

機関番号：34431

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590662

研究課題名（和文）

過重労働者の疲労を客観的に評価するバイオマーカーの確立

研究課題名（英文）

Objective Method for Evaluating the Fatigue State of Crushing Labor

研究代表者

倉恒 弘彦（KURATSUNE HIROHIKO）

関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授

研究者番号：50195533

研究成果の概要（和文）：

本研究では、いくつかのバイオマーカーを用いて長時間の時間外労働者の疲労状況を客観的に把握し、問診票を用いた臨床症状による評価との関連を検討した。その結果、ECG や加速度脈波を用いた自律神経系機能評価が、自覚なき疲労とともにメンタルヘルス障害の早期発見につながることで、病態の確認にはアクティグラフを用いた睡眠・覚醒リズム解析が望ましいことが明らかになった。さらに、酸化ストレス／抗酸化力を評価することは、疲労病態の有無の判断とともに、疲労の質的な違いをも反映しており、疲労の客観的な評価法の 1 つとなりうることも判明した。

研究成果の概要（英文）：

We studied the fatigue state of crushing labor by using not only a questionnaire, but also several objective biomarkers such as the autonomic function, the amount and intensity of human activity, and the oxidation and anti-oxidation activities. The results from the autonomic function judging by the A-A interval power spectrum analysis for acceleration plethysmogram lead to early detection of the mental health disorders and the fatigue state without feeling of fatigue. Most of them who had sympathetic hyperactivity in the rest with closed eyes had a deterioration of sleep quality. Furthermore, the evaluation of oxidation and anti-oxidation activities by using the d-ROMs test and the BAP test reflects not only the clinical condition with or without fatigue state, but also the etiology of fatigue state. Therefore, these evaluations might make useful objective markers for diagnostic evaluation of fatigue states.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

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：過重労働、疲労、バイオマーカー、自律神経機能、酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

1999年、厚生労働省（旧厚生省）疲労研究班（班長：木谷照夫）の活動の中で、名古屋地区一般住民4,000人を対象として疫学調査（有効回答数3,015）を行なったところ、約6割の人が疲労を感じており、1/3を超える人々（35.8%）が半年以上の慢性的な疲労を感じていることが明らかになった。慢性的な疲労を自覚する人のうち半数近くでは日常生活や労働に何らかの支障をきたしていた（簗輪眞澄ほか：厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業「疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復に関する研究」平成11年度研究業績報告書p19-44）。

さらに、その5年後に文部科学省の科学技術振興調整費・生活ニーズ対応研究（研究代表者：渡辺恭良）の中で大阪地区の一般住民を対象に疲労疫学調査（2004年、有効回答数2,742）を行なったところ、名古屋地区とほぼ同様の結果で55.9%の人が疲労を感じており、39.3%が慢性疲労を自覚し、その半数近くは日常生活や労働に何らかの支障をきたしていた（倉恒弘彦：慢性疲労症候群の疫学、病態、診断基準 日本臨床 65（6）983-990, 2007）。

このアンケート結果をもとに、慢性疲労による経済損失を算出したところ、医療費にかかるコストを除いて年間1.2兆円にも及ぶ巨額の金額が毎年失われていることが判明、慢性疲労は医療的な問題とともに経済損失という観点からは大きな社会問題であり、国全体で取り組むべき課題の1つである。今後は、病的な慢性疲労だけでなく、過労などの産業疲労への対応が大きな課題として取り上げられており、今後如何に疲労を診断し、予防

してゆくかが大きな問題として挙げられている。

2. 研究の目的

平成18年4月、労働安全衛生法が改正になり、労働者の「安全」「健康」「衛生」という観点より100時間/月を超える長時間の時間外労働者に対しては、本人が希望する場合には職場の所属長とともに産業医による面談が義務化された。これは、世界的な社会問題となっている過労死を予防するとともに、最近新たな問題となって浮かび上がってきたうつ病や不安神経症、パニック障害などのメンタルヘルスの問題を早期に対応することを主な目的としている。

しかし、実際に診療に当たっている多くの産業医に直接聞いてみると、実態は問診票を用いて残業時間と臨床症状の把握を行なっているに過ぎず、過重労働に伴う変化を早期に発見するためには客観的なバイオマーカーと呼べるような検査法の確立が必須である。

そこで、本研究では企業の長時間の時間外労働者に対しての過重労働・メンタルヘルス対策として行なわれている検診に着目し、日本疲労学会の分科会で明らかになってきたいくつかのバイオマーカーを用いて長時間の時間外労働者の疲労状況を客観的に把握し、臨床症状による評価との関連を明確なものとするを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 疲労問診票を用いた疲労症状の把握

我々は、身体的疲労症状、精神的疲労症状、総合疲労症状を評価する独自の問診票を用いて残業が全くなく、かつ疲労症状もほとんど

どみられない健常者 104 名を解析し、健常者の疲労得点分布の特性を把握している。そこで、自覚症状としての身体的疲労、精神的疲労、総合疲労について、それぞれの疲労症状得点を算出した。

(2) 自律神経機能評価

ECG の R-R 間隔もしくは加速度脈波の A-A 間隔を周波数解析し、低周波成分 LF (0.04-0.15Hz：主として交感神経系機能として評価)、高周波成分 HF (0.15-0.4Hz：主として副交感神経系機能として評価)、LF/HF 比 (交感神経系機能/副交感神経系機能のバランス)、トータルパワー値 (自律神経機能活動指標) を算出し、自律神経系機能の評価した。

(3) 睡眠・覚醒リズムの解析

米国 AMI 社製アクティグラフ (腕時計型小型軽量タイプ：マイクロミニ) を用いて、2~3Hz の加速度変化を閾値 0.01G で検知し、閾値を超えるもしくは下回る回数を数え (Zero crossing method)、毎分の加速度変化回数を記録した。この 1 分ごとの活動量時系列データを Cole らの判定式に基づき睡眠覚醒の判定を行い、総覚醒時間、覚醒時平均活動量、居眠り回数、総睡眠時間、睡眠時平均活動量、入眠潜時、睡眠効率、中途覚醒回数を求めた。これらの解析には AMI 社のアクティグラフ解析ソフトウェア AW2 を用いた。

(4) 血液中の酸化ストレス評価

d-ROMs test/BAP test (Diacron; Grosseto, Italy) を用いて、血液中の酸化ストレス度 d-ROM 値と抗酸化力 BAP 値を評価した。

4. 研究成果

(1) 自覚的な疲労度と唾液アミラーゼ、自律神経機能、睡眠・覚醒リズムとの関係

某企業の従業員 (280 名) を対象に疲労質問表を用いた主観的疲労度チェック (身体疲

労、精神疲労、総合疲労)、労働時間、睡眠時間、疲労による生活活動低下の有無を調査するとともに、脈拍変動解析による自律神経機能評価、交感神経緊張の指標といわれる唾液アミラーゼ計測を行った。その結果、①身体疲労得点と精神疲労得点の相関を見ると、Pearson 相関係数で $R=0.713$ ($p<0.001$) と高い相関を示し、総合疲労得点が各個人の疲労状態の代表値と考えてよいことが判明した。②脈拍変動解析から得られる交感神経緊張の指標 LF/HF 比は、年齢に弱い正の相関がみられた。③唾液中 α -アミラーゼ活性も年齢と弱い正の相関がみられ、疲労が認められない健常コントロール群 (88 名) と比較して有意な増加が認められた ($p<0.01$)。④しかし、主観的評価である疲労質問表結果と自律神経機能 LF/HF 比、あるいは唾液アミラーゼ活性には明確な相関はみられなかった。⑤残業時間によって群分けを行い、疲労得点・LF/HF 比・睡眠時間・唾液中アミラーゼ活性評価を行うと、LF/HF 比においてのみ残業時間依存性に交感神経緊張が亢進する傾向が認められた。⑥主観的疲労度チェックでは全く疲労がないと回答していた 114 名の職員のうち、LF/HF 比 2~5 の相対的交感神経緊張状態が 33 名 (28.9%)、LF/HF 比 5 以上と極めて交感神経系の緊張状態にあるものが 14 名 (12.8%) 存在した。そこで、LF/HF 比 5 以上のものを対象にアクティグラフを用いた睡眠・覚醒リズム解析を行ったところ、多くの被験者で中途覚醒、睡眠効率の低下などの睡眠の質の低下が見出され、潜在的な疲労病態の存在が明らかになった。

したがって、労働者の中には疲労を自覚していない自律神経系のバランス異常が存在しており、過労死やメンタルヘルス障害の発生に関与している可能性が考えられた。

(2) 酸化ストレスと疲労

過重労働者の疲労を客観的に評価するバイオマーカー候補の1つに酸化ストレスが考えられている。そこで、山口大学医学部野島順三教授の協力を得て、健常者312名の酸化ストレス(d-ROM)を各年代別(20歳代、30歳代、40歳代、50歳代)に調べたところ、d-ROM値は有意に高齢者ほど高く、加齢と酸化ストレスは有意に関連していることが確認された。一方、抗酸化力値の基準範囲は $2541 \pm 122 \mu\text{mol/L}$ で、性差および年齢差は認められなかった。

次に、CFS患者303名の検討では酸化ストレス値は $328.8 \pm 81.3 \text{ unit}$ と健常基準範囲に比較して明らかな高値を示し、抗酸化力値は、 $2508 \pm 102.6 \mu\text{mol/L}$ と健常基準範囲より有意に低下していた。さらに、CFS患者の重症度を示すPerformance Statusレベルと酸化ストレス度を示すOxidative stress ratio(OSR)(酸化ストレス値÷抗酸化力値×8.85)との関係を統計学的に解析した結果、疲労重症度に相関してOSRは増加していた。

労働者(24名)の激勤務時の検討では、酸化ストレス値は $410.0 \pm 67.0 \text{ unit}$ と明らかな高値を示したが、抗酸化力値は、 $2527 \pm 115.5 \mu\text{mol/L}$ と明らかな変化は認めなかった。また、健常人(24名)に精神作業負荷を3時間実施し、負荷前後における酸化ストレス度の評価を行ったところ、酸化ストレス値は負荷： $301.3 \pm 47.2 \text{ unit}$ 、負荷後： $321.2 \pm 66 \text{ unit}$ と作精神作業負荷により有意に増加したが、抗酸化力値も負荷前： $2389.6 \pm 162.4 \mu\text{mol/L}$ 、負荷後： $2438.8 \pm 185.8 \mu\text{mol/L}$ と有意に増加しており、酸化ストレス度OSRは負荷前： 0.999 ± 0.07 、負荷後： 1.045 ± 0.11 と僅かな上昇に留まった。

以上の結果より、d-ROMs test/BAP test

を用いて酸化ストレス/抗酸化力を評価することは、疲労病態の有無の判断とともに、疲労の質的な違いをも反映しており、疲労の客観的な評価法の1つとなりうる可能性が考えられた。

(3) 某企業(4社の従業員896名)における疲労検診結果

4社の従業員896名に対して疲労検診を実施した。疲労質問表を用いた主観的疲労度チェックでは、疲労がみられない安全群491名(54.9%)、軽度の疲労がみられる要注意群163名(18.2%)、強い疲労がみられる危険群241名(26.9%)であり、約1/4の従業員が強い疲労を自覚しており、特にシフト勤務がみられる職場で強い疲労がみられることが明らかになった。また、心拍変動解析を用いて安静閉眼時における自律神経系機能解析を行ったところ、トータルパワー値は年齢と有意な逆相関が認められ($r = -0.359$, $P < 0.001$)、トータルパワー値を調べることにより自律神経年齢を評価することが可能であることや、強い疲労状態の従業員の中にトータルパワー値の低下が顕著であるものが散見されることが判明した。

さらに、疲労安全群491名中23名(14.1%)がLF/HF比5.0以上と交感神経系の過緊張状態であり、前述の280名の検診とほぼ同様に疲労の自覚がないにもかかわらず安静時も自律神経系のバランスが崩れている労働者が1割程度存在することも明らかになった。このような自律神経系のバランス異常がみられる場合、睡眠の質の低下に結びついていることが多く、過労死やメンタルヘルス障害の発生に関連した重要な疲労検診所見の1つである可能性が高い。

尚、平成23年3月11日に発生した東日本大震災の被災地調査も行ったところ、極めて

強いストレス下にある人々の自律神経系バランス (LF/HF 比) はあまり崩れていないが、トータルパワー値の低下が顕著であるものが数多く認められた。これまでは個人差が大きいため自律神経系機能におけるトータルパワー値の評価はあまりなされていなかったが、本臨床研究により数多くの被験者の自律神経機能評価を行った結果、脳年齢や疲労病態との関連が明確になってきており、トータルパワー値の評価が自律神経系のバランス (LF/HF 比) とともに大切な健康状態を表す指標の 1 つである可能性が高い。

(4) 疲労の客観的評価の意義

平成 20 年 11 月 7 日の産経新聞朝刊によると、7 日以上連続して休職した大阪府職員の内、うつ病などの精神・神経疾患患者は 200 人で 10 年前の約 2 倍に達しており、全体の休職者に占める精神・神経疾患の割合は 1/3 で年々増加傾向にあるという。このような原因としては、人員削減に伴う長時間労働、過重労働が指摘されており、実際、職場のストレスが原因で心の病気になったとして労災認定を受けた労働者も最近 5 年間で倍以上に増えてきており、厚生労働省も職場環境の悪化が要因であると分析している。

しかし、過重労働・メンタルヘルス対策などでは、未だに残業の時間数や自覚的な症状をもとに評価を行なわざるを得ない状況にある。検診の現場にいる保健師に聞いてみると、メンタルヘルスに問題を抱えていると思われる労働者は、問診票を用いたアンケート調査では自分の体調の変化を会社に知られるのを避けるため回答欄には「異常なし」と記載するものも多く、現在の調査方法には限界があり、客観的なバイオマーカーと呼べるような検査法の出現が切望されている。

本研究成果では、ECG や加速度脈波を用い

た自律神経系機能評価が、自覚なき疲労とともにメンタルヘルス障害を抱える労働者の早期発見につながる 1 つのスクリーニング法として有用であることが明らかになってきた。実際、自律神経系機能のバランスが崩れている労働者についてアクティグラフを用いた睡眠・覚醒リズム解析を行ったところ、多くの被験者で中途覚醒、睡眠効率の低下などの睡眠の質の低下が見出されている。

したがって、潜在的な疲労病態の存在を明確にするためにはスクリーニング法としては ECG や加速度脈波を用いた簡便な自律神経系機能評価をまず行うことが望ましく、ここで異常がみられた労働者に対しては病態の確認にアクティグラフを用いた睡眠・覚醒リズム解析を実施することが重要である。

また、d-ROMs test/BAP test を用いて酸化ストレス/抗酸化力を評価することは、疲労病態の有無の判断とともに、疲労の質的な違いをも反映しており、疲労の客観的な評価法の 1 つとなりうることも判明している。

このような客観的な産業疲労評価検診を導入することにより、職場緩急ストレスに伴う心身の変化を早期に発見し、過労死や精神・神経疾患の発病を予防することが可能となると思われる。また、たとえ疾病に陥ったとしても精神・神経疾患の場合でも早期に発見し、早期に治療を行うことは予後改善に大きな効果があることが示されており、企業の生産性の向上につながるものである。このような取り組みが産業疲労に対する正しい認識に結びつき、多くの労働者の「安全」「健康」「衛生」に寄与することを願ってやまない。

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 21 件)

- ① Mizuno K, Tanaka M, Yamaguti K, Kajimoto O, Kuratsune H, Watanabe Y. Mental fatigue caused by prolonged

- cognitive load associated with sympathetic hyperactivity. Behav Brain Funct. 査読有、2011、In press
- ② Nojima J, Motoki Y, Tsuneoka H, Kuratsune H, Matsui T, Yamamoto M, Yanagihara M, Hinoda Y, Ichihara K. "Oxidation stress index" as a possible clinical marker for the clinical evaluation of non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol、査読有、2011、In press
- ③ Shishioh-Ikejima N, Ogawa T, Yamaguti K, Watanabe Y, Kuratsune H, Kiyama H. The increase of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the plasma of chronic fatigue syndrome patients. BMC Neurol. 査読有、Vol.10、2010、73-
- ④ Tajima S., Yamamoto S., Tanaka M., Kataoka Y., Iwase M., Yoshikawa E., Okada H., Onoe H., Tsukada H., Kuratsune H., Ouchi Y., Watanabe Y. Medial Orbitofrontal Cortex Is Associated with Fatigue Sensation. Neuro Res Int、査読有、2010、2010-
- ⑤ Kuratsune H. Umigai N, Takeno R, Kajimoto Y, Nakano T. Effect of crocetin from Gardenia Jasminoides Ellis on sleep: A pilot study. Phytomedicine、査読有、Vol. 17、No. 11、2010、840-843
- ⑥ Fukuda S., Hashimoto R., Ohi K., Yamaguti K., Nakatomi Y., Yasuda Y., Kamino K., Takeda M., Tajima S., Kuratsune H., Nishizawa Y., Watanabe Y. A functional polymorphism in the Disrupted-in schizoprennia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome. Life Sciences、査読有、Vol.86、2010、722-725
- ⑦ Koyama H., Fukuda S., Shoji T., Inaba M., Tsujimoto Y., Tabata T., Okuno S., Yamakawa T., Okada S., Okamura M., Kuratsune H., Fujii H., Hirayama Y., Watanabe Y., Nishizawa Y. Fatigue is a predictor for cardiovascular outcomes in patients undergoing hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrology、査読有、Vol.5、2010、659-666
- ⑧ Fukuda S, Kuratsune H., Tajima S., Takashima S, Yamagutchi K, Nsizawa Y, Watanabe Y. Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined by the Temperament and Character Inventory. Comr Psychiatry、査読有、Vol.51、2010、78-85
- ⑨ 田島世貴, 倉恒弘彦, 産業疲労検診の必要性と有用性、日本疲労学会誌、査読有、Vol.5、No.2、2010、42-47
- ⑩ Tanaka M., Fukuda S., Mizuno K., Yoshida K., Kuratsune H., Watanabe Y. Stress and coping style are associated with severe fatigue in medical students. Behavioral Medicine、査読有、Vol.35、2009、87-92
- ⑪ Matsuda Y., Matsui T., Kataoka K., Fukuda R., Fukuda S., Kuratsune H., Tajima S., Yamaguti K., Kato YH., Kiriike N. A two-year follow-up study of chronic fatigue syndrome comorbid with psychiatric disorders. Psychiatry Clin Neurosci、査読有、Vol.63、2009、365-373
- ⑫ Mizuma H., Tanaka M., Nozaki S., Mizuno K., Tahara T., Ataka S., Sugino T., Shirai T., Kajimoto Y., Kuratsune H., Kajimoto O., Watanabe Y., Mizuma H., Tanaka M., Nozaki S., Mizuno K., Tahara T., Ataka S., Sugino T., Shirai T., Kajimoto Y., Kuratsune H., Kajimoto O., Watanabe Y. Nutr Res. 査読有、Vol. 29、2009、145-150
- [学会発表] (計 20 件)
- ① 倉恒弘彦、大学生における疲労、抑うつと食との関係、第 32 回日本臨床栄養学会総会・第 31 回日本臨床栄養協会総会、第 8 回大連合大会、2010 年 8 月 28 日、名古屋国際会議場 (名古屋)
- ② 倉恒弘彦、慢性疲労研究のこれまでの歩み (会長講演)、第 6 回日本疲労学会総会・学術集会、2010 年 6 月 25 日、大阪産業創造館 (大阪)
- ③ Kuratsune H. Brain and Autonomic dysfunction under the Fatigue and Stressful Condition. シンポジウム第 83 回日本薬理学会年会、2010 年 3 月 16 日、大阪
- ④ 倉恒弘彦、慢性疲労に陥るメカニズムとその評価法、第 24 回日本ストレス学会学術総会 (シンポジウム)、2008 年 10 月 31 日、大阪
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
倉恒 弘彦 (KURATSUNE HIROHIKO)
関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授
研究者番号：50195533
- (2) 研究分担者
田島 世貴 (TAJUIMA SEIKI)
兵庫県立総合リハビリテーションセンタ

ーリハビリテーション中央病院・子どもの
睡眠と発達医療センター・医師
研究者番号：30420722 平成 20 年度

(3)連携研究者 なし