題不眠なしでは 16.43 と, いずれも問題不眠ありの場合では問題不眠なしに比べ有意に高かった ($p < 0.01$) (表 2).

③問題不眠と各疾病の関連

問題不眠ありの方が, 高血圧, メタボリックシンドローム, 腰痛, 頭痛の有所見者はいずれも有意に多かった. 表 3 にオッズ比を示す. ($p < 0.01$) (表 3)

表 2

問題不眠の有無別にみた疲労, 抑うつ, 疲労と抑うつ 9 項目の平均点

	問題不眠		p*
	あり	なし	
疲労スコア	7.59	6.33	<0.01
抑うつスコア	12.58	10.05	<0.01
疲労+抑うつ	20.21	16.43	<0.01
* t test			

表 3

問題不眠の有無別に見た各疾病との関連

		問題不眠				p*	OR	95%CI
		あり		なし				
		N	%	N	%			
高血圧	あり	95	23	318	77	<0.01	1.41	1.10-1.79
	なし	816	17.5	3845	82.5			
糖尿病	あり	29	24.4	90	75.6	0.06	1.49	0.97-2.28
	なし	882	17.8	4082	82.3			
メタボリックシンドローム	あり	102	23.8	326	76.2	<0.01	1.48	1.17-1.88
	なし	809	17.4	3846	82.6			
腰痛	あり	310	24.8	942	75.2	<0.01	1.76	1.51-2.06
	なし	601	15.7	3230	84.3			
頭痛	あり	256	28	658	72	<0.01	2.08	1.76-2.46
	なし	655	15.7	3514	84.3			

* Chi square test

④抑うつスコアを目的変数とした重回帰分析

抑うつスコアの悪化に有意に影響する因子は、女性看護職、男性事務職、男性の高血圧、男性のメタボリックシンドローム、両性における問題不眠、両性における疲労であった（表4）。

表4 抑うつスコアを目的変数とした男女別重回帰分析

Multiple regression analysis for depression score					
		男性(N=1060)		女性(N=3563)	
説明変数		β	p値	β	p値
年齢	20歳代	0		0	
	30歳代	0.479	0.086	-0.788	<0.01 **
	40歳代	-0.338	0.155	0.062	0.642
	50歳以上	-0.226	0.348	0.274	0.103
職種	医師	-0.324	0.092	-0.085	0.796
	看護職	0.207	0.401	0.288	0.02 *
	医療職	-0.069	0.658	0.187	0.265
	事務職	0.419	0.011 *	-0.027	0.872
	技能業務職	0		0	
時間外労働	20時間以下	0		0	
	20-40時間	0.294	0.158	0.18	0.138
	40-80時間	-0.591	0.03 *	0.177	0.445
	80時間以上	0.316	0.452	0.006	0.991
生活習慣病	高血圧あり	0.243	0.039 *	-0.212	0.089
	糖尿病あり	-0.048	0.805	0.434	0.054
	メタボリックシンドロームあり	0.255	0.025 *	0.085	0.447
	腰痛あり	-0.127	0.229	0.05	0.387
	頭痛あり	0.188	0.227	0.039	0.534
問題不眠 疲労スコア	あり	0.578	<0.01 **	0.549	<0.01 **
		1.047	<0.01 **	1.064	<0.01 **
Adjusted R square		0.442		0.473	
*: p<0.05					
**: p<0.01					

IV. 考察

労働者のメンタルヘルス対策では、うつ病等の予防と早期発見につながる具体策が求められている。現在検討されている労働安全衛生法の一部改正案では、健康診断等における高ストレス者の発見を目的としたストレスチェック等によるメンタルヘルス対策の強化が期待される。これまでに職業性ストレスや蓄積疲労、抑うつに関する自己記入式チェックリストは多く存在するが、健診受診者全員に実施するためには簡易で有用性の確立された調査票が必要であり、労働安全衛生総合研究所の報告等から職業性ストレス簡易調査票の不安、疲労、抑うつに関する9項目がその候補となっている。労働者健康福祉機構は、2008年までに、うつ病期のみでなく睡眠障害の重篤な者に前頭葉の血流が低下する傾向を示し

た²⁾。その前頭葉機能低下と関連した問診項目は、SIGH-Dにおける睡眠の評価項目であり、これをIS (Insomnia Score) とした場合、ISが3以上の睡眠障害例ではその重症度と前頭葉の血流低下が有意に相関していた。この生物学的知見に基づき、健康者から軽～中等症うつ病エピソードの経過観察者を含む労働者108名を対象に予備的調査を行ったところ、ISは抑うつの重症度、自覚的疲労感、悲観、自殺念慮と有意に相関し、ISの評定は、直接的な気分変動に関する質問調査が示す抑うつを反映する可能性があると考えた³⁾。

本調査の結果に示した通り、まず、ISと疲労感、ISと抑うつ、抑うつと疲労感のいずれの二変量間にも有意な相関が確認された。ISと抑うつの相関はそれほど強いものではなかったが、疲労と抑うつに影響する因子であることが示された。また、疲労感と抑うつとの相関はかなり強く、抑うつを検出する上では疲労感を併せて問うことが重要と考えられる。一元配置分析では、問題不眠 ($IS \geq 3$) のある労働者は抑うつ・疲労症候が有意に強いことが示され、これは、前頭葉機能低下をきたすか否かによりISのカットオフ値を3とした先行知見と整合する。

