

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：34431

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500826

研究課題名(和文) 身体 - 精神疾患の相互メカニズムに関する代謝内分泌学的研究

研究課題名(英文) The endocrino - metabolic mechanism both in physical and psychiatric diseases

研究代表者

福田 早苗 (Fukuda, Sanae)

関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授

研究者番号：50423885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：疲労度の高い人では、欠勤数が多いこと、またメタボリック症候群につながる生活習慣と疲労が関連していることを明らかにしてきた。心の問題と身体が問題は個別に考えがちであるが、関連が深い。本研究は、疲労が心身双方の問題の予測指標となりうるかその改善策を含め、明らかにすることが目的で実施した。疲労は、身体の疾患において予測指標となりうる可能性が示唆された。また、食生活を改善することは疲労の回復につながるという結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：People who complained fatigue have preabsenteeism tendency. We also appeared that lifestyles, dietary status, exercise, etc., related with metabolic syndromes have associated with fatigue status. Fatigue might be one of the predictor for metabolic syndromes. Improvement of one's dietary status induced the recovery of fatigue status in women.

研究分野：予防医学

キーワード：疲労 うつ病 代謝に分泌疾患 自律神経機能

## 1. 研究開始当初の背景

疲労は、国民の約 6 割が訴える国民病ともいべき症状の 1 つである。糖尿病や腎臓病などの疾病がある人からそうでない人まで幅広く「疲労」という症状を訴える。このような「疲労」は 1 症状である一方で、近年では「疲労」そのものが指標の 1 つであり、予後やその後の疾病発症の予測に使用可能であるとの報告が欧米において特に多く報告されていた。申請者は、人工透析患者において疲労度の高い人では、予後不良が認められることを明らかとした (Koyama, Fukuda, 2010)。また、大学生における心の問題ややる気を反映すると考えられる指標の 1 つである出席率が疲労している学生ほど低いことも明らかになっている (福田 2011)。これらの結果から、疲労回復は、たんに日々の疲労を回復するだけではなく、その後の身体疾病発症予防や疾病発症後の良好な予後のためにも重要であることが明らかである。

一方、うつ病は疲労を訴える疾患の 1 つである。そのメカニズムには疲労と似たような面があると考えられる。熱代謝障害、脂肪燃焼効率低下、基礎代謝の低下は特にメタボリック症候群に代表される身体疾患で認められるが、これらがうつ病や疲労ともかわりをもつことが近年明らかになりつつある。

これらのことから疲労と心身双方の問題とそのメカニズムには共通項が見出されることが予想された。そこで、本研究計画ではこれらの仮説を代謝内分泌疾患とうつ病患者におけるメカニズム研究と一般集団での追跡調査により明らかにし、疲労回復による心身疾患の早期予防システムを確立するための基盤研究を行うこととした。

## 2. 研究の目的

申請者は疲労度の高い人では、欠勤数が多いこと、またメタボリック症候群につながる生活習慣と疲労が関連していることを明らかにしてきた。両者は、心の問題と身体が問題と個別に考えがちであるが、関連が深い。本研究は、疲労と心身双方の問題とそのメカニズムを明らかにすることが目的であった。

当初計画していた具体的な研究項目は、代謝内分泌疾患・うつ病患者での疲労探索、

代謝内分泌系を中心にした疲労から疾患発症につながるメカニズム解明、職域での追跡研究による疲労と心身両疾患の発症に関する解析、の結果に基づき、介入方法の開発の 4 つであった。

## 3. 研究の方法

(1) 疾患モデルでの疲労の主観・客観的評価、及びその特徴の探索

代謝内分泌疾患患者での検討 1

H 大学に登録されている心血管系危険因子を 1 つ以上有する患者コホートを対象に、

心血管イベントの既往がなく、睡眠・疲労等の項目すべてが評価できた対象 150 名に調査を実施した。測定項目は血液検査項目 (BDFN : Brain delivered neuro tropic factor など)、既往歴の他にアクティブレーサ (GMS 株式会社) を用いて自律神経機能を評価した。

代謝内分泌疾患患者での検討 2

H 大学に登録されている 416 名のうち睡眠状況・日中の活動量と心拍変動係数からみた自律神経機能と夜間血圧変動について検討を行った。

うつ病患者での検討 1

うつ病患者は入院が必要な対象、復職支援プログラム参加可能段階の患者におけるコルチゾール反応の起床時からピークまでの時間を評価し、慢性疲労患者との比較を実施した。

うつ病患者での検討 2

復職支援プログラム対象の感情障害患者 7 名が馬介在療法を実施することで疲労やうつ得点が軽減するかについての検討を実施した。評価指標には上記のコルチゾール、睡眠・活動量、主観的な疲労得点、を用いた。

