

労災疾病臨床研究事業費補助金

ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子と
その影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか？—

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

三重大学大学院医学系研究科

公衆衛生・産業医学分野

笠島 茂

平成 31 年（2019 年）3 月

労災疾病臨床研究事業費補助金

ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子と
その影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか？—

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

三重大学大学院医学系研究科

公衆衛生・産業医学分野

笠島 茂

平成 31 年（2019 年）3 月

目 次

I. 総括研究報告書

- ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか?— 3
研究代表者 筈島 茂

II. 分担研究報告書

- ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか?—
急性冠症候群症例を中心とした症例対照研究 23
森田 明美

- 「ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか?—」: 急性冠症候群について 43
伊藤 正明

- 「ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか?—」: 脳卒中について 51
鈴木 秀謙

- 「ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか?—」: 交通外傷について 59
須藤 啓広

- 糖尿病におけるマトリックスメタロプロテアーゼ-2 の役割に関する研究 69
Esteban C. Gabazza

- 急性心筋梗塞症例を対象とした population-based case control study における
調査データと統計解析法の予備的検討に関する研究 73
山田 知美・飛田 英祐

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 83

IV. 労働時間に関する研究の成果発表 89

V. 業績一覧 103

VI. 業績集 113

I

総括研究報告書

労災疾病臨床研究事業費補助金

総括研究報告書

「ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか?—」

研究代表者：笠島 茂 三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野 教授

分担研究者：森田明美 三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学 准教授

研究協力者：池田若葉 三重大学医学部附属病院疫学センター 助教

北島巧海 三重大学大学院医学系研究科修士課程学生

研究要旨

本研究の目的は、ストレス関連疾患（心筋梗塞、脳卒中、外傷等）に罹患している労働者について勤務状況の調査を行い、それら疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いに関する研究を行うことである。平成 28 年度の急性冠症候群についてのパイロット調査に引き続き、平成 29 年度に研究計画、実施手順、対照者の選択などを見直し、倫理審査承認後に、平成 29 年度後期より本調査を開始することとした。

倫理審査の遅れなどの影響を受け、本研究の中心である症例対照研究の開始が遅れたため、30 年度末までの目標症例数を、急性冠症候群 150 例程度、脳卒中は 100 例程度考えていたが、実際にはそれよりも登録数が少なく、十分な対象数を得るまでには至っていないため、現段階ではかなり限られた成果となっている。また、交通外傷については、ほとんど登録を得られなかった。しかしながら、急性冠症候群や脳卒中などストレス関連疾患の、発症者におけるいくつかの特徴は示された。調整した労働時間についての解析などは今後の課題であるが、症例には自営が多く、有休等が確立されているか、定期的な健診受診機会を設けているか、といった点についても詳細な検討が必要だと考えられる。今後地域を取り巻く状況も勘案しながら、分析を進めることが必要である。

【研究分担者氏名・所属研究機関名および所属研究機関における職名】

- 伊藤正明・三重大学大学院医学系研究科・循環器・腎臓内科学・教授
- 鈴木秀謙・三重大学大学院医学系研究科・脳神経外科学・教授
- 田口 修・三重大学大学院医学系研究科・免疫学・リサーチアソシエイト
- 須藤啓広・三重大学大学院医学系研究科・運動器外科学・腫瘍集学治療学・教授
- 今井 寛・三重大学大学院医学系研究科・救急災害医学・教授
- 森田明美・三重大学大学院医学系研究科・公衆衛生・産業医学・准教授
- 山崎 亨・前三重大学大学院医学系研究科・公衆衛生・産業医学・研究科内講師
- 山田知美・大阪大学附属病院未来医療開発部データセンター・特任教授
- 飛田英祐・大阪大学大学院医学系研究科医療データ科学共同研究講座・特任教授
- 伊藤由希子・津田塾大学・総合政策学部・教授
- 田島和雄・三重大学大学院医学系研究科・公衆衛生・産業医学・客員教授
- ガバザエステバン・三重大学大学院医学系研究科・免疫学・教授

上記メンバーは、本研究「ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究—健康に最適な労働時間は存在するのか？—」の全行程において、その実施を担う。その他のメンバーは、アドバイザー的な立場で質問紙作成、システム構築、対象者リクルートあるいは生物学的機序に関わる分析などでの助言・指導を行う。

【研究協力】

- 佐久間 肇（三重大学大学院医学系研究科・放射線医学）
- 土肥 薫（三重大学学院医学系研究科・循環器・腎臓内科学）
- 増田 純（三重県立総合医療センター・循環器内科）
- 高崎亮宏（三重大学医学部附属病院・CCU ネットワーク支援センター）
- 芝 真人（三重大学大学院医学系研究科・脳神経外科学）
- 中塚慶徳（三重大学大学院医学系研究科・脳神経外科学）
- 西川拓文（三重大学大学院医学系研究科・脳神経外科学）
- 辻井雅也（三重大学大学院医学系研究科・運動器外科学・腫瘍集学治療学）
- 川北文博（三重大学大学院医学系研究科・脳神経外科学）
- 金丸英樹（三重大学大学院医学系研究科・脳神経外科学）
- 池田若葉（三重大学医学部附属病院疫学センター）
- 渡邊全美（株式会社アルヴァス）
- 楠井嘉行（楠井法律事務所）
- 岩垣端礼（JR 東海 健康管理センター 静岡健康管理室）
- 三重労働局
- Keokenchanh Sengtavanh（三重大学大学院医学系研究科博士課程学生）
- 北島巧海（三重大学大学院医学系研究科修士課程学生）
- 前田百合香（三重大学医学部医学科学生）

A.研究目的

本研究の目的は、ストレス関連疾患（心筋梗塞、脳卒中、外傷等）に罹患している労働者について勤務状況の調査を行い、それら疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いに関する研究を行うことである。

B.研究方法

本研究では、三重県の協力病院の受診患者と地域および職域ベースでの人口に基づく症例対照研究 (population-based case-control study) を行い、主に次の2点を評価する。

- 1) 労働時間等、勤務状況の分析による各疾患の発生について相対リスクを推定の後、寄与リスク割合を求める。
- 2) 寄与リスク割合に応じた予防効果、経済効果を計量経済モデルにより評価する。

労働時間や勤務状況、またその他交絡因子の保有状況などについては、自記式質問票（症例によっては調査員のインタビュー方式）および主治医報告書等によって把握した。

本年度は、

1. 心筋梗塞（急性冠症候群）
2. 脳卒中
3. 交通外傷（四肢骨折）

の3疾患について、労働時間や勤務状況との関連を検討すべく、症例対照研究を実施した。

対象者の組み入れ基準は、

- ・三重県在住の男女 25～75 歳
- ・有業者（および失業者）

とし、それぞれの研究対象疾患に合わせて

（疾患組み入れ基準）

1. 新規急性冠症候群（急性心筋梗塞、不安定狭心症）
2. 新規脳卒中症例
3. 交通外傷（四肢骨折で手術治療）

（対照組み入れ基準）

1. 急性冠症候群既往のない者

2. 脳卒中既往のない者

3. 現在骨折のない者

（除外基準）

- ・無業者（非労働力人口のうち家事も通学もしていない者）
- ・疾病その他により自身およびその家族による自記式質問票への回答に困難な者

1. 医原性急性心筋梗塞の患者

2. 医原性脳卒中および外傷性脳卒中の患者

また、今回の症例対照研究では、対象者の家族にも対象者本人の勤務状況等について同様の調査を行い、家族が回答した場合の妥当性について検証することとした。

【対照選定方法および質問調査方法】

・2 次医療圏と急性期医療病院の密度分布に基づき、3 地域（北勢医療圏、中勢伊賀医療圏、および南勢志摩医療圏と東紀州医療圏）をキャッチメントエリアとして用いる。

・三重労働局、および県ないし市町に依頼の上、県内の事業所リスト一覧を入手する。

・事業所リストを用い、各地域から事業所規模に応じ事業所を層別無作為抽出し、症例の発生に応じて、対照候補者プールから無作為に対照を抽出する、2段階多段抽出法により無作為抽出を行い、対照者を選定する（図1）。

・抽出された事業所に研究協力への依頼状を発送後、調査員が各事業所を訪問。改めて調査協力を依頼し、応諾が得られた場合は、職業区分別従業員数確認書に従業員数を記入してもらうように依頼する。また本研究への応諾を得た事業所には応諾謝礼品を送付する。

・研究調査事務局は、各事業所およびその従業員に対し研究の実施と協力について文書あるいは口頭にて事前に説明を行い、本研究への不参加を希望する者には、拒否することができる機会を提供する。

・職業区分別従業員数確認書には事業所周知を行った際に調査協力拒否を申し出た従業員がいた場

合は、その者を除いた数で記載するよう依頼する。

- ・症例発生時に「職業区分別従業員数確認書」に基づく対照候補者のプールを無作為に選定し性・年齢・職業別のマッチングに基づき最大 6 例を抽出できるよう、研究調査事務局より当該事業所（人事担当等）宛に、調査資材を郵送する。

- ・該当事業所は、マッチングにより指定された対照プールより対照候補者を無作為に抽出する。対照候補者に、調査資材（説明用紙および同意書を含む質問票、粗品（ペン等））を渡し、文書による説明ないし研究調査事務局による説明会を実施の上、対照候補者本人が直接同意書および質問票を記載する。

- ・当該対照候補者の家族にも同様の内容の質問票に答えてもらうよう対照候補者本人から質問票を渡し、記入してもらう。

- ・該当対照候補者、家族は同意書・質問票・謝礼返送用封筒を返信用封筒に入れて研究調査事務局宛に郵送する。

- ・研究に参加された対照（およびその家族）に対し、謝礼を提供する（図 2）。

【自記式質問票における質問項目】

主に次の 8 項目からなる

I. 職業（日本標準職業分類大分類レベル）および勤務先の業種（日本標準産業分類大分類レベル）

II. 労働時間数

- ・発症前月 1 か月間の 1 日あたり平均労働時間
- ・発症前々月 1 か月間の 1 日あたり平均労働時間
- ・過去 1 年の労働時間で最短の月での、1 か月間の 1 日あたり平均労働時間

- ・過去 1 年の労働時間で最長の月での、1 か月間の 1 日あたり平均労働時間

III. 休憩時間数

- ・発症前月 1 か月間の 1 日あたり平均休憩時間

IV. 座業時間数

- ・発症前月 1 か月間の 1 日あたり平均座業時間

V. 睡眠時間数

- ・発症前月 1 か月間の 1 日あたり平均睡眠時間

VI. 通勤時間数

- ・発症前月 1 か月間の 1 日あたり平均通勤時間

VII. 疲労度（バーンアウトスコア）

VIII. ほかに交絡因子

- ・高血圧／降圧剤の使用状況、喫煙歴、高コレステロール血症／薬物療法、糖尿病既往

- ・身長、体重

- ・狭心症既往および発症年月

- ・狭心症兆候の有無（ロンドン大学質問票）

- ・脳卒中兆候の有無 など

1. 急性冠症候群症例

急性冠症候群症例については、初年度パイロット調査に続き、分担研究者が主催する三重県 CCU ネットワークによって、三重県のほぼ全ての二次救急病院（15 病院）（表 1-1）に症例収集を依頼した。症例に対しては、研究への参加を依頼し、研究参加の同意を得た時点で、研究協力病院により、主治医報告書および CCU ネットワーク収載内容より、症例に関しては詳細な疾病関連情報を得る。対照者は、症例と性別・年齢・職種（不可能な場合は性別・年齢もしくは性別のみ）をマッチングさせ、それぞれ 1:6 で、無作為抽出された協力企業の従業員プールから抽出し、協力企業に、従業員への研究の広報および対照者のリクルートを依頼した。参加の同意を得た対象者（症例・対照）本人とその家族に対し、自記式質問票による調査実施を行い、作業関連要因（労働時間、勤務時間帯、作業内容とその密度等）と確立された交絡要因に関する情報（生活習慣や服薬の情報を含む）および職業分類や勤務先の産業分類を収集の上、有職者において症例対照を比較した。

目標症例数は 200、対照数は 600 とした。

2. 脳卒中症例

脳卒中症例についても、急性冠症候群症例とほぼ同様の方法で行うが、三重県の脳卒中医療を担う医療機関のうち脳外科手術可能な 14 病院中 9

病院（表 1-2）に症例収集を依頼した。また、三重県では、CCU ネットワークに対応するような脳卒中登録事業が行われていないため、疾病関連情報を主治医報告書により詳細に得ることとした。

症例対象者は、脳卒中発症後すぐの調査であるため、自記式調査票に回答（記載）することは困難だと考え、調査員を研究事務局より派遣し、個別インタビュー方式によって調査票への回答を得た。

目標症例数は 200、対照数は 600 とした。

3. 交通外傷症例

交通外傷症例については、急性冠症候群症例とほぼ同様の方法で行うが、三重県の北部・中部・南部より整形外科で交通外傷の手術を実施している 8 病院（表 1-3）に症例収集を依頼した。また、女性は骨折に関して骨粗鬆症など交絡因子の関与が大きいと考えられたため、対象者を男性のみとした。交通外傷についても、詳細な登録事業等はないため、疾病関連情報を主治医報告書により詳細に得ることとした。目標症例数は 50、対照数は 50 とした。

平成 30 年度は、28 年度末に実施されたパイロット調査の結果解析を踏まえて、研究計画、実施手順、対照者の選択などを見直した本調査を、倫理審査承認後順次実施した。基本的な実施方法はパイロット調査と同様に症例組み入れ基準を、25～75 歳の有職者とし、対照は症例発生後ただちに性・年齢・職業をマッチングさせて収集することとした。登録症例数は、急性冠症候群および脳卒中は 200 例、対照はその 3 倍を目標としていたが、平成 29 年度に三重大学医学部の研究倫理審査体制が大きく改変されたために、審査に大変な時間がかかり、下方修正を余儀なくされた。外傷については外傷の部位や程度が多岐にわたり、主要病院以外への受診も多いと予測されたことから、交通事故による外傷のうち四肢骨折手術例に絞り、さらに女性では交絡要因の影響が多岐にわたり大

きいと予想されたことから、症例を男性のみに絞ることとした。症例 50 対照 50 を目標として研究を実施した。それぞれ県内の病院に協力を要請し、急性冠症候群は 15 病院、脳卒中は 9 病院、交通外傷は 8 病院から登録症例を収集した。対照については、パイロット調査と同様に、「平成 26 年度経済センサス基礎調査」から三重県内の全事業所のデータを入手し、調査対象事業所名簿の作成を行った。250 社の事業所を層別無作為抽出し、各事業所から職業区分別従業員数（性・年齢別）を提出してもらい、症例と性・年齢・職業をマッチングさせて、対応する従業員への調査票配付を各企業に依頼した。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、三重大学大学院医学系研究科・医学部研究倫理審査委員会と関連施設での倫理委員会の承認を得て、実施を開始した。本研究の実施において得られた研究対象者の個人情報情報の管理、および事業所名簿の作成や対象を含めた情報収集・保管・集計、また対象者等への謝礼の支払いなどの情報管理に係る業務内容の一部は、個人情報保護の観点から、民間の調査会社（プライバシーマーク取得済み）に業務請負として依頼することとした。これら情報は、三重大学内の個人情報管理者によって管理され、研究利用に際し研究者に住所・氏名等個人識別情報が明らかにされない状態で、解析用データとして提供される。調査該当者およびその家族には面談や郵送などにて説明と同意を行い、同意が得られたものに対してのみ研究対象とし、疾患関連情報の取得や、自記式調査を実施する。症例の同意取得に当たっては、参加の自由、拒否のしやすさなどの観点から主治医以外が行った。各病院では、研究実施についての広報を行う。また、対照については、自記式調査前に各企業内で該当者情報の抽出が行われていること

に対しては、事前に関連企業の施設内にて広報することにより情報提供を行う。また該当者に対しては説明会等によって研究参加の同意率を向上させ、研究の外的妥当性を高めることにより、事業費を用いて実施される本研究事業の意義を果たし倫理性を保つ。

C.研究結果

倫理審査承認の順に、平成 30 年 3 月より急性冠症候群、10 月より脳卒中、31 年 2 月より外傷（交通事故）のそれぞれの症例対照研究を開始した。県内の主要二次救急病院に協力を要請し、急性冠症候群は 15 病院、脳卒中は 9 病院、交通外傷は 8 病院から登録症例を収集した。31 年 3 月末までに、急性冠症候群症例 103 例に対し性・年齢・職業をマッチングした対照 176 例、脳卒中研究では 65 例に対し対照 72 例が登録された。交通外傷については、症例が 3 例登録されたのみであった。

1.急性冠症候群（ACS）症例

三重県のほぼ全ての二次救急病院（15 病院）と連携をとって実施されている CCU ネットワークの ACS レジストリーの登録対象患者と、本研究への登録者を比較したところ、本研究登録者は有業者のみが対象であるため、平均年齢が若く男性が 97%であった。ACS の分類、心収縮能などには大きな差異が見られなかったが、院内死亡については本研究登録例では死亡は観察されず、死亡者（重症者）の研究登録が難しいことが示された。健常対照者との比較では、急性冠症候群について、データ入力が完成した部分で分析したところ、未調整の平均値では、男女一緒に分析した場合、いずれも症例群の方が高かったが、性を分けて分析したところ女性では有意差はなく、男性では体重で有意差が見られなかった。症例群で年齢が高く、体重や BMI も高いことが示された。既往を見ると、症

例群では、狭心痛などが多くみられるのは当然として、脂質異常症や糖尿病・耐糖能異常などが多い傾向が見られた。労働時間や残業時間および年収などの平均値には大きな差はなかったが、業種でみると、症例群に建設業が多く、対照群に農林業・運輸業が多い傾向が見られた。また、雇用形態では症例に自営業が多い傾向も明らかであった(表 2-表 15)。

2.脳卒中症例

本研究の登録者 45 例を病型別にみると、脳梗塞 24 例 (36.9%)、脳出血 26 例 (40%)、くも膜下出血 15 例 (23.1%) であった。脳卒中患者の診療についての三重県の現状報告から今回の協力病院への過去 3 年間の脳卒中搬送数は、25-75 歳の労働者世代でみると、年間平均で脳梗塞 1,022 例 (62.5%)、脳出血 439 例 (26.8%)、くも膜下出血 175 例 (10.7%) であり、半年間の患者数から本研究への登録率を推定すると、脳梗塞 4.7%、脳出血 11.8%、くも膜下出血 17.0% であり、全体では 7.9% であった。本研究では、三重県全体と比べると、くも膜下出血の登録が多く、脳梗塞例の研究登録が少ない傾向が明らかとなった。また、高血圧・糖尿病・脂質異常等の合併を持つものが多くを占めた。

本研究の登録患者から、労働者の脳卒中は病型に関係なく、平均 50 歳代で発症し、発症時間は勤務時間内及びその通勤時間帯に最も多いことが明らかになった。交絡因子としての生活習慣病の影響は脳梗塞や脳出血で大きく、くも膜下出血では少なかった。複数の生活習慣病の関与が大きい脳梗塞で発症者に占める男性の割合が特に大きく、次いで脳出血で男性の割合が大きかったが、生活習慣病の関与が少ないくも膜下出血では性差はみられなかった。また、脳梗塞や脳出血発症者では脳卒中発症前には生活習慣病が未診断であったり、指摘されていたにも拘らず未治療のまま放置されている場合が少な

からず認められた。以上の結果は脳卒中、特に脳梗塞や脳出血の発症に労働時間や労働によるストレスが関与している可能性が示唆された。

3.交通外傷症例

平成 31 年 2 月 15 日に、三重大学の研究倫理審査委員会の承認を受け、8 協力病院での各倫理委員会の承認を経て、平成 31 年 3 月より調査を開始した。

倫理審査の承認が遅れ、それに伴い症例登録開始が遅れが生じた。そのため調査期間が短く、今回の目的である労働時間と手術治療を要する重度な骨折の発生とを検討することは、現段階ではできていない。目標登録症例数を 50 例とするならば、何らかの形で本研究を継続し、当初目標であった登録者を得ること等を検討する必要があると考えられる。

D.考察

倫理審査の遅れなどの影響を受け、本研究の中心である症例対照研究の開始が遅れたため、30 年度末までの目標症例数を、急性冠症候群 150 例程度、脳卒中は 100 例程度考えていたが、実際にはそれよりも登録数が少なく、十分な対象数を得るまでには至っていないため、現段階ではかなり限られた成果となっている。また、交通外傷については、ほとんど登録を得られなかった。

しかしながら、急性冠症候群や脳卒中などストレス関連疾患の、発症者におけるいくつかの特徴は示された。調整した労働時間についての解析などは今後の課題であるが、症例には自営が多く、有休等が確立されているか、定期的な健診受診機会を設けているか、といった点についても詳細な検討が必要だと考えられる。今後地域を取り巻く状況も勘案しながら、分析を進めることが必要である。

近年、働き方改革が推進されつつあるが、ど

のような業種・職種・雇用形態に、より強力な健診・保健指導や労働環境是正を推奨すべきかといった課題に、本研究の成果が活用できるのではないかと考える。

本研究内容である「健康に最適な労働時間は存在するのか？科学的エビデンスを考える」について、平成 31 年 3 月 11 日（月）、東京で開催された一般社団法人日本経済団体連合会（労働安全衛生部会 5 ワーキング合同会合）にて講演発表した。また平成 31 年 4 月、第 30 回 日本医学会総会 2019 中部 セッション「開業医、勤務医、産業医の社会的使命と過重労働・ワークライフバランス」（名古屋）にて「労働時間の疫学と医師の社会的使命—科学的エビデンスの現状と課題」をテーマに、健康に最適な労働時間についてシンポジウムを行う予定である。

E.結論

倫理審査の遅れなどの影響を受け、本研究の中心である症例対照研究の開始が遅れたため、30 年度末までの各疾患の目標症例数について十分な対象数を得ることができなかった。そのため、現段階ではかなり限られた成果となっている。しかしながら、急性冠症候群や脳卒中などストレス関連疾患の、発症者におけるいくつかの特徴は示された。今後の課題として労働時間の調整や職種、雇用形態、地域を取り巻く状況等も勘案しながら分析を進めることが必要である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

原著

- ① Masuda J, Kishi M, Kumagai N, Yamazaki T, Sakata K, Higuma T, Ogimoto A, Dohi K, Tanigawa T, Hanada

H, Nakamura M, Sokejima S, Takayama M, Higaki J, Yamagishi M, Okumura K, Ito M. Rural-Urban Disparity in Emergency Care for Acute Myocardial Infarction in Japan. *Circ J*. 2018 May; 82(6): 1666-1674.

- ② Suzuki H, Nishikawa H, Kawakita F. Matricellular proteins as possible biomarkers for early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neural Regen Res*. 2018. 13: 1175-1178.
- ③ Tsujii M, Iida R, Sudo A. Arthroscopic findings of injured ulnar and radial collateral ligaments in the thumb metacarpophalangeal joint. *J Hand Surg Eur Vol*. 2018. Dec. 43(10):1111-1112.
- ④ Win T, Yamazaki T, Kanda K, Tajima K, Sokejima S. Neighborhood social capital and sleep duration: a population based cross-sectional study in a rural Japanese town. *BMC Public Health*. 2018 Mar 12; 18(1): 343.

学会発表

- ① 高崎 亮宏、栗田 泰郎、土肥 薫、伊藤 正明 他. 透析患者における急性冠症候群発症後の急性期、慢性期の予後の検討 -三重ACS レジストリーより-. 第 40 回日本心血管インターベンション治療学会東海北陸地方会. 2018 年 10 月 12-13 日. 静岡.
- ② Hida E, Tango T. Consideration of three-arm non-inferiority trial design and analysis with a prespecified margin for a survival endpoint. XXIXth International Biometric Conference. 2018,07,08-13. Barcelona, Spain.
- ③ Suzuki H. Computational fluid dynamics simulations of flow alteration treatment

for cerebral aneurysms. The 2nd Meeting of China-Japan Neurosurgery Alliance. 2018,11,18-19. Odawara.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 協力依頼施設一覧

1-1 急性冠症候群症例収集協力施設

番号	施設名
1	桑名東医療センター
2	三重県立総合医療センター
3	鈴鹿中央総合病院
4	鈴鹿回生病院
5	羽津医療センター
6	三重大学医学部附属病院
7	永井病院
8	三重中央医療センター
9	名張市立病院
10	岡波総合病院
11	松阪中央総合病院
12	済生会松阪総合病院
13	伊勢赤十字病院
14	三重ハートセンター
15	尾鷲総合病院

1-2 脳卒中症例収集協力施設

番号	施設名
1	桑名市総合医療センター
2	県立総合医療センター
3	鈴鹿中央総合病院
4	鈴鹿回生病院
5	三重大学医学部附属病院
6	三重中央医療センター
7	松阪中央総合病院
8	済生会松阪総合病院
9	伊勢赤十字病院

1-3 交通外傷症例収集協力施設

番号	施設名
1	桑名市総合医療センター
2	三重県立総合医療センター
3	鈴鹿回生病院
4	鈴鹿中央総合病院
5	永井病院
6	済生会松阪総合病院
7	伊勢赤十字病院
8	市立伊勢総合病院

表 2 症例および対照の年齢

	症 例						対 照						
	性別				合計		性別				合計		
	男性		女性				男性		女性				
平均	60.1		63.7		60.3		57.2		58.0		57.3		
標準偏差 (歳)	9.2		10.1		9.2		8.7		11.7		8.9		
年 齢 階 級	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
	25～39	1	1.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7	2	14.3	3	1.9
	40～49	15	15.5	1	16.7	16	15.5	26	17.9	0	0.0	26	16.4
	50～59	34	35.1	1	16.7	35	34.0	59	40.7	4	28.6	63	39.6
	60～69	25	25.8	2	33.3	27	26.2	48	33.1	7	50.0	55	34.6
	70～75	22	22.7	2	33.3	24	23.3	11	7.6	1	7.1	12	7.5
合計	97	100	6	100	103	100	145	100	14	100	159	100	

表 3 症例および対照の喫煙・学歴・年収

	症 例						対 照						
	性別				合計		性別				合計		
	男性		女性				男性		女性				
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
喫煙													
現在、喫煙している	28	32.9	2	33.3	30	33.0	51	35.4	1	8.3	52	33.3	
以前、喫煙していたが、 現在は喫煙していない	46	54.1	1	16.7	47	51.6	66	45.8	2	16.7	68	43.6	
喫煙したことはない	11	12.9	3	50.0	14	15.4	27	18.8	9	75.0	36	23.1	
学歴													
小学校・中学校	21	21.9	0	0.0	21	21.0	22	15.3	0	0.0	22	13.9	
高等学校	43	44.8	3	75.0	46	46.0	70	48.6	7	50.0	77	48.7	
短大・高専	3	3.1	1	25.0	4	4.0	6	4.2	2	14.3	8	5.1	
専門学校（2年制、専門士）	5	5.2	0	0.0	5	5.0	6	4.2	4	28.6	10	6.3	
専門学校（4年制、高度専門士）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	0.6	
大学・大学院	24	25.0	0	0.0	24	24.0	39	27.1	1	7.1	40	25.3	
年収（本人）													
平均±標準偏差（万円）	490±383		173±74		473±379		500±283		225±183		478±286		
分布	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
	300万未満	24	33.3	4	100.0	28	36.8	28	20.7	8	61.5	36	24.3
	300万～500万	20	27.8	0	0.0	20	26.3	47	34.8	3	23.1	50	33.8
	500万～700万	10	13.9	0	0.0	10	13.2	33	24.4	2	15.4	35	23.6
	700万～1000万	12	16.7	0	0.0	12	15.8	17	12.6	0	0.0	17	11.5
1000万以上	6	8.3	0	0.0	6	7.9	10	7.4	0	0.0	10	6.8	
年収（世帯）													
平均±標準偏差（万円）	763±548		410±269		750±543		629±390		492±291		622±386		
分布	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
	300万未満	7	13.2	1	50.0	8	14.5	21	17.8	2	25.0	23	18.3
	300万～500万	11	20.8	0	0.0	11	20.0	22	18.6	1	12.5	23	18.3
	500万～700万	11	20.8	1	50.0	12	21.8	33	28.0	1	12.5	34	27.0
	700万～1000万	12	22.6	0	0.0	12	21.8	18	15.3	4	50.0	22	17.5
1000万以上	12	22.6	0	0.0	12	21.8	24	20.3	0	0.0	24	19.0	

表 4 症例および対照の業種

参加者総数	症 例		対 照	
	91		151	
	人数	%	人数	%
農業・林業	1	1.1	13	8.6
漁業	0	0.0	1	0.7
鉱業、採石業、砂利採取業	1	1.1	0	0.0
建設業	18	19.8	10	6.6
製造業	20	22.0	40	26.5
電気・ガス・熱供給・水道業	2	2.2	3	2.0
情報通信業	0	0.0	1	0.7
運輸業、郵便業	5	5.5	18	11.9
卸売業、小売業	10	11.0	16	10.6
金融業、保険業	1	1.1	0	0.0
不動産業、物品賃貸業	1	1.1	1	0.7
学術研究、専門・技術サービス業	2	2.2	2	1.3
宿泊業、飲食サービス業	6	6.6	3	2.0
生活関連サービス業、娯楽業	3	3.3	2	1.3
教育、学習支援業	2	2.2	0	0.0
医療、福祉	6	6.6	10	6.6
複合サービス事業	0	0.0	1	0.7
サービス業	7	7.7	20	13.2
公務	4	4.4	1	0.7
分類不能の産業	2	2.2	9	6.0
合計	91	100.0	151	100.0

表 5 症例および対照の職種

参加者総数	症 例		対 照	
	86		150	
	人数	%	人数	%
管理的職業従事者	10	11.6	25	16.7
専門的・技術的職業従事者	17	19.8	22	14.7
事務従事者	4	4.7	17	11.3
販売従事者	7	8.1	7	4.7
サービス職業従事者	11	12.8	15	10.0
保安職業従事者	1	1.2	9	6.0
農林漁業従事者	1	1.2	12	8.0
生産工程従事者	13	15.1	19	12.7
輸送・機械運転従事者	8	9.3	7	4.7
建設・採掘従事者	9	10.5	9	6.0
運搬・清掃・包装等従事者	1	1.2	1	0.7
分類不能の従事者	4	4.7	7	4.7
合計	86	100.0	150	100.0

表 6 症例および対照の雇用形態

参加者総数	症 例		対 照	
	96		151	
	人数	%	人数	%
正規職員として雇われている	45	46.9	89	58.9
契約社員として雇われている	7	7.3	14	9.3
派遣社員として雇われている	3	3.1	1	0.7
会社などの役員	6	6.3	11	7.3
自営業主	20	20.8	11	7.3
パートタイマー・アルバイト	11	11.5	25	16.6
家庭従事者・家庭内の仕事	3	3.1	0	0.0
収入を得る仕事をしていない	1	1.0	0	0.0
合計	96	100.0	151	100.0

表7 症例および対照の1日当たり実労働時間（過去1か月間の平均）

平均 標準偏差 (時間)	症 例		対 照	
	8.2		8.5	
	2.6		2.1	
	人数	%	人数	%
～7.0	22	23.7	23	15.2
労働時間 7.1～9.0	46	49.5	86	57.0
(4分割) 9.1～11.0	18	19.4	28	18.5
11.1～	7	7.5	14	9.3
合計	93	100.0	151	100.0

表8 症例および対照の時間外労働などの比較（過去1か月間）

平均±標準偏差	症例	対照
残業（時間）	11.6±21.3	11.4±21.1
自宅残業（時間）	1.6±8.1	1.0±3.2
休日出勤（時間）	5.5±10.4	3.7±8.5
夜勤（日数）	2.0±6.0	0.9±3.4
深夜勤務（日数）	1.8±6.0	1.3±4.1
早朝勤務（日数）	4.1±7.9	4.1±7.8

表9 症例および対照の1日当たり実労働時間（過去1か月間、その前の月、最長時間月、最短時間月）

平均±標準偏差 (時間)	症例	対照
過去1か月間	8.2±2.6	8.5±2.1
その前の月	8.1±2.8	8.5±2.1
最長時間月	9.1±3.0	9.3±2.5
最短時間月	7.3±2.9	7.7±2.3
過去1か月間—その前月との差	2.1±2.8	1.6±1.7
最長時間月—過去1か月間との差	0.2±1.5	0.0±0.5
過去1か月間—最短時間月との差	1.4±2.2	0.8±1.3
最長時間月—最短時間月との差	0.9±1.4	0.9±1.5

表 10 症例および対照の 1 日当たり実労働時間差の分布

	症 例		対 照	
	人数	%	人数	%
過去1か月間—その前月との差				
労働時間 ～0未満	9	9.9	16	10.6
の差 0	70	76.9	119	78.8
(分) 1以上～60未満	5	5.5	9	6.0
60以上	7	7.7	7	4.6
合計	91	100.0	151	100.0
最長時間月—過去1か月間				
労働時間 30分未満	38	47.5	55	40.1
の差 30以上～60未満	11	13.8	22	16.1
(分) 60以上～120未満	14	17.5	40	29.2
120以上～180未満	9		14	10.2
180以上	8	10.0	6	4.4
合計	80	100.0	137	100.0
過去1か月間—最短時間月				
労働時間 30分未満	32	42.1	65	46.4
の差 30以上～60未満	6	7.9	23	16.4
(分) 60以上～120未満	16	21.1	31	22.1
120以上～180未満	12	15.8	9	6.4
180以上	10	13.2	12	8.6
合計	76	100.0	140	100.0
最長時間月—最短時間月				
労働時間 30分未満	24	31.2	34	24.5
の差 30以上～60未満	5	6.5	14	10.1
(分) 60以上～120未満	14	18.2	44	31.7
120以上～180未満	15	19.5	23	16.5
180以上	19	24.7	24	17.3
合計	77	100.0	139	100.0

表 11 症例および対照の休暇等の比較

平均±標準偏差 (日数)	症例	対照
取得年次有給休暇 (今年度初め～診断日・回答日まで)	3.9±6.2	4.9±6.3
年次有給休暇新規分(今年度初め)	13.0±11.6	14.1±11.1
年次有給休暇昨年度繰越分(今年度初め)	10.8±12.2	11.1±11.5
過去1年の最長連続出勤	11.5±15.0	16.4±53.0
過去1年の最長連続休暇	5.6±3.4	5.2±4.2

表 12 症例および対照の睡眠・休憩・座業・通勤時間の比較

平均±標準偏差	症例	対照
睡眠時間1日あたり 過去1か月の平均(時間)	6.4±1.1	6.4±1.2
入眠までに要する時間 過去1か月の平均(分)	23.1±20.1	18.4±17.1
昼食休憩時間(分)	51.3±28.4	53.6±20.4
夜勤仮眠時間(分)	91.9±147.6	55.6±76.4
座業(事務)時間(分)	163.9±191.4	188.8±206.6
座業(事務)時間割合(%)	2.5±1.3	2.4±1.3
通勤時間 出勤時(分)	33.9±39.3	29.5±23.7
通勤時間 退勤時(分)	36.8±41.7	30.1±24.9

表 13 職場における出来事(過去1か月)

参加者総数	症 例		対 照	
	103		159	
	人数	%	人数	%
出来事ありの人数				
配置転換	2	1.9	4	2.5
上司変更	4	3.9	5	3.1
職種変更	4	3.9	4	2.5
仕事のトラブル	13	12.6	14	8.8
過大な仕事	9	8.7	7	4.4
人間関係の問題	16	15.5	16	10.1
その他	42	40.8	91	57.2

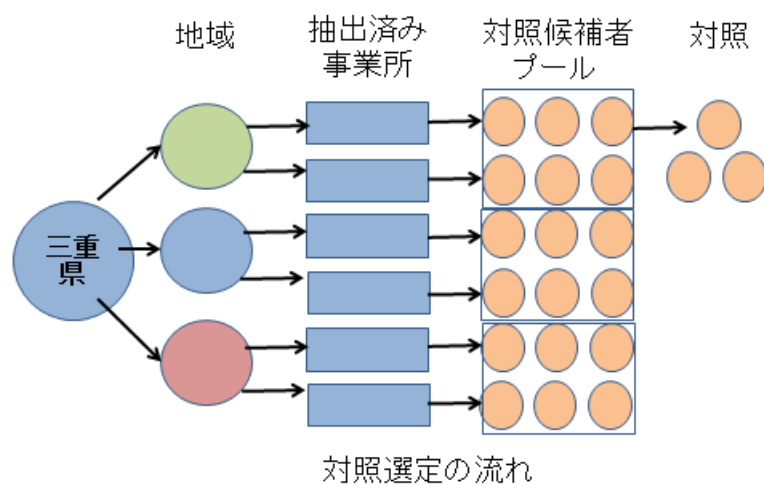
表 14 症例および対照の身長・体重・BMI

平均±標準偏差	症 例						対 照					
	性別		性別		合計		性別		性別		合計	
	男性		女性				男性		女性			
身長 (cm)	169.1±5.9		155.9±3.6		168.4±6.5		169.5±5.6		156.1±5.5		168.4±6.7	
体重 (kg)	72.5±13.4		60.7±12.5		71.8±13.6		69.4±11.3		56.0±9.2		68.2±11.7	
BMI (kg/m ²)	25.3±3.9		25.0±5.1		25.3±3.9		24.1±3.5		22.9±3.2		24.0±3.5	
BMIの分布	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
18.5未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	2.8	1	7.7	5	3.2
18.5以上25未満	55	57.3	3	50.0	58	56.9	92	65.2	10	76.9	102	66.2
25以上30未満	32	33.3	2	33.3	34	33.3	37	26.2	2	15.4	39	25.3
30以上	9	9.4	1	16.7	10	9.8	8	5.7	0	0.0	8	5.2
合計	96	100.0	6	100.0	102	100.0	141	100.0	13	100.0	154	100.0

表 15 症例および対照の既往歴

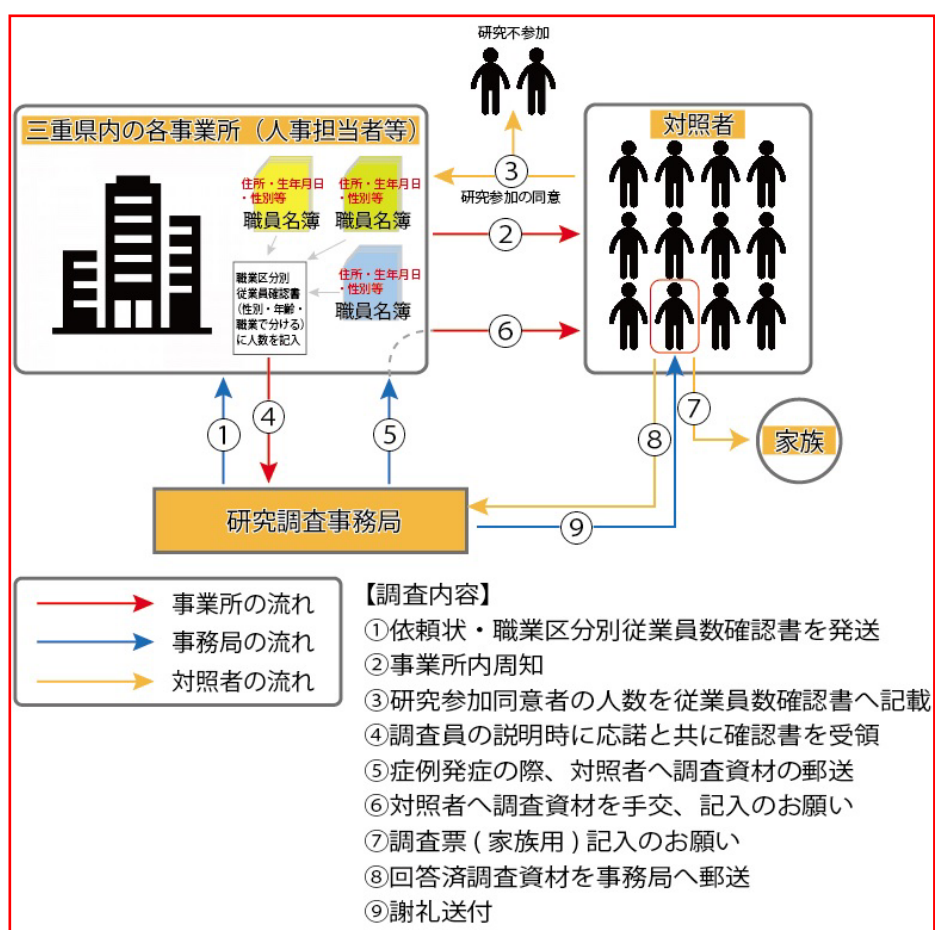
参加者総数	症 例		対 照	
	103		159	
	人数	%	人数	%
既往歴ありの人数				
心筋梗塞	24	23.3	5	3.1
狭心症	8	7.8	2	1.3
脳卒中	6	5.8	4	2.5
高総コレステロール	32	31.1	20	12.6
高LDLコレステロール	26	25.2	19	11.9
糖尿病・耐糖能異常	27	26.2	18	11.3
高血圧	51	49.5	66	41.5
睡眠時無呼吸症候群	8	7.8	9	5.7
気管支喘息	4	3.9	12	7.5
交通事故	50	48.5	73	45.9

図1 対照選定の流れ



症例に応じて地域が選択され、対照は対照候補者プールから無作為に抽出される

図2 対照者調査の流れ



Ⅱ

分担研究報告書

労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか？—
急性冠症候群症例を中心とした症例対照研究

分担研究者：森田明美 三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学 准教授
研究協力者：池田若葉 三重大学医学部附属病院疫学センター 助教
高崎亮宏 三重大学医学部附属病院 CCU ネットワーク支援センター

研究要旨

近年わが国では、雇用形態の多様化やワークシェアリング制度の導入などにより、産業構造の変化がみられ、また労働時間の短縮化が図られている。しかしながら、「健康に最適な労働時間は存在するのか？」という視点を持ち、行政および産業界に対し有用な科学的エビデンスを提示する必要がある。本研究の目的は、ストレス関連疾患（心筋梗塞、脳卒中、交通外傷等）を罹患した労働者について、労働時間等、勤務状況の調査を行い、それら疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いに関する研究を行うことである。

本研究では、三重県の協力病院の受診患者と地域および職域ベースでの人口に基づく症例対照研究を行った。本年度は、心筋梗塞（急性冠症候群）、脳卒中、交通外傷（四肢骨折）の3疾患について、症例対照研究を実施した。労働時間や勤務状況、またその他交絡因子の保有状況などについては、質問票および主治医報告書等によって把握した。

倫理審査承認の順に、平成30年3月に急性冠症候群、10月に脳卒中、31年2月に交通外傷のそれぞれの症例対照研究を開始した。本年度末までに、急性冠症候群症例103例に対し性・年齢・職業をマッチングした対照176例、脳卒中研究では症例65例、対照72例が登録され、交通外傷研究は症例が3例登録されたのみであった。

急性冠症候群研究の基本解析では、過去1か月における症例の1日平均労働時間は8.2時間、対照は8.5時間であり、有意な差はなく、また分布にも明らかな差はなかった。平均残業時間にも、症例対照間で差は見られなかった。雇用形態では、自営業者が症例では対照に比べて有意に多かった。健康状態では、症例群にやや肥満が多く、高脂血症や糖尿病の有病者が多い傾向が見られた。

倫理審査の遅れなどの影響もあり、本年度研究では十分な成果が上げられなかったが、今後も、何らかの形で本研究を継続し、また、さらに詳細な分析を行い、ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いについて、明らかにしたいと考えている。

A.研究目的

近年わが国では、雇用形態の多様化やワークシェアリング制度の導入などにより、産業構造の変化がみられ、また労働時間の短縮化が図られている。しかしながら、先行研究の結果および労働者の健康管理の観点から改めて「健康に最適な労働時間は存在するのか？」という視点を持ち、行政および産業界に対し有用な科学的エビデンスを提示する必要がある。本研究の目的は、ストレス関連疾患(心筋梗塞、脳卒中、交通外傷等)を罹患した労働者について、労働時間等、勤務状況の調査を行い、それら疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いに関する研究を行うことである。

B.研究方法

本研究では、三重県の協力病院の受診患者と地域および職域ベースでの人口に基づく症例対照研究 (population-based case-control study) を行い、主に次の2点を評価する。

- 1) 労働時間等、勤務状況の分析による各疾患の発生について相対リスクを推定の後、寄与リスク割合を求める。
 - 2) 寄与リスク割合に応じた予防効果、経済効果を計量経済モデルにより評価する。
- 労働時間や勤務状況、またその他交絡因子の保有状況などについては、自記式質問票(症例によっては調査員のインタビュー方式)および主治医報告書等によって把握した。

本年度は、

1. 心筋梗塞(急性冠症候群)
 2. 脳卒中
 3. 交通外傷(四肢骨折)
- の3疾患について、労働時間や勤務状況との関連を検討すべく、症例対照研究を実施した。対象者の組み入れ基準は、

・三重県在住の男女 25～75 歳

・有業者(および失業者)

とし、それぞれの研究対象疾患に合わせて(疾患組み入れ基準)

1. 新規急性冠症候群(急性心筋梗塞、不安定狭心症)

2. 新規脳卒中

3. 交通外傷(四肢骨折で手術治療)
(対照組み入れ基準)

1. 急性冠症候群既往のない者

2. 脳卒中既往のない者

3. 現在骨折のない者

(除外基準)

・無業者(非労働力人口のうち家事も通学もしていない者)

・疾病その他により自身およびその家族による自記式質問票への回答に困難な者

1. 医原性急性心筋梗塞の患者

2. 医原性脳卒中および外傷性脳卒中の患者

また、今回の症例対照研究では、対象者の家族にも対象者本人の勤務状況等について同様の調査を行い、家族が回答した場合の妥当性について検証することとした。

【対照選定方法および質問調査方法】

・2次医療圏と急性期医療病院の密度分布に基づき、3地域(北勢医療圏、中勢伊賀医療圏、および南勢志摩医療圏と東紀州医療圏)をマッチメントエリアとして用いる。

・三重労働局、および県ないし市町に依頼の上、県内の事業所リスト一覧を入手する。

・事業所リストを用い、各地域から事業所規模に応じ事業所を層別無作為抽出し、症例の発生に応じて、対照候補者プールから無作為に対照を抽出する、2段階多段抽出法により無作為抽出を行い、対照者を選定する(図1)。

・抽出された事業所に研究協力への依頼状を発

送後、調査員が各事業所を訪問。改めて調査協力を依頼し、応諾が得られた場合は、職業区分別従業員数確認書に従業員数を記入してもらうように依頼する。また本研究への応諾を得た事業所には応諾謝礼品を送付する。

- ・研究調査事務局は、各事業所およびその従業員に対し研究の実施と協力について文書あるいは口頭にて事前に説明を行い、本研究への不参加を希望する者には、拒否することができる機会を提供する。

- ・職業区分別従業員数確認書には事業所周知を行った際に調査協力拒否を申し出た従業員がいた場合は、その者を除いた数で記載するように依頼する。

- ・症例発生時に「職業区分別従業員数確認書」に基づく対照候補者のプールを無作為に選定し性・年齢・職業別のマッチングに基づき最大6例を抽出できるよう、研究調査事務局より当該事業所（人事担当等）宛に、調査資材を郵送する。

- ・該当事業所は、マッチングにより指定された対照プールより対照候補者を無作為に抽出する。対照候補者に、調査資材（説明用紙および同意書を含む質問票、粗品（ペン等））を渡し、文書による説明ないし研究調査事務局による説明会を実施の上、対照候補者本人が直接同意書および質問票を記載する。

- ・当該対照候補者の家族にも同様の内容の質問票に答えてもらうよう対照候補者本人から質問票を渡し、記入してもらう。

- ・該当対照候補者、家族は同意書・質問票・謝礼返送用封筒を返信用封筒に入れて研究調査事務局宛に郵送する。

- ・研究に参加された対照（およびその家族）に対し、謝礼を提供する（図2）。

【自記式質問票における質問項目】

主に次の8項目からなる

I. 職業（日本標準職業分類大分類レベル）および勤務先の業種（日本標準産業分類大分類レベル）

II. 労働時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均労働時間

- ・発症前々月1か月間の1日あたり平均労働時間

- ・過去1年の労働時間で最短の月での、1か月間の1日あたり平均労働時間

- ・過去1年の労働時間で最長の月での、1か月間の1日あたり平均労働時間

III. 休憩時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均休憩時間

IV. 座業時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均座業時間

V. 睡眠時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均睡眠時間

VI. 通勤時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均通勤時間

VII. 疲労度（バーンアウトスコア）

VIII. ほかに交絡因子

- ・高血圧／降圧剤の使用状況、喫煙歴、高コレステロール血症／薬物療法、糖尿病既往

- ・身長、体重

- ・狭心症既往および発症年月

- ・狭心症兆候の有無（ロンドン大学質問票）

- ・脳卒中兆候の有無 など

1. 急性冠症候群症例

急性冠症候群症例については、初年度パイロット調査に続き、分担研究者が主催する三重県CCUネットワークによって、三重県のほぼ全ての二次救急病院（15病院）（表1-1）に症例収集を依頼した。症例に対しては、研究への参

加を依頼し、研究参加の同意を得た時点で、研究協力病院により、主治医報告書（資料 1-1）および CCU ネットワーク収載内容より、症例に関しては詳細な疾病関連情報を得る。対照者は、症例と性別・年齢・職種（不可能な場合は性別・年齢もしくは性別のみ）をマッチングさせ、それぞれ 1：6 で、無作為抽出された協力企業の従業員プールから抽出し、協力企業に、従業員への研究の広報および対照者のリクルートを依頼した。参加の同意を得た対象者（症例・対照）本人とその家族に対し、自記式質問票による調査実施を行い、作業関連要因（労働時間、勤務時間帯、作業内容とその密度等）と確立された交絡要因に関する情報（生活習慣や服薬の情報を含む）および職業分類や勤務先の産業分類を収集の上、有職者において症例対照を比較した。

目標症例数は 200、対照数は 600 とした。

2. 脳卒中症例

脳卒中症例についても、急性冠症候群症例とほぼ同様の方法で行うが、三重県の脳卒中医療を担う医療機関のうち脳外科手術可能な 14 病院中 9 病院（表 1-2）に症例収集を依頼した。また、三重県では、CCU ネットワークに対応するような脳卒中登録事業が行われていないため、疾病関連情報を主治医報告書（資料 1-2）により詳細に得ることとした。

症例対象者は、脳卒中発症後すぐの調査であるため、自記式調査票に回答（記載）することは困難だと考え、調査員を研究事務局より派遣し、個別インタビュー方式によって調査票への回答を得た。

目標症例数は 200、対照数は 600 とした。

3. 交通外傷症例

交通外傷症例については、急性冠症候群症例とほぼ同様の方法で行うが、三重県の北部・中

部・南部より整形外科で交通外傷の手術を実施している 8 病院（表 1-3）に症例収集を依頼した。また、女性は骨折に関して骨粗鬆症など交絡因子の関与が大きいと考えられたため、対象者を男性のみとした。交通外傷についても、詳細な登録事業等はないため、疾病関連情報を主治医報告書（資料 1-3）により詳細に得ることとした。

目標症例数は 50、対照数は 50 とした。

C. 研究結果

倫理審査承認の順に、平成 30 年 3 月より急性冠症候群、10 月より脳卒中、31 年 2 月より交通外傷のそれぞれの症例対照研究を開始した。31 年 3 月末までに、急性冠症候群症例 103 例に対し性別・年齢・職業をマッチングした対照 176 例、脳卒中研究では 65 例に対し対照 72 例が登録された（図 3-1、3-2）。交通外傷については、症例が 3 例登録されたのみであった。対照の調査においては、調査協力事業所は、パイロットスタディと同様に、総務省統計局の許可を得て、「平成 26 年度経済センサス基礎調査」結果から、250 社を抽出し協力を要請した。

以下に、データのクリーニングが一部終了し解析が可能であった急性冠症候群症例の分析結果を示す。

1. 急性冠症候群症例

データ解析が可能であった、症例 103 名対照 159 名の基本属性および背景を示す（表 2）。登録者は症例対照ともに、9 割以上が男性であった。平均年齢は症例の男性 60.1 歳、女性 63.7 歳、対照は男性 57.2 歳、女性 58.0 歳と、やや対照の方が若かったが有意差はなく、50~60 代が多くを占めた。喫煙率は、症例対照ともに、30%を超えており、国民健康栄養調査などと比較して高い傾向にあり、症例では人数は少ない

が女性でも 1/3 の者が喫煙者であった。最終学歴としては、症例対照ともに、高卒以下が 3/4、大卒以上が 1/4 であり、やや男性の方が高学歴の傾向であった（表 3）。個人年収の平均値は、症例対照ともに 470 万円程度（中央値症例 380 万、対照 420 万）、世帯年収は症例 750 万（中央値 600 万）、対照 620 万（中央値 550 万）程度であった（表 3）。

業種および職種の分布をみると、業種では症例対照ともに製造業が多く、職種では、専門・技術職、管理職、事務職、生産工程従事者がそれぞれ 10%を超えていた（表 4、5）。雇用形態で見ると、正規職員が 50%程度を占めたが、症例では自営業者が対照に比べて多く、有意な差が見られた（表 6）。

男女別の過去 1 か月における一日平均実労働時間を示す（表 7）。症例の平均労働時間は 8.2 時間、対照の平均労働時間は 8.5 時間であり、有意な差はなく、また分布にも明らかな差はなかった。平均残業時間にも、症例対照間で差はなく、自宅残業、休日出勤、夜勤などの平均はやや症例群で高い傾向が見られた（表 8）。過去 1 か月間と、その前月、1 年間で平均労働時間が最長の月と最短の月などを比較したが、いずれも、症例対照間に明らかな差は見られなかった（表 9、10）。

有給は、年間 20 日間以上あるようだが、実際の取得日数は 4~5 日であった（表 11）。睡眠時間は、症例対照ともに、平均 6.4 時間であったが、入眠までにかかる時間が、症例の方がやや長い傾向があった。また、勤務中の休憩時間、座業の時間、通勤時間等にも症例対照間に差はなかった（表 12）。職場におけるトラブル等を聞いた所、症例群で、仕事上のトラブルや人間関係の問題を答える人が多かった（表 13）。

登録者の健康状態を、自記式調査票で見ると、

BMI の平均値が 24~25kg/m²であり、BMI $\geq$ 25 の割合が、やや症例群で高かった（表 14）。既往歴では、現病も含め心筋梗塞が症例で多かったのは当然として、高脂血症および糖尿病の既往者が、症例群で高い割合を示した（表 15）。

D. 考察

本研究の主となる、急性冠症候群に対する症例対照研究は、パイロット調査を踏まえて、実施手順など詳細に検討し、様々な変更を行った。倫理審査の遅れなどにより、ようやく平成 30 年 3 月にスタートした。実際に各病院で準備が整い、最初の症例が登録されるまでには 3 か月を要し、6 月から登録が開始された。従って、残念ながら症例登録数は、目標の約半分にとどまった。

脳卒中症例については、急性冠症候群と同様の実施方法を取り、協力病院も急性冠症候群研究と重なる部分が多かったため、非常に円滑に研究はスタートし、翌月の 11 月には最初の登録例が見られた。しかしながら、3 月末までの登録期間は 5 カ月であり、登録症例は 65 名であった。

それぞれ対照は 1:6 マッチングで参加者を募ったが、急性冠症候群研究では参加依頼数の 30%弱、脳卒中研究では 20%弱の回答しか得られなかった。健常者に対するパイロット研究時には、約 60%の回答回収率だったことを考えると、大変低い水準にとどまっている。この原因として、パイロット時には、事業所は無作為抽出したが、対照者の選定は完全に事業所に任せていたのに比較し、今回は、事業所が性・年齢・職種別に用意したプールの中からマッチングした対照を無作為抽出し参加依頼をしてもらうことにしたことが挙げられる。すなわち、事業所側も大変作業が多くなりどれだけのパ

イロット時と同様の協力が得られたかも不明であるし、パイロット時には、協力してくれやすい対象者を事業所側でセレクトしたというバイアスが大きく作用した可能性もある。

今回の急性冠症候群の基本解析では、明らかな勤務状況と発症との関連は見いだせなかったが、これらは、対象者が不足していたことや、参加登録者のバイアス、などの影響が考えられる。また調査票が現在の様々な種類の働き方に対応しておらず、大変に回答しにくい、という意見も寄せられ、調査手法そのものの問題も検討課題として挙げられた。

今後も、何らかの形で本研究を継続し、当初目標であった登録者を得ることを検討している。また、さらに詳細な分析を行い、勤務状況と各疾患との関連を解明する必要がある。

E. 結論

本年度は、各疾患についての、本調査を開始した。しかし、近年の、倫理指針の変更や利益相反のチェック体制などにより、研究倫理審査の考え方やシステムも大きく変更され、倫理審査が著しく遅れたため、本来計画していた研究期間を十分にとることが出来なかった。そのため、研究への登録者数が当初予定よりもかなり少なく、いずれの疾患についても、データ解析に十分な対象者数を得ることは出来なかった。今後も、何らかの形で本研究を継続し、また、さらに詳細な分析を行い、ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いについて、明らかにしたいと考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

Masuda J, Kishi M, Kumagai N, Yamazaki T, Sakata K, Higuma T, Ogimoto A, Dohi K,

Tanigawa T, Hanada H, Nakamura M, Sokejima S, Takayama M, Higaki J, Yamagishi M, Okumura K, Ito M. Rural-Urban Disparity in Emergency Care for Acute Myocardial Infarction in Japan. *Circ J* Vol. 82 (2018), No. 6 pp. 1666-1674.

2. 学会発表

① 福岡 秀介、栗田 泰郎、佐藤 雄一、伊藤 正明 (三重 CCU ネットワーク)、他. 急性心筋梗塞における肥満パラドックスと年齢の関係(三重 ACS レジストリーからの報告). 第 27 回日本心血管インターベンション治療学会. 2018 年 08 月 02-04 日. 神戸.

② 伊藤 弘将、笠井 篤信、増田 純、伊藤 正明 (三重 CCU ネットワーク)、他. 心不全を伴う急性冠症候群における予後規定因子の解析. 第 27 回日本心血管インターベンション治療学会. 2018 年 08 月 02-04 日. 神戸.

③ 増田 純、坂田 憲治、山岸 正和、伊藤 正明、他. 僻地における循環器医療連携システムの活用 - 地方県における急性心筋梗塞診療の現況と課題. 第 66 回日本心臓病学会学術集会. 2018 年 09 月 07-09 日. 大阪.

④ 高崎 亮宏、栗田 泰郎、土肥 薫、伊藤 正明、他. 透析患者における急性冠症候群発症後の急性期、慢性期の予後の検討 - 三重 ACS レジストリーより -. 第 40 回日本心血管インターベンション治療学会東海北陸地方会. 2018 年 10 月 12-13 日. 静岡.

⑤ 石倉 健、高崎 亮宏、木田 朱美、今井 寛、伊藤 正明、他. 病院前十二誘導心電図伝送システムの変更前後で比較検. 日本循環器学会 第 152 回東海・第 137 回北陸合同地方会. 2018 年. 愛知.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 協力依頼施設一覧

1-1 急性冠症候群症例収集協力施設

番号	施設名
1	桑名東医療センター
2	三重県立総合医療センター
3	鈴鹿中央総合病院
4	鈴鹿回生病院
5	羽津医療センター
6	三重大学医学部附属病院
7	永井病院
8	三重中央医療センター
9	名張市立病院
10	岡波総合病院
11	松阪中央総合病院
12	済生会松阪総合病院
13	伊勢赤十字病院
14	三重ハートセンター
15	尾鷲総合病院

1-2 脳卒中症例収集協力施設

番号	施設名
1	桑名市総合医療センター
2	県立総合医療センター
3	鈴鹿中央総合病院
4	鈴鹿回生病院
5	三重大学医学部附属病院
6	三重中央医療センター
7	松阪中央総合病院
8	済生会松阪総合病院
9	伊勢赤十字病院

1-3 交通外傷症例収集協力施設

番号	施設名
1	桑名市総合医療センター
2	三重県立総合医療センター
3	鈴鹿回生病院
4	鈴鹿中央総合病院
5	永井病院
6	済生会松阪総合病院
7	伊勢赤十字病院
8	市立伊勢総合病院

表2 症例および対照の年齢

	症 例						対 照						
	性別				合計		性別				合計		
	男性		女性				男性		女性				
平均	60.1		63.7		60.3		57.2		58.0		57.3		
標準偏差 (歳)	9.2		10.1		9.2		8.7		11.7		8.9		
年 齢 階 級	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
	25～39	1	1.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7	2	14.3	3	1.9
	40～49	15	15.5	1	16.7	16	15.5	26	17.9	0	0.0	26	16.4
	50～59	34	35.1	1	16.7	35	34.0	59	40.7	4	28.6	63	39.6
	60～69	25	25.8	2	33.3	27	26.2	48	33.1	7	50.0	55	34.6
	70～75	22	22.7	2	33.3	24	23.3	11	7.6	1	7.1	12	7.5
合計	97	100	6	100	103	100	145	100	14	100	159	100	

表3 症例および対照の喫煙・学歴・年収

	症 例						対 照						
	性別				合計		性別				合計		
	男性		女性				男性		女性				
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
喫煙													
現在、喫煙している	28	32.9	2	33.3	30	33.0	51	35.4	1	8.3	52	33.3	
以前、喫煙していたが、 現在は喫煙していない	46	54.1	1	16.7	47	51.6	66	45.8	2	16.7	68	43.6	
喫煙したことはない	11	12.9	3	50.0	14	15.4	27	18.8	9	75.0	36	23.1	
学歴													
小学校・中学校	21	21.9	0	0.0	21	21.0	22	15.3	0	0.0	22	13.9	
高等学校	43	44.8	3	75.0	46	46.0	70	48.6	7	50.0	77	48.7	
短大・高専	3	3.1	1	25.0	4	4.0	6	4.2	2	14.3	8	5.1	
専門学校（2年制、専門士）	5	5.2	0	0.0	5	5.0	6	4.2	4	28.6	10	6.3	
専門学校（4年制、高度専門士）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	0.6	
大学・大学院	24	25.0	0	0.0	24	24.0	39	27.1	1	7.1	40	25.3	
年収（本人）													
平均±標準偏差（万円）	490±383		173±74		473±379		500±283		225±183		478±286		
分布	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
	300万未満	24	33.3	4	100.0	28	36.8	28	20.7	8	61.5	36	24.3
	300万～500万	20	27.8	0	0.0	20	26.3	47	34.8	3	23.1	50	33.8
	500万～700万	10	13.9	0	0.0	10	13.2	33	24.4	2	15.4	35	23.6
	700万～1000万	12	16.7	0	0.0	12	15.8	17	12.6	0	0.0	17	11.5
	1000万以上	6	8.3	0	0.0	6	7.9	10	7.4	0	0.0	10	6.8
年収（世帯）													
平均±標準偏差（万円）	763±548		410±269		750±543		629±390		492±291		622±386		
分布	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	
	300万未満	7	13.2	1	50.0	8	14.5	21	17.8	2	25.0	23	18.3
	300万～500万	11	20.8	0	0.0	11	20.0	22	18.6	1	12.5	23	18.3
	500万～700万	11	20.8	1	50.0	12	21.8	33	28.0	1	12.5	34	27.0
	700万～1000万	12	22.6	0	0.0	12	21.8	18	15.3	4	50.0	22	17.5
	1000万以上	12	22.6	0	0.0	12	21.8	24	20.3	0	0.0	24	19.0

表4 症例および対照の業種

参加者総数	症 例		対 照	
	91		151	
	人数	%	人数	%
農業・林業	1	1.1	13	8.6
漁業	0	0.0	1	0.7
鉱業、採石業、砂利採取業	1	1.1	0	0.0
建設業	18	19.8	10	6.6
製造業	20	22.0	40	26.5
電気・ガス・熱供給・水道業	2	2.2	3	2.0
情報通信業	0	0.0	1	0.7
運輸業、郵便業	5	5.5	18	11.9
卸売業、小売業	10	11.0	16	10.6
金融業、保険業	1	1.1	0	0.0
不動産業、物品賃貸業	1	1.1	1	0.7
学術研究、専門・技術サービス業	2	2.2	2	1.3
宿泊業、飲食サービス業	6	6.6	3	2.0
生活関連サービス業、娯楽業	3	3.3	2	1.3
教育、学習支援業	2	2.2	0	0.0
医療、福祉	6	6.6	10	6.6
複合サービス事業	0	0.0	1	0.7
サービス業	7	7.7	20	13.2
公務	4	4.4	1	0.7
分類不能の産業	2	2.2	9	6.0
合計	91	100.0	151	100.0

表 5 症例および対照の職種

参加者総数	症 例		対 照	
	86		150	
	人数	%	人数	%
管理的職業従事者	10	11.6	25	16.7
専門的・技術的職業従事者	17	19.8	22	14.7
事務従事者	4	4.7	17	11.3
販売従事者	7	8.1	7	4.7
サービス職業従事者	11	12.8	15	10.0
保安職業従事者	1	1.2	9	6.0
農林漁業従事者	1	1.2	12	8.0
生産工程従事者	13	15.1	19	12.7
輸送・機械運転従事者	8	9.3	7	4.7
建設・採掘従事者	9	10.5	9	6.0
運搬・清掃・包装等従事者	1	1.2	1	0.7
分類不能の従事者	4	4.7	7	4.7
合計	86	100.0	150	100.0

表 6 症例および対照の雇用形態

参加者総数	症 例		対 照	
	96		151	
	人数	%	人数	%
正規職員として雇われている	45	46.9	89	58.9
契約社員として雇われている	7	7.3	14	9.3
派遣社員として雇われている	3	3.1	1	0.7
会社などの役員	6	6.3	11	7.3
自営業主	20	20.8	11	7.3
パートタイマー・アルバイト	11	11.5	25	16.6
家庭従事者・家庭内の仕事	3	3.1	0	0.0
収入を得る仕事をしていない	1	1.0	0	0.0
合計	96	100.0	151	100.0

表7 症例および対照の1日当たり実労働時間（過去1か月間の平均）

平均 標準偏差 (時間)	症 例		対 照	
	8.2		8.5	
	2.6		2.1	
	人数	%	人数	%
～7.0	22	23.7	23	15.2
労働時間 7.1～9.0	46	49.5	86	57.0
(4分割) 9.1～11.0	18	19.4	28	18.5
11.1～	7	7.5	14	9.3
合計	93	100.0	151	100.0

表8 症例および対照の時間外労働などの比較（過去1か月間）

平均±標準偏差	症例	対照
残業（時間）	11.6±21.3	11.4±21.1
自宅残業（時間）	1.6±8.1	1.0±3.2
休日出勤（時間）	5.5±10.4	3.7±8.5
夜勤（日数）	2.0±6.0	0.9±3.4
深夜勤務（日数）	1.8±6.0	1.3±4.1
早朝勤務（日数）	4.1±7.9	4.1±7.8

表9 症例および対照の1日当たり実労働時間（過去1か月間、その前の月、最長時間月、最短時間月）

平均±標準偏差 (時間)	症例	対照
過去1か月間	8.2±2.6	8.5±2.1
その前の月	8.1±2.8	8.5±2.1
最長時間月	9.1±3.0	9.3±2.5
最短時間月	7.3±2.9	7.7±2.3
過去1か月間—その前月との差	2.1±2.8	1.6±1.7
最長時間月—過去1か月間との差	0.2±1.5	0.0±0.5
過去1か月間—最短時間月との差	1.4±2.2	0.8±1.3
最長時間月—最短時間月との差	0.9±1.4	0.9±1.5

表 10 症例および対照の 1 日当たり実労働時間差の分布

	症 例		対 照	
	人数	%	人数	%
過去1か月間—その前月との差				
労働時間				
～0未満	9	9.9	16	10.6
の差				
0	70	76.9	119	78.8
(分)				
1以上～60未満	5	5.5	9	6.0
60以上	7	7.7	7	4.6
合計	91	100.0	151	100.0
最長時間月—過去1か月間				
労働時間				
30分未満	38	47.5	55	40.1
の差				
30以上～60未満	11	13.8	22	16.1
(分)				
60以上～120未満	14	17.5	40	29.2
120以上～180未満	9		14	10.2
180以上	8	10.0	6	4.4
合計	80	100.0	137	100.0
過去1か月間—最短時間月				
労働時間				
30分未満	32	42.1	65	46.4
の差				
30以上～60未満	6	7.9	23	16.4
(分)				
60以上～120未満	16	21.1	31	22.1
120以上～180未満	12	15.8	9	6.4
180以上	10	13.2	12	8.6
合計	76	100.0	140	100.0
最長時間月—最短時間月				
労働時間				
30分未満	24	31.2	34	24.5
の差				
30以上～60未満	5	6.5	14	10.1
(分)				
60以上～120未満	14	18.2	44	31.7
120以上～180未満	15	19.5	23	16.5
180以上	19	24.7	24	17.3
合計	77	100.0	139	100.0

表 11 症例および対照の休暇等の比較

平均±標準偏差 (日数)	症例	対照
取得年次有給休暇 (今年度初め～診断日・回答日まで)	3.9±6.2	4.9±6.3
年次有給休暇新規分(今年度初め)	13.0±11.6	14.1±11.1
年次有給休暇昨年度繰越分(今年度初め)	10.8±12.2	11.1±11.5
過去1年の最長連続出勤	11.5±15.0	16.4±53.0
過去1年の最長連続休暇	5.6±3.4	5.2±4.2

表 12 症例および対照の睡眠・休憩・座業・通勤時間の比較

平均±標準偏差	症例	対照
睡眠時間1日あたり 過去1か月の平均(時間)	6.4±1.1	6.4±1.2
入眠までに要する時間 過去1か月の平均(分)	23.1±20.1	18.4±17.1
昼食休憩時間(分)	51.3±28.4	53.6±20.4
夜勤仮眠時間(分)	91.9±147.6	55.6±76.4
座業(事務)時間(分)	163.9±191.4	188.8±206.6
座業(事務)時間割合(%)	2.5±1.3	2.4±1.3
通勤時間 出勤時(分)	33.9±39.3	29.5±23.7
通勤時間 退勤時(分)	36.8±41.7	30.1±24.9

表 13 職場における出来事(過去1か月)

参加者総数	症 例		対 照	
	103		159	
	人数	%	人数	%
出来事ありの人数				
配置転換	2	1.9	4	2.5
上司変更	4	3.9	5	3.1
職種変更	4	3.9	4	2.5
仕事のトラブル	13	12.6	14	8.8
過大な仕事	9	8.7	7	4.4
人間関係の問題	16	15.5	16	10.1
その他	42	40.8	91	57.2

表 14 症例および対照の身長・体重・BMI

	症 例						対 照					
	性別		性別		合計		性別		性別		合計	
平均±標準偏差	男性		女性		合計		男性		女性		合計	
身長 (cm)	169.1±5.9		155.9±3.6		168.4±6.5		169.5±5.6		156.1±5.5		168.4±6.7	
体重 (kg)	72.5±13.4		60.7±12.5		71.8±13.6		69.4±11.3		56.0±9.2		68.2±11.7	
BMI (kg/m ²)	25.3±3.9		25.0±5.1		25.3±3.9		24.1±3.5		22.9±3.2		24.0±3.5	
BMIの分布	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
18.5未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	2.8	1	7.7	5	3.2
18.5以上25未満	55	57.3	3	50.0	58	56.9	92	65.2	10	76.9	102	66.2
25以上30未満	32	33.3	2	33.3	34	33.3	37	26.2	2	15.4	39	25.3
30以上	9	9.4	1	16.7	10	9.8	8	5.7	0	0.0	8	5.2
合計	96	100.0	6	100.0	102	100.0	141	100.0	13	100.0	154	100.0

表 15 症例および対照の既往歴

参加者総数	症 例		対 照	
	103		159	
	人数	%	人数	%
既往歴ありの人数				
心筋梗塞	24	23.3	5	3.1
狭心症	8	7.8	2	1.3
脳卒中	6	5.8	4	2.5
高総コレステロール	32	31.1	20	12.6
高LDLコレステロール	26	25.2	19	11.9
糖尿病・耐糖能異常	27	26.2	18	11.3
高血圧	51	49.5	66	41.5
睡眠時無呼吸症候群	8	7.8	9	5.7
気管支喘息	4	3.9	12	7.5
交通事故	50	48.5	73	45.9

図1 対照選定の流れ

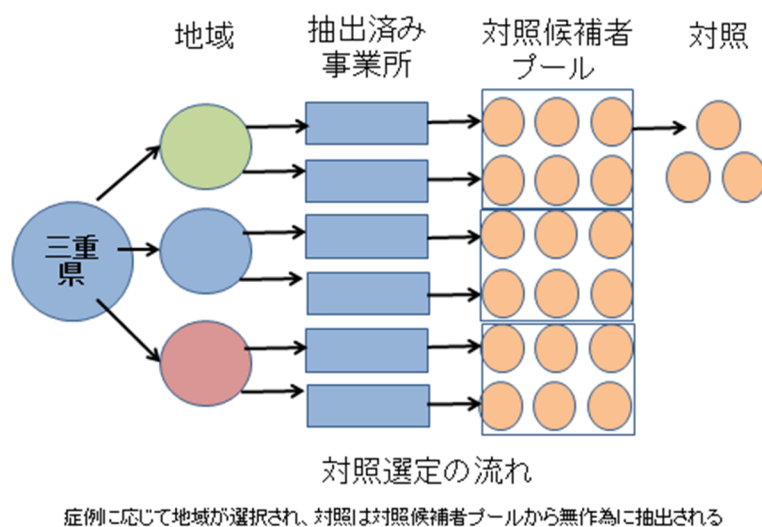


図2 対照者調査の流れ

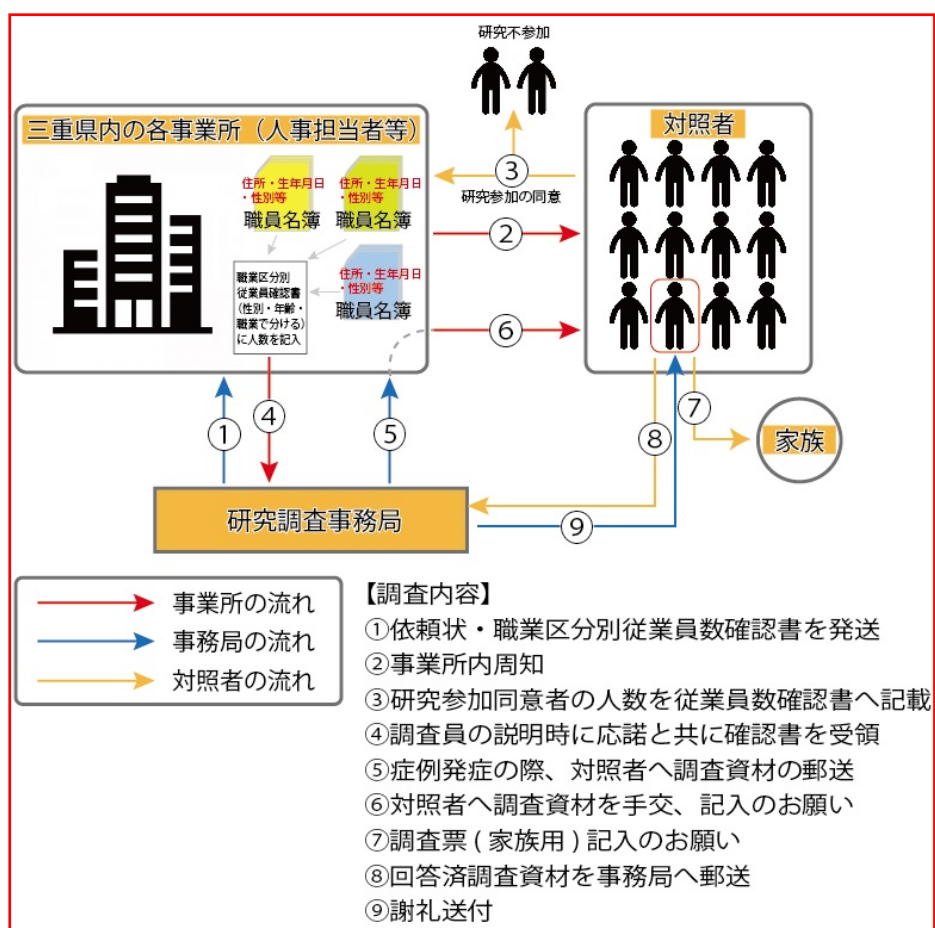


図 3-1 急性冠症候群 症例登録件数

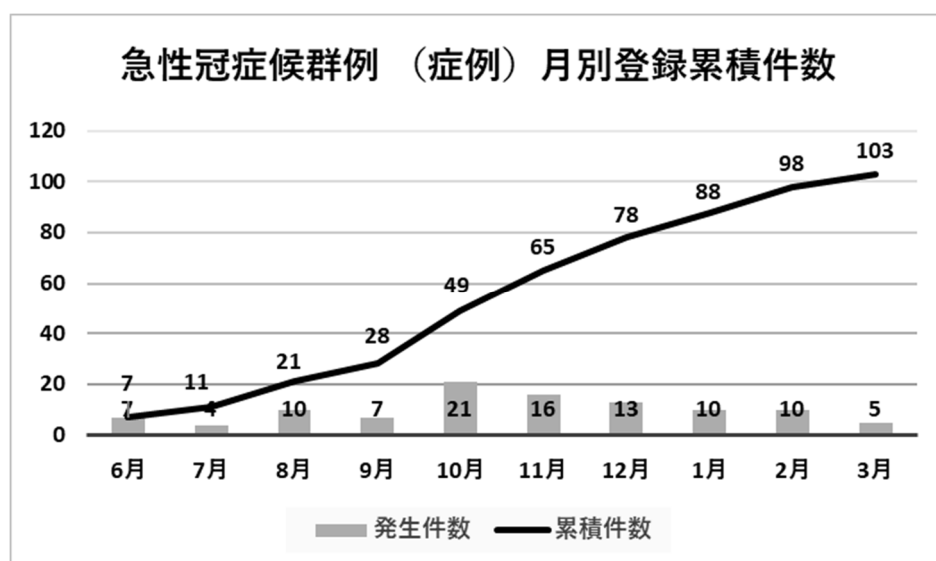
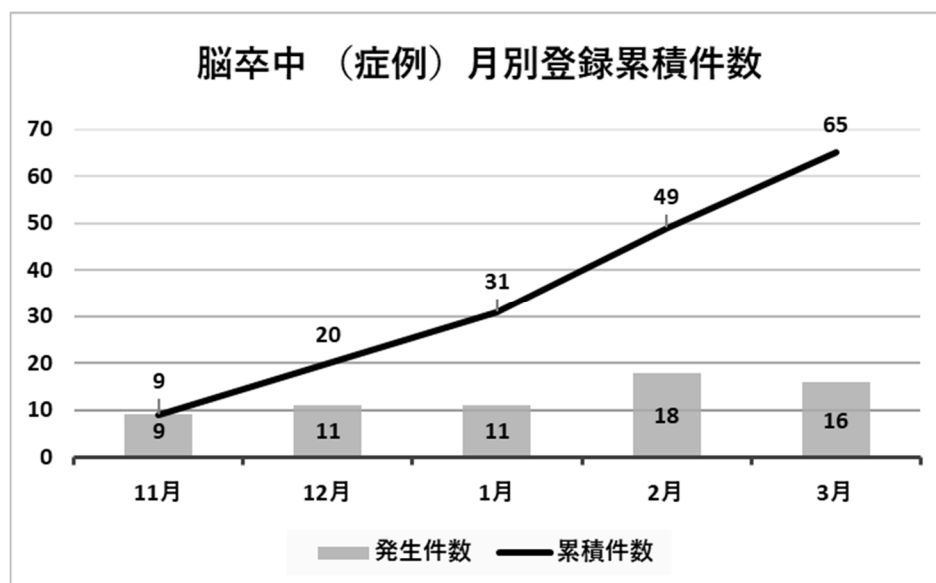


図 3-2 脳卒中 症例登録件数



【資料 1-1】 症例報告書 急性冠症候群

患者 I D	1001-001	患者名	
--------	----------	-----	--

キリトリ

キリトリ

症例報告書

1001-001

確認年月日 年 月 日

記入者医師名		病院名	
--------	--	-----	--

患者情報

患者 I D	1001-001	CCU ネットワーク 登録番号記載欄		年齢	歳	性別	男 ・ 女
--------	----------	-----------------------	--	----	---	----	-------

診断名（該当項目に○を付けてください）

急性心筋梗塞	・	不安定狭心症
--------	---	--------

急性心筋梗塞所見（該当項目に○を付けてください）

	チェック	所見
必須 (いずれか)		・ CK-MB の正常上限の 2 倍以上の上昇
		Or CPK の正常上限の 2 倍以上の上昇
		Or 他心筋逸脱酵素（ ）の上昇
選択 いずれか		・ 心筋虚血の症状
		・ 心電図における異常 Q 波の出現
		・ 心電図における ST 部分の上昇もしくは下降
		・ 新規の ST-T 変化や新規の左脚ブロックの出現
		・ 画像上での生存心筋の逸脱の確認もしくは新規の壁運動異常の出現
		・ 血管造影もしくは剖検による冠動脈内の血栓像の確認

(WHO Monica Criteria あるいは Universal Definition)

不安定狭心症所見（該当項目に○を付けてください）

	チェック	所見
重症度 (いずれか)		・ Class I : 新規の重症または増悪型狭心症 ・ 最近 2 か月以内に発症した狭心症 ・ 一日に 3 回以上発作が頻発するか、軽労作にても発作が起きる増悪型労作狭心症、安静狭心症は認めない
		・ Class II : 亜急性安静狭心症 ・ 最近最近 1 カ月以内に 1 回以上の安静狭心症があるが、48 時間以内に発作を認めない。
		・ Class III : 急性安静狭心症 ・ 48 時間以内に 1 回以上の安静時発作を認める。
臨床症状 (いずれか)		・ Class A: 二次性不安定狭心症（貧血、発熱、低血圧、頻脈などの心外因子により出現）
		・ Class B: 一次性不安定狭心症（Class A に示すような心外因子のないもの）
		・ Class C: 梗塞後不安定狭心症（心筋梗塞発症後 2 週間以内の不安定狭心症）
治療状況 (いずれか)		1) 未治療もしくは最小限の狭心症治療中
		2) 一般的な安定狭心症の治療中（通常量の β 遮断薬、長時間持続硝酸薬等）
		3) ニトログリセリン静注を含む最大限の抗狭心症薬による治療中

(Braunwald の分類)

【資料 1-2】 症例報告書 脳卒中

患者 ID	B21001-001	患者名	
-------	------------	-----	--

-----キリトリ-----

症例報告書

B21001-001

確認年月日 年 月 日

記入者医師名		病院名	
--------	--	-----	--

患者情報

患者 ID	B21001-001	年齢	歳	性別	男 ・ 女
-------	------------	----	---	----	-------

発症日時 年 月 日 AM・PM 時ごろ

診断名（該当項目に○を付け、必要な場合は具体的に記述してください）

I 脳梗塞（画像異常を伴わない一過性脳虚血発作は含めない。外傷性を除く）

1. アテローム血栓性脳梗塞
 - 1) 主幹脳動脈のアテローム硬化性狭窄・閉塞を伴う
 - 2) 頸動脈病変からの artery to artery embolism
2. ラクナ梗塞
3. Branch atheromatous disease (BAD)
4. 心原性脳塞栓
5. その他：具体的に記述（ ）
6. 原因不明

