

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590772

研究課題名(和文) 神経生理学的指標を用いた主観的ストレスの客観的評価に関する研究

研究課題名(英文) A study on objective assessment of subjective stress by using neurophysiological indicators

研究代表者

村田 勝敬 (Murata, Katsuyuki)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80157776

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：主観的な職場および家庭内ストレスを客観的指標で評価する方法として、自律神経機能検査を検討した。本研究では、自律神経機能指標に及ぼす交絡因子(性、年齢、肥満指数、睡眠時間など)の影響の解析、職場ストレスの肝機能への影響の解析、職場ストレスと家庭内ストレスの自律神経機能指標への影響の解析を行った。これらの結果、自律神経機能指標のうち、QT指標の方がQTc時間よりも心拍数の影響を受けにくく、より有用な指標と考えられた。また、自律神経機能指標は職場ストレスよりも家庭内ストレスを反映することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Three studies were done to assess subjective stress by using objective indicators, i.e., QTc time and QT index on ECG: (1) To test links between QT-related parameters and the covariates possibly distorting them, the averaged RR and QT intervals were measured for 150 students. Sex, BMI and fat percentage were significantly related to the Bazett's QTc or Rautaharju's QT index. (2) To clarify if specific dietary behavior is related to liver injury, liver markers and dietary behaviors such as lunch menu were explored in 1809 workmen. Habitual instant noodle ingestion and ethanol intake were associated with elevated ALT. (3) To assess the impact of job and domestic stresses on autonomic nervous function, the links between the QT-related parameters and job/domestic stresses were analyzed in 1809 workmen. QT index was associated with drinking habit, and domestic stress. In conclusion, QT index appears to be a more useful indicator than the QTc; also, QT index may reflect domestic stress.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：主観的ストレス 自律神経機能 心拍変動 客観的評価 健康管理 職場ストレス 家庭内ストレス

1. 研究開始当初の背景

日常のストレスが副腎皮質ホルモンや各種自律神経系機能（血圧や心拍数ほか）に現れやすいことは古くより知られている。また、1日の労働時間が、平均7～9時間の労働者と比べて、平均11時間以上や7時間未満の労働者は心筋梗塞の発症が高くなることが明らかにされている。一方、動脈硬化やストレスが影響するかもしれない心室細動（Brugada 症候群を除く）などによる突然死に影響する一要因として心拍数がある。研究代表者は、これまでに交替制勤務者と日勤者の心電図解析を行い、交替制勤務者は、日勤者と比べ、心電図 QTc 時間の延長と心拍変動解析による副交感神経活動レベルが低下することを報告してきた。また、交替制勤務に組み込まれている看護師は、保健師を含む日勤看護師と比較して、心電図 QT 指標の増大と交感神経優位状態を特徴としていた。さらに、心電図の QTc 時間が計測されていたある健康保険組合員の中で、突然死が2名（自殺と心筋梗塞）が発生し、後で QTc データを調べると0.44秒を超えていた。

2. 研究の目的

本研究では、ストレスの多い自動車販売従事者約2,200名を対象として、ストレスに関する職場、家庭の調査とともに、心電図、心拍変動、心電図 QTc 等の測定を行い、主観的ストレスと自律神経系機能の関係を解析し、自律神経系機能が主観的ストレスの客観的指標になり得るのか、また、どの主観的ストレスがいずれかの自律神経指標にもっとも影響しやすいのか検討した。このため、本研究では以下の順序で研究を進め、これらの結果に照らして、文献的に病態生理を考察した。

自律神経系機能指標に及ぼす交絡因子（性、年齢、BMI）の影響の解析

職場ストレスの肝機能への影響の解析

職場ストレスと家庭内ストレスの自律神経系機能指標への影響の解析

3. 研究の方法

心電図 QT 関連指標とこれを歪める可能性のある交絡因子（共変量）の関係を見当するために、18～26歳の男性64名と女性86名の平均RR時間とQT間隔時間を単誘導心電計で測定し、Bazettの修正QT時間（QTc時間）とRautaharjuらによって定義されたQT index（QT指標）を算出した。交絡因子として、性、年齢、肥満指標（BMI）、体脂肪率、飲酒習慣、睡眠時間、運動習慣を同時に調べた。

