

平成22年 5月 7日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19590629
 研究課題名（和文） 循環器疾患発症に関与する心理因子と炎症・代謝異常・自律神経機能についての疫学研究
 研究課題名（英文） Associations of Psychological Factors with Inflammation, Metabolic Disorder, and Autonomic Function
 研究代表者 大平 哲也（Ohira Tetsuya）
 大阪大学・医学系研究科・准教授
 研究者番号：50448031

研究成果の概要（和文）：心理的因子と生活習慣、炎症、代謝異常、自律神経機能との関連を地域住民・職域にて検討した結果、身体活動が少ないこと、勤務時間が50時間以上/週であること、睡眠時間が6時間未満であることなどが3年後のうつ症状の出現と関連した。また、ストレスフルなライフイベント、怒り、慢性疲労、将来の希望の欠如などの心理的因子は炎症、代謝異常、自律神経機能と関連した。したがって、心理的因子は炎症・代謝異常・自律神経機能を介して循環器疾患のリスクの上昇と関連することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We sought to examine associations of psychological factors with life style, inflammation, metabolic syndrome, and autonomic function among Japanese men and women. In a 3-year prospective analysis, perceive stress, physical activity, over working time, and insufficient sleep were associated with the risk of depressive symptoms. In a cross-sectional analysis, stressful life event, anger, chronic fatigue, and hopelessness were associated with high sensitive C reactive protein levels, prevalence of metabolic syndrome, and increased sympathetic functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：成人保健、ストレス、うつ、炎症、代謝異常、自律神経

1. 研究開始当初の背景

近年、欧米を中心とした疫学研究において、うつ症状、怒り、自覚的ストレスなどの心理的因子が虚血性心疾患や脳卒中を始めとする循環器疾患の発症を予測しうることが報

告されてきた。例えば、うつ症状と虚血性心疾患との関連について11の前向き研究をメタ分析した報告によれば（Rugulies R, Am J Prev Med 2002）、うつ症状がない者に比べてうつ症状がある者における虚血性心疾患発

症の相対危険度は 1.64 (95%信頼区間: 1.29-2.08) であり、さらに、うつの程度が強い程、虚血性心疾患との関連は強かった。

一方、我が国における心理的因子と循環器疾患との関連についての報告は未だ少ないが、申請者らは、自覚的ストレスを強く感じる者はそうでない者に比べて、虚血性心疾患、脳卒中の死亡の相対危険度が上昇すること (Iso H, et al. Circulation 2002)、およびうつ症状が虚血性心疾患、脳卒中発症の予測因子になること (大平, 他. 心身医学 2004. Ohira T, et al. Stroke 2001) をコホート研究により報告してきた。したがって、欧米諸国と同様に、我が国においても、自覚的ストレス、うつ症状などの心理的因子は循環器疾患の発症・死亡と関連する因子であると考えられる。

我が国において、日常のストレスの程度が「おおいにある」「多少ある」者の割合は、それぞれ 11.8%、42.4% であり (厚生省の指標 2001)、国民の半数以上は何らかのストレスを感じている可能性がある。また、労働者の約 62% が何らかのストレスを抱えており、ストレスを自覚する者の割合も上昇しつつあることが報告されている。したがって、心理的因子が循環器疾患に及ぼす影響は今後増大することが予想される。