II 脳出血（外傷性を除く）

1. 高血圧性脳出血
2. 器質的病変による脳出血
 - 1) 血管奇形
 - 2) 腫瘍
 - 3) アミロイド血管症
 - 4) その他：具体的に記述（ ）
3. 出血性素因による脳出血
 - 1) 薬剤性
 - 2) その他：具体的に記述（ ）
4. その他：具体的に記述（ ）
5. 原因不明

III くも膜下出血（外傷性を除く）

1. 脳動脈瘤性
2. その他：具体的に記述（ ）

病型	1. 脳梗塞	2. 脳出血	3. くも膜下出血
	1. 右側 2. 左側 3. 両側 4. CT では病巣不明	1. 右側 2. 左側 3. 両側	1. 動脈瘤 2. AVM 3. その他
	1. 広範 2. 限局 3. 多発	1. 大 2. 中 3. 小	破裂動脈瘤は？
	1. ACA 2. MCA 3. PCA 4. IC 5. a. 被殻 b. 視床 6. a. 放線冠 b. 分水嶺 7. その他（ ） 8. 小脳 9. 橋	1. 被殻 2. 視床 3. 混合 4. 皮質下 5. 小脳 6. 橋 7. 尾状核頭部 8. その他（ ） 9. 脳室	1. IC 2. MCA 3. PCA 4. ACA 5. Acom 6. BA 7. VA

病型	1. 脳梗塞	2. 脳出血	3. くも膜下出血
手術	1. 手術なし	1. 手術なし	1. 手術なし
	2. 手術あり [急性期] a. tPA b. 血栓除去（血管内治療） c. 減圧術 [慢性期] a. バイパス術 b. 頸動脈内膜剥離術 c. 血管内手術 （頸動脈ステント留置術 ・頭蓋内ステント留置術）	2. 手術あり a. 血腫除去 （顕微鏡・内視鏡・ ・定位脳手術） b. 減圧術 c. 髄液ドレナージ d. 水頭症シャント	2. 手術あり a. 開頭手術 b. 血管内手術 c. 髄液ドレナージ d. 水頭症シャント

画像所見（梗塞・出血等の部位・大きさなどについて記載してください）

WHO Monica Criteria（症候中心に所見について該当項目に○を付けてください）

I Definite focal signs 巣症状

1. unilateral or bilateral motor impairment (including dyscoordination) 運動障害（協調運動障害）
2. unilateral or bilateral sensory impairment 感覚障害
3. aphasia/dysphasia (non-fluent speech) 失語症/構音障害（非流暢）
4. hemianopia (half-sided impairment of visual fields) 半盲
5. diplopia 複視
6. forced gaze (conjugate deviation) 強制凝視/共同偏視
7. dysphagia of acute onset 嚥下障害
8. apraxia of acute onset 失行
9. ataxia of acute onset 運動失調
10. perception deficit of acute onset. 失認

II Not acceptable as sole evidence of focal dysfunction

1. dizziness, vertigo 浮動性めまい・回転性めまい
2. localized headache 局所頭痛
3. blurred vision of both eyes 両眼のかすみ
4. dysarthria (slurred speech) 構語障害（不明瞭）
5. impaired cognitive function (including confusion) 認知障害（錯乱）
6. impaired consciousness 意識障害
7. seizures 発作

その他の現病歴（該当項目に○を付け、必要な場合は具体的に記述してください）

高血圧：1. あり a. 治療中（服薬名_____） b. 放置 2. なし 3. 不明
 糖尿病：1. あり a. 治療中（服薬名_____） b. 放置 2. なし 3. 不明
 心疾患：1. あり（病名：_____（服薬名_____） 2. なし 3. 不明
 脂質異常症：1. あり（病型：_____（服薬名_____） 2. なし 3. 不明
 その他の疾患（_____）

【資料 1-3】 症例報告書 交通外傷

患者 ID	C31001-001	患者名	
-------	------------	-----	--

症例報告書

C31001-001

確認年月日 年 月 日

記入者医師名		病院名	
--------	--	-----	--

患者情報

患者 ID	C31001-001		生年月日	年 月 日	
身長	cm	体重	kg	腹囲	cm

診断名

※該当項目に○を付け、必要な場合は具体的に記述してください。

- I. 開放創 1. 無 2. 有 (鈍的外傷 ・ 鋭的外傷)
- II. 骨折 1. 無 2. 有
- III. 損傷の深達度 1. 皮膚 2. 皮下組織 3. 筋膜 4. 腱 5. 神経 6. 筋肉 7. 骨
- IV. 受傷部位 1. 上肢 (a. 肩甲帯 (鎖骨含む) b. 肩関節 c. 上腕 d. 肘関節 e. 前腕 f. 手関節 g. 手 h. 手指)
2. 下肢 (a. 股関節 b. 大腿 c. 膝関節 d. 下腿 e. 足関節 f. 足 g. 足趾)
3. 頭部・体幹 (a. 頭部 b. 胸部 c. 腹部 d. 骨盤 e. 頸椎 f. 胸椎 g. 腰椎)
- V. 単純 X 線所見 1. 骨折 (a. 無 b. 有 ① 関節内 ・ 関節外 ② 粉碎<第3骨片> (有 ・ 無))
2. AO分類 ()
- VI. 既往歴 1. 骨折既往 (a. 無 b. 有)
2. 抗凝固治療 (a. 無 b. 有)
- VII. 薬剤の服用歴 1. 鎮痛剤 (a. 無 b. 有 [NSAIDs ・ アセトアミノフェン (カロナールなど) ・ 抗痙攣薬 (フレガバリン・ガバペンチンなど)]
2. 抗うつ剤 (a. 無 b. 有 [三環系抗うつ薬・SSRI・SNRI])
3. 睡眠剤 (a. 無 b. 有 [])
- VIII. 治療 1. 経過観察 (鎮痛剤・湿布処方など含む)
2. 非観血的治療 (シネ・ギプス・装具・骨折/脱臼徒手整復)
3. 観血的治療 (経皮ヒソニング・それ以外_____)

IX. 下記の診察所見について記入してください。

1. 変形性関節症の圧痛 (a. 無 b. 有 ①膝関節：内側 ・ 外側 ・ 膝蓋大腿関節 ②手指： DIP (示指 ・ 中指 ・ 環指 ・ 小指) PIP (母指 ・ 示指 ・ 中指 ・ 環指 ・ 小指))
2. 握力 1 回目 (a. 右①： kg b. 左①： kg)
- 2 回目 (a. 右②： kg b. 左②： kg)

労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

「ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
－健康に最適な労働時間は存在するのか？－」：急性冠症候群について

分担研究者：伊藤 正明 三重大学大学院循環器・腎臓内科学 教授
研究協力者：高崎 亮宏 三重大学医学部附属病院 CCU ネットワーク支援センター

研究要旨

本研究では、「健康に最適な労働時間は存在するのか？」という視点から、心筋梗塞を中心とした急性冠症候群の発症と、労働時間等との関連を明らかにすることを目的とした。

研究方法として、三重県のほぼ全ての二次救急病院に入院する急性冠症候群患者と、地域および職域ベースでの人口に基づく健常者とを対象に、性・年齢・職業をマッチングした症例対照研究を行った。自記式質問票により、作業関連要因（労働時間、勤務時間帯、作業内容とその密度等）と確立された交絡要因に関する情報（生活習慣や服薬の情報を含む）および職業分類や勤務先の産業分類（総務省中分類レベル）を収集し、症例対照を比較した。

実際の症例登録は、2018年6月に第一例目が観察された後、2019年3月末日までに、三重ACSレジストリーには、本研究の参加条件に一致した364例の登録があり、本研究の症例報告書のデータ入力・クリーニングが完了したのは80例である。本研究に登録され、かつ三重ACSレジストリーに既に症例登録されているのは、67例であった。本研究での参加条件（三重県在住25～75歳男女）を満たす症例のうち、本研究に登録された群67例と登録のない（ACSレジストリーのみに登録）群297例では、背景に若干の違いが認められ、本研究登録者で平均年齢が若く、男性の比率が高かった。また、本研究登録者では、院内死亡が見られなかった。

年齢、性別で両群に有意差を認めたのは、本研究登録における、有職者という条件が影響していると考えられた。症例数が増えた際には、患者背景の一致を検討する必要がある。また、院内死亡につながる重症群は、本研究での登録解析が難しいことも明らかとなった。

A.研究目的

近年わが国では、雇用形態の多様化やワークシェアリング制度の導入などにより、産業構造の変化がみられ、また労働時間の

短縮化が図られている。しかしながら、先行研究の結果および労働者の健康管理の観点から改めて「健康に最適な労働時間は存在するのか？」という視点を持ち、行政お

よび産業界に対し有用な科学的エビデンスを提示する必要がある。本研究の目的は、ストレス関連疾患（心筋梗塞、脳卒中、喘息発作、外傷等）を罹患した労働者について、労働時間等、勤務状況の調査を行い、それら疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いに関する研究を行うことである。本研究では、そのうち心筋梗塞を中心とした、急性冠症候群の発症と労働時間等との関連を明らかにすることを目的とする。

B.研究方法

本研究では、三重県のほぼ全ての二次救急病院に入院する急性冠症候群患者と、地域および職域ベースでの人口に基づく健康者を対象に、症例対照研究（population-based case-control study）を行い、主に次の2点を評価する。

- 1) 労働時間等、勤務状況の分析による各疾患の発生について相対リスクを推定の後、寄与リスク割合を求める。
- 2) 寄与リスク割合に応じた予防効果、経済効果を計量経済モデルにより評価する。

急性冠症候群症例については、2016年度パイロット調査に続き、分担研究者が主催する三重県CCUネットワークによって、三重県のほぼ全ての二次救急病院(15病院)（表1）と連携を図り、急性冠症候群を発症した有職者を選定した。症例に対しては、研究への参加を依頼し、研究参加の同意を得た時点で、研究協力病院における主治医報告書（資料1）およびCCUネットワーク収載内容より、詳細な疾病関連情報を得ることとした。対照者は、性別もしくは性別・年齢・職種をマッチングさせ、それぞれ1:

3で、「平成29年度経済センサス基礎調査」結果から無作為抽出された250社の協力企業従業員から抽出することとした。協力企業に、従業員への研究の広報および対照者のリクルートを依頼した。参加の同意を得た対象者（症例・対照）本人とその家族に対し、自記式質問票による調査実施を行い、作業関連要因（労働時間、勤務時間帯、作業内容とその密度等）と確立された交絡要因に関する情報（生活習慣や服薬の情報を含む）および職業分類や勤務先の産業分類（総務省中分類レベル）を収集の上、有職者において症例対照を比較した。

自記式質問票における質問項目は主に次の8項目からなる。

I. 職業（国勢調査大分類からなる）

II. 労働時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均労働時間

- ・発症前々月1か月間の1日あたり平均労働時間

- ・過去1年の労働時間で最短の月での、1か月間の1日あたり平均労働時間

- ・過去1年の労働時間で最長の月での、1か月間の1日あたり平均労働時間

III. 休憩時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均休憩時間

IV. 座業時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均座業時間

V. 睡眠時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均睡眠時間

VI. 通勤時間数

- ・発症前月1か月間の1日あたり平均通勤

時間

VII. 疲労度 (バーンアウトスコア)

VIII. ほか交絡因子

・高血圧、降圧剤の使用状況、喫煙歴、高コレステロール血症／薬物療法、糖尿病既往

・狭心症既往および発症年月

・狭心症兆候の有無(ロンドン大学質問票)

・身長、体重

症例の組入れ基準は次の通りである。

・新規急性冠症候群は三重県 CCU ネットワークの ACS レジストリーの登録対象患者(急性心筋梗塞、不安定狭心症の患者および登録後に亡くなった者も含む)

・三重県内在住の男女 25~75 歳

・有業者

また、除外基準は次の通りとした。

・無業者(非労働力人口のうち家事も通学もしていない者)

・疾病その他により自身およびその家族による自記式質問票への回答に困難な者

・経皮的冠動脈形成術や冠動脈大動脈バイパス移植術などの周術期に合併症として医原性に急性心筋梗塞を発症した患者

パイロットスタディを踏まえて、研究デザイン、調査票などを改訂し、倫理委員会の変更承認を受け、2018 年 3 月より、本調査を開始した。最終的に、症例 200 例、対照 600 例の登録を目標とした。

C.結果

実際の症例登録は、2018 年 6 月に第一例目が観察され、2019 年 3 月末日までに、三重 ACS レジストリーに本研究の参加条件(三重県内在住の男女 25~75 歳)に一致した 364 例の登録があり、症例報告書のデー

タ入力・クリーニングが完了したのは、80 例である。

本研究に登録され、三重 ACS レジストリーに既に症例登録されている 67 例を解析対象とした(13 例は 2019 年 5 月時点で三重 ACS レジストリーに登録未)。

本研究に登録された 67 例と登録のない 297 例での患者背景を示す。

登録された患者は、年齢 60.2 ± 9.9 歳(vs 63.5 ± 9.2 歳, $p=0.01$)と若く、男性が 97.0%(vs 78.8%, $p<0.001$)と多く含まれていた。BMI に差は認めなかった(24.9 vs 24.4 , $p=0.348$)。

ACS の分類に関しては、ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞、不安定狭心症が、それぞれ 68.8%(vs 64.4%, $p=0.557$)、22.4%(vs 17.5%, $p=0.383$)、7.6%(vs 13.3%, $p=0.288$)であり、両群に差は認めなかった。

責任病変に関して、右冠動脈では 37.3%(vs 24.2%, $p=0.033$)と登録群で多かったが、左主幹部 1.5%(vs 2.7%, $p=1$)、左前下行枝 38.8%(vs 34.3%, $p=0.483$)、左回旋枝 10.4%(vs 9.1%, $p=0.816$)では差は認めなかった。

採血所見では入院時ヘモグロビン値 15.2g/dl (vs 14.3g/dl , $p=0.001$)と登録のない群で貧血を認めた。BNP 値は登録群で低い傾向にあった(86.7pg/ml vs 203.1pg/ml , $p=0.064$)が、Killip 分類でそれぞれでの統計学的有意差は認めなかった。peak CPK も同等であった(2081.3 U/L vs 2685.2 U/L , $p=0.214$)。

心エコー検査での、心収縮能も同等であった(59.0% vs 57.7% , $p=0.453$)。

しかし、院内死亡率に関しては、登録のない群で有意に高い結果であった(0% vs

7.0%, $p=0.028$)。

D. 考察

本研究での条件を満たす登録された患者群と登録のない患者群では、背景に若干の違いが認められた。有職者の条件から年齢が若い方、男性の比率が多かった。

今後の検討においては、患者背景を一致させる必要性があることは考慮される。

また、予想された結果ではあるが、登録された群では院内死亡率が 0%であったのに対して、登録のない群では有意に死亡率が高かった。これに関しては、院内死亡となる患者での本研究での登録が難しいことが考えられる。

E. 結論

年齢、性別で両群に統計学的な有意差を認めており、症例数が増えた際には、患者背景の一致を検討する必要がある。また院内死亡につながる重症群が本研究には含まれないことも考慮し、研究結果を考える必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Masuda J, Kishi M, Kumagai N, Yamazaki T, Sakata K, Higuma T, Ogimoto A, Dohi K, Tanigawa T, Hanada H, Nakamura M, Sokejima S, Takayama M, Higaki J, Yamagishi M, Okumura K, Ito M. Rural-Urban Disparity in Emergency Care for Acute Myocardial Infarction in Japan. *Circ J* Vol. 82 (2018), No. 6 pp. 1666-1674.

2. 学会発表

- ① Kurita T, Masuda J, Hoshino K, Ito M, et al. Difference of Clinical and Prognostic

Characteristics of Acute Myocardial Infarction in Patients with Hemodialysis and without Hemodialysis. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Asia Pacific, 23nd Cardiovascular Summit (TCTAP)*. 2018. 4.28-5.1 Seoul, Korea.

- ② Ito H, Masuda J, Takasaki T, Ito M, et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery and left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. *European Society of Cardiology Congress 2018 (ESC)*. 2018, 8.25-28. München, Germany.
- ③ 高崎 亮宏、栗田 泰郎、増田 純、伊藤 正明、他. 透析の有無における急性心筋梗塞患者の予後の比較検討. 第 27 回日本心血管インターベンション治療学会. 2018 年 08 月 02-04 日. 神戸.
- ④ 福岡 秀介、栗田 泰郎、佐藤 雄一、伊藤 正明 (三重 CCU ネットワーク)、他. 急性心筋梗塞における肥満パラドックスと年齢の関係(三重 ACS レジストリーからの報告). 第 27 回日本心血管インターベンション治療学会. 2018 年 08 月 02-04 日. 神戸.
- ⑤ 伊藤 弘将、笠井 篤信、増田 純、伊藤 正明 (三重 CCU ネットワーク)、他. 心不全を伴う急性冠症候群における予後規定因子の解析. 第 27 回日本心血管インターベンション治療学会. 2018 年 08 月 02-04 日. 神戸.
- ⑥ 増田 純、坂田 憲治、山岸 正和、伊藤 正明、他. 僻地における循環器医療連携システムの活用 — 地方県における急性心筋梗塞診療の現況と課題. 第 66

回日本心臓病学会学術集会. 2018 年 09 月 07-09 日. 大阪.

- ⑦ 高崎 亮宏、栗田 泰郎、土肥 薫、伊藤 正明、他. 透析患者における急性冠症候群発症後の急性期、慢性期の予後の検討 - 三重 ACS レジストリーより -. 第 40 回日本心血管インターベンション治療学会東海北陸地方会. 2018 年 10 月 12-13 日. 静岡.

- ⑧ 石倉 健、高崎 亮宏、木田 朱美、今井 寛、伊藤 正明、他. 病院前十二誘導心電図伝送システムの変更前後で比較検. 日本循環器学会第 152 回東海・第 137 回北陸合同地方会. 2018 年. 愛知.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 三重県 CCU ネットワーク（三重 ACS レジストリー）協力依頼施設

番号	施設名
1	桑名東医療センター
2	県立総合医療センター
3	鈴鹿中央総合病院
4	鈴鹿回生病院
5	羽津医療センター
6	三重大学医学部附属病院
7	永井病院
8	三重中央医療センター
9	名張市立病院
10	岡波総合病院
11	松阪中央総合病院
12	済生会松阪総合病院
13	伊勢赤十字病院
14	三重ハートセンター
15	尾鷲総合病院

【資料 1】 急性冠症候群の症例報告書

患者 I D	1001-001	患者名	
--------	----------	-----	--

-----キリトリ-----

症例報告書

1001-001

確認年月日 年 月 日

記入者医師名		病院名	
--------	--	-----	--

患者情報

患者 I D	1001-001	CCU ネットワーク 登録番号記載欄		年齢	歳	性別	男 ・ 女
--------	----------	-----------------------	--	----	---	----	-------

診断名（該当項目に○を付けてください）

急性心筋梗塞	・	不安定狭心症
--------	---	--------

急性心筋梗塞所見（該当項目に○を付けてください）

	チェック	所見
必須 (いずれか)		・ CK-MB の正常上限の 2 倍以上の上昇
		Or CPK の正常上限の 2 倍以上の上昇
		Or 他心筋逸脱酵素（ ）の上昇
選択 いずれか		・ 心筋虚血の症状
		・ 心電図における異常 Q 波の出現
		・ 心電図における ST 部分の上昇もしくは下降
		・ 新規の ST-T 変化や新規の左脚ブロックの出現
		・ 画像上での生存心筋の逸脱の確認もしくは新規の壁運動異常の出現
		・ 血管造影もしくは剖検による冠動脈内の血栓像の確認

(WHO Monica Criteria あるいは Universal Definition)

不安定狭心症所見（該当項目に○を付けてください）

	チェック	所見
重症度 (いずれか)		・ Class I : 新規の重症または増悪型狭心症 ・ 最近 2 か月以内に発症した狭心症 ・ 一日に 3 回以上発作が頻発するか、軽労作にても発作が起きる増悪型労作狭心症、安静狭心症は認めない
		・ Class II : 亜急性安静狭心症 ・ 最近最近 1 か月以内に 1 回以上の安静狭心症があるが、48 時間以内に発作を認めない。
		・ Class III : 急性安静狭心症 ・ 48 時間以内に 1 回以上の安静時発作を認める。
臨床症状 (いずれか)		・ Class A : 二次性不安定狭心症（貧血、発熱、低血圧、頻脈などの心外因子により出現）
		・ Class B : 一次性不安定狭心症（Class A に示すような心外因子のないもの）
		・ Class C : 梗塞後不安定狭心症（心筋梗塞発症後 2 週間以内の不安定狭心症）
治療状況 (いずれか)		1) 未治療もしくは最小限の狭心症治療中
		2) 一般的な安定狭心症の治療中（通常量の β 遮断薬、長時間持続硝酸薬等）
		3) ニトログリセリン静注を含む最大限の抗狭心症薬による治療中

(Braunwald の分類)

労災疾病臨床研究事業費補助金

分担研究報告書

「ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか?—」：脳卒中について

分担研究者：鈴木秀謙 三重大学大学院脳神経外科学 教授

研究要旨

近年わが国では、雇用形態の多様化やワークシェアリング制度の導入などにより、産業構造の変化がみられ、また労働時間の短縮化が図られている。しかしながら、先行研究の結果および労働者の健康管理の観点から改めて「健康に最適な労働時間は存在するのか?」という視点を持ち、行政および産業界に対し有用な科学的エビデンスを提示する必要がある。本研究の目的はストレス関連疾患の内、脳卒中に罹患した労働者について、労働時間等、勤務状況の調査を行い、それら疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いに関する研究を行うことである。

本研究では、三重県のほぼ全ての二次救急病院および事業所に協力を依頼し、地域および職域ベースでの population-based な症例対照研究を行い、主に次の2点を評価する。

1) 労働時間等、勤務状況の分析によるストレス関連疾患の発生について相対リスクを推定の後、寄与リスク割合を求める。

2) 寄与リスク割合に応じた予防効果、経済効果を計量経済モデルにより評価する。

本研究の実施により、ストレス関連疾患の発生に対する多くの作業関連要因の相対リスク・寄与リスク割合の有無とその大きさが疫学的に明らかになれば、労災認定の科学的妥当性と認定の迅速性の向上に資するような、労災補償行政上の施策につながる可能性がある。

本稿ではこれまでに得られた労働者に発生した脳卒中データの解析結果を示す。これらのデータは脳卒中の発生に対する作業関連要因の相対リスク・寄与リスク割合の有無と大きさを疫学的に明らかにするためのケース・コントロール研究の基礎となる重要なデータになり得ると考える。

A.研究目的

研究代表者は、旧労働省による作業関連疾患総合対策研究「作業態様と心疾患に関する研究班」にて長時間労働と急性心筋梗塞の発生リスクの関係を症例対照研究で明らかにしてきた。同様に近年のメタ分析の結果、急性冠症候群や脳卒中の発症と長時間労働との間に弱い関連が認められ、今後これら疾患の管理体制に注意を払う必要性が示唆されている。

一方、週あたりの平均労働時間とこれら疾患の用量反応関係を検討した結果、短い労働時間群(<35h)においてもこれら疾患の発症リスクが増加する傾向、いわゆる U 字型の関連傾向がみられ、この結果は我々の先行研究と一致した。ただし、参照群以下の労働時間を一群(<35h)に分類することにより、この労働時間に分類された労働者の疾患発生リスクを過少評価している可能性が考えられる。

いくつかの生理学的実験および動物実験から、短時間労働後に急性冠症候群の発症リスクを増大させる可能性が示唆されている。しかしながら、労働時間が短い状況に対し急性冠症候群の発症リスクを詳細に検証している疫学研究は、十分でない。

また、脳卒中の発生に関し、労働時間との関連は明らかでない。

先行研究および労働者の健康管理の観点から、改めて「健康に最適な労働時間は存在するのか？」という視点を持ち、行政および産業界に対し有用な科学的エビデンスを提示する必要がある。

本研究の目的は、ストレス関連疾患（急性冠症候群、脳卒中、喘息、外傷等）のう

ち、脳卒中に焦点をあて、罹患している労働者について勤務状況の調査を行い、それら疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いに関する研究を行うことである。

B.研究方法

【セッティング・研究デザイン】

三重県の二次救急病院（表 1）から脳卒中による症例を、県内事業所から対照を収集の上、後ろ向きに勤務状況等の調査を行う population-based case control study (症例対照研究) を行う。

【表 1】 協力依頼施設一覧
(脳卒中症例収集協力施設)

番号	
1	桑名西医療センター
2	県立総合医療センター
3	鈴鹿中央総合病院
4	鈴鹿回生病院
5	三重大学医学部附属病院
6	三重中央医療センター
7	松阪中央総合病院
8	済生会松阪総合病院
9	伊勢赤十字病院

【評価項目】

本研究では次の 2 点を評価項目とする。

- 1) 労働時間等、勤務状況の分析による脳卒中の発生について相対リスクを推定した後、寄与リスク割合を求める。
- 2) 寄与リスク割合に応じた予防効果、経済効果を計量経済モデルにより評価する。

【対象者の適格基準】

(症例組み入れ基準)

- ・新規脳卒中症例
- ・三重県内の男女 25～75 歳
- ・有業者および失業者
(対照組み入れ基準)
- ・脳卒中既往のない者
- ・三重県内の男女 25～75 歳
- ・有業者
(除外基準)
- ・無業者（非労働力人口のうち家事も通学もしていない者）
- ・疾病その他により自身およびその家族による自記式質問票への回答に困難な者
- ・医原性に脳卒中を被った患者
- ・外傷性脳卒中

【症例選定方法および質問調査方法】

- ① 三重県の二次救急病院 9 病院（表1）において、該当患者の発生が確認された場合、当該病院担当医は、患者の病態をみて調査可能と判断した時点で調査の概略を説明し、研究への協力を依頼する。
- ② 協力への承諾を得たのち、担当医が患者の病態と患者本人および家族の連絡先を研究調査事務局の調査員（以下、調査員）へ連絡する。
- ③ 調査員は、患者本人もしくは家族と連絡を取り、調査日程を調整する。そして、調査員は、症例入院先の病院内にて、研究の詳細説明を行い、同意書の取得を行う。同意書の取得後、本人（本人が回答できる場合は本人が記入する）及び家族（本人の回答可否にかかわらず、家族にも調査依頼する）に質問票への聴取をする。回収時に返送用

封筒に謝礼用封筒が同封されているか確認する。

- ④ 当該患者が亡くなられた場合を含み、回答が困難な状態の場合、その症例の勤務状況を把握している家族（代諾者）に対し、同様の方法により調査を行う。
（本人調査用の同意書欄に代諾者としてサインしてもらう。）
- ⑤ 質問票聴取が完了したら、調査員は「患者の性別・年齢・職業等」を、研究調査事務局へ連絡する
- ⑥ 研究に参加をされた症例（およびその家族）、研究協力担当医に対し、謝礼を提供する。
- ⑦ 調査資料回収後、未記入等の不備が認められた場合、研究調査事務局が当該患者や家族に確認の上、訂正を行う。

【対照選定方法および質問調査方法】

- ① 2次医療圏と急性期医療病院の密度分布に基づき、3地域（北勢医療圏、中勢伊賀医療圏、および南勢志摩医療圏と東紀州医療圏）をキャッチメントエリアとして用いる。
- ② 三重労働局、および県ないし市町に依頼の上、県内の事業所リスト一覧を入手する。
- ③ 事業所リストを用い、各地域から事業所規模に応じ事業所を層別無作為抽出し、症例の発生に応じて、対照候補者プールから無作為に対照を抽出する、2段階多段抽出法により無作為抽出を行い、対照者を選定する。
- ④ 抽出された事業所に研究協力への依頼状を発送後、調査員が各事業所を訪問。改めて調査協力を依頼し、応諾が得られた場合は、職業区分別従業員数確認

書に従業員数を記入してもらうように依頼する。また本研究への応諾を得た事業所には応諾謝礼品を送付する。

- ⑤ 研究調査事務局は、各事業所およびその従業員に対し研究の実施と協力について文書あるいは口頭にて事前に説明を行い、本研究への不参加を希望する者には、拒否することができる機会を提供する。
- ⑥ 職業区分別従業員数確認書には事業所周知を行った際に調査協力拒否を申し出た従業員がいた場合は、その者を除いた数で記載するよう依頼する。
- ⑦ 症例発生時に「職業区分別従業員数確認書」に基づく対照候補者のプールを無作為に選定し性別等のマッチングに基づき最大6例を抽出できるよう、研究調査事務局より当該事業所（人事担当等）宛に、調査資材を郵送する。
- ⑧ 該当事業所は、マッチングにより指定された対照プールより対照候補者を無作為に抽出する。対照候補者に、調査資材（説明用紙）および同意書を含む質問票、粗品（ペン等）を渡し、文書による説明ないし研究調査事務局による説明会を実施の上、対照候補者本人が直接同意書および質問票を記載する。
- ⑨ 当該対照候補者の家族にも同様の内容の質問票に答えてもらうよう対照候補者本人から質問票を渡し、記入してもらう。
- ⑩ 該当対照候補者、家族は同意書・質問票・謝礼返送用封筒を返信用封筒に入れて研究調査事務局宛に郵送する。
- ⑪ 研究に参加された対照（およびその家族）に対し、謝礼を提供する。

- ⑫ 調査資材回収後、未記入等の不備が認められた場合、研究調査事務局が当該対照や家族に確認の上、訂正を行う。

【目標症例数および統計学的解析方法】

目標症例数は、先行研究を参照に 200 例を予定する。対照者の目標総数は、症例数の 3 倍とする。

症例と対照のマッチング因子として、性別・年齢・職業等をマッチングする。

調整項目として、条件付きロジスティック回帰モデルにより、年齢（1 歳間隔）、性別および作業関連要因[職業（国勢調査大分類からなる）・休憩時間数・座業時間数・睡眠時間数・通勤時間数・疲労度・ほか交絡因子]を投入の上、労働時間数に対するストレス関連疾患発症の調整済みオッズ比およびその 95%信頼区間を算出する。統計解析には、SAS・SPSS を用いる。

副次的解析項目として、1.年齢と労働時間の交互作用の検証、2.睡眠時間の層別に労働時間とストレス関連疾患の関連性の有無の検証、3.失業者におけるストレス関連疾患発症の関連性の有無の検証、などを予定している。

【計量経済モデルの構築とその予防効果、経済効果の推定】

上記解析結果（調整済みオッズ比）を用い、ストレス関連疾患の発症リスク比を推定し、労災補償行政の計量経済モデルを構築の上、作業関連要因による各疾患の発生についての集団寄与リスク割合を求め、職域からの当該作業関連要因の除去による社会の経済負担の軽減可能性を評価する予定である。

本稿では三重県の二次救急病院（表 1）から得られた脳卒中症例の解析結果を提示する。

C.研究結果

【症例数】

平成 30 年 11 月より平成 31 年 2 月の間に計 34 例が報告された。内訳は脳梗塞 13 例、脳出血 11 例、くも膜下出血 10 例であった（表 2）。

【表 2】 協力施設別症例数内訳

	脳梗塞	脳出血	くも膜下出血
桑名西医療センター			
県立総合医療センター		1	
鈴鹿中央総合病院	3	4	3
鈴鹿回生病院	2	1	2
三重大学医学部附属病院		1	1
三重中央医療センター	2	1	
松阪中央総合病院			1
済生会松阪総合病院			2
伊勢赤十字病院	6	3	1
計	13 例	11 例	10 例

【発症月】

報告された計 34 例の発症月を示す（表 3）。病型間で大きな違いはみられなかった。

【表 3】 病型別発症月

	脳梗塞	脳出血	くも膜下出血
10 月		1	1
11 月	6	3	2
12 月	6	3	4
1 月		3	2
2 月	1	1	1

【発症時間】

報告された計 34 例の発症時間を示す（表 4）。病型間で大きな違いはみられず、いずれも勤務時間帯に多い傾向を認めた。

【表 4】 病型別発症時間

	脳梗塞	脳出血	くも膜下出血
0 - 8 時	3	2	3
8 - 18 時	8	6	5
18 - 24 時		2	2
不明	2	1	

【発症年齢、性】

報告された計 34 例の発症時年齢及び性別を示す（表 5）。全体では男性 23 例、女性 10 例と男性に多かった。病型別では脳梗塞で極端に男性に多く、脳出血でもかなり男性に多かったが、くも膜下出血では同数であった。発症時平均年齢は男性 55.3 才、女性 56.2 才で、脳梗塞では男性でやや高齢、脳出血では差はみられず、くも膜下出血では女性でより高齢発症であった。アテローム血栓性脳梗塞の 1 例で年齢、性別が無回答であった。

【表 5】 病型別年齢及び性

	脳梗塞		脳出血		くも膜下出血	
	男	女	男	女	男	女
30 才台			1			
40 才台	4		1	1	2	1
50 才台	3	1	3	2	1	
60 才台	2		2	1	2	3
70-75 才	2					1
計 (症例数)	11	1	7	4	5	5
平均年齢 (才)	56.3	51.0	53.6	53.5	55.8	63.0

【各論：病型別特徴】

1. 脳梗塞

脳梗塞 13 例を細分類すると、アテローム血栓性脳梗塞 5 例（頭蓋内動脈狭窄症 3 例、頸動脈狭窄症 2 例）、ラクナ梗塞 2 例、branch atheromatous disease 2 例、心原性脳塞栓 2 例、椎骨動脈解離による脳梗塞 1 例、原因不明 1 例であった（表 6）。このうち、アテローム血栓性脳梗塞（頭蓋内動脈狭窄症）1 例と branch atheromatous disease 1 例の計 2 例に超急性期治療（それぞれ機械的血栓回収療法及びアルテプラーゼ静注療法）が施行された。またアテローム血栓性脳梗塞の 2 例で頸動脈内膜剥離術または頸動脈ステント留置術が施行された。

脳梗塞の発生様式は多発型と限局型がほぼ同数であった（表 6）。症候は脳梗塞の発生部位により多様であったが、運動障害は 13 例中 10 例とほとんどの症例で認めた（表 7）。

生活習慣病との関係では、アテローム血栓性脳梗塞では頭蓋内動脈狭窄症の場合でも頸動脈狭窄症の場合でも全例で 3 大生活習慣病（高血圧症、糖尿病、脂質異常症）のいずれかを認め、ほとんどの症例で治療中であるにも拘らず脳梗塞を発症した（表 8）。その他の病型でも 8 例中 6 例で何らかの生活習慣病の既往を認め、そのうち 3 例で無治療あるいは治療状況が不明であった。心原性脳塞栓の 2 例中 1 例では慢性心不全に対し治療中であったが、残りの 1 例では心疾患の既往を認めなかった。なお、アテローム血栓性脳梗塞の 1 例では不整脈の既往を認めた。

【表 6】 脳梗塞の再分類と梗塞領域

脳梗塞の再分類		脳梗塞の領域	
アテローム血栓性脳梗塞	頭蓋内動脈狭窄症	両側 - 多発	MCA
		両側 - 多発	ACA、MCA
		左側 - 限局	延髄
	頸動脈狭窄症	両側 - 多発	ICA、MCA
		右側 - 多発	MCA、PCA
	ラクナ梗塞	右側 - 限局	大脳基底核
		右側 - 限局	大脳基底核
Branch atheromatous disease		右側 - 限局	大脳基底核
		右側 - 限局	大脳基底核
心原性脳塞栓		左側 - 限局	ACA
		左側 - 限局	小脳
椎骨動脈解離		左側 - 多発	PCA
原因不明		両側 - 多発	PCA、小脳

ACA: 前大脳動脈領域、ICA: 内頸動脈領域、MCA: 中大脳動脈領域、PCA: 後大脳動脈領域

【表 7】 脳梗塞の症候

脳梗塞の再分類		運動障害	その他
アテローム血栓性脳梗塞	頭蓋内動脈狭窄症	有り	
		有り	失語症
		無し	意識障害、運動失調、感覚障害、構語障害、嚥下障害
	頸動脈狭窄症	有り	
		有り	
	ラクナ梗塞	有り	
		有り	
Branch atheromatous disease		有り	失語症
		有り	
心原性脳塞栓		有り	
		有り	運動失調
椎骨動脈解離		無し	意識障害
原因不明		無し	失語症、運動失調、半盲

【表 8】 生活習慣病の既往歴と治療状況

脳梗塞の再分類		高血圧	糖尿病	心疾患	脂質異常
アテローム血栓性脳梗塞	頭蓋内動脈狭窄症	治療中	治療中	不整脈	治療中
		治療中	治療中	無し	治療中
		治療中	治療中	無し	治療中
	頸動脈狭窄症	放置	無し	無し	無し
		治療中	無し	無し	治療状況不明
ラクナ梗塞		無し	無し	無し	無し
		放置	放置	無し	無し
Branch atheromatous disease		無し	無し	無し	無し
		放置	無し	無し	治療状況不明
心原性脳塞栓		無し	無し	治療中	無し
		治療中	無し	無し	無し
椎骨動脈解離		治療状況不明	無し	無し	無し
原因不明		無し	無し	無し	治療中

2. 脳出血

脳出血の 11 例中 10 例が高血圧性脳出血で、残りの 1 例は脳アミロイド血管症が出血原因であった。血腫サイズは大型、中型、小型がほぼ均等で、血腫側は右側（7 例）に多く、血腫部位は高血圧性では被殻 4 例、視床 3 例、大脳皮質下 2 例、小脳 1 例で、脳アミロイド血管症によるものでは大脳皮質下であった（表 9）。高血圧性脳出血の 4 例では血腫除去手術が実施された。脳アミロイド血管症による出血は保存的に治療された（表 9）。

脳出血による症候は運動障害が 9 例と最も多く、意識障害 4 例、感覚障害 4 例、嚥下障害 3 例と続いた（表 10）。

脳アミロイド血管症による出血では、生活習慣病の合併はみられなかった。高血圧性脳出血では、10 例中 3 例でのみ高血圧に対し何らかの治療が実施されていたが、残

りの 7 例では未治療、未診断あるいは治療状況が不明であった。糖尿病は 2 例、脂質異常症、慢性心不全の既往はそれぞれ 1 例でみられた（表 11）。

【表 9】 脳出血の原因・サイズ・部位・治療

原因	サイズ	部位	治療
高血圧	大型	右被殻	血腫除去術
		右皮質下	血腫除去術
		右皮質下	血腫除去術
	中型	右被殻	血腫除去術
		右被殻	保存的治療
		右視床	保存的治療
		左被殻	保存的治療
	小型	右視床	保存的治療
		左視床	保存的治療
		左小脳	保存的治療
脳アミロイド血管症	小型	左皮質下	保存的治療

【表 10】 脳出血の症候

脳出血の病型			運動障害	その他
高血圧	大型	右被殻	有り	感覚障害
		右皮質下	有り	意識障害、感覚障害、構語障害、嚥下障害
		右皮質下	無し	意識障害
	中型	右被殻	有り	意識障害、嚥下障害
		右被殻	有り	
		右視床	有り	意識障害、嚥下障害
		左被殻	有り	失語症
	小型	右視床	有り	感覚障害
		左視床	有り	感覚障害
		左小脳	無し	複視、運動失調
脳アミロイド血管症	小型	左皮質下	有り	

【表 11】 生活習慣病の既往歴と治療状況

脳出血 の病型			高血圧	糖尿病	心疾患	脂質 異常
高 血 圧	大型	右被殻	放置	治療中	無し	無し
		右皮質下	無し	治療状況 不明	無し	無し
		右皮質下	治療中	無し	無し	治療中
	中型	右被殻	無し	無し	無し	無し
		右被殻	治療中	治療中	無し	無し
		右視床	治療中	無し	慢性 心不全	無し
		左被殻	放置	無し	無し	無し
	小型	右視床	放置	無し	無し	無し
		左視床	放置	無し	無し	無し
		左小脳	治療状況 不明	無し	無し	無し
脳アミ ロイド 血管症	小型	左皮質下	無し	無し	無し	無し

3. くも膜下出血

くも膜下出血の原因は8例が脳動脈瘤破裂で、脳動脈瘤部位は前交通動脈3例、内頸動脈3例、中大脳動脈2例であった（表12）。残りの2例は椎骨動脈解離性動脈瘤が原因であった。全例で開頭及び脳動脈瘤クリッピング術または脳動脈瘤コイル塞栓術（血管内手術）を含む手術加療が施行された（表12）。

くも膜下出血の症候は意識障害、錯乱、頭痛が中心でほぼ全例でいずれかの症状を認めた（表13）。運動障害、感覚障害や共同偏視も認めたが、いずれも少数例であった（表13）。

生活習慣病の既往は高血圧症2例、脂質異常症2例を認めたのみで、いずれも何らかの治療が施行されていた。糖尿病や心疾患の既往は認めなかった（表14）。

【表 12】 くも膜下出血の原因及び治療

原因	部位	治療
脳動脈瘤	前交通動脈	開頭術
		血管内手術、髄液ドレナージ
		血管内手術
	内頸動脈	開頭術
		開頭術
		血管内手術
	中大脳動脈	開頭術
		血管内手術
解離性動脈瘤	椎骨動脈	血管内手術、髄液ドレナージ
		血管内手術

【表 13】 くも膜下出血の症候

原因	部位	意識障害	局所頭痛	その他
脳動脈瘤	前交通動脈	無し	無し	
		無し	有り	
		無し	無し	認知障害(錯乱)、運動障害
	内頸動脈	有り	無し	
		有り	有り	
		無し	有り	
	中大脳動脈	有り	無し	運動障害、感覚障害、共同偏視
		無し	有り	
解離性動脈瘤	椎骨動脈	有り	無し	感覚障害
		有り	無し	

【表 14】 生活習慣病の既往歴と治療状況

原因	部位	高血圧	糖尿病	心疾患	脂質異常
脳動脈瘤	前交通動脈	無し	無し	無し	無し
		無し	無し	無し	無し
		無し	無し	無し	無し
	内頸動脈	無し	無し	無し	無し
		治療中	無し	無し	治療中
		無し	無し	無し	無し
	中大脳動脈	無し	無し	無し	無し
		治療中	無し	無し	無し
解離性動脈瘤	椎骨動脈	無し	無し	無し	無し
		無し	無し	無し	無し

D. 考察

今回の結果より、労働者の脳卒中は病型に関係なく、平均 50 歳代で発症し、発症時間は勤務時間内及びその通勤時間帯に最も多いことが明らかになった。交絡因子としての生活習慣病の影響は脳梗塞や脳出血で大きく、くも膜下出血では少なかった。複数の生活習慣病の関与が大きい脳梗塞で発症者に占める男性の割合が特に大きく、次いで脳出血で大きかったが、生活習慣病の関与が少なくくも膜下出血では性差はみられなかった。また、脳梗塞や脳出血発症者には生活習慣病が脳卒中発症前には未診断であったり、指摘されていたにも拘らず未治療のまま放置されている場合が少なからず認められた。以上の結果は脳卒中、特に脳梗塞や脳出血の発症に労働時間や労働によるストレスが関与している可能性を示唆している。これらのデータはケース・コントロール研究の基礎データとして極めて重要と考えられ、更に症例数を積み重ねて検討する必要がある。

労災補償行政において、脳・心臓疾患にかかわる労災請求・認定件数は高い水準で推移している。一方で、印刷工場で多発した胆管がんの労災認定が大きな社会的関心を集め、行政による労働者の迅速な保護への期待度は高い。しかしながら、少子高齢化社会が進み、経済環境が厳しい中、労災補償行政にもより一層の公正さと社会の経済的負担の軽減が求められる。

労災認定の公正さを高めるためには、科学的エビデンスに基づく妥当な判断が必要である。本研究の実施により、脳卒中の発生に対する多くの作業関連要因の相対リスク・寄与リスク割合の有無と大きさが疫学的に明らかになれば、労災認定の科学的妥

当性と認定の迅速性の向上に資するような、労災補償行政上の施策につながる可能性がある。

また、相対リスクの大きさに加えて、職域集団における作業関連要因の保有率を明らかにすれば、集団寄与リスク割合が推定できる。この集団寄与リスク割合の推定によって、当該集団から作業関連要因を除去することにより、労災補償の社会的負担をどの程度軽減することができるか予測することが可能となる。すなわち、作業関連要因の除去が一事業場のコストとなる一方、労災補償を介してマクロ社会のコストとなることを具体的に示すことが可能になると考えられる。

E. 結論

脳卒中の発生に対する作業関連要因の相対リスク・寄与リスク割合の有無と大きさを疫学的に明らかにするためのケース・コントロール研究の基礎となる重要なデータが得られつつあり、更なる症例の積み重ねが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Suzuki H, Nakano H. To improve translational research in subarachnoid hemorrhage. Transl Stroke Res. 2018. 9(1):1-3.
- ② Suzuki H, Nishikawa H, Kawakita F. Matricellular proteins as possible biomarkers for early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neural Regen Res. 2018. 13:1175-1178.
- ③ Terashima M, Miura Y, Ishida F, Toma

N, Araki T, Shimosaka S, Kanamaru K, Suzuki H. One-stage Stent-assisted Coil Embolization for Rupture-side-unknown Bilateral Vertebral Artery Dissecting Aneurysms in an Acute Stage: A Case Report. NMC Case Rep J. 2018. 5(2):45-49.

- ④ Nishikawa H, Liu L, Nakano F, Kawakita F, Kanamaru H, Nakatsuka Y, Okada T, Suzuki H. Modified citrus pectin prevents blood-brain barrier disruption in mouse subarachnoid hemorrhage by inhibiting galectin-3. Stroke. 2018. 49:2743-2751.
- ⑤ 鈴木 秀謙、西川 拓文、中塚 慶徳、他. スパズムの概念及び治療の変遷と現状の課題. 脳外誌. 2018. 27:216-221.
- ⑥ Tanaka K, Ishida F, Tanioka S, Kishimoto T, Shimosaka S, Suzuki H. Transient aggravation of hypopituitarism after parent artery occlusion with low-flow bypass for unruptured giant cavernous carotid aneurysm. World Neurosurg. 2019. 123:339-342.

2. 学会発表

- ① Suzuki H. Computational fluid dynamics simulations of flow alteration treatment for cerebral aneurysms. The 2nd Meeting of China-Japan Neurosurgery Alliance. 2018, 11,18-19. Odawara.
- ② 鈴木 秀謙、当麻 直樹、安田 竜太、他. シロスタゾールによるくも膜下出血後のテネイシンCおよび遅発性脳梗塞抑制作用. 第5回 MatriCell フォーラム.

2018年09月01日. 三重.

- ③ 鈴木 秀謙、当麻 直樹、安田 竜太、他. シロスタゾール増量によるくも膜下出血後遅発性脳梗塞の発生抑制と予後改善効果. 日本脳神経外科学会第77回学術総会. 2018年10月10-12日. 仙台.
- ④ 鈴木 秀謙. くも膜下出血文献レビュー 臨床編. Stroke 2019 第35回スパズム・シンポジウム. 2019年03月21-23日. 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

「ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか?—」：交通外傷について

分担研究者：須藤 啓広 三重大学大学院医学系研究科運動器外科学・腫瘍集学治療学 教授
研究協力者：辻井 雅也 三重大学大学院医学系研究科運動器外科学・腫瘍集学治療学 講師

研究要旨

現在交通事故は、法整備や自動車の安全性向上などにより減少しており、医療現場においても交通事故による外傷が以前よりも減少していると考えられるが、重症例では機能の喪失などにより、外傷後に職務への復帰が出来ないものも見られる。本研究では、先行研究で示された心筋梗塞など同様に、交通外傷においても労働時間が関連する可能性を考え、交通外傷患者における労働環境を正確かつ詳細に検討することを目的とした。

研究方法としては、三重県在住の25～75歳男性の有業者で、三重県内の整形外科で交通外傷の手術を実施している9病院において、交通外傷による四肢骨折で手術治療を受けたものを症例とし、県内事業所より年齢・職業をマッチングした骨折のない者を対照としてサンプリングし、症例対照研究を実施した。主治医報告書により医療情報を、自記式質問票より労働時間やその他の関連要因を調査することとした。

2019年3月より調査を開始し、現在、症例の登録が始まりつつある。本研究の結果をもとに交通外傷をさらに減じるための予防策を見出したい。

A.研究目的

本邦の高齢者人口の増加と生産年齢人口の減少は深刻な問題である。そのため国は、①労働市場に参加していない高齢者などを活用して労働力を増やす、②出生率を増加させて将来の労働力を増やす、③効率的な環境を作ることで労働生産性を増やす、の3つの方法を考えており、これを現実にするために働き方改革を推進している。

整形外科の役割において外傷治療は最も

重要な分野であり、中でも骨折の治療は整形外科の根幹である。骨折に対する治療方法では新しい金属固定材料の開発や、内視鏡治療、マイクロ手技などの多くの医療技術が導入されている。このような進歩に伴って、以前は治療困難であった骨折も確実に修復することが可能となっただけでなく、より早期に日常・社会生活へ復帰できるようになった。

現在、交通事故は交通に関連する法の整

備や、自動車の安全性の向上などにより減少しており、実際の臨床現場においても交通事故による外傷が以前よりも少なくなったことを感じる。しかし交通外傷は以前より少なくなっただけで、現在も悲惨な交通事故は後を絶たず、最先端治療を用いても治療不能な重度な外傷は依然として存在する。四肢の外傷は体幹の外傷と比して生命に関わることは少ないが、歩行不能となる例や、手指などの上肢機能が失われる例があり、これらでは外傷後に職務への復帰が出来ないものも多く、深刻な問題である。

以上のことから、交通外傷における医療現場の詳細なデータ解析には、交通外傷をさらに減じるための予防方法を見出す可能性があるが、実際には交通外傷に対する医学研究は少ない。さらにそれらの研究は各々の外傷センターにおけるデータベースを用いてレトロスペクティブに検討したものであり、予防策を講じるためのデータとしては不十分であると考えられる。我々は以前に長時間労働と急性心筋梗塞の発生リスクの関係を症例対照研究で示しており、今回は仮説として交通外傷においても労働時間が関連する可能性を考えた。本研究の目的は交通外傷患者における労働環境を正確かつ詳細に検討することであり、この結果をもとに交通外傷を減じるための予防策を見出したい。

B.研究方法

三重県の北部・中部・南部より整形外科で交通外傷の手術を実施している病院を選び、その中から交通事故で四肢いずれかの骨折を負い手術をした人を症例とし、県内事業所から対照を収集の上、後ろ向きに勤

務状況等の調査を行う population-based case control study (症例対照研究)を行い、主に次の2点を評価することとした。

- 1) 労働時間等、勤務状況の分析による各疾患の発生について相対リスクを推定の後、寄与リスク割合を求める。
- 2) 寄与リスク割合に応じた予防効果、経済効果を計量経済モデルにより評価する。

【対象者の適格基準】

(症例組み入れ基準)

- ・ 男性
 - ・ 交通外傷（四肢骨折で手術治療）
 - ・ 三重県内の25～75歳
 - ・ 有業者および失業者
- (対照組み入れ基準)

- ・ 男性
 - ・ 現在骨折のない者
 - ・ 三重県内の25～75歳
 - ・ 有業者
- (除外基準)
- ・ 無業者（非労働力人口のうち家事も通学もしていない者）
 - ・ 疾病その他により自身およびその家族による自記式質問票への回答に困難な者

【症例選定および調査方法】

- ① 三重県の北部・中部・南部より整形外科で交通外傷の手術を実施している9病院（表1）において、症例組み入れ基準に該当する患者の発生が確認された場合、主治医は、患者の病態をみて調査可能と判断した時点で調査の概略を説明し、研究への協力を依頼する。
- ② 主治医は該当患者から承諾を得た旨を主治医以外の病院内調査協力者（以下、連絡担当者等）に伝え、連絡担当者等が該当患者に研究の説明、同意の取得を行い、

質問票（資料2）への記入を依頼する。患者の病態については主治医に症例報告書（資料1）記載を依頼する。記入した質問票および症例報告書は連絡担当者が回収する。

- ③ 当該患者が亡くなられた場合を含み、回答が困難な状態の場合、その症例の勤務状況を把握している家族（代諾者）に対し、同様の方法により調査を行う。
- ④ 研究に参加された症例、研究協力主治医、連絡担当者に対し、謝礼を提供する。

【表 1】 協力依頼施設一覧
(交通外傷症例収集協力施設)

番号	
1	桑名市総合医療センター
2	三重県立総合医療センター
3	鈴鹿回生病院
4	鈴鹿中央総合病院
5	永井病院
6	伊賀市立上野総合市民病院
7	済生会松阪総合病院
8	伊勢赤十字病院
9	市立伊勢総合病院

【対照選定および調査方法】

- ① 総務省統計局の許可を得て、「平成26年度経済センサス基礎調査」結果から事業所名称・規模、所在地など連絡先等、三重県内の全事業所のデータを入手し、事業所名簿の作成を行った。事業所名簿を用い、各地域から事業所規模に応じ事業所を層別無作為抽出し、症例の発生に応じて、対照候補者プールから無作為に対照を抽出する、2段階多段抽出法により無

作為抽出を行い、対照者を選定する。

- ② 抽出された事業所に研究協力への依頼状発送後、調査員が各事業所を訪問し、応諾が得られた場合は、「職業区分別従業員数確認書」に従業員数を記入してもらうように依頼する。また本研究への応諾を得た事業所には応諾謝礼品を送付する。
- ③ 症例発生時に該当事業所は、マッチングにより指定された「職業区分別従業員数確認書」に基づく対照プールより、対照候補者を最大2例無作為に抽出する。対照候補者に、同意書を含む質問票、粗品（ペン等）を渡し、対照候補者本人が直接同意書および質問票を記載するよう依頼する。
- ④ 対照候補者は同意書・質問票・謝礼返信用封筒を返信用封筒に入れて研究調査事務局宛に郵送する。研究に参加された対照に対し、謝礼を提供する。

【調査内容】

症例の病状等については、主治医の記載する症例報告書（資料1）より詳しく情報を得る。

自記式質問票における質問項目は次の項目からなる。

1. 職業（国勢調査大分類からなる）
2. 労働時間数
 - ・発症前月（対照の場合、質問時の前月）1か月間の1日あたり平均労働時間
 - ・発症前々月（対照の場合、質問時の前々月）1か月間の1日あたり平均労働時間
 - ・過去1年の労働時間で最短の月での、1か月間の1日あたり平均労働時間
 - ・過去1年の労働時間で最長の月での、1か月間の1日あたり平均労働時間
3. 休憩時間数

・発症前月（対照の場合、質問時の前月）1
か月間の1日あたり平均休憩時間

4. 座業時間数

・発症前月（対照の場合、質問時の前月）1
か月間の1日あたり平均座業時間

5. 睡眠時間数

・発症前月（対照の場合、質問時の前月）1
か月間の1日あたり平均睡眠時間

6. 通勤時間数

・発症前月（対照の場合、質問時の前月）1
か月間の1日あたり平均通勤時間

7. 疲労度

8. ほかに交絡因子

・ストレス関連疾患の現病・既往、高血圧・
高コレステロール血症・糖尿病の現病と既
往および服薬、その他の薬剤（睡眠薬、抗
うつ薬など）の使用状況、喫煙歴、飲酒歴、
食事習慣、運動習慣

・身長、体重、四肢の痛み、関節の痛み、
骨粗鬆症、変形性関節症

【目標症例数および統計学的解析方法】

症例および対照数は1対1となるようにし、
それぞれ50例を目標とする。

統計解析には、SAS・SPSSを用い、条件
付きロジスティック回帰モデルにより、調
整項目として年齢や下記作業関連要因を投
入の上、労働時間数に対する交通外傷発症
の調整済みオッズ比およびその95%信頼区
間を算出する。

副次的解析項目として、1.年齢と労働時間
の交互作用の検証、2.睡眠時間の層別に労働
時間とストレス関連疾患の関連性の有無の
検証、3.失業者におけるストレス関連疾患発
症の関連性の有無の検証、などを行う。

また、調整済みオッズ比を用い、ストレ
ス関連疾患の発症リスク比を推定し、労災

補償行政の計量経済モデルを構築の上、作
業関連要因による各疾患の発生についての
集団寄与リスク割合を求め、職域からの当
該作業関連要因の除去による社会の経済負
担の軽減可能性を評価する。

D.研究の進捗

2019年2月15日に、三重大大学の研究倫理審
査委員会の承認を受け、9協力病院での各倫
理委員会の承認を経て、2019年3月より調査
を開始した。現在、症例の登録が始まりつ
つあり、症例と職種・年齢層をマッチング
した対照についても事業所へ調査依頼を行
っている。

E.結論・考察

上記でも述べたように調査開始からの期
間が短く、症例登録が開始されたところ
であるために、今回の目的である労働時間と
手術治療を要する重度な骨折の発生とを
検討することは、現段階ではできていない。
登録症例数は50例を予定しており、登録を
さらに短期間とするために対象を拡大する
ことは考えられる。その例として、本研究
では男性のみを対象としているため性別を
問わず登録することや、年齢を25歳から75
歳と設定しているがその幅を広げるといっ
たことが考えられる。

しかし我々の最終的な目的は世界で最も
少ない生産年齢人口比率をという深刻な問
題を抱えている本邦において、労働力の底
上げに寄与するデータを見出すことにある。
労働力を増加させる方法として女性労働力
の活用と出生率の増加には、労働時間をは
じめとした労働環境の整備や保育の充実な
どに取り組むことが重要であることは言う

までもない。さらに労働市場に参加していない高齢者を現場に引き込むためにも、賃金や職務内容といった根本的な課題をクリアするための策を講じることが優先である。これらの問題は国主導のもと、いくつかの方策が行政や福祉に関連する各機関が努力している。我々が注目したのは、現在の労働環境をより良くすることで労働力を維持することである。そのために現在の労働市場において最も活躍している人口が多い成人男性を対象とすることが妥当と考えた。この集団において交通外傷に関連する労働環境の要因を見出すことで、職場の安全でより良い環境作りに貢献できることを確信しており、最終的には全ての労働者の幸福につながると考える。

G.研究発表

1. 論文発表

Tsujii M, Iida R, Sudo A. Arthroscopic findings of injured ulnar and radial collateral ligaments in the thumb metacarpophalangeal joint. J Hand Surg Eur Vol. 2018 Dec. 43(10):1111-1112.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

【資料1】主治医の症例報告書

患者 ID	C31001-001	患者名	
-------	------------	-----	--

症例報告書

C31001-001

確認年月日 年 月 日

記入者医師名 病院名

患者情報

患者 ID	C31001-001	生年月日	年 月 日
身長	cm	体重	kg
		腹囲	cm

診断名

※該当項目に○を付け、必要な場合は具体的に記述してください。

I. 開放創 1. 無 2. 有 (純粋の外傷 ・ 鋭的外傷)

II. 骨折 1. 無 2. 有

III. 損傷の深さ 1. 皮膚 2. 皮下組織 3. 筋膜 4. 腱 5. 神経 6. 筋肉 7. 骨

IV. 受傷部位 1. 上肢 a. 肩甲骨 (鎖骨含む) b. 肩関節 c. 上腕 d. 肘関節 e. 前腕 f. 手関節 g. 手 h. 手指

2. 下肢 a. 股関節 b. 大腿 c. 膝関節 d. 下腿 e. 足関節 f. 足 g. 足趾

3. 頭部・体幹 a. 頭部 b. 胸部 c. 腹部 d. 骨盤 e. 頸椎 f. 胸椎 g. 腰椎

V. 単純 X 線所見 ※3ヵ所以上の骨折があった場合には余白が狭い場合に記述してください。

	①	②	③
骨折部位			
関節内・関節外	内 ・ 外	内 ・ 外	内 ・ 外
粉砕 (第3骨片)	無 ・ 有	無 ・ 有	無 ・ 有
AO分類			

VI. 既往歴 1. 骨折既往 a. 無 b. 有

2. 循環器疾患 (虚血性心疾患・脳血管疾患など) a. 無 b. 有

抗凝固・抗血小板・血栓溶解治療 a. 無 b. 有

VII. 薬剤の服用歴 1. 鎮痛剤 a. 無 b. 有 (NSAIDs ・ アセトアミノフェンなど)

抗炎症薬 (プラザミン ・ アセトアミノフェン)

2. 抗うつ剤 a. 無 b. 有 (三環系抗うつ薬 ・ SSRI ・ SNRI)

3. 降圧剤 a. 無 b. 有

VIII. 治療 1. 経過観察 (鎮痛剤 ・ 湿布処方など含む) 部位

2. 非経血路治療 (シート ・ ド्रेस ・ 装具 ・ 骨折/脱臼徒手整復) 部位

3. 経血路治療 (経皮ドレーン ・ それ以外)

IX. 下記の診察所見について記入してください。

1. 変形性関節症の圧痛 a. 無 b. 有 ① 膝関節: 内側 ・ 外側 ・ 膝蓋大腿関節

② 手指: DIP (示指 ・ 中指 ・ 環指 ・ 小指) PIP (母指 ・ 示指 ・ 中指 ・ 環指 ・ 小指)

2. 握力 1 回目 右: _____ kg 左: _____ kg

2 回目 右: _____ kg 左: _____ kg

姿勢 (立位 ・ 座位 ・ 臥位) 利き手 (右 ・ 左)

【資料2】説明書・同意書・調査票 (症例用)

「健康と勤務状況に関するアンケート調査」ご協力をお願い 交通外傷 (四肢骨折) 発症に関する勤務状況の因子とその影響に関する調査—	C31001-001
ご本人様	

この便、三重大学大学院医学系研究科・医学部附属病院は、厚生労働省より調査依頼を受け、「交通外傷 (四肢骨折) 発症に関する勤務状況の因子とその影響に関する調査」を実施することになりました。本調査により、皆さまの健康にとって最適な労働時間、勤務状況を検討し、今後の公共政策に役立てるための資料として活用していきたいと考えております。ご多用と存じますが、ぜひ本調査にご協力いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

ご確認いただきたい事項

1. 本調査の目的、方法: 三重県内で交通事故による外傷 (四肢-腕や足の骨折) で手術をした労働者の方 (男性) および健康な労働者の方 (男性) を対象に、労働時間等、勤務状況の調査を行い、交通外傷 (四肢骨折) 発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いを分析します。受傷の状況については、主治医の先生からも情報を収集します。分析された情報は、厚生労働省に提供され、今後の公共政策に役立てるための資料となります。
2. 調査期間: 平成 31 年 2 月 16 日 (土) からです。
3. 調査協力への同意: 調査協力への同意は、皆さまの自由意思によります。また調査のどの段階でも撤回でき、撤回や不参加により不利益を生ずることはございません。撤回を希望される場合、下記電話番号に直接ご連絡ください。事務局より撤回の手続きをいたします。
4. 調査協力者の皆さまにとっての利益、不利益: 本調査により、健康づくり、疾病予防のための情報を提供し、様々な職場で健康に労働できる環境を築くことが可能となります。調査に際し、アンケートの回答に時間を要しますが、ご回答を頂きました場合、わずかながら謝礼を提供させていただきます。また、ご回答いただいた情報が職場など外部に提供されることはございません。
5. 個人情報保護される具体的な方法: 調査結果は匿名化して統計的に処理しますので、回答者を特定することはできません。同意書等、得られた個人情報、三重大学内で個人情報管理者を置き、厳重に管理・保管します。調査期間終了後も、データは一定期間保存されますが、調査目的以外には使用されません。
6. 個人情報管理者: 三重大学医学部附属病院疫学センターの他田若葉 (助教) です。
7. 調査結果の発表について: 調査結果が学会や論文などで発表される際には、匿名とした上、集団として統計的な処理をしますので、個人が特定されることはございません。
8. 研究結果の知的財産権 (調査結果やデータ): 研究によって生じる知的財産権は、研究代表者、研究担当者、研究協力者からなる研究グループに属します。
9. 費用負担: 調査協力者の皆さまには、費用負担は一切ありません。
10. 利益相反: 本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」はございません。
11. 本研究に係る予算は、厚生労働省「労災疾病臨床研究事業費補助金」(平成 28 年度～平成 30 年度) より支出します。

研究代表者 益島 (そうけいじま) 茂
三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野 教授
三重大学医学部附属病院疫学センター センター長

＜調査協力: 三重労働局＞

本調査は厚生労働省「労災疾病臨床研究事業費補助金」の研究助成を受け、三重大学大学院医学系研究科・医学部研究倫理審査委員会の審査を経て医学研究科長より研究実施の許可を得て実施しております。

【調査協力問題に申し送りされる場合のご連絡先】 三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野 研究事務局: 森田 明美 事務担当: 藤原 聖良 一室 電話: 059-231-5012

【本アンケート調査に関するお問い合わせ】
本アンケート調査の実施は、(株)日本リサーチセンターに委託しております。
(株)日本リサーチセンター: フリーダイヤル 0120-504-870 (平日 10:00～17:00) 担当: 亀山・香取

「健康と勤務状況に関するアンケート調査」ご協力をお願い 交通外傷 (四肢骨折) 発症に関する勤務状況の因子とその影響に関する調査—	C31001-001
【回答上の注意】	ご本人様

この調査票は、交通外傷 (四肢骨折) により、病院を受診された男性の方がお答えください。

もし、ご本人様が病気等の理由により記入が難しい場合、ご本人様の勤務状況をよく知っているご家族の方が代わってお答えください。この場合、ご本人様の労働時間等の勤務状況は、給与明細等資料に基づき、申告してください。

この調査で得られた個人情報や職場や病院等、外部に出ることは一切ありません。

ご回答は、各設問の指示に従って、該当する選択肢の番号や、具体的な数字をお答えください。

質問の中には、病歴や生活状況など、一部に答えにくい、または答えたくない質問もあるかもしれませんが、その場合はご回答せず、次の設問に進んでいただいても結構です。

ご回答後は、この調査票が入っていた封筒に戻し封をし、調査をお願いした病院関係者にお手渡しください。医師等が記入内容を確認することはありません。

調査協力同意書

私は、本調査 (交通外傷 (四肢骨折) 発症に関する勤務状況の因子とその影響に関する調査) について、文書にて説明を受け、以下の事項について了解しました。

1. この調査の目的、方法、研究責任者
2. 調査期間
- 3-1. 調査への同意は自分の自由意思で行うものであること
- 3-2. 調査への同意はどの段階でも撤回できると
4. 調査協力者 (私) にとって調査に参加する利益、不利益
- 5-1. 調査協力者 (私) の個人情報保護される方法
- 5-2. 三重大学にて個人情報管理されること
6. 三重大学に個人情報管理者が置かれること
7. 調査結果が発表される際には匿名化して用いられ、回答者を特定できないこと
8. 知的財産権
9. 調査協力者 (私) に費用負担がないこと
10. 利益相反がないこと
11. 本研究に係る予算は、厚生労働省「労災疾病臨床研究事業費補助金」(平成 28 年度～平成 30 年度) より支出する。

本調査にご協力いただけるようでしたら、以下にご記入ください。

平成 年 月 日

(ご本人または記入者) 署名 自宅の住所

日中連絡可能な電話番号 (記入者が本人以外の場合は、本人氏名と、記入者と本人との関係)

()

※この調査協力同意書は、アンケート調査の回答と切り離して、研究責任者が厳重に保管・管理いたします。

三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野
研究事務局: 森田 明美 事務担当: 藤原 聖良 一室
【調査協力問題に申し送りされる場合のご連絡先】 059-231-5012

承諾取得者氏名	
上記の者の職業 (○を1つ)	1 医師 2 医師以外の医療職種 (例: 看護師等) 3 事務



【以下のアンケートへのご回答にあたっての注意】

C31001-001

- この調査票は、交通外傷（四肢骨折）により、病院を受診された男性の方がお答えください。もし、ご本人様が病気の理由により記入が難しい場合、ご本人様の勤務状況をよくご存じのご家族の方が代わってお答えください。この場合、ご本人様の労働時間等の勤務状況は、給与明細等資料に基づき、申告してください。
- この調査で得られました個人情報（職場や病院等、外部に出ることは一切ありません）。
- ご回答は、各設問の指示に従って、該当する選択肢の番号や、具体的な数字をご記入ください。
- 質問の中には、病歴や生活状況など、一部に答えにくい、または答えたくない質問もあるかもしれませんが、その場合はご回答せず、次の設問に進んでいただいても結構です。
- ご回答後は同封の返信用封筒に封入し、切手を貼らずに、ご通院時までに病院事務局へご提出ください。
- なお、ご回答いただいた方全員に、謝礼（クオカード3,000円分）をお送りします。お手数をおかけしますが、同封の謝礼ご送付用封筒に、お送り先のご住所とお名前をご記入のうえ、ご回答済みの調査票と一緒に同封ください。約1カ月後に調査実施事務局よりお送りします。
- ※謝礼ご送付用封筒が同封されていない場合、謝礼をお送りすることができませんので、必ず調査票と一緒にご提出ください。

回答に際して、ご不明な点やこの調査についてのお問い合わせは、下記をお願いします。
調査実施事務局：（南日本リサーチセンター ホームページ <http://www.nrc.co.jp>
電話（フリーダイヤル）：0120-504-570（平日10:00～17:00）

I. 初めに次の事項について記入してください。

問0 あなたが診断（手術）を受けた外傷（けが）（あてはまるものすべてに○を付けてください）

- 1 腕（上肢）の骨折 骨折した部位 右—【上腕（肘より上）・肘・前腕（肘から手首）・手】
左—【上腕（肘より上）・肘・前腕（肘から手首）・手】
- 2 足（下肢）の骨折 骨折した部位 右—【大腿（膝より上）・膝・下腿（膝から足首）・足】
左—【大腿（膝より上）・膝・下腿（膝から足首）・足】
- 3 その他の部位の骨折（部位 _____）
- 4 その他のけが（ _____ ）

SQ 受傷した（けがをした）日付：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

問1 本アンケート記載日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

問2 あなたが受傷した日の年齢

_____ 歳

問3 現在の職業の有無（○は1つ）

- 1 職業に就いている 2 職業に就いていない

1

II. 過去1カ月間の労働時間についてお答えください。

※過去1カ月間に仕事をされていない方は、次ページの間8にお進みください。

問4 “実労働時間”についてお答えください。

(1) この1カ月間、あなたは、1日平均何時間程度働いていましたか。

実労働時間とは、労働者が使用者の指揮命令に従って実際に労働している時間です。
拘束時間（始業から終業までの時間）に対する言葉であり、休憩時間は含まれません。
実労働時間には、始業の準備や終業後の整理時間、作業の都合による待機（手待ち）時間
および本務以外の労働や行動、たとえば使用者の指示による研修などの時間も含まれます。

<実労働時間>1日平均 _____ 時間 _____ 分

(2) では、1カ月の間に1時間以上働いた日は、何日ありましたか。なかった場合は「0」をご記入ください。

1日1時間以上働いた日数 _____ 日

(3) この1カ月間の、さらに前の月には、あなたは、1日平均何時間程度働いていましたか。

<実労働時間>1日平均 _____ 時間 _____ 分

(4) では、その前の月には、1カ月の間に1時間以上働いた日は、何日ありましたか。なかった場合は「0」をご記入ください。

1日1時間以上働いた日数 _____ 日

(5) 過去1年で、労働時間が最長の月は何月で、1日平均の実労働時間はどれくらいでしたか。

過去1年の _____ 月ごろ 1日平均実労働時間 _____ 時間 _____ 分くらい

(6) では、過去1年で、労働時間が最短の月は何月で、1日平均の実労働時間はどれくらいでしたか。

過去1年の _____ 月ごろ 1日平均実労働時間 _____ 時間 _____ 分くらい

問5 この1カ月間のことについてお聞きします。以下のa～cのような働き方は、それぞれ1カ月に何日ありましたか。なかった場合は、「0」をご記入ください。

a 午後5時以降に出勤する“夜勤”	1カ月あたり _____ 日
b 午後10時～午前5時の間に労働する“深夜勤務”	1カ月あたり _____ 日
c 午前5時～午前8時の間に労働する“早朝勤務”	1カ月あたり _____ 日

2

問6 この1カ月間に、以下のa～cのようなことは、それぞれ何時間くらいありましたか。なかった場合は、「0」をご記入ください。

a 所定労働時間以降の“残業”	1カ月あたり _____ 時間
b 自宅に仕事を持ち帰る“自宅残業”	1カ月あたり _____ 時間
c “休日出勤”	1カ月あたり _____ 時間

問7 この1カ月間に、帰宅後の夜間に呼び出された日は何日ありましたか。なかった場合は、「0」をご記入ください。

今回がをされた日までの1カ月間の“夜間呼び出し” _____ 日

【全員の方にお聞きします。】

問8 あなたは、これまでに医師から次の病気があると言われたことがありますか。

(○はい/×でも)

1 急性心筋梗塞	7 その他の脳卒中
2 狭心症	8 気管支ぜんそく
3 心房細動	9 睡眠時無呼吸症
4 脳梗塞	10 慢性腎臓病
5 脳出血	11 骨粗鬆症
6 くも膜下出血	12 変形性関節症

問9 あなたは、これまでに交通事故に遭ったことがありますか（今回のものは除く）。(○は1つ)

- 1 ある 2 ない

問10 脂質異常について、お聞きします。

(1) あなたは、以下のa～cの指摘をされたことがありますか。ある方は、指摘された時期を教えてください。ある方は、指摘された時期を教えてください。(○はそれぞれ1つずつ)

	あ	る	く	指摘された時期(西暦)	ない
a 総コレステロールが高い	→	1	年	月	2
b LDLコレステロールが高い	→	1	年	月	2
c HDLコレステロールが高い	→	1	年	月	2

【上記a～cのいずれかの指摘をされたことがある方にお聞きします。】

(2) あなたは、食事指導を受けていましたか。(○は1つ)

- 1 守っていた 2 守っていたが、今は守っていない 3 守ったことはない

(3) あなたは、薬物療法を受けていましたか。(○は1つ)

- 1 受けている 2 受けていたが、今は受けていない 3 受けたことはない

3

【全員の方にお聞きします。】

問11 (1) あなたは、糖尿病または耐糖能異常を指摘されたことがありますか。

ある方は、指摘された時期を教えてください。(○は1つ)

1 ある	→	指摘された時期(西暦)
2 ない		年 月

【糖尿病または耐糖能異常を指摘されたことがある方にお聞きします。】

(2) あなたは、以下のa～cの治療を受けていましたか。

受けていた方は、指摘された時期を教えてください。(○はそれぞれ1つずつ)

a 食事指導	1 受けていた	→	治療を受け始めた時期(西暦)
	2 受けていたが止めた		年 月
	3 受けていなかった		
b 経口血糖降下剤による治療	1 受けていた	→	治療を受け始めた時期(西暦)
	2 受けていたが止めた		年 月
	3 受けていなかった		
c インスリン療法	1 受けていた	→	治療を受け始めた時期(西暦)
	2 受けていたが止めた		年 月
	3 受けていなかった		

【全員の方にお聞きします。】

問12 (1) 健診、医療機関で測定された最近の身長、体重を記入してください。

身長 _____ cm 体重 _____ kg

(2) あなたが25歳のときと、10年前の体重を記入してください。

25歳のとき _____ kg 10年前 _____ kg

問13 あなたは、肥満を指摘されたことがありますか。

(ある方)に体重減少には、成功しましたか。(○は1つ)

- 1 指摘されたことはない 3 指摘され、体重はある程度減少した
2 指摘され、標準体重±10%まで減少した 4 指摘されたが、体重は減少していない

4

Ⅲ. あなたの勤務先、職業などについて以下の質問にお答えください。

問14 あなたの勤務先(事業所)で行われる主な業務内容は何ですか。以下の1～20の番号の中から、あてはまるものを1つお選びください。(○は1つ)

主な業務内容	具体的な内容
1 農業・林業……………	農業、林業
2 漁業……………	漁業、水産業殖業
3 鉱業、採石業、砂利採取業…	鉱業、採石業、砂利採取業
4 建設業……………	総合工事業、観測工事業、設備工事業
5 製造業……………	食料品製造業、飲料・たばこ・飼料製造業、繊維工業、木材・木製品製造業、家具・装飾品製造業、パルプ・紙・紙加工品製造業、印刷・同関連業、化学工業、石油製品・石炭製品製造業、プラスチック製品製造業、ゴム製品製造業、なめし革・同製品・毛皮製造業、皮革・土石製品製造業、鉄鋼業、非鉄金属製造業、金属製品製造業、はん用機械器具製造業、生産用機械器具製造業、業務用機械器具製造業、電子部品・デバイス・電子回路製造業、電気機械器具製造業、情報通信機械器具製造業、輸送用機械器具製造業、その他の製造業
6 電気・ガス・熱供給・水道業…	電気業、ガス業、熱供給業、水道業
7 情報通信業……………	通信業、放送業、情報サービス業、インターネット関連サービス業、映像・音声・文字情報制作業
8 運輸業、郵便業……………	鉄道業、道路貨物運送業、道路貨物運送業、水運業、航空運輸業、倉庫業、運輸に附帯するサービス業、郵便業(信書便事業を含む)
9 卸売業、小売業……………	各種商品卸売業、繊維・衣類等卸売業、飲食料品卸売業、建築材料、鉱物・金属材料等卸売業、機械器具卸売業、その他の卸売業、各種商品小売業、農産物・衣類・身の回り品小売業、飲食料品小売業、機械器具小売業、その他の小売業、無店舗小売業
10 金融業、保険業……………	銀行業、協同組織金融業、貸金業、クレジットカード業等預金信用機関、金融商品取引業、商品先物取引業、補助的金融業等、保険業(保険媒介代理業、保険サービス業を含む)
11 不動産業、物品賃貸業……………	不動産取引業、不動産賃貸業・管理業、物品賃貸業
12 学術研究、専門・技術サービス業	学術・開発研究機関、専門サービス業、広告業、技術サービス業
13 宿泊業、飲食サービス業……………	宿泊業、飲食店、持ち帰り配達飲食サービス業
14 生活関連サービス業、娯楽業……………	洗濯・美容・美容・浴場業、その他の生活関連サービス業、娯楽業
15 教育、学習支援業……………	学校教育、その他の教育、学習支援業
16 医療、福祉……………	医療業、保健衛生、社会保障・社会福祉・介護事業
17 複合サービス事業……………	郵便局、協同組合(他に分類されないもの)
18 サービス業(他に分類されないもの)	商業物販業、自動車整備業、機械等修理業、職業紹介・労働者派遣業、その他の事業サービス業、政治・経済・文化団体、宗教、その他のサービス業、外国公務
19 公務(他に分類されるものを除く)	国家公務、地方公務
20 分類不能の産業……………	分類不能の産業

5

問17 あなたの雇用形態はどれですか。(○は1つ)

1 正規職員として雇われている	5 自営業主
2 契約社員として雇われている	6 パートタイマー・アルバイト
3 派遣社員として雇われている	7 家庭従事者・家庭内の仕事
4 会社などの役員	8 収入を得る仕事をしていない

問18 あなたの勤務先の所在地をご記入ください。

三重県 市・町

【全員の方にお聞きます。】

Ⅳ. あなたの普段の生活で感じていることをお答えください。

問19 次のa～uについて、それぞれあてはまる番号に1つずつ○をつけてください。

		まったく ない	ごく まれに ある	まれ にある	時々 ある	しばしば ある	たいてい ある	いつも ある
a 疲れやすい	→	1	2	3	4	5	6	7
b 気がめいる	→	1	2	3	4	5	6	7
c 毎日の生活が楽しい	→	1	2	3	4	5	6	7
d 身体が疲れ果てる	→	1	2	3	4	5	6	7
e 精神的に参ってしまう	→	1	2	3	4	5	6	7
f 心が満たされている	→	1	2	3	4	5	6	7
g 精神が疲れ果てる	→	1	2	3	4	5	6	7
h ないがしろにされる	→	1	2	3	4	5	6	7
i なじめない気持ちになる	→	1	2	3	4	5	6	7
j 力を使い果たしたような気持ちになる	→	1	2	3	4	5	6	7
k 期待はずれの気持ちになる	→	1	2	3	4	5	6	7
l 自分がいやになる	→	1	2	3	4	5	6	7
m うんざりした気持ちになる	→	1	2	3	4	5	6	7

7

問15 勤務先でのあなたの現在の主な仕事内容は何ですか。以下の1～12の番号の中から、あてはまるものを1つお選びください。(○は1つ)

主な仕事内容	具体的な内容
1 管理的職業従事者……………	管理的公務員、法人・団体役員、法人・団体管理職員、その他の管理的職業従事者
2 専門的・技術的職業従事者…	研究者、農林水産技術者、製造技術者、建築・土木・測量技術者、情報処理・通信技術者、その他の技術者、医師、歯科医師、獣医師、薬剤師、保健師、助産師、看護師、医療技術者、その他の保健医療従事者、社会福祉専門職業従事者、法務従事者、経営・金融・保険専門職業従事者、教員、宗教家、著述家、記者、編集者、美術家、デザイナー、写真家、映像撮影者、音楽家、舞台芸術家、その他の専門的職業従事者
3 事務従事者……………	一般事務従事者、会計事務従事者、生産関連事務従事者、営業・販売事務従事者、外勤事務従事者、運輸・郵便事務従事者、事務用機器操作員
4 販売従事者……………	商品販売従事者、販売類似職業従事者、営業職業従事者
5 サービス職業従事者……………	家庭生活支援サービス職業従事者、介護サービス職業従事者、保健医療サービス職業従事者、生活衛生サービス職業従事者、飲食物調理従事者、接客・給仕職業従事者、居住施設・ビル等管理人、その他のサービス職業従事者
6 保安職業従事者……………	自衛官、司法警察職員、その他の保安職業従事者
7 農林漁業従事者……………	農業従事者、林業従事者、漁業従事者
8 生産工務従事者……………	生産設備制・監視従事者、機械組立設備制・監視従事者、製品製造・加工処理従事者、機械組立従事者、機械整備・修理従事者、製品検査従事者、機械検査従事者、生産関連・生産類似作業従事者
9 運送・機械運転従事者……………	鉄道運転従事者、自動車運転従事者、船舶・航空機運転従事者、その他の運送従事者、定置・建設機械運転従事者
10 建設・採掘従事者……………	建設躯体工事従事者、建設従事者(建設躯体工事従事者を除く)、電気工事従事者、土木作業従事者、採掘従事者
11 運搬・清掃・包装等従事者……………	運搬従事者、清掃従事者、包装従事者、その他の運搬・清掃包装等従事者
12 分類不能の従事者……………	分類不能の職業

問16 あなたの勤務先(自営業を含む)の人的規模(パートの人数を含む)はどれだけです。本社・支社・出張所等の従業者の合計でお答えください。(○は1つ)

1 1人	5 100人～499人
2 2人～9人	6 500人～999人
3 10人～49人	7 1,000人以上
4 50人～99人	

6

V. あなたの通常の睡眠の習慣についておたずねします。

過去1か月間について大部分の日の昼と夜を考慮して、睡眠の時間についてできるだけ正確に、教えてください。

問21 1か月間において、通常何時ごろ寝床につきましたか。24時間表記でお答えください。

※例:午後10時30分 ⇨ 22時30分

時 分頃

問22 過去1か月間において、寝床についてから眠るまでにどれくらい時間を要しましたか。

分くらい

問23 過去1か月間において、通常何時ごろ起床しましたか。24時間表記でお答えください。

時 分頃

8

問24 過去1か月間において、**実際の睡眠時間**は何時間くらいでしたか。これは、あなたが寝床の中にいた時間と異なっても結構です。

<睡眠時間>1日平均 時間 分

問25 過去1か月間において、ご自分の睡眠の質を全体として、どのように評価しますか。(○は一つ)

1 非常によい	3 かなりわるい
2 かなりよい	4 非常にわるい

問26 過去1か月間において、どのくらいの頻度で、眠るために薬を服用しましたか。(○は一つ)

1 なし	3 1週間に1～2回
2 1週間に1回未満	4 1週間に3回以上

【眠るために薬を服用したことのある方にお聞きします。】

SQ 医師から処方された薬、あるいは薬局で買った薬の名称を教えてください。

名称：

【全員の方にお聞きします。】

問27 過去1か月間に、**睡眠時間を削ったこと**は何日ありましたか。なかった場合は、「0」をご記入ください。

睡眠時間を削った日数 日

【睡眠時間を削ったことがある方にお聞きします。】

問28 睡眠時間を削った理由は次のうち、あてはまるものをお選びください。(○はいくつでも)

1 仕事のため	3 育児のため	5 その他
2 家事のため	4 趣味や娯楽のため	(具体的に)

【全員の方にお聞きします。】

問29 睡眠に関して以下のような症状がありますか。(○はいくつでも)

1 周囲からいびきを指摘される	3 起床時に頭痛や体のだるさがある
2 夜間睡眠中によく目が覚める	4 日中に眠気がある

問33 通勤の際の主な交通手段は何ですか。複数の手段を利用されている場合は、最も利用時間の長い手段を教えてください。(○は1つ)

1 鉄道	4 自転車
2 バス	5 徒歩のみ
3 自家用車	6 その他(具体的に)

問34 普段の出勤・帰宅の時間は、自分で調整できますか。(○は1つ)

1 できる	3 できない
2 できることもある	

Ⅶ. 過去1カ月間の、休暇・休憩の状況についてお答えください。

問35 今年度初めの時点で、あなたが権利として持っていた年次有給休暇は何日でしたか。2018年度に新規に付与された日数と、昨年度から繰り越された日数を、それぞれ教えてください。

a 2018年度に新規に付与された年次有給休暇	日
b 昨年度から繰り越された年次有給休暇	日

問36 今回けがをされた日までに、今年度、実際に取得して休んだ年次有給休暇は何日ですか。1日も使わなかった場合は、「0」とご記入ください。

今回けがをされた日までに取得した年次有給休暇 日

問37 過去1年間に、週末や祝祭日、年次有給休暇を取得せずに、**連続して何日間まで出勤**したことがありますか。最も長く続けて働いた日数を教えてください。

過去1年の最長連続出勤 日

問38 では、過去1年間に、週末や祝祭日、年次有給休暇を取得して、何日間まで連続して仕事を**休んだこと**がありますか。最も長く続けて休んだ日数を教えてください。

過去1年の最長連続休日 日

問39 あなたが休みを取りやすい休暇と、とりにくい休暇をそれぞれいくつでも教えてください。(○はそれぞれいくつでも)

	年次有給休暇	年末年始	お盆	疾病	忌引き
a 取りやすい休暇	→ 1	2	3	4	5
b 取りにくい休暇	→ 1	2	3	4	5

問30 次のa～hについて、それぞれあてはまる番号に1ずつ○をつけてください。

(○はそれぞれ1ずつ)

あなたの最近の生活の中で、次のような状況になると、眠くとうとうしたり、眠ってしまうことがありますか？質問のような状況になったことがなくても、その状況になればどうなるかを想像してください。	眠くならない	まれに眠くなる	時々眠くなる	多い	眠くなるのが
a 座って何かを読んでいるとき(新聞・雑誌・本など)	→ 0	1	2	3	
b 座ってテレビをみているとき	→ 0	1	2	3	
c 会議・映画館・劇場などで静かに座っているとき	→ 0	1	2	3	
d 乗客として1時間続けて自動車にのっているとき	→ 0	1	2	3	
e 状況が許せば、午後横になって休息するとき	→ 0	1	2	3	
f 座って人と話をしているとき	→ 0	1	2	3	
g 昼食をとった後(お酒を飲まずに)、静かに座っているとき	→ 0	1	2	3	
h 座って手紙や書類などを書いている時	→ 0	1	2	3	
i *車を運転される方にお聞きします 車中で、交通渋滞で2～3分止まっているとき	→ 0	1	2	3	

Ⅵ. 次の1か月間の通勤時間についてお答えください。

過去1カ月間に仕事をされていない方は、13ページの問46にお進みください。

問31 出勤についてお聞きします。

(1) この1か月間は、出勤のために何時ごろ家を出ることが最も多くありましたか。24時間表記でお答えください。

※例：午後1時30分 ⇒ 13時30分

時 分ごろ

(2) 出勤時の片道の通勤時間はどれだけかかりましたか。日によって異なる場合は、最も多かった通勤時間を教えてください。通勤時間のない方(自宅と仕事場が同じ)は「0分」とお書きください。

時間 分くらい

問32 退勤についてお聞きします。

(1) この1か月間は、退勤のために何時ごろ帰宅することが最も多くありましたか。24時間表記でお答えください。

※例：午後1時30分 ⇒ 13時30分

時 分ごろ

(2) 退勤時の片道の通勤時間はどれだけかかりましたか。日によって異なる場合は、最も多かった通勤時間を教えてください。通勤時間のない方(自宅と仕事場が同じ)は「0分」とお書きください。

時間 分くらい

問40 勤務中の休憩時間についてお聞きします。

(1) あなたの勤務先の所定の昼食時間は、何分ですか。所定の昼食時間がない場合は、「0」とご記入ください。

勤務先の所定の昼食時間 分

【昼食時間のある方にお聞きします。昼食時間のない方は、次の問41にお進みください。】

(2) 昼食時間の長さは十分ですか。(○は1つ)

1 十分である	2 不十分である
---------	----------

(3) 所定の昼食時間は、決まった時間に規則的にとることができますか。(○は1つ)

1 規則的である	2 不規則である
----------	----------

【全員の方にお聞きします。】

問41 午後5時以降に出勤する“夜勤”についてお聞きします。“夜勤”のない方は、問42にお進みください。

(1) 夜勤の際には、何時間くらい仮眠をとりますか。仮眠をとらない方は「0」とご記入ください。

夜勤の際の仮眠時間 分

【仮眠をとる方にお聞きします。仮眠をとらない方は、問42にお進みください。】

(2) 仮眠時間の長さは十分ですか。(○は1つ)

1 十分である	2 不十分である
---------	----------

(3) 仮眠は、決まった時間に規則的にとることができますか。(○は1つ)

1 規則的である	2 不規則である
----------	----------

【全員の方にお聞きします。】

問42 あなたの勤務先には、休憩室がありますか。(○は1つ)

1 ある	2 ない
------	------

Ⅶ. 職場の状況についてお答えください。

問43 椅子などに座った状態での仕事(座業)についてお聞きします。

(1) 座業(事務)は、1日あたりどれくらいしていますか。座っての仕事がない場合は、「0」とご記入ください。

1日あたりの座業(事務)の時間 時間 分くらい

【産業(事務)がある方にお聞きします。産業のない方は、問44にお進みください。】

(2) ふだんの産業(事務)時間が、実労働時間全体に占める割合はどれくらいですか。

(○は1つ)

- | | |
|-----------|------------|
| 1 25%未満 | 3 51%～75% |
| 2 25%～50% | 4 76%～100% |

【全員の方にお聞きします。】

問44 あなたは、これまでに単身赴任や海外赴任を経験しましたか。複数回あった場合は、直近の期間を西暦でご記入ください。

(1) 単身赴任

- | | |
|-------------|-------------|
| 1 経験した | 直近の期間(西暦) |
| 2 経験したことはない | 年 月 ～ 年 月まで |

(2) 海外赴任

- | | |
|-------------|-------------|
| 1 経験した | 直近の期間(西暦) |
| 2 経験したことはない | 年 月 ～ 年 月まで |

問45 この1カ月間に、勤め先で以下のようなことを経験しましたか。(○はいくつでも)

- | | | | |
|--------|------------|-----------|-----------|
| 1 配置転換 | 3 職種変更 | 5 過大な仕事 | 7 この中にはない |
| 2 上司変更 | 4 仕事上のトラブル | 6 人間関係の悪化 | |

IX. あなたの健康状態についてお答えください。

【全員の方にお聞きします。】

問46 (1)あなたは、これまでに高血圧を指摘されたことがありますか。ある方は、指摘された時期を教えてください。

- | | |
|------|-------------|
| 1 ある | 指摘された時期(西暦) |
| 2 ない | 年 月 |

【高血圧を指摘された方にお聞きします。】

(2) あなたは、降圧剤を服用していますか。

- | | | |
|--------------|--------------|-----|
| 1 服用している | 服用し始めた時期(西暦) | 年 月 |
| 2 服用していたが止めた | | |
| 3 服用していない | | |

(3) あなたは、食事指導を守っていましたか。(○は1つ)

- | | | |
|---------|-------------------|------------|
| 1 守っていた | 2 守っていたが、今は守っていない | 3 守ったことはない |
|---------|-------------------|------------|

13

【“SQ1で1, 2, 3, 4, 5と答えた方にお聞きします。】

SQ2 お酒を飲む日は1日あたり、どれくらいの量を飲みますか。

※「」内を参考に、清酒に換算してお答えください (○は一つ)

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 1 1合(180ml)未満 | 4 3合以上4合(720ml)未満 |
| 2 1合以上2合(360ml)未満 | 5 4合以上5合(900ml)未満 |
| 3 2合以上3合(540ml)未満 | 6 5合(900ml)以上 |

※清酒1合(アルコール度数15度・180ml)は次の量にほぼ相当します。

ビール中瓶1本(同5度・500ml)、焼酎0.6合(同25度・約110ml)、
ワイン1/4本(同14度・約180ml)、ウイスキーダブル1杯(同43度・60ml)、
缶チューハイ1.5缶(同5度・約520ml)

【全員の方にお聞きします。】

問50 あなたの食事状況についてお答えください。

(1) 朝食を抜くことがありますか。(○は一つ)

- | | |
|---------|------------|
| 1 毎日 | 4 週1～2日 |
| 2 週5～6日 | 5 月に1～3日 |
| 3 週3～4日 | 6 ほとんど抜かない |

(2) 就寝前の2時間以内に夕食をとることがありますか。(○は一つ)

- | | |
|---------|------------|
| 1 毎日 | 4 週1～2日 |
| 2 週5～6日 | 5 月に1～3日 |
| 3 週3～4日 | 6 ほとんど抜かない |

(3) 朝昼夕の3食以外に間食や甘い飲み物を摂取していますか。(○は一つ)

- | | | |
|------|------|-------------|
| 1 毎日 | 2 時々 | 3 ほとんど摂取しない |
|------|------|-------------|

(4) 人と比較して食べる速度が速い。(○は一つ)

- | | | |
|------|------|------|
| 1 速い | 2 普通 | 3 遅い |
|------|------|------|

【全員の方にお聞きします。】

問51 あなたの運動(身体活動)についてお答えください。

(1) 1回30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施していますか。(○は一つ)

- | | |
|------|-------|
| 1 はい | 2 いいえ |
|------|-------|

(2) 日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施していますか。(○は一つ)

- | | |
|------|-------|
| 1 はい | 2 いいえ |
|------|-------|

(3) ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が遅いですか。(○は一つ)

- | | |
|------|-------|
| 1 はい | 2 いいえ |
|------|-------|

15

【全員の方にお聞きします。】

問47 この1カ月間の体の痛みについて、お聞きします。

(1) 四肢(腕や足)のどこかに痛みがありますか(今回のけがによるものは除く)。

ある方は、その痛みの部位をお書きください。

- | | |
|------|---------|
| 1 ある | 痛みのある部位 |
| 2 ない | |

(2) 関節のどこかに痛みがありますか(今回のけがによるものは除く)。

ある方は、その痛みの部位をお書きください。

- | | |
|------|---------|
| 1 ある | 痛みのある部位 |
| 2 ない | |

【全員の方にお聞きします。】

X. あなたの生活習慣について以下の質問に答えてください。

問48 (1)あなたは、喫煙経験がありますか。ある方は、通算で何年間喫煙していたかを教えてください。途中で禁煙していた年数は除いてお答えください。

※半年未満は「0年」、半年以上は「1年」としてお答えください。

- | | |
|-------------------------|-----------|
| 1 現在、喫煙している | 通算の喫煙年数 年 |
| 2 以前、喫煙していたが、現在は喫煙していない | |
| 3 喫煙したことはない | |

【喫煙経験のある方にお聞きします。】

(2) 最もよく喫煙していた頃は、1日におよそ何本すいましたか。

1日あたりの喫煙本数 本

【全員の方にお聞きします。】

問49 あなたの飲酒状況についてお答えください。

(1) あなたは普段からお酒を飲みますか。(○は一つ)

- | | |
|------|-------|
| 1 はい | 2 いいえ |
|------|-------|

【“はい”と答えた方(普段からお酒を飲む方)にお聞きします。】

SQ1 どのくらいの頻度で飲みますか。(○は一つ)

- | | |
|---------|--------------|
| 1 毎日 | 5 月に1～3日 |
| 2 週5～6日 | 6 ほとんど飲まない |
| 3 週3～4日 | 7 やめた |
| 4 週1～2日 | 8 飲まない(飲めない) |

14

【全員の方にお聞きします。】

XI. 最後に、このアンケートの結果を統計的に分析するために、あなたご自身について、いくつかおかがいします。

問52 あなたが最後に卒業された学校は、どちらですか。(○は1つ)

- | | | |
|-----------|-----------------|-------------------|
| 1 小学校・中学校 | 3 短大・高専 | 5 専門学校(4年制、高度専門士) |
| 2 高等学校 | 4 専門学校(2年制、専門士) | 6 大学・大学院 |

問53 あなたと生計をともにする家族のかたは、あなた自身を含めて何人ですか。

人

問54 昨年のあなたご自身とあなたの世帯の年収はおいくらでしたか。(税込み)

(1)あなた自身 円 (2)あなたの世帯 円

ここで質問は終了です。

※1 最後に、この調査にご記入くださった方は、どなたでしょうか。(○は1つ)

- | | |
|---------------|--------------|
| 1 けがをされたご本人様 | 3 その他(具体的に) |
| 2 その他ご家族・親族の方 | |

ご協力くださり、どうもありがとうございました。
同封の謝礼品送付用封筒に送付先を記載のうえ、
ご回答いただいた調査票とともに封筒に入れ、病院事務局にご提出ください。

16

労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

糖尿病におけるマトリックスメタロプロテアーゼ-2 の役割に関する研究

研究者分担者：Esteban C. Gabazza 三重大学大学院医学研究科 免疫学講座 教授

研究協力者：Tetsu Kobayashi 三重大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

Taro Yasuma, Corina N. D' Alessandro-Gabazza, Atsuro Takeshita, Masaaki Toda, Josephine A. Hinneh, Prince Baffour Tonto 三重大学大学院医学研究科 免疫学

Kota Nishihama 三重大学医学部附属病院 臨床研修・キャリア支援部

Yutaka Yano 三重大学大学院医学研究科 糖尿病内科学

Toshiaki Totoki, Rumi Mifuji-Moroka, Motoh Iwasa Yoshiyuki Takei 三重大学大学院医学研究科 消化器内科学

John Morser スタンフォード大学 血液内科

Isaac Cann イリノイ大学 微生物学

研究要旨

糖尿病の発症や進展には膵 β 細胞から分泌されるインスリンの作用が重要な役割を担っている。糖尿病患者ではアポトーシスによる膵 β 細胞の減少が生じると報告されているが、アポトーシスの制御機構については完全には解明されていない。マトリックスメタロプロテイナーゼ 2(MMP2) は細胞外基質の分解に関わる酵素であり、組織リモデリング、血管新生、細胞周期の調節など多彩な働きを持つ。糖尿病患者では MMP2 濃度が上昇するとの報告があるが、その役割については明らかにされていない。本研究では膵 β 細胞株と糖尿病マウスモデルを用いて、MMP2 の膵 β 細胞に対する効果および耐糖能に及ぼす影響について検討した。マウス膵 β 細胞株 MIN6 を MMP2 で処理した後にストレプトゾトシン (STZ) でアポトーシスを誘発すると、MIN6 細胞のアポトーシスが抑制されることが確認された。ヒト MMP2 過剰発現マウスを作成し、このマウスに STZ を投与し膵 β 細胞のアポトーシスを誘発することで糖尿病を発症させ、野生型の STZ 誘発糖尿病マウスと、耐糖能、インスリン分泌能、膵 β 細胞におけるアポトーシスの状況につき比較した。MMP2 過剰発現マウスでは、膵 β 細胞のアポトーシスが有意に抑制され、インスリン分泌能・血糖値の有意な改善を認めた。本研究から MMP2 が膵 β 細胞のアポトーシスを抑制することにより、糖尿病に対して保護的に働く可能性が示唆された。

A.研究目的

糖尿病の発症や進展には膵 β 細胞から分泌されるインスリンの作用が重要な役割を担っている。糖尿病患者ではアポトーシスによる膵 β 細胞の減少が生じると報告されているが、アポトーシスの制御機構については完全には解明されていない。マトリックスメタロプロテイナーゼ 2(MMP2) は細胞外基質の分解に関わる酵素であり、組織リモデリング、血管新生、細胞周期の調節など多彩な働きを持つ。糖尿病患者では MMP2 濃度が上昇するとの報告があるが、その役割については明らかにされていない。本研究では膵 β 細胞株と糖尿病マウスモデルを用いて、MMP2 の膵 β 細胞に対する効果および耐糖能に及ぼす影響について検討した。

B.研究方法

1. マウス膵 β 細胞株である MIN6 細胞を MMP2 または生理食塩水で処理した後に STZ でアポトーシスを誘発し、Annexin V を用いたフローサイトメトリーによりアポトーシス細胞を評価した。
2. ヒト MMP2 過剰発現マウスを作成し、このマウスおよび野生型マウスに 5 日間連続で STZ を腹腔内投与し膵 β 細胞のアポトーシスを誘発することで糖尿病誘発した。1 週間毎に血糖値を測定し、4 週後にグルコース負荷試験、インスリン分泌試験を行った。摘出した膵組織で β 細胞におけるアポトーシスの状況について TUNEL 染色により評価し比較した。
3. 糖尿病患者 22 人、および健常者 34 人の血液サンプルを用い、血清 MMP2 濃度を測定した。

C.研究結果

1. マウス膵 β 細胞株 MIN6 を MMP2 で処理した後にストレプトゾトシン (STZ) でアポトーシスを誘発すると、生理食塩水で処置したコントロールと比較して MIN6 細胞のアポトーシスが有意に抑制された。
2. MMP2 過剰発現マウスでは、膵 β 細胞のアポトーシスが有意に抑制され、インスリン分泌能・血糖値の有意な改善を認めた。
3. 糖尿病患者では健常者と比較して MMP2 濃度が有意に高値であった。

D.考察

糖尿病の主な型のうち、1 型糖尿病は遺伝的、環境的および自己免疫的要因により膵 β 細胞が選択的に破壊され発症する。2 型糖尿病は生活習慣などの環境因子と遺伝因子が関与し、インスリン抵抗性とインスリン分泌不全により相対的なインスリン作用不足となり発症する。いずれの型の糖尿病においても、 β 細胞のアポトーシスは糖尿病の病態進展の主要な機序であると考えられているが、それを抑制する有用な治療法は未だ確立されていない。本研究では、糖尿病における MMP2 の役割を検討するために、ヒト MMP2 が過剰発現される transgenic マウスを作製し、STZ により誘発する糖尿病モデルにおいて、耐糖能および膵 β 細胞に対する影響を野生型マウスと比較した。MMP2 過剰発現マウスでは膵 β 細胞が保たれ、インスリン分泌能が保たれており、耐糖能についても改善がみられた。一方、糖尿病患者では健常者と比較して MMP2 が有意に高く、糖尿病患者では代償性に MMP2 の発現が増加し、糖尿病に対し保護的な役割をしているのではないかと推

定された。

E.結論

本研究から MMP2 が膵 β 細胞のアポトーシスを抑制することにより、糖尿病に対して保護的に働く可能性が示唆された。

G.研究発表

1. 論文発表

Nishihama K, Yasuma T, Yano Y, D'Alessandro-Gabazza CN, Toda M, Hinneh JA, Baffour Tonto P, Takeshita A, Totoki T, Mifuji-Moroka R, Kobayashi T, Iwasa M, Takei Y, Morser J, Cann I, Gabazza EC. Metabolism. 82:88-99.2018 Anti-apoptotic activity of human matrix metalloproteinase-2 attenuates diabetes mellitus.

その他：別紙に記載

2. 学会発表

別紙に記載

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

急性心筋梗塞症例を対象としたpopulation-based case control study
における調査データと統計解析法の予備的検討に関する研究

研究分担者：飛田 英祐 大阪大学大学院医学系研究科
山田 知美 大阪大学医学部附属病院

研究要旨

2018年3月から三重県の二次救急病院15病院および県内事業所から、急性冠症候を発症したケースとコントロール（対照）に対して、勤務状況等の調査を行うpopulation-based case control studyが行われている。本観察研究は、平成29年度までに実施したパイロット研究の結果を基に計画されているが、実際の収集データ（調査データ）と予定している解析方法が適当か、変更等の修正が必要かについて、中間解析のデータを利用して検討を行った。

その結果、ケースが選定されると2段階抽出として事業所及び人的規模が類似した対照候補プールからコントロール（対照）が選択され調査データが収集されているものの、現時点での調査票の回収率は高いとは言えず、今後さらに回収率が向上されていくことで更なる精度での結果が得られることが期待される。一方、最も強いリスク因子として、1カ月間の1日平均労働時間を2時間間隔で4つのカテゴリに分類した4群間については、年齢や性別（ほとんどの対象集団が男性）など背景因子の違いが確認できたことから、リスク因子分析を行う上では、これらのバイアスを調整した解析が必要になることが分かった。しかし、propensity score マッチングを行うにしても4群に対して十分なサンプル数が選定されない可能性が確認されたことから、最終解析におけるバイアス調整については更なる検討が必要であることが分かった。

A.研究目的

本研究の目的は、ストレス関連疾患（急性冠症候群、脳卒中、喘息、外傷等）に罹患している労働者について勤務状況の調査を行い、それら疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響の度合いに関する研究を行うことである。本研究目的のためのpopulation-based case control study（症例対照研究）を2017年12月から三重県の二次救急病院15病院および県内事業所から、急性

冠症候を発症したケースとコントロール（対照）に対して、後ろ向きに勤務状況等の調査を行う観察研究が行われている。

そこで、計画された中間解析として2019年3月末までに集積された調査データに基づき、研究計画書で定めた解析方法が利用可能かを検討する。

B.研究方法

今回の population-based case control study (症例対照研究) に関する主なデザインは以下の通りである。

研究デザイン：症例対照研究

選択基準

ケース群：三重県内の男女 25～75 歳で新規に急性冠症候群を発症した被験者

(症例<ケース>の選定方法は図 1 参照)

コントロール群：三重県内の男女 25～75 歳で急性冠症候群既往のない有業者

(対照<コントロール>の選定方法は図 2, 3 参照)

目標症例数

ケース群：200 例

コントロール群：600 例

統計解析

ケースとコントロールをマッチングする因子として、性別・年齢・職業とする。

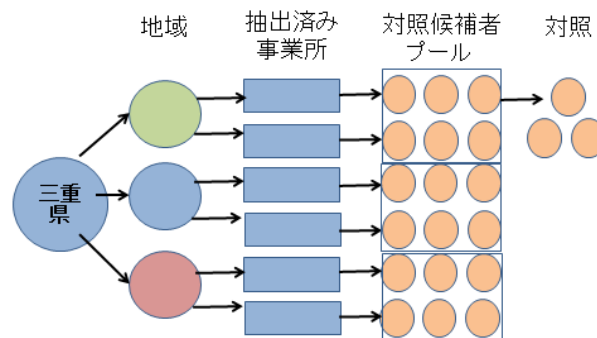


図2 対照選定の流れ

症例に応じて地域が選択され、対照は対照候補者プールから無作為に抽出される

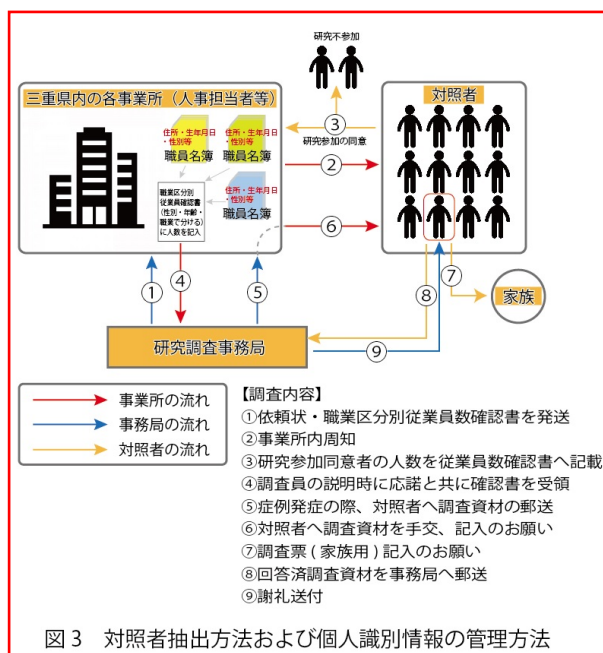


図3 対照者抽出方法および個人識別情報の管理方法

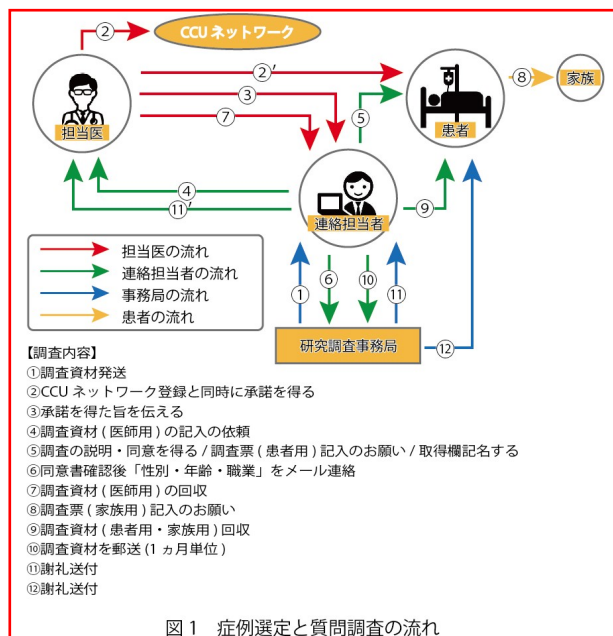


図1 症例選定と質問調査の流れ

調整項目として、条件付きロジスティック回帰モデルにより、年齢（1 歳間隔）、性別の他に職業、休憩時間数、座業時間数、睡眠時間数、通勤時間数、疲労度、他の交絡因子（高血圧、降圧剤の使用状況、喫煙歴、高コレステロール血症／薬物療法、糖尿病既往、狭心症既往および発症年月、狭心症兆候の有無（ロンドン大学質問票）、身長、体重）等を検討し、労働時間数に対する急性冠症候群発症の調整済みオッズ比およびその 95%信頼区間を算出する。

中間解析

本研究では中間解析データに基づき、当初計画した統計解析に耐えうる調査データが収集されているかを確認する。

さらに、背景因子（性別、年齢、職業、休憩時間数、座業時間数、睡眠時間数、通勤時間数、疲労度、他の交絡因子（高血圧、降圧剤の使用状況、喫煙歴、高コレステロール血症／薬物療法、糖尿病既往、狭心症既往および発症年月、狭心症兆候の有無（ロンドン大学質問票）、身長、体重）と労働時間について視覚的あるいは要約統計量を算出するなどを行い、解析方法の適切性や妥当性の関する予備的検討を行う。

