

特急掲載

労働者の抑うつ、疲労、睡眠の状況とHPA系内分泌動態の検討

小山 文彦¹⁾²⁾, 本間誠次郎³⁾, 芦原 睦⁴⁾, 伊藤 隆⁵⁾
梅田 幹人⁶⁾, 大月 健郎⁷⁾, 城戸 照彦⁸⁾, 関原 久彦²⁾

¹⁾東京労災病院勤労者メンタルヘルス研究センター

²⁾労働者健康福祉機構本部

³⁾あすか製薬メディカル検査事業部

⁴⁾中部労災病院心療内科・勤労者メンタルヘルスセンター

⁵⁾鹿島労災病院和漢診療センター

⁶⁾関西労災病院精神科・心療内科

⁷⁾岡山労災病院精神科・心療内科

⁸⁾金沢大学医薬保健研究域

(平成 26 年 2 月 25 日受付)

要旨：【目的】うつとストレスについて視床下部・下垂体・副腎系 (HPA 系) ホルモン, とくにコルチゾールとの関連が知られているが, その他の副腎皮質ホルモン (DHEA, DHEA-S) との関係については不明である. 当研究では, 非侵襲的で採取が容易な唾液を用いてホルモンを液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析 (LC-MS/MS) で測定し, うつ, 疲労, 睡眠の状況と HPA 系ホルモンとの関連について検討した.

【方法】日勤帯勤務の労働者 96 名 (男性 56 名; 平均 42.79 ± 10.72 歳, 女性 40 名; 平均 42.98 ± 11.24 歳) の唾液中コルチゾール, DHEA, DHEA-S を LC-MS/MS を用いて測定し, うつ, 疲労, 勤務状況との相関について検討した.

【結果】(1) 勤務状況と唾液ホルモンとの相関について性差を認めた. 女性では, 朝 9 時のコルチゾール, コルチゾール/DHEA 比が有意の負の相関を示し, コルチゾール/DHEA-S 比は負の相関傾向にあったが, 男性では有意な相関はなかった. (2) 性別・年齢・勤務状況を調整した標準偏回帰分析では, うつ重症度 (構造化面接 SIGH-D による) と睡眠不足 (IS: 不眠スコアによる) と 21 時の DHEA-S 値が有意に関係していた.

【考察】勤務状況の厳しさは, 男性に比べ女性の健康に影響しやすいことが副腎皮質ホルモンの検討から指摘できる. また, 大量に分泌されている DHEA-S および DHEA が, うつ, 不眠, 疲労と関係しており, 唾液中の副腎皮質ホルモン検査が, うつ, 不眠, 疲労の客観的なバイオマーカーとなる可能性が示唆された.

(日職災医誌, 62: 143—148, 2014)

—キーワード—

うつ病, HPA 系 (視床下部—下垂体—副腎皮質系), コルチゾール, DHEA, DHEA-S

1. はじめに

これまで, うつ, ストレス, 疲労と視床下部—下垂体—副腎皮質系 (HPA 系) ホルモン, 特に cortisol の変動との間に強い相関が知られているが, 副腎皮質ホルモンである Dehydroepiandrosterone (DHEA) および Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEA-S) との関係につ

いて明確な知見は得られていない. 最近, 非侵襲的で採取が容易な唾液を用い, 微量なホルモンを多成分一斉に測定できる液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析 (LC-MS/MS) が開発され, 新たな内分泌検査法として注目されている. この研究では, 労働者の抑うつ, 疲労, 睡眠の状況と HPA 系内分泌機能との関連を明らかにする目的で, 同化作用の DHEA・DHEA-S と異化作用

の cortisol を LC-MS/MS を用いて唾液中で測定し、各尺度との相関について検討することとした。なお、本研究計画は独立行政法人労働者健康福祉機構の定めた医学研究倫理審査委員会 (2009 年 12 月) の承認を受け研究を開始した。

II. 対象と方法

1. 対象

当研究の目的について口頭・書面にて充分説明し同意を得た日勤帯勤務の労働者 96 名 (男性 56 名; 平均 42.79 ± 10.72 歳, 女性 40 名; 平均 42.98 ± 11.24 歳) を対象とした。対象には、発熱、外傷、担当、妊娠の身体所見をもつ者はなく、向精神薬および副腎皮質ホルモン剤の内服中でないことを問診にて確認した。

2. 方法

(1) 対象労働者の抑うつ、疲労、睡眠状況の評定以下の指標を用いた。

① SIGH-D (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale); ハミルトンの 17 項目について構造化面接を行い、総点を抑うつ重症度とした。このうち睡眠障害に関する項目 (insomnia score: IS) を用いて睡眠の状況を評定した。

② SDS (Self-rating Depression Scale); 自記式総点を自覚的抑うつ度とした。

③ 労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリスト; 自記式にて I 自覚症状, II 勤務状況, III 総負担度をそれぞれスコア化した。

④ 職業性ストレス簡易調査票の疲労と抑うつに関する 9 項目; 最近 1 カ月間の自覚的な疲労感, 倦怠感, 抑うつ気分, 集中力低下, 悲嘆等について頻度から 4 段階に評定した。

(2) 唾液採取

倫理的配慮を重視し、十分なインフォームドコンセントの下に採取した。

- 唾液量: 2mL/回
- 保存: -20 度以下
- 採取時刻: 9, 12, 15, 18, 21 時の 5 ポイント

(3) LC-MS/MS による唾液中 cortisol, DHEA, DHEA-S の定量

唾液 1mL に測定対象物の重水素標識した内部標準品として一定量を添加後、有機溶媒で抽出、イオン性カートリジカラムで分離、精製。cortisol, DHEA 画分はピコリン酸誘導体としたのち、それぞれの画分を再度カートリジカラムで精製し、得られた精製物を LC-MS/MS (HPLC; オートサンプラー CTC PAL/AMR 社, ポンプ Agilent 1100LC/Agilent 社, MS/MS; API4000/AB SCIEX 社) で一斉分析した。他方、DHEA-S 画分は直接 LC-MS/MS で測定した。

(4) データ表示および統計解析

① ホルモン測定値および表示

以下のように求め、表示した。

- 定量下限値: cortisol (10pg/アッセイ), DHEA (4 pg/アッセイ), DHEA-S (10pg/アッセイ)

- 定量下限値以下: 定量下限値の 50% とする。

- 唾液中測定値の表示: cortisol, DHEA, DHEA-S 濃度は pg/mL で表示 (有効数字 3 桁)

② 抑うつ、疲労、睡眠の状況とホルモン値等との相関の検討

対象労働者の抑うつ、疲労、睡眠状況の評定に用いた尺度の総点 (IS を含めた 5 種) を目的変数に、性・年齢と各ホルモン値・比率 (10 種) を説明変数とした重回帰分析を行った。危険率 5% 未満を有意とした。統計処理には、JMP[®] 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

III. 結果

1. 唾液中ホルモン値と性差、年齢との相関

性差について、9 時の cortisol, DHEA, DHEA-S 濃度、21 時の DHEA, DHEA-S 濃度は男性の方が有意に高く、cortisol/DHEA-S 比は 9 時、21 時ともに女性の方が有意に高かった (表 1)。

年齢との相関では、男女ともに 9 時、21 時の DHEA が年齢と負の相関を、DHEA-S は負の相関傾向を示したが、cortisol は相関を示さなかった。男性の 9 時の cortisol/DHEA 比が正の相関にあった (表 2)。

2. 勤務状況と唾液中ホルモン値

労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリストの「勤務の状況」を用い、① 時間外労働/月、② 不規則な勤務、③ 出張の負担、④ 深夜勤務の負担、⑤ 適切な休憩・仮眠、⑥ 精神的負担、⑦ 身体的負担に関する回答から総点 (0~15 点) を求め、唾液中ホルモン値との相関を検討した。女性では、9 時の cortisol, cortisol/DHEA 比が有意の負の相関を、cortisol/DHEA-S 比が負の相関傾向を示した。男性ではこれらについていずれも有意な相関は認められなかった (表 3)。

3. 抑うつ、疲労、睡眠の状況と各種ホルモン値との関係 (重回帰分析)

(1) 勤務状況を説明変数に加えない場合 (性・年齢を調整済み)

抑うつ重症度 (SIGH-D) と睡眠状況 (Insomnia score) と有意な関係を示したのは、21 時の DHEA-S 値で、標準偏回帰係数 (以後、 β 係数とする) は、それぞれ 0.257, 0.261 であった (表 4, 5)。一方、自覚的抑うつ度 (SDS) と唾液ホルモン値との間で有意なものはなかった (表 6)。また、仕事の総負担度 (疲労蓄積度) と有意な関係を示したのは、9 時の cortisol/DHEA 比で、 β 係数は -0.216 であった (表 7, 8)。

表 1 唾液中ホルモンと性差

	男性 (n=56)		女性 (n=40)		p
F 9 時 (pg/mL)	1,176.3	2.0	1,111.0	1.9	0.024 ^a
F 21 時 (pg/mL)	308.3	2.7	286.8	2.5	0.675 ^a
D 9 時 (pg/mL)	60.0	1.8	44.2	1.7	0.012 ^b
D 21 時 (pg/mL)	45.0	1.8	33.8	1.8	0.021 ^a
D-S 9 時 (ng/mL)	2.7	2.2	1.2	2.5	<0.001 ^b
D-S 21 時 (ng/mL)	2.4	2.2	1.1	2.8	<0.001 ^b
F/D 9 時	19.6	2.3	25.1	2.1	0.336 ^a
F/D 21 時	6.8	2.4	8.5	2.4	0.275 ^a
F/DS 9 時	434.8	2.7	890.5	3.3	0.002 ^a
F/DS 21 時	131.0	3.4	271.4	3.9	0.014 ^b

F : cortisol, D : DHEA, D-S : DHEA-S, ^a : willcoxon's test, ^b : t-test

表 2 男女別における唾液中ホルモン値と年齢の相関関係

	男性 (n=56)		女性 (n=40)	
	r	p	r	p
F 9 時 (pg/mL)	-0.05	0.73	-0.01	0.95
F 21 時 (pg/mL)	-0.06	0.66	-0.16	0.32
D 9 時 (pg/mL)	-0.36	0.01	-0.36	0.02
D 21 時 (pg/mL)	-0.29	0.03	-0.39	0.01
D-S 9 時 (ng/mL)	-0.19	0.16	-0.28	0.08
D-S 21 時 (ng/mL)	-0.10	0.47	-0.26	0.10
F/D 9 時	0.29	0.03	0.31	0.05
F/D 21 時	0.11	0.40	0.09	0.59
F/DS 9 時	0.13	0.36	0.19	0.23
F/DS 21 時	0.05	0.72	0.12	0.47

F : cortisol, D : DHEA, D-S : DHEA-S, r : pearson's correlation coefficient

表 3 勤務状況総点と唾液中ホルモン値との相関関係

	男性 (n=56)		女性 (n=40)	
	r	p	r	p
F 9 時	0.12	0.39	-0.37	0.02
F 21 時	0.00	0.97	0.04	0.80
D 9 時	0.08	0.55	0.24	0.13
D 21 時	0.07	0.61	0.25	0.12
D-S 9 時	0.07	0.63	0.09	0.57
D-S 21 時	-0.18	0.17	0.28	0.09
F/D 9 時	0.01	0.96	-0.55	0.00
F/D 21 時	-0.05	0.69	-0.19	0.23
F/DS 9 時	0.01	0.96	-0.30	0.06
F/DS 21 時	0.09	0.52	-0.23	0.16

r : spearman's rank correlation coefficient
F : cortisol, D : DHEA, D-S : DHEA-S

(2) 勤務状況を説明変数に加えた場合 (性・年齢・勤務状況を調整済み)

この場合も上記 (1) と同様に、抑うつ重症度 (SIGH-D) および睡眠状況 (Insomnia score) と有意な関係を示したのは 21 時の DHEA-S 値で、β 係数はともに 0.23 を示し、重決定係数 R² は、それぞれ 0.10, 0.13 であった (表 9, 10)。自覚的抑うつ度 (SDS)、仕事の総負担度、疲労と抑うつとの 9 項目総点と唾液ホルモン値との間では

表 4 SIGH-D と唾液中ホルモン値との関係 (n=96)

	β	p	R ²	p
F 9 時	0.074	0.477	-0.005	0.469
F 21 時	0.074	0.473	-0.005	0.467
D 9 時	0.213	0.057	0.029	0.128
D 21 時	0.110	0.321	0.001	0.388
D-S 9 時	0.120	0.297	0.002	0.373
D-S 21 時	0.257	0.023	0.045	0.064
F/D 9 時	-0.079	0.465	-0.004	0.464
F/D 21 時	0.017	0.875	-0.010	0.562
F/DS 9 時	-0.039	0.721	-0.009	0.541
F/DS 21 時	-0.108	0.314	0.001	0.384

* 性・年齢調整済み, F : cortisol, D : DHEA, D-S : DHEA-S
β : 標準回帰係数, R² : 自由度調整済決定係数

表 5 Insomnia score と唾液中ホルモン値との関係 (n=96)

	β	p	R ²	p
F 9 時	-0.062	0.549	-0.002	0.421
F 21 時	0.016	0.879	-0.005	0.480
D 9 時	0.063	0.576	-0.002	0.429
D 21 時	0.088	0.424	0.001	0.377
D-S 9 時	0.046	0.692	-0.004	0.456
D-S 21 時	0.261	0.021	0.051	0.049
F/D 9 時	-0.101	0.349	0.004	0.342
F/D 21 時	0.067	0.525	-0.001	0.414
F/DS 9 時	-0.074	0.497	-0.001	0.405
F/DS 21 時	-0.085	0.430	0.001	0.380

* 性・年齢調整済み, F : cortisol, D : DHEA, D-S : DHEA-S
β : 標準回帰係数, R² : 自由度調整済決定係数

表 6 SDS 総点と唾液中ホルモン値との関係 (n=96)

	β	p	R ²	p
F 9 時	0.060	0.547	0.069	0.023
F 21 時	0.094	0.345	0.074	0.018
D 9 時	0.100	0.358	0.074	0.018
D 21 時	0.061	0.571	0.069	0.023
D-S 9 時	0.037	0.741	0.066	0.025
D-S 21 時	0.141	0.199	0.082	0.012
F/D 9 時	-0.013	0.897	0.065	0.026
F/D 21 時	0.069	0.496	0.070	0.022
F/DS 9 時	0.013	0.904	0.065	0.024
F/DS 21 時	-0.018	0.865	0.066	0.026

* 性・年齢調整済み, F : cortisol, D : DHEA, D-S : DHEA-S
β : 標準回帰係数, R² : 自由度調整済決定係数

有意なものはない。

IV. 考 察

これまでに、うつ病と脳機能変化 (前頭葉や海馬の機能低下) との相関は視床下部—下垂体—副腎皮質系 (HPA 系) 内分泌活動の亢進と関連することも知られている。持続的なストレス暴露に対し脳内ストレス適応機構は、過剰な CRF 活動が背側縫線核の GABA 作動性神経を興奮させ、背側縫線核から前頭前野に連絡しているセロトニン神経系を抑制すると考えられている。また、

表7 仕事の総負担度と唾液中ホルモン値との関係 (n=96)

	β	p	R ²	p
F9時	-0.131	0.718	0.021	0.175
F21時	-0.045	0.662	0.006	0.324
D9時	0.136	0.222	0.020	0.188
D21時	0.123	0.264	0.017	0.208
D-S 9時	-0.013	0.908	0.004	0.348
D-S 21時	0.103	0.364	0.012	0.249
F/D 9時	-0.216	0.042	0.047	0.058
F/D 21時	-0.125	0.228	0.019	0.191
F/DS 9時	-0.077	0.479	0.009	0.285
F/DS 21時	-0.102	0.339	0.013	0.240

*性・年齢調整済み, F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S
 β : 標準回帰係数, R²: 自由度調整済決定係数

表8 疲労と抑うつ9項目と唾液中ホルモン値との関係 (n=96)

	β	p	R ²	p
F 9時	0.014	0.892	-0.014	0.641
F 21時	0.024	0.814	-0.014	0.633
D 9時	0.047	0.677	-0.012	0.607
D 21時	-0.039	0.729	-0.013	0.619
D-S 9時	-0.093	0.423	-0.007	0.511
D-S 21時	0.029	0.803	-0.014	0.632
F/D 9時	-0.020	0.857	-0.014	0.638
F/D 21時	0.051	0.628	-0.012	0.594
F/DS 9時	0.077	0.484	-0.009	0.540
F/DS 21時	0.001	0.995	-0.014	0.646

*性・年齢調整済み, F: cortisol, D: DHEA, D-S: DHEA-S
 β : 標準回帰係数, R²: 自由度調整済決定係数

血中 cortisol の増加が海馬の細胞傷害をきたすという知見も過去の volumetry による形態学的研究¹²⁾から得られており, 前頭葉機能や大脳辺縁系の機能低下は HPA 系の活動亢進と密接な関係にあるという知見が有力である. この HPA 系の機能亢進による cortisol の上昇は脳内の神経可塑性に影響し, ストレス適応が脆弱となり, うつ病等の精神疾患の発症閾値が低下する³⁾と考えられ, 脳機能と神経内分泌活動を併せた検討は, 抑うつや疲労等を反映する指標の研究開発には必須の分野であると考えられる. Carroll⁴⁾以来, 歴史的に DST (dexamethasone suppression test) の非抑制性とうつ病特異性を巡って国内でも多くの報告^{5,6)}があるが, APA (American Psychiatric Association) による大うつ病数千例の検討では, 感受性は 40~50%, 健常者における特異性は約 90% であったと結論した⁷⁾. 以後, Holsboer ら⁸⁾は DST と CRH 負荷を組み合わせた DEX/CRH テストを開発し, うつ病患者の感受性の高さ (80% 程度) を報告した. 功刀ら⁹⁾による大うつ病 20 例のうち同法による感受性は約 70% とうつ病への感受性の高さが示された¹⁰⁾. しかしながら, その標準的手法¹¹⁾では dexamethasone 内服 (23 時) 後および CRH 静注投与 (15 時) 後の経時的な採血 (15 分毎に 4 回) は侵襲的である.

表9 SIGH-D と唾液中ホルモン値との関係 (n=96)

	β	p	R ²	p
F 9時	0.13	0.22	0.07	0.03
F 21時	0.09	0.35	0.06	0.04
D 9時	0.19	0.09	0.08	0.02
D 21時	0.07	0.51	0.06	0.05
D-S 9時	0.12	0.27	0.06	0.04
D-S 21時	0.23	0.04	0.10	0.01
F/D 9時	-0.02	0.89	0.05	0.06
F/D 21時	0.06	0.53	0.06	0.05
F/DS 9時	-0.01	0.93	0.05	0.06
F/DS 21時	-0.08	0.47	0.06	0.05

*性・年齢・勤務状況調整済み
 β : 標準回帰係数, R²: 自由度調整済決定係数

表10 Insomnia score と唾液中ホルモン値との関係 (n=96)

	β	p	R ²	p
F 9時	-0.01	0.96	0.09	0.01
F 21時	0.13	0.18	0.11	0.01
D 9時	0.03	0.79	0.09	0.01
D 21時	0.04	0.70	0.09	0.01
D-S 9時	0.05	0.66	0.09	0.01
D-S 21時	0.23	0.03	0.13	0.00
F/D 9時	-0.03	0.81	0.09	0.01
F/D 21時	0.13	0.21	0.10	0.01
F/DS 9時	-0.04	0.71	0.09	0.01
F/DS 21時	-0.05	0.66	0.09	0.02

*性・年齢・勤務状況調整済み
 β : 標準回帰係数, R²: 自由度調整済決定係数

ACTH 負荷時, 即ち理論上ストレス負荷と同様な状態下に副腎皮質から分泌される異化作用の cortisol に加えて, 同化作用を有する DHEA-S は血清中濃度が高く, また長時間持続性を示すものとして注目される. DHEA-S は加齢との相関が知られているが生理作用は依然不明である. しかしながら, 例えば, 閉経前女性の PTSD (心的外傷後ストレス障害) 群における DHEA の分泌亢進¹²⁾や, うつ病患者における唾液中 DHEA-S 分泌亢進の報告¹³⁾もあり, 極度のストレス状況の指標として DHEA, DHEA-S に着目した研究も多い. 当研究では, 非侵襲的で採取が容易な唾液を用い, LC-MS/MS により cortisol, DHEA, DHEA-S を測定し, うつ・不眠・疲労との相関について検討した. 得られた結果を以下 (1) ~ (4) にまとめ, 考察を加える.

(1) 性差と唾液中ホルモン

9 時の唾液中 cortisol, DHEA, DHEA-S 濃度および 21 時の DHEA, DHEA-S 濃度は男性の方が高く, 逆に cortisol/DHEA-S 比は 9 時, 21 時ともに女性の方が高かった (表 1). この結果は, DHEA, DHEA-S がアンドロゲン (男性ホルモン) の一種であること¹⁴⁾と矛盾しない.

(2) 年齢と唾液中ホルモン

年齢が 22 歳~64 歳との幅の中で, 男女ともに 9 時, 21

時の唾液中DHEA濃度は年齢と負の相関を示し、男性の9時のcortisol/DHEA比は正の相関を示した(表2)。血中のDHEAおよびDHEA-Sは加齢と負の相関が知られている。我々が唾液中で示したDHEAおよびDHEA-Sも加齢と負の相関を示し、血中での先行研究¹⁵⁾¹⁶⁾と一致していた。

(3) 勤務状況と唾液中ホルモン

女性では、勤務状況と9時のcortisol、cortisol/DHEA比が有意の負の相関を、cortisol/DHEA-S比が負の相関傾向を示した。しかし、男性ではこれらについていずれも有意な相関は認めず、性差を観察した。これは慢性ストレスおよび疲労が男性よりも女性労働者の方が副腎皮質ホルモンに強く影響した結果であると考えられる。この解析は、唾液中のcortisol、DHEA濃度およびその比が疲労の良いバイオマーカーとなる事を統計解析上明確に示している。また、深夜労働した女性の朝の唾液中cortisol濃度が低下するとした最近の知見¹⁷⁾と一致している。

(4) うつ、睡眠、疲労と唾液中ホルモン

①勤務状況を説明変数に加えない場合

抑うつ重症度(SIGH-D)と睡眠状況(Insomnia score: IS)と有意であったのは21時のDHEA-S値で、標準偏回帰係数(β係数)は、それぞれ0.257、0.261であった(表4、5)。また、モデルとして有意であったのは、睡眠状況(IS)に対する21時のDHEA-S値で、自由度調整済決定係数R²は0.051であった。一方、自覚的抑うつ度(SDS)と唾液中ホルモン値との間で有意なものはなかった(表6)。最も重要な知見は、仕事の総負担度(疲労蓄積度)と有意であったのは9時のcortisol/DHEA比で、β係数は-0.216であった(表7、8)。この統計解析結果は、上記(3)で示した結果を支持し、労働者の疲労の尺度として重要なバイオマーカーであることを示唆する。

②勤務状況を説明変数に加えた場合(性・年齢・勤務状況を調整済み)

この場合も、抑うつ重症度(SIGH-D)と睡眠状況(IS)と有意であったのは21時のDHEA-S値で、β係数とともに0.23、重決定係数R²は、それぞれ0.10、0.13であった(表9、10)。自覚的抑うつ度(SDS)、仕事の総負担度、疲労と抑うつの9項目総点には唾液中ホルモン値との間で有意なものはなかった。

以上から、これまで副腎皮質から大量に分泌されているDHEA-SおよびDHEAの生理作用は不明であったが、睡眠、疲労および抑うつと有意に関係している事が統計解析結果から示された。これは、唾液中のDHEA、DHEA-S濃度単独またはcortisolとの比が、うつ、疲労、睡眠状況のバイオマーカーとなる可能性を示唆している。また、勤務状況の厳しさが男性よりも女性の副腎皮質ホルモン(cortisol値、cortisol/DHEA比)に強く影響した結果は、今後、働く女性の作業環境を考慮する際の重要な知見と考えられる。

謝辞：本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構「労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業」によるものである。

文 献

- 1) Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA 93 (9): 3908—3913, 1996.
- 2) Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, et al: Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 60: 1201—1208, 2003.
- 3) 山脇成人：ストレスへの適応破綻の脳内分子機構の解明と予防法の開発に関する研究。こころの健康科学研究事業。2002.
- 4) Carroll BJ, Martin FI, Davies B: Resistance to suppression by Dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness. Brit Med Journal 3 (613): 285—287, 1968.
- 5) Sarai M, Matsunaga H: Low-dose (0.5mg) dexamethasone suppression test in depressive patients. Biol Psychiatry 21: 744—750, 1986.
- 6) 西紋孝一、佐藤光源：デキサメサゾン抑制試験の意義をめぐる臨床的研究。精神薬療基金研究年報 15：256—262, 1984.
- 7) American Psychiatric Association: The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. The APA task force on laboratory tests in psychiatry. Am J Psychiatry 144: 1253—1262, 1987.
- 8) Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F: The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. J Psychiatry Res 28: 341—356, 1994.
- 9) Kunugi H, Urushibara T, Nanko S: Combined DEX/CRH test among Japanese patients with major depression. J psychiatr Res 38 (2): 123—128, 2004.
- 10) Oshima A, Yamashita S, Owashi T, et al: The differential ACTH responses to combined DEX/CRH administration in major depressive and dysthymic disorders. J psychiatr Res 34: 325—328, 2000.
- 11) Künzel HE, Ising M, Zobel AW, et al: Treatment with a CRH-1-receptor antagonist (R121919) does not affect weight or plasma leptin concentration in patients with major depression. J psychiatr Res 39 (2): 173—177, 2005.
- 12) Rasmusson AM, Vasek J, Lipschitz DS, et al: An increased capacity for adrenal DHEA release is associated with decreased avoidance and negative mood symptoms in women with PTSD. Neuropsychopharmacology 29 (8): 1546—1557, 2004.
- 13) Assies J, Visser I, Nicolson NA, et al: Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. Psychiatry Res 128 (2): 117—122, 2004.
- 14) 高田晋吾、奥山明彦：ライフステージと男性ホルモン。医学のあゆみ 219 (5)：327—332, 2006.
- 15) Nomoto K, Arita S, Yonei Y: Development of a model of functional endocrine age in Japanese people—Serum dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-s) concentration as an index of aging. Anti-Aging Medicine 8: 69—74, 2011.
- 16) Enomoto M, Adachi H, Fukami A, et al: Serum dehy-

droepiandrosterone sulfate levels predict longevity in men: 27-year follow-up study in a community-based cohort (Tanushimaru Study). *J Am Geriatr Soc* 56: 994–998, 2008.

17) 宮内文久, 木村慶子, 平野真理, 他: 夜間労働時の血液中 cortisol 濃度および cortisone 濃度の変化と男女の性差. *産業ストレス研究* 19 (3): 249–254, 2012.

別刷請求先 〒143-0013 東京都大田区大森南 4-13-21
東京労災病院勤労者メンタルヘルス研究センター

小山 文彦

Reprint request:

Fumihiko Koyama

Clinical Research Center for Worker's Mental Health, Tokyo Rosai Hospital, 4-13-21, Omori-minami, Ota-ku, Tokyo, 143-0013, Japan

Relationship between Depressive State, Fatigue and Sleep and HPA-related Endocrine Kinetics in Workers

Fumihiko Koyama^{1,2)}, Seijiro Honma³⁾, Mutsumi Ashihara⁴⁾, Takashi Ito⁵⁾, Mikito Umeda⁶⁾, Kenro Otsuki⁷⁾,
Teruhiko Kido⁸⁾ and Hisahiko Sekihara²⁾

¹⁾Clinical Research Center for Worker's Mental Health, Tokyo Rosai Hospital

²⁾Japan Labor Health and Welfare Organization

³⁾Research and Development Department, ASKA Pharma Medical Co. Ltd

⁴⁾Department of Psychosomatic Medicine, Chubu Rosai Hospital

⁵⁾Center of Japanese Oriental Medicine, Kashima Rosai Hospital

⁶⁾Department of Psychiatry, Kansai Rosai Hospital

⁷⁾Department of Psychiatry, Okayama Rosai Hospital

⁸⁾Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

To date, it has been clarified that depressive state, stress and fatigue correlate closely with changes in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) hormones, especially cortisol. However, no relationships have been established between the scales of depressive state, fatigue, etc., and adrenal cortical hormones (DHEA, DHEA-S), other than cortisol. Recently, endocrine examination using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) has been developed to enable concurrent measurement of multicomponents of hormones in minute amounts, using saliva samples, which can be collected easily and non-invasively. This study was performed to clarify the relationship between depressive state, fatigue and sleep and HPA-related endocrine function. In 96 day-shift workers (male: 56 ; mean age: 42.79 ± 10.72 years, female: 40; mean age: 42.98 ± 11.24 years), cortisol, DHEA and DHEA-S were measured in saliva using LC-MS/MS to examine the relationship with individual scales. In the analysis of the working situations and endocrine kinetics in the subjects, it was found that the levels of cortisol and the ratio of cortisol/DHEA, which were measured at 9 o'clock in female subjects correlated negatively with the burdens of the working situations. Through multiple linear regression analysis, after adjusting for age, sex and working situations, DHEA-S level measured at 21 o'clock showed a significant beta coefficient (0.23) for both the severity of depressive state (SIGH-D) and sleep situation (insomnia score: IS), with R-square (R²) values of 0.10 and 0.13, respectively. It was suggested that the high level of DHEA-S secretion at night was related to depressive state and sleep disorder.

This report is a part of the research and development and the dissemination projects related to the 13 fields of occupational injuries and illnesses of the Japan Labor Health and Welfare Organization.

(JJOMT, 62: 143–148, 2014)