この睡眠障害とうつ病との生物学的な近縁性については、これまでも有力な知見があり、Buckleyは、うつ病のみでなく睡眠障害の遷延においてもHPA系(視床下部-下垂体-副腎系)の活動亢進を指摘している⁴⁾。また、極度のストレス曝露により脳内ストレス適応機構がCRHの過剰分泌をきたした結果、GABA系を介して背側縫線核から前頭前野に伸びるセロトニン神経系の活動が抑制されることが知られている⁵⁾。さらに、CRHには覚醒作用があることがわかっており⁴⁾、量的な睡眠不足から再びHPA系の持続的亢進につながる悪循環が成り立つと推測される。一方、うつ病における前頭葉機能低下は、脳機能画像等による多くの先行研究⁵⁻⁸⁾からほぼ確立されており、睡眠障害の持続がHPA系の亢進及び前頭葉におけるセロトニン神経系抑制をきたす点において、うつ病に近い病態を呈すると考えられる。さらに、HPA系の活動亢進からcortisol分泌が高まり、(HPA系に抑制的に機能する)海馬の細胞が障害されるという知見を併せると、睡眠障害とうつ病との関連はさらに強く示唆される。これらの生物学的知見から、不眠、ストレス曝露、過重労働等による睡眠不足から精神作業疲労が蓄積された結果、うつ病を発症するといった論理はさらに強化される。症候学的には、うつ病患者の80～85%に不眠が認められ、抑うつ気分等の中核症状に先行して不眠が出現する⁹⁾との報告もある。言わば不眠がうつ病に先行し、その慢性化による睡眠不足はうつ病を惹起する^{10) 11)}という見解は、不眠症の既往のある者が後に有意にうつ病を発症しやすいとしたChang¹²⁾や、Riemannら¹³⁾による縦断的疫学調査によっても支持される。以上の知見と本調査結果を併せて考えると、生物学的には前頭葉機能低下と相関を示したISが、今回5000人規模の疫学調査において疲労・抑うつ症候との相関が確認されたことの意義は大きい。今後の勤労者予防医療において、まず、ISは疲労と抑うつが混在する「うつ病予備軍」早期発見のために有用な問診項目と考えられる。

次に、睡眠障害及び抑うつと生活習慣病との関連について述べる。これまで生活習慣病の誘発や増悪に睡眠障害が関与しているという報告は多く^{14) 15)}、内村²¹⁾によると生活習慣

病を持つ者はまた、有意に不眠を経験する割合が高いとされている。まず、不眠、睡眠障害と高血圧に関しては、清水¹⁰⁾によれば、健康者の睡眠中に音刺激で妨害した場合、血圧が一過性に数十 mmHg 上昇し、一晚断眠させた場合は 10mmHg 程上昇するという。これは、覚醒反応に伴う交感神経系の興奮が圧受容体のセットポイントをシフトさせることによると考えられ¹⁶⁾、持続的な睡眠不足は高血圧発症の危険因子であると推測される¹⁷⁾¹⁸⁾。実際、Vgontzas による睡眠ポリグラフ検査を用いた観察では、客観的な短時間睡眠は比較的高率に高血圧を発症させるという¹⁹⁾。また、Suka らは健診データを基に、不眠が、肥満や飲酒、喫煙習慣とは独立した高血圧の危険因子であると報告している²⁰⁾。本調査では、高血圧を有する労働者は有意に IS が高く、これらの先行知見と矛盾しない。

糖尿病についても、本調査では有病者の方が健常者に比べ有意に IS が高いという結果であった。これと同様な知見として、Uchimura らの調査では、糖尿病患者は健常者に比べ不眠を訴える割合が 2 倍以上多く、患者の 37.3%に頻回な不眠が認められていた²¹⁾。また、不眠と糖尿病発症との関連をめぐる知見として、若年健康者においても短時間睡眠では 70 歳代レベルに耐糖能が低下する²²⁾という報告があり、Nilsson らの縦断検討では不眠がある者は糖尿病発症が 1.5 倍高まり²³⁾、Gottlieb らは 5 時間以下の睡眠では発症リスクが 2.5 倍、6 時間睡眠でも約 1.6 倍高まる²⁴⁾としている。このように睡眠障害と糖尿病の関連性は強く示唆され、抑うつよりも直接的で独立した糖尿病や心循環器疾患発症の危険因子と推測されている²⁵⁾。

メタボリックシンドローム（以下、MetS と略す。）を有する者は、本調査では、抑うつ、9 項目、IS のいずれも有意に高かった。これまで脂質異常症と睡眠との関係については、日本人女性を対象とした Kaneita らの調査で、6~7 時間を基準に、それよりも睡眠時間が短くなる、または長くなるほど血清トリグリセライド値が高くなるという報告がある²⁶⁾。また、睡眠時間が短いと BMI (body mass index) 値が増加すること、睡眠時間が短いと食欲亢進物質のグレリンが血中で増加する一方、食欲抑制物質のレプチンが減少し摂食行動が増加しやすいことが知られている²⁷⁾。疲労、抑うつとの相関については、一般的に肥満・高脂質血症を有する者が全身倦怠感や易疲労性を伴う場合が少なくないといった臨床像との関連も考えられる。Shively らは、社会的ストレスにより内臓脂肪が蓄積し動脈硬化が促進されることを報告しており²⁸⁾、脳内ストレス応答における HPA 系亢進と抑うつとの強い関連性からも、抑うつと MetS との相関は妥当と考えられる。Koponen らの検討では、MetS を有する者が 7 年後にうつ病を発症する割合は非 MetS 者の 2 倍であったと報告し²⁹⁾、MetS がうつ病発症の準備因子と推察している。その後、同様なコホート研究から逆に抑うつが MetS に先行するとの推察³⁰⁾もあり因果関係については不明だが、MetS と抑うつとの相互関連性は支持される。