しかしながら、こうした心理的因子と虚血性心疾患や脳卒中との関連のメカニズムについては、未だ確立した見解は得られていない。いくつか考えられる仮説として、第一に、自覚的ストレスやうつ症状が多いことが、身体活動性の低下、喫煙率の増加など循環器疾患の発症リスクを高めるような生活習慣と関連している可能性がある。第二に、自覚的ストレスやうつ症状が自律神経系における交感神経系活動の亢進を介して、脳梗塞・虚血性心疾患の発症に関与している可能性も考えられる。すなわち、持続する交感神経系活動の亢進は、血圧・心拍数の上昇、血小板機能 (凝集能) の亢進、血管内皮機能の低下等を引き起こし、これらを介して脳梗塞・虚血性心疾患の発症に関与していることが推察される。第三に、慢性的心理的ストレスは、脳下垂体-副腎皮質系を介して内分泌系にも影響する。最近、慢性的な職場ストレスを感じている人は職場ストレスがない人に比べて、メタボリック症候群になる危険度が 2 倍であり、さらに、職場ストレスが多いほどメタボリック症候群になりやすいという量・反応関係がみられることが報告された (Chandola T, et al. BMJ 2006)。メタボリック症候群は、近年、循環器疾患の危険因子として特に注目されており、こうした循環器危険因子に心理的因子がどのように影響するかについて検討することは、我が国の循環器疾患予防のために重要な課題と考えられ

るが、その検討は未だ行われていない。

2. 研究の目的

本研究は、これまで 20 年以上に渡って循環器疾患の疫学研究を実施している地域、および職域を対象として、心理的因子が循環器疾患の発症に及ぼす影響について、そのメカニズムを疫学的に明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

(1) うつ症状と生活習慣、循環器検診成績との関連についての前向き研究

地域住民及び職域男女約 1 万人を対象として、自覚的ストレス、うつ症状と生活習慣 (食事、運動、喫煙、飲酒等) との関連について横断・縦断研究を行い、生活習慣が将来のうつ症状に及ぼす影響を明らかにする。

(2) 地域・職域を対象とした心理因子と炎症、代謝異常、自律神経機能との関連についての研究

地域住民及び職域男女約 8 千人を対象として、自覚的ストレス、うつ症状と炎症、メタボリックシンドローム、自律神経機能との関連について横断・縦断研究を行い、自覚的ストレス、うつ症状が現在並びに将来の炎症、脂質代謝異常、自律神経機能に及ぼす影響を検討することで、心理的因子が循環器疾患発症に関連する経路を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) うつ症状と生活習慣、循環器検診成績との関連についての前向き研究

本研究者が健康管理に従事している地域、職域を対象とした。最初に、01 年 7 月～02 年 12 月までに当センターを受診した 8890 人に心理的健康度 (うつ症状、自覚的ストレス) と生活習慣 (飲酒、喫煙、朝食行動、身体活動、睡眠等) の質問紙による調査を行った。うつ症状は Primary Care Evaluation of Mental Disorder (PRIME-MD) を参考にして過去一ヶ月間のうつ症状の有無について調査した。01～02 年受診者のうちうつ症状ありと評価された者は 625 人 (7.0%) であった。また、これらうつ症状ありと評価された者を除く 8265 人のうち 05 年 12 月までに再度受診した 6727 人 (81.4%) に同様の心理的健康度と生活習慣の調査を行った。6727 人のうち 03～05 年に新たに出現したうつ症状と 01～02 年の生活習慣、検診成績との関連について Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

(2) 地域・職域を対象とした心理因子と炎症、代謝異常、自律神経機能との関連についての研究

本研究者が健康管理に従事している地

域住民、および職域のうち、03年1月～07月1月までの大阪府立健康科学センターの健診を初回受診した者を対象とした。受診者には、自覚的ストレス、うつ症状、怒り、ライフイベント等に関する質問紙調査を行うとともに、生活習慣（飲酒、喫煙、身体活動、睡眠等）、身体測定、血液検査等を実施した。

炎症は、近年循環器疾患発症との関連が明らかになっている高感度C反応蛋白（high sensitive C reactive protein: hsCRP）、代謝異常は昨年から実施されている特定健診・特定保健指導の対象疾患であるメタボリックシンドロームに注目し、心理的ストレスとの関連を検討した。hsCRPの測定を行った男女14,486人の内、炎症性疾患及びhsCRPが1,000ug/dL以上であった者を除外し、残る14,288人（男性8,575人、女性5,713人、平均49歳）を対象として心理的因子とhsCRP、およびメタボリックシンドロームとの関連を分析した。また、自律神経系機能については、上記対象者のうち、自律神経機能検査を受けた男女979人を対象として、健診時に生活習慣、身体・心理的因子に関する検査を実施するとともに、安静時の心拍モニタリング検査を5分間実施した。心拍変動を周波数解析により、Low frequency (LF)、High frequency (HF)を算出し、LF/HF比を交感神経系機能の指標として解析に用いた。解析は、男女別にLF/HF比と生活習慣、身体・心理因子との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) うつ症状と生活習慣、循環器検診成績との関連についての前向き研究