(2) 職域における疲労と心身疾患の発症に関連する追跡調査

A 市職員を対象に 2011 年度から 2014 年度の定期健康診断に合せて調査を実施した。対象は健康診断を受診したもののなかから調査の実施に同意し、質問票および加速度脈波 (アルテット C、ユメディカ株式会社) による自律神経機能調査を行い LF/HF、LF パワー値、HF パワー値、Total パワー値、a-a 間隔の変動係数を評価した。2013 年度は 3 年目にあたり中間解析を実施した。疲労評価には Checklist Individual Strength (CIS) を、また職業性ストレスには職業性ストレス簡易調査票の中の仕事のストレス要因 (17 項目) を使用し、仕事のパフォーマンスレベルを 10 段階、仕事に対する満足感を 4 段階で尋ねた。背景要因としては年齢、性別の他、仕事環境、生活習慣、職業生活に関する項目を尋ねた。健康診断項目のうち脂質代謝異常に伴う値 (血圧、コレステロール値等) と腹部のサイズ、身長体重などを解析項目として使用した。

(3) 疲労回復支援策の検討

健常集団で効果的な疲労回復効果について検証した。睡眠にやや問題がある女性 32 名を対象に栄養教育が睡眠と疲労に与える影響を並行群問比較にて検討した。1 群 16 名の 2 群に分け、一方には栄養士による食事指導を行い試験期間中食生活に高い意識を持たせ (栄養教育群)、また他方には試験の目的を伝えるのみで通常通りの生活をするように指導した (対照群)。介入期間は 4 週間とし、介入前後に睡眠・疲労に関する質問票 (ピッツパーグ睡眠質問票、Chalder 疲労質問票、Checklist Individual Strength)、

食物摂取頻度調査（エクセル栄養君 FFQ、建白社）を実施し主観的な評価を行った。また加速度脈波測定システム（アルテットC、ユメディカ株式会社）を用い客観的な評価も実施した。

#### 4. 研究成果

(1)疾患モデルでの疲労の主観・客観的評価、及びその特徴と探索

##### 代謝内分泌疾患患者での検討 1

疲労は自律神経機能の LF 値と負の相関を示し、この関連が心血管イベント発症につながる可能性を見出した。

BDNF は、自律神経機能調整作用、心筋リモデリングとの関連が報告され、2 時間の心拍変動から得られる自律神経機能の低下が心血管イベントの発症と関連する可能性が報告されている物質である。本研究結果からは、BDNF は LF と強い関連を示したが、疲労や睡眠の主観的得点とは関連が認められなかった。疲労は LF とは負の相関を示しており、この関連が間接的影響となる可能性が示唆された。

##### 代謝内分泌疾患患者での検討 2

睡眠の質および日中活動量・睡眠量は夜間血圧変動及び自律神経機能と関連を示すことを報告した。夜間の高血圧は心血管系イベント発生との関連が指摘されているもので、その発生の病態機序の一部を説明できるかもしれない。

##### うつ病患者での検討 1

男女の差や起床時刻（午前 9 時以降とそれ以前）の差による起床時コルチゾールの差が報告されているが、本研究では明確な差は認められなかった。重症うつと復職支援参加者の間には起床時からピーク時までの時間に差が生じている可能性が示唆された。また、慢性疲労の患者と比べても差を見出した。

##### うつ病患者での検討 2

馬介在療法実施前後の主観的疲労度と活動量を検証した。主観的疲労度は CIS 得点、身体的疲労、総合疲労において統計学的に有意な低下が認められた。5 分以上の中途覚醒回数のみで実施前後で差が認められ、実施後の中途覚醒回数の減少が確認された。

(2)職域における疲労と心身疾患の発症に関連する追跡調査

2011 年度の自律神経機能項目及び疲労得点、職業性ストレス得点をメタボリック症候群に該当するかないかでその差を比較した結果、自律神経機能項目のうち LF パワー値、HF パワー値、Total パワー値は、メタボリック症候群該当者で有意に低かった。初年度メタボリック症候群に該当しなかった対象で 3 年目にはメタボリック症候群に該当した対象はそうでない対象に比べ自律神経機能の値のうち HF/LF バランスが高かった。次に疲労得点のカットオフ得点（カットオフ得点以上が疲労症状強い、以下は弱い）での検討を実施した。結果、2011 年度に疲労得点