さらに、不眠及び抑うつと慢性の疼痛（頭痛、腰痛）との関連性も本調査では明らかであり、頭痛を有する者は有意に不眠、抑うつ、疲労の程度が高かった。今回の単純集計の結果から、頭痛がある場合は、ない場合に比べ 2.08 倍、問題不眠が多かった。睡眠不足に

よる交感神経系の興奮¹⁶⁾に伴い運動性緊張，筋緊張が高まることから，不眠，疲労と頭痛との相関は理解しやすい．また，抑うつ状態では疼痛に対する下行性抑制系の機能が低下し疼痛閾値が低下すること³¹⁾が知られており，慢性の頭痛，腰痛との関連は十分に考えられる．従来，精神科領域の診断では身体表現性疼痛障害のカテゴリーがあり，抑うつと疼痛愁訴との関連はほぼ確立されている．心理ストレスと慢性頭痛との相関については，Labbe のコホート研究³²⁾や工場勤務者を対象とした仕事での疲労や拘束時間と頭痛の強さとの相関についての報告³³⁾がある．次に，腰痛の多くは非特異性の慢性腰痛であり，本調査において，腰痛を有する者は有意に不眠，抑うつ，疲労の程度が高かった．また，単純集計の結果から腰痛がある者は，ない者に比べ1.76倍，問題不眠が多かった．最近では慢性腰痛と心理社会的要因，恐怖回避との関連を論じる知見³⁴⁾³⁵⁾もあるが，前述の下行性抑制神経系の機能低下や身体表現性障害の概念を併せ，抑うつとの関連は従来から妥当とされている．

以上から，本調査の起点となった IS(睡眠状況の問診)は，抑うつ，疲労，生活習慣病，慢性疼痛のいずれとも有意に相関していた．したがって，IS をメンタルヘルス対策の調査項目として活用することは有効だが，うつ病等の早期発見のためのツールに限定する必要はない．むしろ IS から，うつ病，高ストレス者，生活習慣病等の危険因子としての不眠を捉えることは，よりスペクトラムの広い予防医療の entrance において重要な所見であろう．具体的には，IS，抑うつ・疲労の9項目，生活習慣病や慢性疼痛の有無について問診にて確認し，各症候リスクと併せて特にその相互関連が認められた場合，メンタルヘルス不調の疾病性のリスクを浮き彫りにさせると考えられる(図1)．本調査研究の結果と当機構のスケールメリットを活かし，今後，予防医療と産業保健の現場で IS 等を活用していきたい．