平均3年間の観察期間中、352人（5.2%）が新たにうつ症状ありと判定された。新たなうつ症状の出現とベースライン時の生活習慣との関連を検討した結果、男女ともに「自覚的ストレスをおおいに感じる」、および「朝食をとらない」者においてうつ症状が出現する頻度が高かった。また、男性では「週あたりの勤務時間が50時間以上」「身体活動量が少ない」「現在喫煙している」「夕食後1～2時間以内に床につく」「漬物やおかずにしょうゆやソースをかけることが多い」「脂身の多い肉類を週3日以上食べる」生活習慣がうつ症状出現のリスクを高くし、「魚介類を週3回以上食べる」「大豆製品をほぼ毎日食べる」「週1回以上定期的に運動をしている」生活習慣がうつ症状出現のリスクを減少させた。一方、女性では「睡眠時間が6時間未満」であることがうつ症状出現のリスクを高くした。これらの生活習慣を説明変数にし、うつ症状出現の有無を目的変数として多変量解析を実施した結果、男性では「自覚的ストレスをおおいに感じる」「漬物やおかずにしょうゆやソースをかけることが多い」

「週あたりの勤務時間が50時間以上」「身体活動量が少ない」ことが、うつ症状の出現リスクを高め、「週1回以上定期的に運動をしている」ことがリスクを減少させた。一方、女性では、「自覚的ストレスをおおいに感じる」ことがうつ症状の出現リスクを高めていた。

また、これらの因子を共変量として、多変量調整を行った結果、男性では、「自覚的ストレスをおおいに感じる」「漬物やおかずにしょうゆやソースをかけることが多い」「身体活動量が少ない」「週1回以上定期的に運動をしていない」「週あたりの勤務時間が50時間以上」であることが、多変量調整後も有意にうつ症状の出現と関連していた（表1）。一方、女性では、「自覚的ストレスをおおいに感じる」「睡眠時間が少ない」ことのみがうつ症状の出現に関連していた。

表1. 生活習慣とうつ症状出現との関連（多変量調整、男性）

n	男性	
	相対危険度	95%信頼区間
4,079		
朝食を抜くことがよくある	1.34	0.97-1.86
夕食後1～2時間以内に床につく	1.15	0.86-1.54
脂身の多い肉類を週3日以上食べる	1.26	0.94-1.69
魚介類を週3日以上食べる	0.87	0.65-1.16
煮物などの味付けが濃い	0.93	0.69-1.26
漬物やおかずにしょうゆをかけることが多い	1.53 **	1.13-2.07
大豆製品をほぼ毎日食べる	0.77	0.56-1.06
タバコを吸う	1.08	0.80-1.44
身体活動量がかなり少ない	1.37 *	1.02-1.83
運動習慣がある(15分以上/週)	0.69 *	0.51-0.95
睡眠時間が少ない(6時間未満/日)		
勤務時間が50時間/週以上	1.54 **	1.13-2.10
自覚的ストレスが「おおい」にある	2.11 **	1.57-2.83

各生活習慣が「はい」の場合の多変量調整相対危険度。
*p<0.05, **p<0.01.

さらに、生活習慣がうつ症状の出現に及ぼす影響を総合的に検討するため、ブレスローによる7つの生活習慣（健康習慣）とうつ症状、自覚的ストレスとの関連をみた。具体的には、「朝食をとる」「現在タバコを吸わない」「1日6時間以上の睡眠をとる」「大量飲酒（3合/日以上）をしない」「適正な体重を保つ（BMI<25kg/m²）」「間食または夜食をほぼ毎日とらない」「運動習慣がある」の7項目に於てはまらない場合を各1点とし、合計7点でスコア化した（得点が高い場合ほど望ましくない生活習慣をたくさん持っていることを示す）。その後得点が0点の者に対する1点、2点、3点、4点以上の者におけるうつ症状出現についての年齢調整相対危険度を算出した。その結果、男性ではブレスローの望ましい生活習慣を実施していない者ほどうつ症状の出現頻度が高くなっていた（図1、数値は相対危険度を示す）。一方女性では、男性ほど生活習慣とうつ症状との間に強い関連はみられなかった。

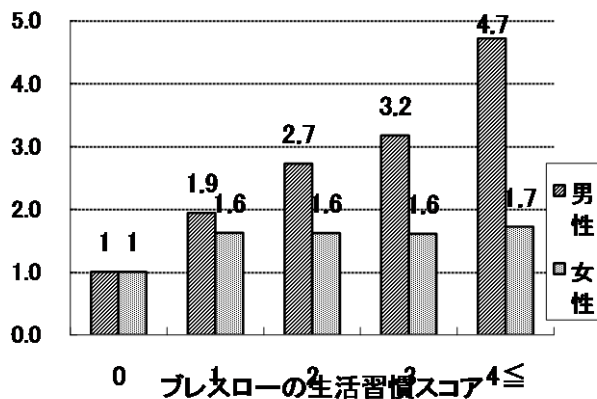


図1. プレスローの生活習慣スコア別にみた、うつ症状出現の相対危険度

次に、健診時における生活指導の効果を検討するために、受診者全員に生活指導を実施し、生活習慣の変化とその後のうつ症状の出現との関連をみた。その結果、特に男女ともに定期的な運動習慣の変化がうつ症状の出現に大きく関与していた。男性では、ベースライン時とフォローアップ時の両方とも運動習慣があった者のうつ症状の出現頻度は最も低かったのに対し、両方とも運動習慣がなかった者のうつ症状の出現頻度は最も高かった。また、男女ともにベースライン時に運動習慣がなかった者であっても、新たに定期的な運動を実施した者では、うつ症状の出現頻度は低くなっていた。

以上より、運動不足、睡眠不足、喫煙等の生活習慣は、将来のうつ症状の出現を予測する因子であることが明らかになった。また、生活習慣の改善によってうつ症状の出現頻度が少なくなることから、定期的な運動、睡眠時間の確保、残業時間のコントロール、喫煙を避けることなど望ましい生活習慣を維持することが重要と考えられた。

今回の結果、男女ともにベースライン時に運動習慣がなかった者であっても、新たに定期的な運動を実施した者では、うつ症状の出現頻度は低くなっていた。この結果は、運動習慣を実施することでうつ症状の出現を予防する可能性をさらに強く示唆する結果であったと考えられる。これまで、身体活動量が少ない人は多い人に比べて、抑うつが起りやすいことが指摘されている。また、欧米では、134名の安定した狭心症患者を無作為に①週に3回、1回あたり35分間の有酸素運動を実施する群、②週に1回、1回あたり1.5時間のストレスマネジメント講座を実施する群、③通常治療群の3群に分け、それぞれ16週間の介入を行った結果、運動療法とストレスマネジメントを実施した群は、通常治療群に比べてどちらもうつ症状のスコアの有意な改善がみられたと報告されている。さらに、適度な運動(身体活動)は「活気」

「幸福感」等の気分を改善させる効果があることも報告されている。したがって、わが国の地域住民においても定期的な運動はうつ症状の予防および改善とともに有効であると考えられ、今後こうした介入を進めて行くことが望まれる。