男子自動車販売従事者2,200名に自記式質問票を配布し、その中の1,857名から回答を得た。質問票調査後に行われた定期健康診断結果から得

られた肝機能検査値（ALT、AST、GGT）と自記式質問票データを、社内ID番号を用いて連結し、研究開始前に設定された除外診断に該当する対象者を除いた1,809名で、年齢、BMI、食事習慣（朝欠食、昼食メニュー、間食、夕飯時刻の規則性）、喫煙・飲酒習慣の有無、運動習慣の有無、睡眠時間、職場ストレスの有無、溶剤作業の有無が肝機能の異常に関連するの否かを調べた。男子自動車販売従事者2,200名に自記式質問票を配布し、その中の1,857名から回答を得た。質問紙票調査後に行われた定期健康診断結果から得られた血圧および自律神経系機能（血圧、心拍数、QTc時間、QT指標）データと自記式質問票データを、社内ID番号を用いて連結し、研究開始前に設定された除外診断に該当する対象者を除いた1,809名で、年齢、BMI、職場・家庭内ストレスの有無、喫煙・飲酒習慣の有無、運動習慣の有無、睡眠時間が血圧・自律神経系機能（QTc時間、QT指標）にどのように関連するか調べた。

4. 研究成果

本対象者150名（平均年齢は男女とも20歳）のいずれにも心電図上の平定T波あるいは陰性T波を示す者はいなかった。心電図QTc時間、QT指標、あるいは心拍数に有意な男女差は認められなかったが、性、BMI、体脂肪率、飲酒習慣、睡眠時間、運動習慣の共変量を調整すると女性の方がQTc時間およびQT指標は有意に大きく、一方心拍数は男性の方が有意に高かった（ $P<0.05$ ）。QTc時間は性とBMIと有意な関連があり、一方QT指標は性、BMI、体脂肪率と有意な関連が認められた。これらの共変量を調整して交感・副交感神経機能の指標である心拍変動係数との関連を調べると、QTc時間は心拍数と有意な正の、また副交感神経指標と有意な負の相関があり、QTc時間は交感神経機能の影響を受けることが示された。一方のQT指標をこれら交感・副交感神経機能の影響が見られず、これらと独立した自律神経機能を表すと考えられた。

男子自動車販売従事者1,809名の年齢は 35 ± 9 歳（平均 \pm 標準偏差）、BMIは 23.3 ± 3.8 、睡眠時間は 419 ± 55 分、100%エタノール換算飲酒量は8g/日（範囲、0～243g/日）で飲酒習慣者は68.2%、喫煙習慣者は60.3%、運動習慣者は18.0%、職場ストレスのある者は63.8%であった。食事習慣のうち朝欠食者は25.7%、間食習慣者は46.9%、夕飯時刻の不規則者は59.8%であり、昼食メニュー（複数回答）は、弁当が65.3%、外食が9.7%、カップ麺摂食者が53.5%、おにぎり

が13.4%であった。肝機能検査値はALTが中央値22 IU/L(範囲、4~260 IU/L)、ASTが21 IU/L(10~128 IU/L)、GGTが29 IU/L(7~1,573)であり、これらの肝機能異常を示す者の割合はALT(>30 IU/L)で28.2%、AST(>30 IU/L)で14.2%、GGT(>50 IU/L)で24.0%であった。

肝機能異常に影響する要因を多重ロジスティック回帰分析で解析すると、ALT高値にはカップ麺摂食(全ての交絡因子を調整したOdds比1.382、95%信頼区間1.083~1.764)と100%エタノール換算90.1 g/日以上(Odds比1.788、95%CI 1.025~3.121)が、AST高値にはエタノール換算30.1 g/日以上(Odds比2.152、95%CI 1.390~3.334)と間食習慣(Odds比0.643、95%CI 0.478~0.864)が、またGGT高値に対しては睡眠時間の増加、カップ麺摂食(Odds比1.307、95%CI 1.004~1.702)、おにぎり摂食(Odds比1.498、95%CI 1.022~2.195)、間食習慣(Odds比0.544、0.419~0.705)、エタノール換算0.1 g/日以上(Odds比3.042、95%CI 2.125~4.354)であった。さらに、カップ麺のみ摂食回数別に再計算すると、ALT高値に対して1~2回/週の場合Odds比が1.330(95%CI 1.010~1.751)で3回/週以上のOdds比は1.467(95%CI 1.074~2.005)となり、GGT高値に対しては3回/週以上の時のみOdds比1.422(95%CI 1.018~1.985)であった。以上より、昼食に摂るカップ麺は選択的に肝機能のALTおよびGGTの異常高値に関連することが示された。これに対し、職場ストレスは肝機能に有意な影響を及ぼすとは考えられなかった。上記の男子自動車販売従事者1,809名のうち、職場ストレス要因があると回答した者は63.8%、家庭でのストレス要因があると回答した者は18.3%であった。年齢、BMI、職場・家庭内ストレスの有無、喫煙・飲酒習慣の有無、運動習慣の有無、睡眠時間が血圧・自律神経系機能にどのように関連するか調べた。職場ストレス有群は、職場ストレス無群と比べ、年齢(各々、35.9±8.7歳と34.6±9.9歳)、BMI(23.4±3.8と23.0±3.6)、睡眠時間(416±56分と425±52分)、家庭内ストレス(25.0%と6.4%)、拡張期血圧(71.4±11.1 mmHgと70.3±11.5 mmHg)、QTc時間(393.4±20.0と391.5±20.2 ms)で有意差が認められた($P<0.05$)。家庭内ストレス有群は、家庭内ストレス無群と比べ、QTc時間(各々394.7±19.9と392.2±20.1 ms)、QT指標(95.0±4.4と94.4±4.4)、睡眠時間(412±59分と421±54分)、職場ストレス(87.3%と58.5%)、喫煙率(66.2%と59.0%)で有意差が認められた。

自律神経系機能に影響する要因を重回帰分析で検討すると、QTc時間に対し年齢(標準回帰係

数 $\beta=0.239$, $P<0.0001$)、BMI($\beta=0.051$, $P=0.0267$)、飲酒量($\beta=0.055$, $P=0.0194$)、家庭内ストレスの有無($\beta=0.044$, $P=0.0619$)が関連し、QT指標に対しては年齢($\beta=0.251$, $P<0.0001$)、運動習慣($\beta=0.053$, $P=0.0199$)、飲酒量($\beta=0.053$, $P=0.0236$)、家庭内ストレス($\beta=0.048$, $P=0.0404$)であった。これに対し、血圧および心拍数に対しては職場ストレスおよび家庭内ストレスともに有意な関連を示さなかった。以上より、職場ストレスを有する人は家庭内ストレスを有する割合も高いものの、自律神経系機能は特に家庭内ストレスを反映する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計20件) *は「査読無」

1. 村田勝敬: 被災地公務員の心的負担. *産衛誌** 53: A41-43, 2011
2. 村田勝敬, 岩田豊人: 有害化学物質の手のふるえに及ぼす影響. *Peripheral Nerve** 23: 141-145, 2012
3. Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Iwai-Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Tatsuta N, Satoh H: Hair-to-blood ratio and biological half-life of mercury: experimental study of methylmercury exposure through fish consumption in humans. *J Toxicol Sci* 37: 123-130, 2012
4. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, Kurokawa N, Nakamura T, Hosokawa T, Satoh H: Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factors for child behavior problems. *Environ Res* 114: 47-52, 2012
5. Ueyama J, Saito I, Kondo T, Taki T, Kimata A, Saito S, Ito Y, Murata K, Iwata T, Goto M, Shibata E, Wakusawa S, Kamijima M: Urinary concentrations of organophosphorus insecticide metabolites in Japanese workers. *Chemosphere* 87: 1403-1409, 2012
6. Andersen HR, Wohlfahrt-Veje C, Dalgard C, Christiansen L, Main KM, Nellemann C, Murata K, Jensen TK, Shakkebaek NE, Grandjean P: Paraoxonase 1 polymorphism and prenatal pesticide exposure associated with adverse cardiovascular risk profiles at school age. *PLoS One* 7: e36830, 2012
7. Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kubota M, Murata K: Changes in body burden of mercury, lead, arsenic, cadmium and selenium in infants during early lactation in comparison with placental transfer. *Ecotoxicol Environ Saf* 84: 179-184, 2012
8. Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kawakami S, Murata K: Mercury and docosahexaenoic acid levels

- in maternal and cord blood in relation to segmental maternal hair mercury concentrations at parturition. *Environ Int* 44: 112-117, 2012
9. Shiga K, Murata K, Kodama H: Effects of sleep disturbances during pregnancy on cardiac autonomic modulation in the resting state. *Int J Gynaecol Obstet* 119: 149-153, 2012
 10. Fukuoka A, Iwasaki Y, Wood DC, Iwata T, Murata K: Suicide mortality for young, middle- age and elderly persons in the period of Japanese economic transition, 1975-2005. *Akita J Med* 39: 33-44, 2012
 11. **Arai K, Nakagawa Y, Iwata T, Horiguchi H, Murata K: Relationships between QT interval and heart rate variability at rest and the covariates in healthy young adults. *Auton Neurosci* 173: 53-57, 2013**
 12. 坂本峰至, 村田勝敬: 水銀の毒性 - 汚染の歴史と研究の現状. *環境技術** 42: 584-589, 2013
 13. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Okubo H, Murakami K, Miyamoto K, Hosoi Y, Murata K, Kayama F: Age-relevant renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female Japanese farmers. *Environ Int* 56: 1-9, 2013
 14. Yorifuji H, Murata K, Bjerve KS, Choi AL, Weihe P, Grandjean P: Visual evoked potentials in children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology* 37: 15-18, 2013
 15. Fukui Y, Kanemaru A, Nagasawa Y, Kawakami T, Iwata T, Murata K, Ohashi F, Ikeda M: Performance tests of three types of air-sampling bags on organic solvent vapor retention. *Ind Health* 51: 347-352, 2013
 16. Sakamoto M, Yasutake A, Domingo JD, Chan HM, Kubota M, Murata K: Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical cord tissue: potential use as indicators for prenatal exposure. *Environ Int* 60: 106-111, 2013
 17. Nomura H, Ueyama J, Kondo T, Saito I, Murata K, Iwata T, Wakusawa S, Kamijima M: Quantitation of neonicotinoid metabolites in human urine using GC-MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 941: 109-115, 2013
 18. **Iwata T, Arai K, Saito N, Murata K: The association between dietary lifestyles and hepato-cellular injury in Japanese workers. *Tohoku J Exp Med* 231: 257-263, 2013**
 19. Horiguchi H, Oguma E, Sakamoto T, Murata K, Kayama F: Suppression of erythropoietin induction by diethylstilbestrol in rats. *Arch Toxicol* 88: 137-144, 2014
 20. Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama SF, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H: Rationale and study of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *BMC Public Health* 14: 25, 2014
- [学会発表] (計 18 件)
1. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, Suzuki K, Kurokawa N, Hosokawa T, Satoh H: The association of prenatal exposure to methylmercury with infant development in Tohoku Study of Child Development. The 10th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Nova Scotia (Canada), July, 2011
 2. Sakamoto M, Murata K, Akagi H: Retrospective study on temporal and regional variations of methylmercury concentrations in preserved umbilical cords collected from inhabitants of the Minamata area, Japan. The 10th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Nova Scotia (Canada), July, 2011
 3. Yaginuma-Sakurai K, Iwai-Shimada M, Nakai K, Kurokawa N, Tatsuta N, Murata K, Satoh H: Variation of hair to blood ratio of mercury from intervention study of methylmercury. The 10th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Nova Scotia (Canada), July, 2011
 4. 堀口兵剛, 小熊悦子, 細井陽子, 香山不二雄, 大久保公美, 村上健太郎, 佐々木敏, 宮本佳代子, 村田勝敬: 秋田県の農家における自家産米摂取によるカドミウム経口曝露の実態とそれに対する保健対策. 第 60 回東北公衆衛生学会, 福島市, 7 月, 2011
 5. Horiguchi H, Oguma E, Murata K: Age-dependent threshold of urinary cadmium for renal dysfunction in Japanese farmers. The 48th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX), Stockholm (Sweden), June, 2012
 6. 堀口兵剛, 村田勝敬, 小熊悦子, 細井陽子, 香山不二雄, 大久保公美, 村上健太郎, 佐々木敏, 宮本佳代子: 自家産米摂取によるカドミウム曝露を受けた日本の農家女性の追跡研究. 第 82 回日本衛生学会総会, 京都市, 3 月, 2012
 7. 柳沼 梢, 村田勝敬, 岩井美幸, 仲井邦彦, 龍田希, 黒川修行, 佐藤 洋: メチル水銀の毛髪/血液濃度比および生物学的半減期 - メチル水銀曝露実験からの検討. 第 82 回日本衛生学会総会, 京都市, 3 月, 2012

8. 坂本峰至, 村田勝敬: 妊娠期の母親血、臍帯血のメチル水銀、DHA と毛髪断片水銀における関連. 第 82 回日本衛生学会総会, 京都市, 3 月, 2012
9. 岩田豊人, 高岡 滋, 坂本峰至, 劉 曉潔, 中村政明, 嶽石美和子, 村田勝敬: 胎児性水俣病患者の神経運動機能の特徴. 第 82 回日本衛生学会総会, 京都市, 3 月, 2012
10. 龍田 希, 仲井邦彦, 岩井美幸, 黒川修行, 柳沼梢, 阿部和真, 奈良隆寛, 村田勝敬, 細川 徹, 佐藤 洋: 環境由来化学物質の胎児期曝露と出生児の発達との関連性 - 生後 42 ヶ月時の発達. 第 82 回日本衛生学会総会, 京都市, 3 月, 2012
11. 阿部和真, 仲井邦彦, 龍田 希, 岩井美幸, 黒川修行, 柳沼 梢, 村田勝敬, 佐藤 洋: 臍帯血中のポリ塩化ビフェニル濃度に影響する要因. 第 82 回日本衛生学会総会, 京都市, 3 月, 2012
12. 福岡敦子, 岩田豊人, 堀口兵剛, 村田勝敬: 経済移行期 (1973-2007) の日本人青年、中年および高齢者の自殺. 第 61 回東北公衆衛生学会, 仙台市, 7 月, 2012
13. 坂本峰至, 安武 章, 村田勝敬: 胎児期曝露指標としての臍帯組織と胎盤の元素濃度. 第 83 回日本衛生学会学術総会, 金沢市, 3 月, 2013
14. 龍田 希, 仲井邦彦, 村田勝敬, 岩井美幸, 柳沼梢, 黒川修行, 阿部和真, 佐藤 洋: メチル水銀曝露が生後 18 ヶ月児の発達に及ぼす影響 - 沿岸都市を対象に. 第 83 回日本衛生学会学術総会, 金沢市, 3 月, 2013
15. 堀口兵剛, 小熊悦子, 村田勝敬, 細井陽子, 香山不二雄, 大久保公美, 村上健太郎, 佐々木敏, 宮本佳代子: 農家女性における体内貯蔵鉄に対する年齢・閉経・カドミウム曝露・腎機能の複合影響. 第 83 回日本衛生学会学術総会, 金沢市, 3 月, 2013
16. 杉浦友香, 上山 純, 斉藤 勲, 野村洸司, 近藤高明, 五藤雅博, 岩田豊人, 村田勝敬, 涌澤伸哉, 上島通弘: 日本の職域集団における尿中ピレスロイド系殺虫剤代謝物量の特徴. 第 83 回日本衛生学会学術総会, 金沢市, 3 月, 2013
17. 荒井香織, 岩田豊人, 堀口兵剛, 村田勝敬: 販売従事者における食行動と血清脂質の関係. 第 72 回日本産業衛生学会東北地方会, 盛岡市, 7 月, 2013
18. 岩田豊人, 荒井香織, 齋藤憲光, 村田勝敬: 販売従事者における食行動と肝障害の関係. 第 72 回日本産業衛生学会東北地方会, 盛岡市, 7 月, 2013
- Environmental Sciences*. Elsevier, 2013
http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.02027-5-3
2. 村田勝敬: 低濃度メチル水銀の神経発達影響に関する調査 - フェロー諸島とセイシェル. In: 熊谷嘉人, 姫野誠一郎, 渡辺知保 (編), *毒性の科学 - 分子・細胞から人間集団まで*. pp.171-175. 東京大学出版会, 東京, 2014

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村田 勝敬 (MURATA KATSUYUKI)
秋田大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 8015776

(2) 研究分担者

岩田 豊人 (IWATA TOYOTO)
秋田大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 00321894
堀口 兵剛 (HORIGUCHI HYOGO)
秋田大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 90254002

[図書] (計 2 件)

1. Murata K, Sakamoto M: Minamata disease. In: *Reference Module in Earth Systems and*