

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：25406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350876

研究課題名(和文) ストレスと睡眠の質や量、健康感のメカニズムに関する生理機能からのアプローチ

研究課題名(英文) Approach from physiological functions in mechanisms of stress, quality and quantity of sleep and sense of well-being.

研究代表者

飯田 忠行 (Iida, Tadayuki)

県立広島大学・保健福祉学部(三原キャンパス)・教授

研究者番号：50290549

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：保健医療福祉職はストレスが強い職業の一つに挙げられ、仕事量の負担度や役割葛藤などのストレスが高く、最も抑うつ度が高い。睡眠障害は心身の健康や不安感といった情動的感情(気分)に影響を及ぼしている可能性が示唆されている。そこで、気分と自律神経活動との関連、ストレスと心身のホメオスタシスを関連付けた研究を実施した。睡眠時の自律神経活動には、緊張、混乱と関連し、起床後の自律神経活動には抑うつ、活気が関連していた。抑うつ、不安、u-8-OHdGおよびu-5-HTに及ぼすOSCEの影響を調査し、自覚的ストレスの上昇に対してu-8-OHdGおよびu-5-HTは遅れて上昇し1週間後も低下しない傾向がみられた。

研究成果の概要(英文)：The percentage of people with work- and life-related anxiety, worry, and stress is increasing every year, and it is said to exceed 60%. The relationship between psychological stress and oxidative stress has become a focus of interest, and the mechanism by which psychological stress increases reactive oxygen species (ROS) is slowly being elucidated. This study focused on [Association between the Profile of Mood States and Autonomic Nervous System Activity during Sleep] and [Effects of psychological stress on the urine 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in young female students, taking into account the menstrual cycle]. Mood changes showed an association with sympathetic and parasympathetic nervous system activities during sleep, suggesting the possibility of these activities influencing moods. This study also showed that U8-OHdG levels increased with the psychological stress of a national license examination.

研究分野：応用健康科学

キーワード：睡眠 自律神経活動 ストレス u-8-OHdG u-5-HT SDS STAI

1. 研究開始当初の背景

睡眠は、疲労からの回復に重要な役割を果たしている。そのため、睡眠時間の慢性的な不足は疲労の蓄積に繋がり、過重労働者は睡眠不足によって精神的・身体的な健康障害が発生するリスクを高めると考えられている。また、睡眠時間の不足あるいは質の低下が心理・身体的ストレスを惹き起こしたり (Tavernier R, et al, Dev Psychol. 2013), うつ病発症の誘因となることがある (Kaneita Y, et al, Sleep, 2006)。一方、ストレスは入眠障害や過覚醒といった睡眠障害の原因になる。すなわち、ストレスと睡眠障害は実際には悪循環を形成している可能性が高く、日中のストレス自覚が夜間の睡眠の質や量にどのように影響するか、あるいは夜間の睡眠の質や量が翌日のストレス状態にどのように影響するのか、それぞれの関連については不明である。しかしながら、今までに労働者を対象として、睡眠の質および量を客観的な指標を用いて測定し、自覚的ストレスさらにはストレス関連バイオマーカーとの関連を経時的に検討した研究は少ない。そこで、ストレスと睡眠の直接的な関連、特に睡眠がストレスに影響する経路を明らかにすることができれば、睡眠に対する指導によって、ストレスと睡眠障害の悪循環を断ち、メンタルヘルス不調の予防や早期にうつ病を発見し治療に繋がり得ると考えられる。

中田らは、質問紙を用いた疫学調査を行い、職業性ストレスを伴う労働者では睡眠障害 (入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒) の訴えが多く、睡眠ポリグラフによる検討の結果、夜間の一過性の心拍数上昇が認められたことを報告している。この報告は、日中のストレスによって過剰に活性化された交感神経系の活動が夜間まで持続し、睡眠の質あるいは量に影響を与えたことを示している可能性もある。あるいは、慢性ストレスで分泌が亢進する副腎皮質ホルモンが過覚醒を惹き起こしている可能性が考えられる。こうしたメカニズムを解明するには、日中の交感神経活性やコルチゾールや尿中 8-OHdG などのストレス関連バイオマーカーを調査する必要があると考えた。一方、睡眠不足や睡眠の質の低下によって、日中あるいは夜間の自律神経系の活動が変容する可能性も考えられる。特に、日中の交感神経の過剰な活性化が易刺激性、ストレス状態、活動能力の悪化につながる可能性も考えられる。そこで、我々は睡眠に対する介入がストレス状態を変容し得るかどうかを検討し、睡眠とストレスの因果関係に迫る介入試験の実施を着想した。さらに、睡眠に対する介入としては、画一的なものではなく、個人の睡眠状態の事前評価に基づく個別化指導を考えている。

具体的には、ストレス・睡眠のベースライン調査を行い、日常生活下の睡眠の質の評価を行うため、継続的に体動と心拍を同時に測定することとした。ActiHR4 (CamNtech 社、

英国) を用い、日中および睡眠中の心拍や体動を評価する。心拍変動は自律神経の活動を評価するための標準的な方法で、交感神経系の過活動性はストレス反応の一指標とされている。さらに、自記式アンケートを用いて睡眠状況・睡眠愁訴等も調査する。これら日常生活下の睡眠の質および量を客観的な指標を用いて測定し、それらを自覚的ストレスさらにはストレス関連バイオマーカーと経時的に関連付けて研究することによってストレスと睡眠との関連を明らかにできると考えられる。

そして、個人の問題点を抽出し、生活習慣の改善を促す睡眠保健指導をテーラーメイドで行う。この保健指導前後で睡眠が改善したかどうかを評価するのはもちろんのこと、自覚的ストレスおよびストレス関連バイオマーカー、そして、交感神経活性が改善したのかを調査・解析し、評価する。これらよりストレスと睡眠の質や量および精神的・身体的な健康を多角的に解明することを計画した。

2. 研究の目的

保健医療福祉職はストレスが強い職業の一つに挙げられ、他の業界との比較においても仕事量の負担度や役割葛藤などのストレスが高く、最も抑うつ度が高いと報告している。また、睡眠障害は心身の健康や不安感といった情動的感情 (気分) に影響を及ぼし、またその睡眠障害には自律神経活動が影響している可能性がこれまでの研究で示唆されている。しかし、気分と自律神経活動を関連させた研究は少なく、そのメカニズムについての詳細は不明である。さらにストレスと心身のホメオスタシスを経時的に関連付けた研究は少ない。本研究では下記の2点に着目し、実施した。

若年者における睡眠と気分との関連

将来医療従事者となる可能性のある学生を対象として睡眠時・起床後の自律神経活動と睡眠前後での気分の変化との関連を調査した。

抑うつ、不安、u-8-OHdG および u-5-HT に及ぼす OSCE の影響

ストレス適応障害、うつ病、慢性疲労症候群など、心理的ストレスに起因する疾病が社会問題化しているが、発症に至る機序はまだ完全に解明されていない。本研究では、OSCE を心理的ストレスとし、その準備期間における自覚的ストレス (SDS, STAI) やストレス関連バイオマーカー (u-8-OHdG, u-5-HT) の経時的な変化を捉え、関連性を検討した。

3. 研究の方法

若年者における睡眠と気分との関連

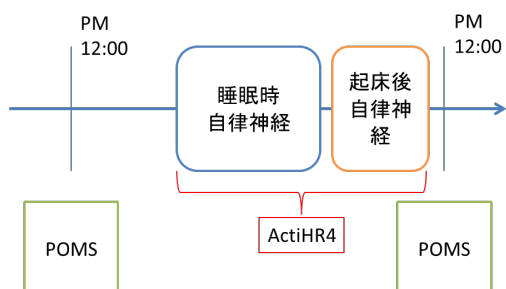
a. 対象者

対象は、日本国内の医療系大学の女子学生 28 名 (21.6 ± 0.8 歳) とした。事前に研究内容と方法について十分な説明を行い、文書によ

り同意を得た。28名のうち自律神経活動の解析が不可能であった8名を除いた20名を、睡眠時の自律神経活動と気分の変化の解析対象とした。本研究はヘルシンキ宣言に従い、藤田保健衛生大学倫理委員会の承認のもとに行われた(承認番号 13-193)。

b. 調査項目

調査は2013年と2014年の6月から12月に実施した。下図の調査スケジュールを示す。1日目および2日目の正午にProfile of Mood States (以下 POMS) を実施した。また、1日目のにActiHR4(CamNtech, UK)を装着した。



b-1. 気分プロフィール調査 (POMS)