が高くかつメタボリック症候群に該当した群は 2013 年度には、自律神経機能のうち LF の平均値が 2.5 倍になっていた。一方、メタボリック症候群に該当していても疲労得点が低い群では、そういった傾向は認められなかった。また、職業性ストレス得点のうち要チェック個数の増加も同群でのみ認められた。

2011 年度の値がどれくらい 2013 年度のメタボリック症候群の該当個数を予測するかについても、性・年齢を調整因子とし多変量解析で検討を行った。結果、LF/HF 値、CIS 得点（総合得点）はそれぞれ有意に 2013 年度のメタボリック症候群該当個数と関連があった。しかしながら、職業性ストレス項目では同様の結果は認められなかった。

##### (3)疲労回復支援策の検討

疲労得点において栄養教育群で有意な低下が認められた。睡眠得点及び自律神経機能には有意な変化は認められなかった。開始前には多くの栄養素の施主が不足していたが介入後には栄養教育群において摂取量基準値に近づいており、有意差は見られなかったものの介入による変化が見られた。今回の介入試験では、栄養教育を行うことは疲労得点の減少に影響していた。

#### <引用文献>

Koyama H, Fukuda S. et al. Fatigue is a predictor for cardiovascular outcomes in patients undergoing hemodialysis. Clin. J Am. Soc. Nephrology 5 巻, 2010 年, 659-666.

福田早苗. 大学生による疲労と生活習慣の実態. 第 24 回日本健康心理学会 2011 年 9 月

#### 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 4 件)

Fujii H, Fukuda S, Narumi D, Ihara T, Watanabe Y. Fatigue and Sleep under large summer Temperature. 査読有 Environmental Research, 第 12 巻, 138C, 17-21, 2015.

藤井比佐子, 福田早苗, 千須和直美, 渡辺 恭良. 疲労・睡眠への栄養教育プログラムの構築. 女性健康科学研究誌, 査読有, 第 3 巻 1 号, 38 -42,

2014 年

Fujii H, Koyama H, Fukuda S, Tokai H, Tajima S, Koizumi J, Yamaguti K, Kuratsune H, Watanabe Y, Hirayama Y, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Autonomic function is associated with health-related quality of life in patients

with end-stage renal disease: a case-control study. 査読有 Journal of Renal Nutrition 第23 巻5号P.340-347, 2013年9月.

Fukuda S., Kuratsune H, Kajimoto O, Watanabe Y. Fatigue-related Problem Scale for better understanding of pathophysiology of chronic fatigue syndrome: discriminating from fibromyalgia and related pain. 査読有 Advances in Neuroimmune Biology, DOI 10.3233/NIB-012906

〔学会発表〕(計 5 件)

福田早苗, 田中邦彦, 長見まき子. 生理心理評価と身体疾患の関係. 日本心理学会大会第78回, 2014年9月, 京都府.  
藤井比佐子, 福田早苗, 小山英則, 長見まき子, 倉恒弘彦, 渡辺恭良. 職域集団における疲労とメタボリック症候群との関連について(中間解析結果より). 第10回日本疲労学会総会, 2014年5月, 大阪府.  
藤井比佐子, 福田早苗, 渡辺恭良. 栄養教育による睡眠と疲労改善効果. 第9回日本疲労学会総会・学術集会, 2013年6月, 秋田県.  
神崎暁慶, 角谷学, 蔵城雅文, 庄司拓二, 白石順, 角田千尋, 森脇優司, 山本徹也, 福田早苗, 渡辺恭良, 小山英則. 疲労、睡眠の質、自律神経機能と血中 Brain-delivered neutrophilic factor の総合換気. 第9回日本疲労学会総会・学術集会, 2013年6月, 秋田県.  
福田早苗, 重田淳伍, 長見まき子. うつ病・慢性疲労症候群におけるコルチゾール変動. 日本心理学会第76回大会, 2012年9月, 東京都.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:

出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福田 早苗 (FUKUDA, Sanae)  
関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授  
研究者番号: 50423885

(2) 研究分担者

長見 まき子 (NAGAMI, Makiko)  
関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授  
研究者番号: 10388663

小山 英則 (KOYAMA, Hidenori)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 80301852

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: