平成３０年度労災疾病臨床研究事業費補助金

ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する職業因子ならびに発症を予測するバイオマーカーと自律神経バランスに関する研究

（１６０７０１）

研究代表者 国際医療福祉大学・教授 中田 光紀

研究目的

本研究は､ストレス関連疾患ならびに作業関連疾患の１）発症や増悪に寄与する職業因子を特定し、２）早期発見・早期治療に役立つ精度が高いバイオマーカー（サイトカイン、疾患特異的蛋白質等）を特定し、併せて自律神経バランスを評価し、そして、３）上記の成果から、当該疾患の早期発見・早期治療に役立つ新たな健診システムを構築することである。

研究方法

上記目的を達成するために平成 30 年度（3 年目）は 3 つの領域において、17 の研究を実施した。

１）既存コホートのデータ解析では、主に 3 つのデータベースを活用した。a）国内 227 の企業を対象に行った労働者 10 万人のストレス調査データ（平成 20 年～平成 24 年）、b）平成 24 年～25 年度に九州地区の製造業の従業員 4,625 名（男性 4,085 名、女性 540 名）を対象に行った健診調査データ、c）平成 22 年より、国内の大手メーカー1 社 521 名（男性 467 名、女性 54 名）を 7 年間追跡したストレス調査データの解析、である。

２）ストレス関連疾患ならびに作業関連疾患の早期発見・早期治療に役立つ精度が高いバイオマーカーに関する研究では初年度の参加者約 1,867 名の内、3 年目で約 8 割が追跡可能であった。それらの参加者に対して、ストレス調査の実施と炎症マーカーの測定を 3 年連続で行った。初年度、2 年目において検出限界値が多いサイトカインを除外した結果、８種類のサイトカインと高感度 CRP に絞られた（IL-5、IL-6、IL-8、IL-12.23p40、IL-15、IL-27、TNF-α、IFN-γ、hs-CRP）。また、保存した血清を用いて抗核抗体 DSF-70 と上記の炎症マーカーと関連を検討した。なお、a）自律神経バランスは病院看護師 36 名を対象に職場環境改善を実施し、その評価に 3 回継時的に測定を実施し、b）爪コルチゾールは被服製造作業者 250 名に対し、３回継時的に測定を行った。また、c）エクソソーム内包 microRNA の解析方法のより効率的な検出方法を検討した。

３）ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する勤務状況を把握する方法について、引き続き検討した。

研究成果

１）既存コホートのデータ解析：a)「職場の心理社会的要因とストレス関連疾患との関連：労働者 10 万人を対象とした大規模横断研究による検討」では、労働生活に大きく影響を与える週末寝だめ（社会的時差ぼけ）が疲労ならびに希死念慮に与える影響を検討し、社会的時差ぼけが 2 時間以上の者で疲労が強く、希死念慮が増大することが判明した。この結果から疲労やメンタルヘルス不調はス

トレス関連疾患を助長する可能性が示唆された。b)「職場の心理社会的要因と生化学的指標」に関する研究では、職業性ストレス簡易調査票で測定した各種職業因子と尿酸値、ヘモグロビン A1 c (HbA1c)値、肝冠疾患のマーカー（AST（GOT)、ALT（GPT)、γ-GTP）の関連を解析した。その結果、1）尿酸値が翌年に増加した者において自覚的な身体的負担度が減少し、同僚からのサポートが増加した者において尿酸値の増加が抑制される結果となった。2）仕事の質的負担ストレスが 1 年後に増加すると HbA1c の増加率も有意に増大していた。3）「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」「仕事の適性度」「身体的負担」「同僚の支援」「職場の支援」などの心理社会的因子が AST（GOT)、γ-GTP の有所見と関連することが示された。c)「職業因子と高血圧や糖尿病の罹患との関連」では、「仕事のストレイン」「職場環境によるストレス」「上司の支援」「職場の支援」について認めたが、いずれも想定していた結果とは逆の関係であり、職業因子と受診行動との関連が示唆された。d)「職場の心理社会的要因とストレス関連疾患（自己免疫疾患）との関連」では、関節リウマチに注目し、「仕事の適性度（低)」のみが関節リウマチの増加と有意に関連することが示唆された。e)「既存の縦断データによる職業性ストレスと疾病発生状況との関連についての研究」では、職業性ストレスと疾病発生との関連性について追跡期間を考慮した Cox 回帰分析により検討した。その結果、術職・技能職における精神疾患、事務職における呼吸器疾患の発症と職業性ストレスとの関連性が示唆された。

2）「ストレス関連疾患ならびに作業関連疾患の早期発見・早期治療に役立つ精度が高いバイオマーカーに関する研究」では、初年度に企業従業員 1,867 名を対象とした職域コホート研究を開始し、約 1,500 名が追跡可能であった。その内、本解析では総合化学メーカーの従業員(n=1200)に解析を絞った。その結果、ストレスとの関連は IL-6 や hs-CRP などに加えて、ストレス指標によっては IL-12.23p40、IL-15、IL-27 なども関連が認められたことから、これらの項目も将来有用である可能性が示された。「職場環境における心理社会的ストレスと爪のコルチゾール」では、慢性ストレスの影響を爪コルチゾールによって評価する調査研究を被服製造作業者 250 名に対して行い、爪のコルチゾールが低いことは、過去 1 年間の疾病休業（7 日以上の疾病休業）と関連していることが示された。

3）「定期健康診断に使用される問診票についての検討」では、産業保健の視点から、勤務時間や有害業務の状況、自覚症状としては不眠や憂鬱な気分、また、現病歴では就業制限につながることが多い糖尿病や高血圧、両立支援や就業上の配慮が必要となる透析や悪性腫瘍の情報が標準的な質問票として、適正配置の観点から必要であると考えられた。

結論

全体をまとめると、1）既存コホートの分析では、ストレス関連疾患・作業関連疾患に関連する職業因子について詳細な解析が進められ、2）バイオマーカーに関する研究は 3 年目で約 1,500 名の労働者の追跡を完了し、3）定期健康診断に使用される問診票についての検討では、定期健康診断における標準的な問診項目について検討した。

今後の展望

3 年間で最終年度を終了した今年度は、職域コホート研究は順調に進んだと言える。しかし、デー

タのクリーニングや協力企業へのフィードバックや説明会の開催などで時間がかかったため、原著論文作成がやや遅れている。協力企業は本研究への理解を示し、今後も協力関係の継続を望んでいるため、終了年度を超えて研究を継続していく可能性がある。3 年目のデータも 8 割以上の参加者を追跡可能と考えられ、バイアスも少ないデータとなった。一方、アトピー性皮膚炎や喘息などが新たに発症する人数が少ないことから、患者対照研究などで検討を加える予定である。