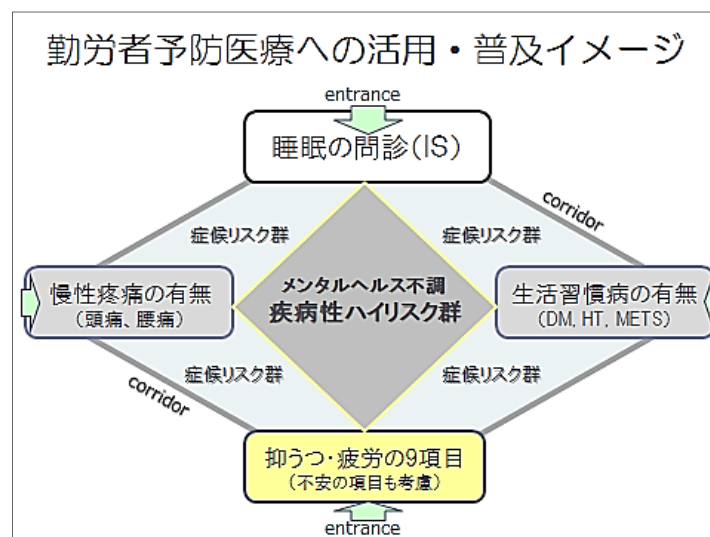


図 1

文献

- 1) 小山文彦：労働者の抑うつ，疲労感と脳 SPECT 画像 - 労災疾病等 13 分野医学研究・開発，普及事業から - . 産業ストレス研究 17(2) : 133-137, 2010
- 2) 小山文彦，松浦直行，影山淳一，他：労働者の抑うつ，疲労，睡眠障害と脳血流変化—^{99m}Tc-ECD SPECT を用いた検討— . 日本職業・災害医学会会誌 58 (2) : 76—82, 2010.
- 3) 小山文彦，他：労働者の「うつ病予備軍」早期発見のために—睡眠障害と前頭葉機能低下，抑うつ症状との相関—. 日本職業・災害医学会会誌 59(1) : 32-39, 2011.
- 4) Buckley TM , Schatzberg AF : On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep, normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. J Clin Endocrinol Metab 90 : 3106—3114, 2005.
- 5) Ruggiero DA : Corticotropin-releasing hormone and serotonin interaction in the human brainstem : behavioral implications. Neuroscience 91 : 1343—53, 1999.
- 6) Drevits W. C. : Neuroimaging studies of mood disorders. Biol Psychiatry 48 : 813—828, 2000.
- 7) Daniel J : The use of single photon emission computed tomography in depressive disorders. Nuclear Medicine Commun 26 : 197—203, 2005.
- 8) Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, et al : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. Neuropsychobiology 47 : 21-26, 2003.
- 9) Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, et al : The Relationship Between Depression and Sleep Disturbances: A Japanese Nationwide General Population Survey. J Clin Psychiatry 67 : 196-203, 2006.
- 10) 清水徹男：睡眠障害とうつ病. 精神神経学雑誌 108 (11) : 1203—1207, 2006.
- 11) Ohayon, M.M. and Roth, T. : Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. J. Psychiat. Res., 37 : 9-15, 2003.
- 12) Chang PP, Ford DE, Mead LA, et al : Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. Am J Epidemiol 146 : 105—114, 1997.
- 13) Riemann D, Voderholzer U : Primary insomnia ; a risk factor to develop depression? J Affect Disord 76 : 255—259, 2003.
- 14) Gottlieb DJ : Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Arch Intern Med 165 : 863—867, 2005.
- 15) Spiegel K : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 354 : 1435—1439, 1999.
- 16) Ogawa, Y. et al. : Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique.

Sleep, 26:986-989, 2003

17) Tochikubo, O. et al.:Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. Hypertension, 27:1318-1324, 1996.

18) Callhoun, D. A. and Harding, S. M. :Sleep and hypertension. Chest, 138:434-443, 2010

19) Vgontzas, A. N. :Insomnia with objective short sleep duration is associated with high risk for hypertension. Sleep, 32:491-497, 2009.

20) Suka, M. et al. :Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. J. Occup. Health, 45:344-350, 2003

21) 内村直尚 :生活習慣病と睡眠障害. 医学のあゆみ 223(10) : 813-817, 2007.

22) Spiegel, K. et al. :Sleep loss, a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. J. Appl. Physiol. , 99:2008-2019, 2005.

23) Nilsson, P. M. et al. :Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbance. Diabetes Care, 27:2464-2469, 2004.

24) Gottlieb, D. J. et al. :Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Arch. Intern. Med. , 165:863-867, 2005.

25) Mezick, E. J. et al. :Are sleep and depression independent or overlapping risk factors for cardiometabolic disease?. Sleep Med Rev. 15:51-63, 2010.

26) Kaneita Y. et al. : Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. Sleep 31:645-652, 2008

27) Taheri S. et al: Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. Plos Med. , 1:e62, 2004

28) Shively, C. A. , Register T. C. , et al. :Social stress, visceral obesity, and coronary artery atherosclerosis:product of a primate adaptation. Am J Primatol. 71:742-751, 2009

29) Koponen. H, Jokelainen. J, et al. :Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms:a population-based 7-year follow-up study. J Clin. Psychiatr. 69:178-182, 2008

30) Vanhala. M, Jokelainen. J, et al. :Depressive symptoms predisposes females to Metabolic syndrome:a 7-year follow-up study. Acta Psychiatr. Scand. 119:137-142, 2009.

31) Basbaum. A. I. , Fields. H. L. :The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat:further studies on the anatomy of pain modulation. J Comp. Neurol. 187:513-531, 1979

32) Labbe. E. E. , Murphy. L. et al. :Psychosocial factors and prediction of headaches in college adults. Headache 37:1-5, 1997.

33) Rasmussen B. K. :Migraine and tension-type headache on a general population:psychological factors. Int. J. Epidemiol. 21:1138-1143, 1992.

34) Geisser. et al. :Pain-related fear, lumbar flexion, and dynamic EMG among persons with chronic musculoskeletal low back pain. Clin. J.Pain, 20:61-69, 2004.

35) Leeuw.M., Goossens.M.E. et al. : The fear -avoidance model of musculoskeletal pain:current state of scientific evidence. J.Behav.Med. 30:77-94, 2007.

Early detection of depression and lifestyle-related diseases based on sleep interviews: A survey of sleep and health in over 5,000 workers

Objectives: Previous studies have confirmed that high insomnia scores (IS) correlate with decreased blood flow to the frontal lobe of the brain. Here, we aimed to identify a between chronic pain and the presence of lifestyle-related diseases on mental health and sleep status. This study aimed to identify a correlation between insomnia and the occurrence of depression among hospital employees in Japan.

Methods: A self-administered questionnaire on sleeping condition and health(i.e., depression, fatigue, lifestyle-related diseases, chronic pain)sleep, fatigue, and depression was given to 7690 employees aged 20-60 years. Of these, 5,083 employees responded.

Results: An IS of ≥ 3 was observed in 911 (18%) respondents. IS also correlated significantly with depression, fatigue, lifestyle-related diseases, and chronic pain. And the variable that had a significant negative impact on depression scores were female nursing profession, male administrative profession, male hypertension, male metabolic syndrome, and chronic insomnia and fatigue in both genders.

Conclusion: Thus, insomnia is a risk factor for depression and other lifestyle-related diseases, and IS may be used in preventative care settings because it is associated with a wide spectrum of diseases and serve as a valuable marker in the early detection of depression. Thus, our future will focus on establishing a method for early detection of depression symptoms among workers across various job profiles.

参考（研究3）

アンケート調査票

働く人の健康と生産に関するアンケート調査へのご協力をお願いします

労働者健康調査基盤では、労務健康等18分調査を実施し、労働に伴う疲労、健康と健康状態についての調査を続けています。ご多忙の中にも、以下のアンケートにご協力いただけますようお願いいたします。ご協力いただけます方は、以下の設問に該当する項目を○で囲んで下さい。

1) アンケートにご記入いただいているのは
 性別： 1. 男性 2. 女性
 年代： 1. 20歳代 2. 30歳代 3. 40歳代 4. 50歳以上
 業種： 1. 医師 2. 看護職 3. 医療職 4. 事務職 5. 技能者

2) この2週間のあなたの睡眠について伺います。
 次の1～5のうち、当てはまるものがあれば番号を○で囲んで下さい(複数可)。
 1. 毎朝7時～8時起きることが多い。
 2. 夜目覚め、寝つきが悪い。
 3. 夜中に目が覚めることがあるが、再び寝つける。
 4. 夜中に目が覚め、起床を覚める(または、しばらく寝つけない)ことが多い。
 5. 普段より頻りに目が覚めるが、もう一度寝る。
 6. 普段より頻りに目が覚めることが多い、その状態が続いていることが多い。

3) (今日からさかのぼって)1か月の残業(時間外労働)はどの位ですか？
 1. 20時間以下 2. 20～40時間 3. 40～80時間 4. 80時間以上

4) 以下のうち、治療中(または手術治療を受けた)のものに○を、自己学術指導があるが未治療である(または指導を受けていない)ものに△をつけて下さい。
 1. 高血圧 ()
 2. 糖尿病 ()
 3. 2型糖尿病(インスリン) ()
 4. 腰痛 ()
 5. 頭痛 ()

5) 最近のあなたの状況を伺います。当てはまるものを○をつけて下さい。
 () () () () () () () () () () () () () () ()
 1. 忙し過ぎる () () () () ()
 2. へたへた () () () () ()
 3. 忙しい () () () () ()
 4. 余裕 () () () () ()
 5. 何事もない () () () () ()
 6. 仕事に集中できていない () () () () ()
 7. 気分が落ちない () () () () ()
 8. 仕事が手につかない () () () () ()
 9. 思いがけない () () () () ()

この研究は、特定の個人が識別されることがない方法で結果集計が行われます。ご協力ありがとうございます。

独立行政法人労働者健康福祉機構 | 3分労務健康調査、調査実施
 本調査員ディレクター 山田文彦

調査対象者の性別・年齢・業務別人数（施設別）

施設		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	計
全体	配布数	687	703	680	988	332	723	975	1144	515	766	177	7690
	回収数	553	563	510	461	260	436	497	679	338	633	153	5083
	回収率	80%	80%	75%	47%	78%	60%	51%	59%	66%	83%	86%	66%
医師	配布数	80	104	101	179	38	109	153	198	84	152	0	1198
	回収数	27	18	58	33	8	17	51	46	19	49	0	326
	回収率	34%	17%	57%	18%	21%	16%	33%	23%	23%	32%	0%	27%
看護職	配布数	395	390	412	571	198	430	600	694	308	464	0	4462
	回収数	364	338	315	278	185	251	306	404	230	437	0	3108
	回収率	92%	87%	76%	49%	93%	58%	51%	58%	75%	94%	0%	70%
医療職	配布数	94	79	102	133	56	98	142	166	76	103	0	1049
	回収数	68	78	82	60	39	68	82	88	57	86	0	708
	回収率	72%	99%	80%	46%	70%	69%	58%	53%	75%	83%	0%	66%

事務職	配布数	61	70	52	79	37	52	73	75	47	35	177	758
	回収数	50	70	38	35	26	34	52	79	32	34	153	603
	回収率	82%	100%	73%	44%	70%	65%	71%	105%	68%	97%	86%	81%
技能 業務職	配布数	57	60	13	26	3	34	7	11	0	12	0	223
	回収数	33	59	12	22	2	26	6	11	0	12	0	183
	回収率	58%	98%	92%	85%	67%	76%	86%	100%	0%	100%	0%	82%
業務不明		11	0	5	33	0	40	0	51	0	15	0	155

質問調査票を配布した 7690 名のうち 5083 名から回答が得られ、解析対象とした（回収率 66%）。性別では、男性 22%(1137 名)、女性 76%(3855 名)、不明 2% (91 名)。年齢は、20 歳代 29% (1472 名)、30 歳代 28% (1416 名)、40 歳代 24% (1236 名)、50 歳代 18% (927 名)、不明 1%(32 名)。業務別では、医師 6% (327 名)、看護職 61% (3106 名)、医療職 14% (708 名)、事務職 12% (603 名)、技能業務職 4% (184 名)、不明 3% (155 名)であった。（研究 3 本文中 3. 結果 1 (1) に記載）