(2) 地域・職域を対象とした心理因子と炎症、代謝異常、自律神経機能との関連についての研究

hsCRPが200ug/dL以上の者(1,187人)はそうでない者(13,101人)に比べて年齢が高く、男性、高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常、多量飲酒、喫煙者の割合が有意に多かった。男性では、過去1年間に仕事や生活の環境に大きな変化があった者のhsCRPが高値であるオッズ比(95%信頼区間)は1.4(1.1-1.7)であり有意に高かった。また、女性では、普段から怒りをよく外に出す人とhsCRPとの関連がみられ、怒りを外に出す人のオッズ比(95%信頼区間)は2.6(1.4-4.8)であった。

次に、自覚的ストレス、うつ、ライフイベントおよび慢性疲労(1ヶ月間続く疲労)との関連を検討した。その結果、男女ともに、慢性疲労は身体活動量の低下、睡眠時間の短縮、うつ症状、喫煙、血糖異常、および脂質異常と関連した。また、慢性疲労は男女ともに有意にメタボリックシンドロームを有するリスクを上昇させ、男女それぞれにおけるオッズ比(95%信頼区間)は男性が1.67(1.36-2.05)、女性が2.08(1.22-3.54)であった。さらにこれらの関連は、性、年齢、肥満度、多量飲酒、喫煙、身体活動量、自覚的ストレス、うつ症状、および睡眠時間を調整しても同様にみられた。

自律神経系機能との関連については、男女ともに、LF/HF比は年齢、肥満度と有意な正の関連がみられた。生活習慣との関連をみると、男性では喫煙量・飲酒量が多い者ほどLF/HF比が高く、また、遅い夕食、いびきとの正の関連がみられた。女性では喫煙・飲酒との関連は明らかではなかったが、朝食を抜くこと、塩分を多く摂るとことLF/HF比との間に有意な正の関連がみられた。循環器危険因子との関連をみると、男女ともにLF/HF比が高い者ほど高血圧、糖尿病の割合が多く、男性では、総コレステロール、LDLコレステロール、GPT、γGTPの平均値が高く、女性ではGPT、γGTP、尿酸の平均値が高く、HDLコレステロールの平均値が低かった。心理因子との関連については、男性ではLF/HF比が高い者ほど将来の希望が低く、積極的ストレス対処行動が少ない傾向がみられた。女性では身体症状の訴えが多いことと正の関連がみられた。

以上より、ストレスフルなライフイベント、

怒り、慢性疲労、将来の希望の欠如、ストレス対処行動が少ないことなどが、炎症、メタボリックシンドローム、および交感神経系の緊張と関連することが明らかになった。一方、心理的因子と炎症、代謝異常、自律神経系との関連は、それぞれ異なる心理的因子が異なる身体的因子と関連している可能性が示唆された。これまでも、うつ症状は高血圧よりも糖尿病等の代謝異常に関連しやすいことや、怒りは高血圧と関連しやすいことなどが報告されている。したがって、怒り、うつ症状、慢性疲労等の心理的因子はそれぞれ異なる循環器危険因子と関連することを介して、循環器疾患発症に寄与している可能性が考えられた。

本研究は、横断研究であるため、今後因果関係を明らかにすることを目的に、本研究の対象者をベースラインとして前向きに炎症、代謝異常、自律神経系との関連を検討すること、および循環器疾患発症との関連を検討することが必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Ohira T. Associations of psychological distress with cardiovascular disease and its risk factors: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Journal of Epidemiology*. 査読有, 2010;20:185-191.
- ② Shirai K, Iso H, Ohira T, Ikeda A, Noda H, Honjo K, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Study Group. Perceived level of life enjoyment and risks of cardiovascular disease incidence and mortality: The JPHC Study. *Circulation*. 査読有, 2009;120:956-963.
- ③ Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Sato S, Okamura T, Cui R, Koike KA, Shimamoto T, Iso H. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension*. 査読有, 2009;53:13-19.
- ④ Maruyama K, Sato S, Ohira T, Maeda K, Noda H, Kubota Y, Nishimura S, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Imano H, Nakamura M, Ishikawa Y, Kurokawa M, Sasaki S, Iso H. The joint impact of self-reported behaviors of eating quickly and eating until full on overweight: results of a cross sectional survey. *BMJ*. 査読有, 2008;337:a2002, 2008.
- ⑤ 大平哲也, 磯博康. メタボリックシンドロームの心血管リスク 虚血性心疾患 V S 脳卒

中. *E BMジャーナル*. 査読無, 2008;9:14-18.