気分・情動の変化の評価は自己式アンケートのPOMSを用いた。POMSはMcNairらによって主に精神疾患を診断する目的で開発されたテストである。また、このテストは、被験者がおかれた条件により変化する、一時的な気分・感情の状態を測定できるという特徴を有している。本研究では、POMSにおいて緊張 - 不安 (T - A)、抑うつ - 落込み (D)、怒り - 敵意 (AH)、活気 (V)、疲労 (F)、混乱 (C) の6つの気分尺度を測定した。

b-2. 自律神経活動

自律神経活動の評価は、ActiHR4を用いた。本装置では、サンプリングレートは32Hzで、胸の2箇所にECG電極を貼付けて機器に繋ぐだけで、使用者の負担も少なくより自然に近い状態の活動を記録し、評価することができる。本研究では、心電図 R-R 間隔を用いて、Toichiらによって報告された心電図 R-R 間隔の変動周波数解析による自律神経活動評価より交感神経活動と副交感神経活動を算出した。本研究では、布団に入った後2分以上体動が計測されなくなった時間を入眠と捉え、入眠後2分以上継続して体動が計測された時間を起床とした。入眠から起床までの自律神経活動を睡眠時の自律神経活動として各被験者における睡眠時の自律神経活動の値を算出した。

c. データ解析

1日目と2日目のPOMSの得点の比較を行い、気分・情動が変化しまたは好転したものを「不変または改善群」、気分・情動が悪化したものを「不調傾向群」と定義した。

統計解析はPOMSの各項目において、不変または改善群と不調傾向群との間における自律神経活動の平均の差の検定をt検定にて行った統計解析は、SPSS21.0J (IBM Japan, Tokyo)を用い、統計学的有意水準は $p < 0.05$

とした。

抑うつ、不安、u-8-OHdGおよびu-5-HTに及ぼすOSCEの影響

a. 対象

H大学3年生の女子学生に対して、TaylorらやMichellによる月経周期の累積パターンに基づき、月経周期が26日以上38日未満であることを条件としてボランティアを募集した。参加者には、事前に研究内容及び方法などに関する十分な説明を行い、文書により同意を得た。説明会開催時には16名が参加し、解析対象とした。調査期間は2015年12月～2016年1月の間とした。期間内において、OSCEの1ヶ月前、1週間前、前日、1週間後の4期間に分けた。本研究はヘルシンキ宣言に従い、県立広島大学保健福祉学部倫理委員会の承諾のもとに行われた(承認番号:14MH045)。

b. 調査項目

OSCEの1ヶ月前、1週間前、前日、1週間後に、自覚的ストレスとして自記式質問紙調査、客観的ストレスとしてストレス関連バイオマーカー採取(採尿、唾液の採取)を行った。自記式質問紙として、うつ性自己評価尺度であるZungのSelf-rating depression scale (SDS)、状態・特性不安尺度であるState-Trait Anxiety Inventory (STAI)を用いた。ストレス関連バイオマーカーとして、u-8-OHdG、u-5-HT、唾液ヒトヘルペスウイルス (s-HHV6) の測定を行った。そして、u-8-OHdG、u-5-HTの測定用尿試料については採尿後1500rpmで5分間の条件で遠心分離を行い、上清を-20にて冷凍保存した。u-8-OHdGは8-OHdG Check (Japan Institute for the Control of Aging (JaiCA)), u-5-HTはSerotonin ELISA kit (Enzo Life Sciences, Inc. (ENZ))を用いて測定した。s-HHV6の測定用試料は、サリベットを用いて唾液を採取し、1500rpmで15分間の条件で遠心分離を行い、-20にて冷凍保存した。s-HHV6の測定は、唾液80 μ L中のHHV6コピー数を液体クロマトグラフィーにて測定した。

c. 統計解析

ストレス源であるOSCEの前後4期間(1ヶ月前、1週間前、前日、1週間後)と自覚的ストレス (SDS, STAI)、u-8-OHdG、u-5-HTの関連について反復測定1-way ANOVAを用いて検討した。その後、多重比較をBonferroni法にて行った。また、OSCEの前後4期間(1ヶ月前、1週間前、前日、1週間後)とs-HHV6の関連については、Friedman検定を行い、多重比較にはWilcoxon signed rank testを行った。SDS, STAI, u-8-OHdG, u-5-HTの正規性は、ヒストグラムならびにShapiro-Wilk normality検定により確認した($p > 0.200$)。s-HHV6の正規性は、ヒストグラムおよびShapiro-Wilk normality検定より $p = 0.05$ 以下であった。対象者のSDSスコア、STAIスコア(状態・特性)、u-8-OHdG、u-5-HTを平均値 \pm 標準偏差で表した。s-HHV6は、中央値と四分位を表した。なお、分析には統計ソフト

EZR を利用し、有意水準 $p < 0.050$ とした。

4. 研究成果

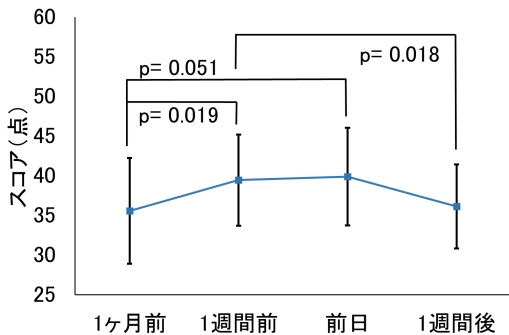
若年者における睡眠と気分との関連
緊張-不安 (T-A) の「不変または改善群」と「不調傾向群」における自律神経活動の比較では、睡眠時の副交感神経活動で有意な差が認められ、不調傾向群で低値であった。(P=0.017)。混乱(C)では、睡眠時交感神経活動に有意な差が認められ、不調傾向群で高値であった(P=0.048)。怒り-敵意(AH)と疲労(F)では「不変または改善群」と「不調傾向群」における自律神経活動の比較において、全ての項目で有意な差は認められなかった。

抑うつ、不安、u-8-OHdG および u-5-HT に及ぼす OSCE の影響

a. 自覚的ストレス

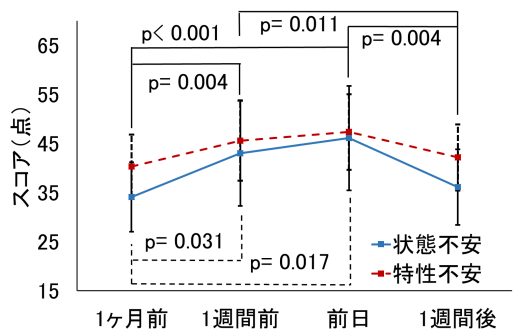
a-1. SDS スコア

SDS と OSCE の前後 4 期間 (1ヶ月前, 1週間前, 前日, 1週間後) の間に有意な関連を認めた ($p = 0.002$, 反復測定 1-way ANOVA)。また, OSCE の 1ヶ月前と比較して, 1週間前で有意な高値を認めた ($p = 0.019$)。一方で, OSCE の 1週間前と比較して, 1週間後では有意な低値を示した ($p = 0.018$)。



a-2. STAI スコア

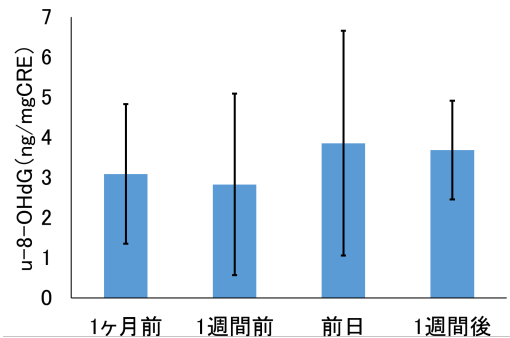
STAI (状態・特性) と OSCE の前後 4 期間 (1ヶ月前, 1週間前, 前日, 1週間後) の間に有意な関連を認めた ($p < 0.001$, 反復測定 1-way ANOVA)。また, 状態不安では, OSCE の 1ヶ月前と比較して, 1週間前 ($p = 0.004$), 前日 ($p < 0.001$) で有意な高値を認めた。一方で, OSCE の前日と比較して, 1週間後で有意な低値を示した。 ($p = 0.004$)。特性不安では, OSCE の 1ヶ月前と比較して, 1週間前 ($p = 0.031$), 前日 ($p = 0.017$) で有意な高値を認めた。



b. ストレス関連バイオマーカー

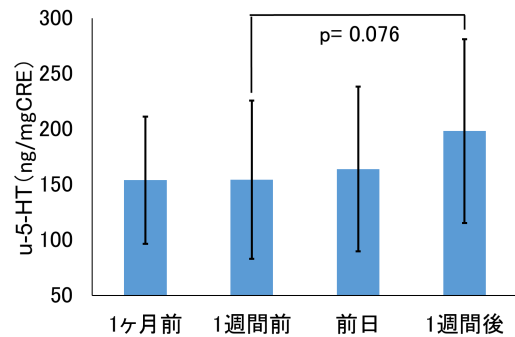
b-1. u-8-OHdG

u-8-OHdG と OSCE の前後 4 期間 (1ヶ月前, 1週間前, 前日, 1週間後) の間に有意な関連を認めなかった ($p = 0.300$, 反復測定 1-way ANOVA)。しかし, u-8-OHdG は OSCE の前日から上昇し, 1週間後もほぼ維持される傾向がみられた。多重比較による有意差は認められなかった。



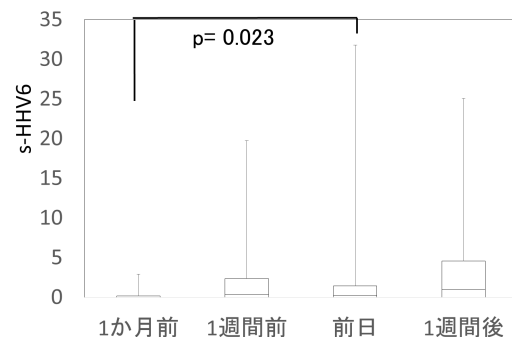
b-2. u-5-HT

u-5-HT と OSCE の前後 4 期間 (1ヶ月前, 1週間前, 前日, 1週間後) の間に境界有意な関連を認めた ($p = 0.097$, 反復測定 1-way ANOVA)。しかし, u-5-HT は OSCE にかけて徐々に高くなり, 1週間後に最も上昇する傾向がみられた。また, OSCE の 1週間前と比較して, 1週間後で境界有意な高値を認めた ($p = 0.076$)。



b-3. s-HHV6

s-HHV6 と前後 4 期間 (1ヶ月前, 1週間前, 前日, 1週間後) の間に有意な関連を認めた ($p = 0.0353$, Friedman 検定)。S-HHV6 は OSCE にかけて徐々に高くなり, 最大値では前日に最も上昇する傾向がみられた。また, OSCE の 1か月前と比較して, 前日で有意な高値を認めた ($p = 0.023$)。



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 17 件)

1. Lida T, Kunishige M, Ito Y, Tatsumi A, Nagaoka K (他2名): Association between the Profile of Mood States and Autonomic Nervous System Activity during Sleep in Female students. *International Medical Journal*; In press. 査読有
2. Lida T, Ito Y, Ishikawa H, Kanazashi M, Teradaira R, Tatsumi A, Ezoe S: Effects of Psychological Stress from a National License Examination on the Urine 8-Hydroxy-Deoxyguanosine Levels in Young Female Students, Taking into Account the Menstrual Cycle. *Open Journal of Preventive Medicine*; 8: 21-31: 2018. 査読有
3. Kawabata N, Miyaguchi H, Kunishige M, Ishizuki C, Ito Y (他2名, 7番目 corresponding author): Influence of interaction among the elderly through amusement on their physiological function: One-month introduction at a day care service center for the elderly. *Asian J Occup Ther*; 13: 23-30: 2017. 査読有
4. Lida T, Takahashi S, Hasegawa M, Shiokawa M, Tanaka S (他5名): Effects of Nordic Walking-based Intervention on the Physical Strength, Motor Ability, Lifestyle-related Disease Indices, and Bone Mineral Density Level- In Comparison with Normal Walking -. *International Medical Journal*; 24: 284-287. 2017. 査読有
5. Ikeda H, Lida T, Hiramitsu M, Inoue T, Okada M (他8名, corresponding author): The Effects of a Calcium-Fortified Lemon Drink on Bone Density and Bone Metabolism in Postmenopausal Women. *International Medical Journal*. 24: 279-283. 2017. 査読有
6. Lida T, Inoue K, Kawabata N, Yamamura Y, Sato T (他6名): Focus on oxidative stress markers as an index of mental health. *Journal of St. Marianna Medical Institute*.; 17, 18-22.2017. 査読有
7. Lida T, Inoue K, Ito Y, Ishikawa H, Kagiono M (他4名): Changes in Biomarkers of Psychological Stress and Bone Resorption Markers in Young Females With and Without Depressive Symptoms during Different Menstrual Phases. *International Medical Journal*; 24, 34-38.2017. 査読有
8. Ezoe S, Lida T, Inoue K, Toda M: Development of Japanese version of Smartphone Dependence Scale. *Open Journal of Preventive Medicine*; 6, 179-185: 2016. 査読有
9. Lida T, Inoue K, Kunishige M, Kanazashi M, Yamamura Y (他6名): Pilot study of autonomic nervous system activity during sleep and after arousal in different mood states. *Journal of St. Marianna Medical Institute*; 16: 25-29. 2016. 査読有
10. Aoi S, Miyake T, Lida T, Ikeda H, Ishizaki F (他5名): Association of Changes in Neck Circumference with Cardiometabolic Risk in Postmenopausal Healthy Women. *J Atheroscler Thromb.*; 23: 728-36. 2016. 査読有
11. Lida T, Inoue K, Ito Y, Ishikawa H, Kagiono M (他5名, 9番目): Comparison of urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine between young females with and without depressive symptoms during different menstrual phases. *Acta Med Okayama*; 69: 45-50. 2015. 査読有
12. Inoue K, Fukunaga T, Masaki M, Lida T, Wakatsuki T (他9名): Correlation of life problems with suicide rate: A discussion based on an epidemiological investigation. *Journal of St. Marianna Medical Institute*.;15: 40-43. 2015. 査読有
13. Inoue K, Miyaoka T, Takeshita H, Lida T, Wakatsuki T (他9名): Effective and specific approaches to measures to prevent suicide that should be enhanced in light of the latest transitions in Japan. *Journal of St. Marianna Medical Institute*.;15: 44-48. 2015. 査読有
14. Inoue K, Fujita Y, Miyaoka T, Ezoe S, Horiguchi J: Importance of measures to prevent suicides related to the Great East Japan Earthquake among women. *Psychiatry Clin Neurosci.*; 69: 596, 2015. 査読有
15. 巽あさみ: 労働者を対象とした睡眠保健指導. *睡眠医療*; 3:

- 339-351.2015. 査読有
16. Aoi S, Miyake T, Harada T, Ishizaki F, Ikeda H(他6名, 7番目): Neck circumference has possibility as a predictor for metabolic syndrome in postmenopausal women. *Hiroshima J Med Sci.*; 63: 27-32. 2014. 査読有
 17. 内山真, 尾崎章子, 兼板佳孝, 栗山健一, 小山恵美(他8名, 7番目): 健康づくりのための睡眠指針2014(厚生労働省健康局). 2014. 査読無

[学会発表](計10件)

1. Kawabata N, Miyaguchi H, Kunishige M, Ishizuki C, Ito Y, Harada T, Iida T: Influence of interaction among the elderly through amusement on their salivary amylase and autonomic nervous system activity : One-month introduction at a day care service center for the elderly. *International Society for Autonomic Neuroscience* 2017, Nagoya. 2017
2. 江副智子, 戸田雅裕, 飯田忠行, 井上顕: ストレスとパーソナリティ・意識 医学部学生の孤独感及び携帯電話依存とインターネット中毒との関係. 第31回日本ストレス学会学術集会, 杏林大学. 2015.
3. 飯田忠行, 井上顕, 江副智子: 女子大学生の抑うつ, 不安, u-8-0HdG および u-5-HT に及ぼす国家試験の影響 - 月経周期要因を考慮して -. 第31回日本ストレス学会学術集会, 杏林大学. 2015.
4. KUNISHIGE M, KURAUCHI G, NAKANISHI H, IIDA T, ISHIZUKI C, MIYAGUCHI H: The prefrontal lobe activation during Go/No-Go Task with functional nearinfrared spectroscopy(fNIRS). 16th International Congress of the World Federation of Occupational Therapists, Yokohama. 2014.

他6件

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯田 忠行 (IIDA TADAYUKI)
県立広島大学・保健福祉学部・教授
研究者番号: 50290549

(2) 研究分担者

伊藤 康宏 (ITO YASUHIRO)
藤田保健衛生大学・医療科学部・教授
研究者番号: 40176368
井上 顕 (INOUE KEN)
高知大学・医療学系臨床医学部門・教授
研究者番号: 40469036
八谷 寛 (YATSUYA HIROSHI)
藤田保健衛生大学・医学部・教授
研究者番号: 30324437

巽 あさみ (TATSUMI ASAMI)
浜松医科大学, 医学部, 教授
研究者番号: 90298513