当研究にかかる発表状況（研究1～3，2009～2013年）

【学会発表・講演】

（企業・団体・医師会・研究会等における「メンタルヘルス」に関する研修・講演等を除く）

1. 労働者の抑うつ，疲労，睡眠障害と脳血流変化との相関 - ^{99m}Tc -ECD SPECT を用いた検討 -
/ 小山文彦（第28回日本社会精神医学会，2009年2月，宇都宮）
2. 労働者の抑うつ，疲労と脳血流変化との相関 - ^{99m}Tc -ECD SPECT を用いた検討 -
/ 小山文彦（第16回日本産業精神保健学会，2009年7月，東京）
3. 精神科一般臨床に必要な神経画像の知識
/ 小山文彦（第105回日本精神神経学会精神医学研修コース講師，2009年8月，神戸）
4. 労働者の抑うつ・疲労と脳血流変化との相関
/ 小山文彦（第68回全国産業安全衛生大会特別報告講演，2009年10月，さいたま）
5. 勤労者の抑うつ，疲労の客観的指標に関する研究・開発
/ 小山文彦（第57回日本職業・災害医学会学術大会，2009年11月，大阪）
6. 労働者の抑うつ，疲労の客観的指標に関する研究・開発事業から - 不眠，抑うつ脳画像所見に着眼した保健指導への提言 -
/ 小山文彦（第17回日本産業精神保健学会特別講演，2010年7月，金沢）
7. シンポジウム「勤労者のメンタルヘルス対策」 - 事業場内外の相補的連携のために - Opening Remarks（座長）
/ 小山文彦（第58回日本職業・災害医学会学術大会，2010年11月，舞浜）
8. パネルディスカッション「メンタルヘルス不調に罹患した労働者に対する治療と職業の両立支援」 / 小山文彦（第58回日本職業・災害医学会学術大会，2010年11月，舞浜）
9. 労働者の「うつ病予備軍」早期発見のために - 睡眠障害と前頭葉機能低下，抑うつとの相関 -
/ 小山文彦（第58回日本職業・災害医学会学術大会，2010年11月，舞浜）
10. 「うつ病予備軍」早期発見のために - 睡眠障害と前頭葉機能低下，抑うつ症状との相関から -
/ 小山文彦，久富木由紀子他（第18回日本産業ストレス学会，2011年1月，神戸）
11. 労働者の「うつ病予備軍」早期発見のために - 睡眠障害と前頭葉機能低下，抑うつ症状との相関から - / 小山文彦（第84回日本産業衛生学会，2011年5月，東京）
12. シンポジウム「東日本大震災 被災された方への仕事と生活におけるメンタルヘルス」
Opening Remarks（座長）
/ 小山文彦（第59回日本職業・災害医学会学術大会，2011年11月，東京）
13. パネルディスカッション「後遺障害等級認定の問題点 精神症状（非器質性精神障害）」 / 小山文彦（第59回日本職業・災害医学会学術大会，2011年11月，東京）
14. Function and role of physicians at Rosai Hospital in Japan
/ Fumihiko Koyama (International Conference of Occupational Disease and Injury Services, 2011年11月，台北)

15. Development of occupational mental health services in Rosai Hospital
/ Fumihiko Koyama (International Conference of Occupational Disease and Injury Services, 2011年11月, 台北)
16. 医療従事者における不眠、抑うつ、疲労の関連性について
/ 依田健志, 小山 文彦他 (第85回日本産業衛生学会, 2012年5月, 名古屋)
17. シンポジウム「メンタルヘルス不調をきたした労働者の治療と仕事の両立支援」Opening Remarks (座長) / 小山文彦 (第60回日本職業・災害医学会学術大会, 2012年12月, 大阪)
18. シンポジウム「メンタルヘルス不調をきたした労働者の治療と仕事の両立支援」・治療と就労を支えるアセスメント項目について
/ 高畑優美子 (第60回日本職業・災害医学会学術大会, 2012年12月, 大阪)
19. 労災疾病等13分野研究報告・睡眠の問診からうつ病、生活習慣病等の早期発見を図る—労働者約5000人の睡眠と健康度に関する調査から—
/ 小山 文彦 (第60回日本職業・災害医学会学術大会, 2012年12月, 大阪)
20. 教育講演：メンタルヘルス不調者の治療と仕事の「両立支援」—厚生労働省委託事業・検討会から— / 小山 文彦 (第20回日本産業ストレス学会, 2013年1月, 千葉)
21. 睡眠の問診からうつ病、生活習慣病等の早期発見を図る—労働者約5000人の睡眠と健康度に関する調査から— / 小山 文彦 (第20回日本産業精神保健学会, 2013年8月, 東京)
22. 脳血流変化と関連したHPA系内分泌動態とメンタルヘルス関連指標
/ 小山 文彦 (第21回日本産業ストレス学会, 2013年11月, 仙台)
23. 脳血流変化と関連したHPA系内分泌動態とメンタルヘルス関連指標
/ 小山 文彦 ((第61回日本職業・災害医学会学術大会, 2013年12月, 東京)
24. シンポジウム「職場のメンタルヘルス対策～事業場外資源の活用」指定発言；治療と就労の「両立支援」について (座長)
/ 小山文彦 (第61回日本職業・災害医学会学術大会, 2013年12月, 東京)