- ⑥ 大平哲也, 磯博康. 本邦脂質異常症の現況と脳卒中発症—疫学的検討の変遷—. *生活習慣病と成人病*. 査読無, 2008;38:134-138.
- ⑦ 木山昌彦, 大平哲也, 北村明彦, 今野弘規, 岡田武夫, 佐藤眞一, 前田健次, 中村正和, 石川善紀, 嶋本喬, 野田博之, 磯博康. メタボリックシンドローム構成因子に及ぼす肥満と生活習慣の影響についての縦断研究. *厚生生の指標*. 査読有, 2008;55:1-5.
- ⑧ Ohira T, Diez Roux AV, Prineas RJ, Kizilbash MA, Carnethon MR, Folsom AR. Associations of psychosocial factors with heart rate and its short-term variability: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychosomatic Medicine*. 査読有, 2008; 70: 141-146.
- ⑨ Ohira T, Hozawa A, Iribarren C, Daviglius ML, Matthews KA, Gross MD, Jacobs DR Jr. Longitudinal association of serum carotenoids and tocopherols with hostility: the CARDIA study. *American Journal of Epidemiology*. 査読有, 2008;167:42-50.
- ⑩ 大平哲也, 中村知佳子, 今野弘規, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 中川裕子, 佐藤眞一, 中村正和, 内藤義彦, 黒川通典, 仲下祐美子, 山本雅代, 亀井和代, 堀井裕子, 嶋本 喬. 心理的健康の維持・増進のための望ましい生活習慣についての疫学研究. *日本公衆衛生雑誌*. 査読有, 2007;54:226-235.

[学会発表] (計 9 件)

- ① 大平哲也. “笑い” が将来の心身医学を変える！？ 第49回日本心身医学会九州地方会教育講演. 2010年2月7日. 宮崎.
- ② 大平哲也. 睡眠呼吸障害と家庭血圧・心電図との関連についての疫学研究. 第68回日本公衆衛生学会総会. 2009年10月21日. 奈良.
- ③ 大平哲也. 疲労とメタボリックシンドロームとの関連についての疫学研究. 第50回日本心身医学会総会. 2009年6月6日. 東京.
- ④ 大平哲也. 心理的因子と炎症との関連についての疫学研究. 第67回日本公衆衛生学会総会. 2008年11月5日. 福岡.
- ⑤ Ohira T, et al. Fatigue and metabolic syndrome among Japanese men and women. *International Conference on Fatigue Science*. 2008年9月4日. 沖縄.
- ⑥ 大平哲也. 笑いの頻度と認知機能の関連についての疫学研究. 第15回日本笑い学会総会. 2008年7月13日. 京都.
- ⑦ 大平哲也, 他. 肩こり、腰痛と身体心理的因子・生活習慣との関連についての疫学研究. 第49回日本心身医学会総会. 2008年6月12日. 札幌.

- ⑧ 大平哲也. 楽観的思考と循環器疾患危険因子との関連についての縦断研究. 第66回日本公衆衛生学会総会. 2007年10月25日. 松山.
- ⑨ 大平哲也, 他. 笑いの頻度とメタボリックシンドローム構成因子との関連についての疫学研究. 第48回日本心身医学会総会. 2007年5月25日. 福岡.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大平 哲也 (Ohira Tetsuya)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：50448031

(2) 研究分担者

磯 博康 (Iso Hiroyasu)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50223053
谷川 武 (Tanigawa Takeshi)
愛媛大学・医学系研究科・教授
研究者番号：80227214
今野 弘規 (Imano Hironori)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：90450923

(3) 連携研究者

なし