【論文】

1. 労働者健康福祉機構が進める労災疾病等13分野医学研究「勤労者のメンタルヘルス」分野の研究開発、普及事業について / 小山文彦 (産業精神保健 17(4) : 290-295, 2009)
2. 産業医に役立つ最新の研究報告 : うつ病の客観的診断は可能か - 脳血流 SPECT を用いた検討から - / 小山文彦 (産業医学ジャーナル 32(6) : 94-101, 2009)
3. 労働者の抑うつ、疲労感と脳 SPECT 画像 - 労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業から - / 小山文彦 (産業ストレス研究 17 : 133-137, 2010)
4. 労働者の抑うつ、疲労、睡眠障害と脳血流変化 - 99mTc-ECD SPECT を用いた検討 -
/ 小山文彦, 松浦直行, 影山淳一, 大月健郎 (日本職業・災害医学会会誌 58(2) : 76-82, 2010)
5. メンタルヘルス不調に罹患した労働者に対する治療と職業生活の両立支援—平成22年度厚生労働省委託事業「治療と職業生活の両立等の支援手法の開発のための事業 (疾患案件：精神

- 疾患その他ストレス性疾患)」の概要-/ 小山文彦 (産業医学ジャーナル 33(6) : 89-96, 2010)
6. 労働者の「うつ病予備軍」早期発見のために - 睡眠障害と前頭葉機能低下, 抑うつ症状との
相関 - / 小山文彦, 久富木由紀子, 浦上郁子 (日本職業・災害医学会会誌 59 : 32-39, 2011)
 7. 座談会 : 東日本大震災における被災地でのこころのケアをめぐって
/ 小山文彦他 (産業医学ジャーナル 34(6) : 4-26, 2011)
 8. 睡眠の問診から「うつ病予備軍」の早期発見を図る - 不眠スコア IS とうつ, 疲労, 自殺念
慮との相関 - / 小山文彦 (産業医学ジャーナル 35(6) : 56-62, 2012)
 9. 後遺障害等級認定の問題点 精神症状 (非器質性精神障害)
/ 小山文彦 (日本職業・災害医学会会誌 61:158-160, 2013)
 10. 産業ストレスの研究成果 産業ストレスと脳科学
/ 小山文彦 (日本産業ストレス学会 20 周年記念誌 産業ストレスとメンタルヘルス ~ 最先端
の研究から現場の実践まで ~ , 94-100, 2013)
 11. 巻頭言「今, 職場で求められる うつ病の早期発見と予防策—心ブルーと脳ブルーの視点か
ら—」/ 小山文彦 (メンタルヘルスマネジメント, 2013 年 6 月号, 技術情報協会, 2013)
 12. メンタルヘルス不調に罹患した労働者の治療と就労の「両立支援」—厚生労働省委託「治
療と職業生活の両立等の支援手法の開発のための事業」において活用した就労可否判断のアセ
スメント手法—/ 小山文彦, 黒川淳一他 (日本職業・災害医学会誌 61:251-258, 2013)
 13. メンタルヘルス不調者の治療と仕事の「両立支援」—厚生労働省委託事業・検討会から—
/ 小山文彦 (産業ストレス研究 20(4) : 303—309, 2013)
 14. Early detection of depression and lifestyle-related diseases based on sleep interviews:
A survey of sleep and health in over 5,000 workers (under submission)
 15. 特論: 勤労者のうつ病, 自殺の現状と対策/ 小山文彦 (日本臨牀 72(2), in press)
 16. ストレスの脳科学的評価 / 小山文彦 (ストレス学ハンドブック, 丸山総一郎編, 創元社, in
press)
 17. 特集: メンタルヘルス不調における治療と仕事の“両立支援”をめぐって—事業場内外の
「連携」に求められる情報とは何か—/ 小山文彦 (産業医学ジャーナル 37(1), 2014. in press)
 18. 「どうなる、メンタルヘルス対策—これからの予防をどう考えるべきか—」/ 小山文彦
(労政時報 : 2014-1, in press)

【著書 (研究関連)】

<単著>

1. 治療と仕事の『両立支援』メンタルヘルス不調編—復職可判断のアセスメント・ツールと活
用事例 2 0—/ 小山文彦 (労働調査会 2013 年) ISBN 978-4-86319-344-4
2. ココロブルーと脳ブルー—知っておきたい科学としてのメンタルヘルス— / 小山文彦
(産業医学振興財団 2011 年) ISBN 978-4-915947-42-1
3. 働く人の うつ, 疲労と脳血流の変化—画像で見る うつ, 疲労の客観的評価—

／小山文彦（保健文化社 2009年） ISBN 978-4-938435-11-0

<共著>

4. 産業ストレスとメンタルヘルス-最先端の研究から対策の実践まで-/日本産業ストレス学会編（中央労働災害防止協会 2012年） ISBN-13: 978-4805914779
5. 女性総合診療マニュアル-女性外来の実践から-/労働者健康福祉機構編（保健文化社 2010年） ISBN 978-4-938435-14-1

【厚生労働省関連】

1. 厚生労働省労働基準局「業務上疾病に関する医学的知見の収集事業（消化器系に発症するストレス関連疾患）」報告書 / 小山文彦（2010年2月提出）
2. 厚生労働省労働基準局「治療と職業生活の両立等の支援手法の開発一式（疾患案件名：精神疾患その他のストレス性疾患）」に係る取組成果報告書/ 小山文彦（2011年3月提出）
3. 厚生労働省労働基準局（事業報告）「メンタルヘルス不調に罹患した労働者に対する治療と職業の両立支援」 / 小山文彦（2011年7月）
4. 厚生労働省 第3回治療と職業生活の両立等の支援に関する検討会・ヒアリング「メンタルヘルス不調に罹患した労働者に対する治療と仕事の両立支援，厚生労働省委託「治療と職業生活の両立等の支援手法の開発のための事業（精神疾患その他ストレス性疾患）」取組から」 / 小山文彦（参考人，2012年3月）
5. 厚生労働省労働基準局労災管理課委託事業「治療と職業生活の両立等の支援手法の開発一式（疾患案件名：精神疾患その他のストレス性疾患）」に係る取組成果報告書 / 小山文彦（2012年3月提出）
6. 2011年度 厚生労働省委託事業 ストレス症状を有する者に対する面接指導等に関する研修事業「これからのメンタルヘルス対策 -職場における高ストレス群、うつ病等の早期発見のために-」（講師）/小山文彦（2012年1月～3月，於 岡山・仙台・名古屋・札幌・東京・大阪・福岡）

【マスコミ等からの取材等への対応（当機構広報誌等を除く）】

1. うつ病に見られる脳血流変化（TBS系列TV週刊健康カレンダー カラダのキモチ，2009年3月）
2. 脳血流にうつ病寛解の徴候/第16回日本産業ストレス学会報告(Medical Tribune, 2009年3月)
3. うつの時代に想うこと（Medical Tribune, 2009年7月）
4. 脳血流低下を概観と数値で同定／解析ソフト「vbSEE」活用（Japan Medicine, 2010年1月）
5. 労働者健康福祉機構 研究で睡眠障害と抑うつとの相関性確認（Japan Medicine, 2010年7月）
6. -メンタルヘルス- 事業場内外の連携を促進させよ（Medical Tribune, 2010年12月）
7. 働き盛りに予防的回診-仙台で川崎の医療チーム（毎日新聞，2011年4月）
8. 東日本大震災の現場で-被災された方へのメンタルヘルスケア-（健康新聞，2011年5月）
9. 多忙・遠慮で潜在か 「予防的回診を」不眠症訴え平時の4分の1（毎日新聞，2011年5月）
10. 記者が見た被災地：東日本大震災の現場から 仙台市若林区（毎日新聞大阪朝刊，2011年6月）

11. 続・東日本大震災の現場で-被災された方へのメンタルヘルスケア- (健康新聞, 2011年6月)
12. 「ココロブルーと脳ブルー」 小山文彦著 (メディファクス 6248号 2011年11月)
13. こころの健康講座 vol. 30~51 (連載) (四国新聞社 健康新聞, 2011年11月~2013年11月分)
14. 医師が支えるうつ病の復職 日常取り戻すプログラム提供広がる (朝日新聞, 2012年5月)
15. 特集 「疲労」を測る・診断する-脳血流から疲労を測る-
(月刊へるすあっぷ 21, 法研, 2012年10月)
16. 治療と仕事の「両立支援」-メンタルヘルス不調編-小山文彦著 (Medical Tribune, 2013年7月)

研究者一覧 (2009年4月~2014年3月)

小山 文彦	東京労災病院 勤労者メンタルヘルス研究センター長 (2013年10月より) / (独) 労働者健康福祉機構本部研究ディレクター	主任研究者
影山 淳一	香川労災病院 放射線科部長	分担研究者
久富木由紀子	香川労災病院 勤労者メンタルヘルスセンター	分担研究者
雁木 順子	香川労災病院 勤労者メンタルヘルスセンター	分担研究者
浅海 明子	香川労災病院 勤労者メンタルヘルスセンター	分担研究者
芦原 睦	中部労災病院 心療内科部長	分担研究者
伊藤 隆	鹿島労災病院 和漢診療センター部長	分担研究者
梅田 幹人	関西労災病院 精神科・心療内科部長	共同研究者
大月 健郎	岡山労災病院 精神科・心療内科部長	共同研究者
原谷 隆史	(独) 労働安全衛生総合研究所 作業条件適応研究グループ 部長	共同研究者
本間 誠次郎	元あすか製薬メディカル 常務取締役・検査事業部	共同研究者
内海 雅夫	香川労災病院 放射線科 RI 主任	共同研究者
松浦 直行	香川労災病院 放射線科主任	共同研究者
相馬 努	富士フィルムRIファーマ(株) 臨床応用技術部	共同研究者
城戸 照彦	金沢大学 医薬保健研究域 教授	共同研究者
鈴木 寛之	中部大学 生命健康科学部 保健看護学科 講師	共同研究者
平尾 智広	香川大学 医学部 公衆衛生学 教授	共同研究者
依田 健志	香川大学 医学部 公衆衛生学 助教	共同研究者

本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業によりなされた。

This research is a part of the research and development and the dissemination projects related to the 13 fields of occupational injuries and illnesses of the Japan Labor Health and Welfare Organization.

本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構 労災疾病等13分野
医学研究・開発、普及事業により行われた。

※「勤労者のメンタルヘルス」分野

テーマ：うつ病の客観的診断法に係る研究・開発、普及