C.研究結果

2019年3月時点までに、図2及び図3の通り、ケース（症例）が選定されると2段階抽出として事業所及び人的規模が類似した対照候補プールからコントロール（対照）が選択され収集された調査データを中間解析データとし、データクリーニングおよび解析データセットの作成を行った。

その際に、いくつかのデータ取り扱いに関して、不適切な項目が散見された。

- ・データが数値情報ではなく文字情報として入力されている

- ・主要評価項目である労働時間数に関する調査票が〇〇時間□□分と記入できるフォーマットであるためか、データセットで時間の単位で労働時間数が入力されておらず、時間と分が別の列に分けて入力されている

- ・家族用の調査票には、患者本人に対する記述ではなく、家族本人の記述が行われている（年齢、性別の不一致など）

また、その後、調査データ入力のコピー先

から、一部のデータの項目と行の取違いが発覚した旨の説明があった。

そのため、本中間解析データとしては、

- Q0: あなたが診断を受けた疾患
- Q0date: 診断された日付（年月日）
- Q1: 本アンケート記載日（年月日）
- Q2: 性別
- Q3: 診断を受けた日の年齢（歳）
- Q4: 現在の職業の有無
- Q5_1: この1カ月間の1日平均労働時間（時間）
- Q8: 合併症の有無
- Q16: 勤務先の主な業務内容
- Q17: 現在の主な仕事内容

の項目に限定して、ケース群84例とコントロール群172例の合計256例の検討を行った（表1～2、参照）。

また、2019年1月の時点における調査データについて、コントロール群の調査票の回収率は29%であり、今後も更なる調査票が回収されることから、あくまで、本検討は予備的な検討である。

D.考察

リスク因子として検討される1カ月間の1日平均労働時間のカテゴリ化と背景因子

本臨床試験を実施する上で参考としたShokejima & Kagamimori(1998) [1] と同様に試験の目的が急性冠症候群発症に与える労働時間の影響を検討することから、中間解析データのうち、Q5_1（この1カ月間の1日平均労働時間 working time; WT）を4つのカテゴリに分類した（WT1=7時間未満，WT2=7時間以上9時間未満，WT3=9時間以上11時間未満，WT4=11時間以上）。このカテゴリ化された1日平均労働時間の

リスク群に対して、性別、年齢、職業の有無、事業所等の要因とアウトカムである急性冠症候群発症の有無について要約統計量等を算出した（表 1 参照）。

性別については、4 群間で有意差は認められていないものの、いずれも男性の割合が高かった。男性および女性における AMI の 10 万人・年あたりの年齢調整発症率は、1990～1992 年（66.5, 18.7）、1993～1995 年（63.0, 36.9）、1996～1998 年（77.0, 30.2）、1999～2001 年（100.7, 35.7）と、女性に比して男性での発症率が高いことが報告されている（JPHC 研究[2]）。一方、今回の調査対象集団は、急性冠症候群を発症したケース 84 被験者の男女比は、80:4 であり、JPHC 研究の対象集団よりも男性の割合が高い集団となっている。

年齢については、4 群間で有意差は認められており、WT1 群（この 1 カ月間の 1 日平均労働時間が 7 時間未満）の平均値が 66.6 ± 1.6 と他の 4 群に比べて年齢が有意に高い集団となっている（Dunnett 法による WT1 群と 3 群との対比較、いずれも $p < 0.05$ ）。

有業率は、高齢者が多い集団と考えられる WT1 群では 93.6%であったが、他の 3 群ではいずれも 100%であった。

合併症の有無については、5 群で 58.3%～79.3%であり、統計学的な有意差は認められていない。

調査対象者の勤める事業所については、Q16 として 20 カテゴリで調査を行っており、4 群間では統計学的な有意差は認められ、さらに事業所を第 1 次、2 次、3 次産業とその他の 4 カテゴリに分類した場合にも有意な差が認められた（ $p = 0.0002$, 尤度比

検定）。

調査対象者の主な業務内容については、Q17 として 12 カテゴリで調査を行っており、4 群間で統計学的な有意差が認められている（ $p < 0.0001$, 尤度比検定）。

調査対象者の勤務先の人的規模は、Q18 として 7 カテゴリで調査を行っており、4 群間で統計学的な有意差は認められた（ $p < 0.0266$, 尤度比検定）。

本研究の目的である急性冠症候群の発症例（ケース）の割合については、WT1 群 35.5%（11/31 例）、WT2 群 27.0%（34/126 例）、WT3 群 40.7%（24/59 例）、WT4 群 32.0%（8/25 例）であり、4 群間に統計学的な有意差は認められていない（ $p = 0.3040$, 尤度比検定）。

E. 結論

今回の population-based case control study（症例対照研究）に関する中間解析において、ケース群 84 例とコントロール群 172 例の合計 256 例について、Q5_1（この 1 カ月間の 1 日平均労働時間 working time; WT）を 4 つのカテゴリに分類した（WT1=7 時間未満、WT2=7 時間以上 9 時間未満、WT3=9 時間以上 11 時間未満、WT4=11 時間以上）。このリスク群に対して、表 2 及び図 4 で Shokejima & Kagamimori(1998) [1] と同様の通常業務時間群（WT2 群）を対象群とした急性冠症候群の発症 Odds Ratio は、WT1 群で 1.49 [0.63, 3.39]、WT3 群で 1.86 [0.96, 3.56]、WT4 群で 1.27 [0.48, 3.15] となり、Shokejima & Kagamimori(1998) [1] とは少し挙動が違い、WT3 群での Odds Ratio が最も高い結果となった。

ただし、この解析は4群間の背景要因の違いを考慮していない素集計での解析結果であり、性別、年齢、職業の有無、事業所等の要因とアウトカムである急性冠症候群発症の有無については、群間の偏りが認められた。さらに、本中間解析では検討の対象外としたアウトカム（休憩時間数、座業時間数、睡眠時間数、通勤時間数、疲労度）への影響や、他の交絡因子（高血圧、降圧剤の使用状況、喫煙歴、高コレステロール血症／薬物療法、糖尿病既往、狭心症既往、身長、体重）を含めた群間の相違についての検討も必要であると考える。

以上より、最終解析でのリスク因子分析を行う上では、これらのバイアスを調整する解析を行う必要があるが、例えばpropensity score マッチングを行う場合、4群に対して十分なサンプル数が選定されない可能性があるため、最終解析におけるバイアス調整法については、さらなる検討が必要である。

一方で、本報告書における中間解析データについてのコントロール群の回収率は2019年1月の時点で29%であること、調査データから解析用データセット作成におけるデータマネジメント方法など、最終解析までに改善すべき点が確認できた。今後の最終解析では、さらに回収率が向上し、適切なマネジメントを行うことで精度の高い急性心筋梗塞に対するリスク因子の分析結果が得られることが期待される。

G.研究発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

【参考文献】

- [1] Shokejima S, Kagamimori S. Working hours as a risk factor for acute myocardial infarction in Japan: case-control study. BMJ. 1998; 317: 775-80.
- [2] Rumana N, Kita Y, Turin TC, et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. Am J Epidemiol. 2008; 167: 1358-64.

表1 主要約統計量 (N=241例)

	WT1群 (31例)	WT2群 (126例)	WT3群 (59例)	WT4群 (25例)	
Q2: 性別 男性 女性	27(87.1%) 4(12.9%)	115(92.0%) 10(8.0%)	54(93.1%) 4(6.9%)	24(96.0%) 1(4.0%)	p=0.6542 ¹⁾
Q3: 年齢	66.6±1.60	58.8±0.80	55.1±1.18	55.4±1.78	p<0.0001 ²⁾
Q4: 職業_有	29(93.6%)	124(100%)	58(100%)	25(100%)	p=0.0408 ¹⁾
Q8: 合併症_有	23(79.3%)	85(75.2%)	41(74.6%)	14(58.3%)	p=0.3466 ¹⁾
Q16: 事業所					
1 農業/林業	4(14.3%)	6(5.0%)	2(3.5%)	1(4.0%)	p=0.0119 ¹⁾
2 漁業	0	1(0.8%)	0	0	
3 鉱業/採石等採取業	0	1(0.8%)	0	0	
4 建設業	0	13(10.8%)	9(15.8%)	1(4.0%)	
5 製造業	1(3.6%)	25(20.8%)	23(40.4%)	4(16.0%)	
6 電気/ガス/熱供給/水道業	3(10.7%)	3(2.5%)	0	0	
7 情報通信業	1(3.6%)	0	0	0	
8 運輸業/郵便業	1(3.6%)	14(11.7%)	1(1.8%)	5(20.0%)	
9 卸売業/小売業	1(3.6%)	12(10.0%)	4(7.0%)	6(24.0%)	
10 金融業/保険業	0	0	1(1.8%)	0	
11 不動産業/物品賃貸業	0	2(1.7%)	0	0	
12 学術研究/技術サービス業	1(3.6%)	3(2.5%)	1(1.8%)	0	
13 宿泊業/飲食サービス業	1(3.6%)	4(3.3%)	2(3.5%)	2(8.0%)	
14 生活関連サービス業、娯楽業	2(7.1%)	2(1.7%)	0	1(4.0%)	
15 教育/学習支援業	1(3.6%)	1(0.8%)	0	0	
16 医療/福祉	5(17.9%)	7(5.8%)	3(5.3%)	0	
17 複合サービス事業	0	1(0.8%)	0	0	
18 サービス業	5(17.9%)	16(13.3%)	7(12.3%)	4(16.0%)	
19 公務	0	3(2.5%)	2(3.5%)	0	
20 分類不能の産業	2(7.1%)	6(5.0%)	2(3.5%)	1(4.0%)	

頻度 (割合) or 平均値±SD, 1): 尤度比検定, 2): 分散分析

(続) 表1 主要約統計量 (N=241例)

	WT1群 (31例)	WT2群 (126例)	WT3群 (59例)	WT4群 (16例)	
Q16: 事業所					
1 第1次産業	4(14.3%)	7(5.8%)	2(3.5%)	1(4.0%)	p=0.0002 ¹⁾
2 第2次産業	1(3.6%)	39(32.5%)	32(56.1%)	5(20.0%)	
3 第3次産業	21(75.0%)	68(56.7%)	21(36.8%)	18(72.0%)	
4 分類不能の産業	2(7.1%)	6(5.0%)	2(3.5%)	1(4.0%)	
Q17: 業務内容					
1 管理的職業従事者	0	16(13.2%)	13(23.2%)	5(20.8%)	p<0.0001 ¹⁾
2 専門的・技術的職業従事者	10(35.7%)	20(16.5%)	11(19.6%)	0	
3 事務従事者	1(3.6%)	16(13.2%)	4(7.1%)	1(4.2%)	
4 販売従事者	0	3(2.5%)	4(7.1%)	4(16.7%)	
5 サービス職業従事者	8(28.6%)	14(11.6%)	2(3.6%)	3(12.5%)	
6 保安職業従事者	1(3.6%)	7(5.8%)	1(1.8%)	2(8.3%)	
7 農林漁業従事者	4(14.3%)	6(5.0%)	1(1.8%)	1(4.2%)	
8 生産工程従事者	0	10(8.3%)	15(26.8%)	3(12.5%)	
9 輸送・機械運転従事者	3(10.7%)	7(5.8%)	1(1.8%)	3(12.5%)	
10 建設・採掘従事者	0	13(10.7%)	1(1.8%)	2(8.3%)	
11 運搬・清掃・包装等従事者	0	1(0.8%)	0	0	
12 分類不能の従事者	1(3.6%)	8(6.6%)	3(5.4%)	0	
Q18: 勤務先の人的規模					
1 1人	4(13.8%)	4(3.3%)	1(1.8%)	0	p=0.0266 ¹⁾
2 2～9人	9(31.0%)	27(22.5%)	9(15.8%)	5(21.7%)	
3 10～49人	11(37.9%)	40(33.3%)	10(17.5%)	6(26.1%)	
4 50～99人	1(3.5%)	9(7.5%)	8(14.0%)	1(4.4%)	
5 100～499人	2(6.9%)	22(18.33%)	13(22.8%)	5(21.7%)	
6 500～999人	0	2(1.7%)	4(7.0%)	0	
7 1,000人以上	2(6.9%)	16(13.3%)	12(21.1%)	6(26.1%)	
急性冠症候群発症_有(ケース)	11(35.5%)	34(27.0%)	24(40.7%)	8(32.0%)	p=0.3040 ¹⁾
無(コントロール)	20(64.5%)	92(73.0%)	35(59.3%)	17(68.0%)	

頻度 (割合) or 平均値±SD, 1): 尤度比検定, 2): 分散分析

表2 1日平均労働時間と急性冠症候群発症の有無の関係

	急性冠症候群発症 有(ケース)	急性冠症候群発症 無(コントロール)	Odds Ratio (WT2群を基準)
WT1群(n= 31)	11(35.5%)	20(64.5%)	1.49 [0.63, 3.39]
WT2群(n=126)	34(27.0%)	92(73.0%)	1.00
WT3群(n= 59)	24(40.7%)	35(59.3%)	1.86 [0.96, 3.56]
WT4群(n= 25)	8(32.0%)	17(68.0%)	1.27 [0.48, 3.15]
計	77	164	p=0.3040

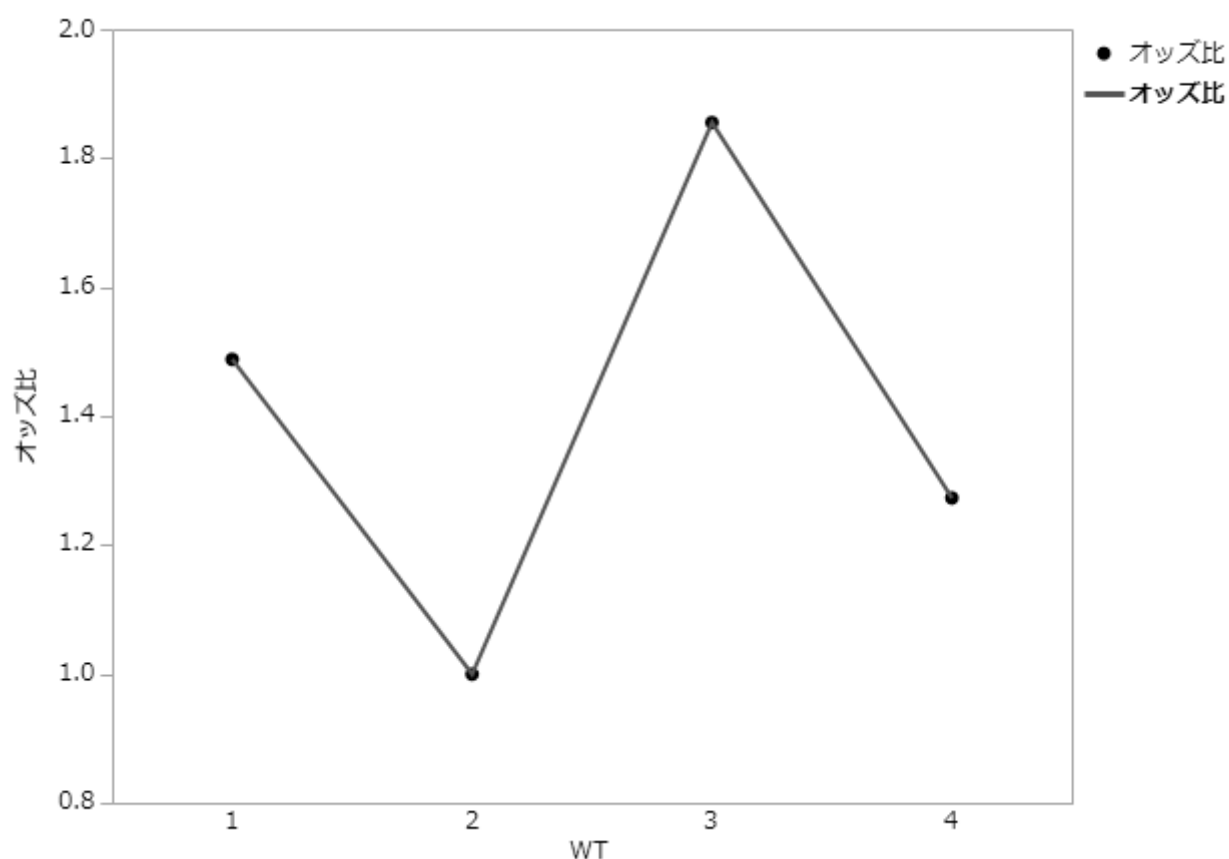


図4 1日平均労働時間と急性冠症候群発症の有無の関係

Ⅲ

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
今井 寛.		福井 次矢、高木 誠、小室一成.	今日の治療指針 私はこうして治療している2018.	医学書院.	日本	2018	31-32
今井 寛.		日本救急医学会指導医・専門医制度委員会	救急診療指針.	へるす出版.	日本	2018	379-384

原著

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masuda J, Kishi M, Kumagai N, Yamazaki T, Sakata K, Higuma T, Ogimoto A, Dohi K, Tanigawa T, Hanada H, Nakamura M, Sokejima S, Takayama M, Higaki J, Yamagishi M, Okumura K, Ito M.	Rural-Urban Disparity in Emergency Care for Acute Myocardial Infarction in Japan.	Eur Heart J Cardiovasc Imaging.	19	48-59	2018
Suzuki H, Nakano H.	To improve translational research in subarachnoid hemorrhage.	Transl Stroke Res.	9(1)	1-3	2018
Suzuki H, Nishikawa H, Kawakita F.	Matricellular proteins as possible biomarkers for early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.	Neural Regen Res.	13	1175-1178	2018
Tsujii M, Iida R, Sudo A.	Arthroscopic findings of injured ulnar and radial collateral ligaments in the thumb metacarpophalangeal joint.	J Hand Surg Eur Vol.	43(10)	1111-1112	2018
Hida E, Tango T.	Design and analysis of a three-arm non-inferiority trial with a prespecified margin for the hazard ratio.	Pharmaceutical Statistics.	(17)	489-503	2018
鈴木 秀謙、西川 拓文、中塚 慶徳、中野 芙美、岡田 健、芝 真人.	スパズムの概念及び治療の変遷と現状の課題.	脳外誌.	27	216-221	2018

学会発表

発表者氏名	タイトル名	学会名	年月日	都市名
Tajima K.	Contribution of APOC P:General Perspective of Asian Cancer Epidemiology from Now On.	APOCP-9.	2018,04,19-20.	Korea.
Ito H, Masuda J, Takasaki A, Ichikawa K, Sato Y, Takeuchi T, Kakuta K, Matsuda A, Nakajima H, Omura T, Sawai T, Hoshino K, Seko T, Kitamura T, Ito M.	Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery and left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction.	European Society of Cardiology Congress 2018(ESC).	2018,08,25-28.	München, Germany.
Hida E, Tango T.	Consideration of three-arm non-inferiority trial design and analysis with a prespecified margin for a survival endpoint.	XXIXth International Biometric Conference.	2018,07,08-13.	Barcelona, Spain.
Hida E, Tango T.	One approach to the assurance of assay sensitivity in non-inferiority trials with network meta-analysis.	The Joint International Society for Clinical Biostatistics and Australian Statistical Conference.	2018,08,26-30.	Melbourne, Australia.
Suzuki H.	Computational fluid dynamics simulations of flow alteration treatment for cerebral aneurysms.	The 2nd Meeting of China-Japan Neurosurgery Alliance.	2018,11,18-19.	Odawara.
高崎 亮宏、栗田 泰郎、増田 純、土肥 薫、伊藤 正明、星野 康三、北村 哲也、齋藤 誉宏、小薮 助成、垣本 斉、川崎 敦.	透析の有無における急性心筋梗塞患者の予後の比較検討.	第27回日本心臓血管インターベンション治療学会.	2018年08月02-04日.	神戸.
鈴木 秀謙、当麻 直樹、安田 竜太、芝 真人、三浦 洋一、岸本 智之、中島 英貴、市川 智教、川北 文博、中野 芙美、金丸 英樹.	シロスタゾールによるくも膜下出血後のテネイシンCおよび遅発性脳梗塞抑制作用.	第5回MatriCellフォーラム.	2018年09月01日.	三重.
鈴木 秀謙、当麻 直樹、安田 竜太、芝 真人、三浦 洋一、岸本 智之、中島 英貴、市川 智教、川北 文博、金丸 英樹.	シロスタゾール増量によるくも膜下出血後遅発性脳梗塞の発生抑制と予後改善効果.	日本脳神経外科学会第77回学術総会.	2018年10月10-12日.	仙台.
高崎 亮宏、栗田 泰郎、土肥 薫、伊藤 正明、増田 純、星野 康三、北村 哲也、齋藤 誉宏、小薮 助成、垣本 斉、川崎 敦.	透析患者における急性冠症候群発症後の急性期、慢性期の予後の検討 — 三重ACSレジストリーより —.	第40回日本心臓血管インターベンション治療学会 東海北陸地方会.	2018年10月12-13日.	静岡.

飛田 英祐.	統計を専門としない担当者に知っておいてほしい統計学的な視点-臨床研究に必要となる5つのポイント-.	日本臨床試験学会第10回学術集会総会 ランチセッションセミナー.	2019年01月26日.	東京.
飛田 英祐.	RWDを用いた非劣性の検証について.	RIMS共同研究最尤法とベイズ法.	2019年03月06-08日.	京都.
鈴木 秀謙.	くも膜下出血文献レビュー 臨床編.	Stroke 2019 第35回スパズム・シンポジウム.	2019年03月21-23日.	横浜.

IV

労働時間に関する研究の成果発表

一般社団法人日本経済団体連合会
労働安全衛生部会 5 ワーキング合同会合
「労働時間と健康～最適労働時間は存在するのか～科学的エビデンスを考える」
発表要旨

近年の「働き方改革」を背景に、労働時間とワークライフバランスのあり方がクローズアップされている。将来の日本の経済と国民の健康水準の向上のためにも、あらためて労働時間のあり方について検討する必要がある。

今回、本研究課題の成果発表のひとつとして、本研究で検討した健康に最適な労働時間をテーマに、「労働時間と健康～最適労働時間は存在するのか～科学的エビデンスを考える」と題して、一般社団法人日本経済団体連合会労働安全衛生部会 5 ワーキング合同会合（労働衛生、労災保険、じん肺問題、産業安全、高齢者安全衛生）において研究代表者笠島茂（三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野教授）が発表を行った。

日時：2019年3月11日（月）15:00-16:30

場所：経団連会館 2階 経団連ホール（南）（東京都千代田区大手町1-3-2）

会合名：一般社団法人日本経済団体連合会労働安全衛生部会 5 ワーキング合同会合

発表題目：労働時間と健康～最適労働時間は存在するのか～科学的エビデンスを考える

発表者：笠島茂（三重大学大学院医学系研究科 公衆衛生・産業医学分野 教授）

発表内容：1. 過労死とは？

2. 労働時間規制の推移

3. 過労死はどのように認定されるか（過労死ライン）

4. エビデンスの適用と過労死認定数の変化

5. 働き方改革の方向性

発表には、関連のある先行研究の紹介、本研究の結果の理解と解釈に必要な疫学の基本的な説明等も含まれた。

2019年3月11日（月） 15:00~16:30 経団連会館（大手町） 2階 ホール南

労働安全衛生部会 5ワーキング合同会合
（労働衛生、労災保険、じん肺問題、産業安全、高年齢者安全衛生）

労働時間と健康

最適労働時間は存在するのか

科学的エビデンスを考える

筈島 茂

（そうけじま しげる）

三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野教授

医学部附属病院疫学センター長

三重労働局労働衛生指導医

日本公衆衛生学会理事・日本産業衛生学会理事(指導医)

労働時間と過労死等に関するエビデンスの現状

Q.1「長時間労働」は発症に関与するのか？

- 虚血性心疾患
- △ 脳卒中
- 精神障害（○アジア、△ヨーロッパ、×北米・オーストラリア）

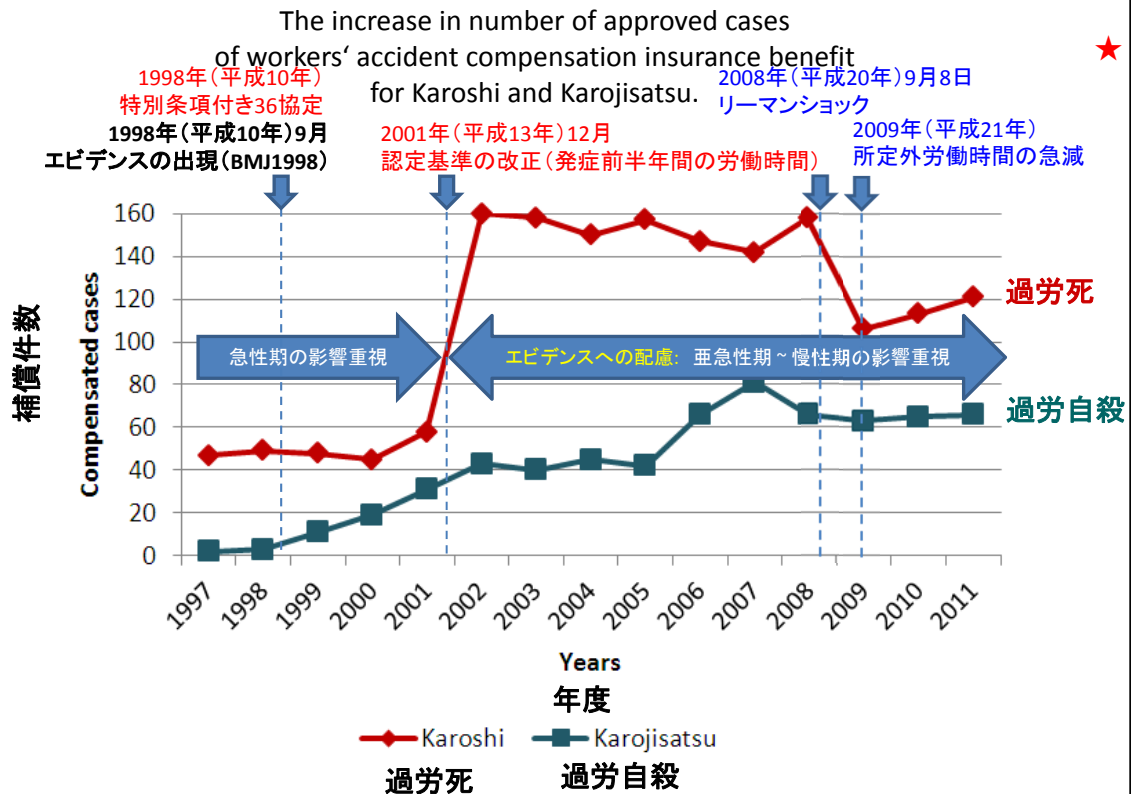
Q.2「労働時間の変動」は発症に関与するのか？

- △ 虚血性心疾患
- 脳卒中
- 精神障害

Q.3「短時間労働」は発症に関与するのか？

- △ 虚血性心疾患
- 脳卒中
- 精神障害

過労死および過労自殺の労働者災害補償保険給付承認件数の増加



国際労働機関(ILO) http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_211571/lang--en/index.htm

労働時間規制の推移 I

- 労働基準法(昭和22年/1947)
 - ✓ 法定労働時間(労働基準法)
 - ✓ 36協定の締結
- 特別条項付き36協定(平成10年/1998 労働省告示)
- 労災認定: 過労死ライン(平成13年/2001)
 - ✓ 疫学的エビデンスへの配慮(1箇月100時間/2~6箇月月当たり平均80時間、慢性的長時間労働)
- 特別条項の上限規制(働き方改革)
 - ✓ 疫学的エビデンスの適用(月平均60時間規制/年間720時間を上限)

時間外労働の上限規制(働き方改革)

- 週 40 時間を超えて労働可能となる時間外労働の限度を、原則として、月 45 時間、かつ、年 360 時間とし、違反には以下の特例の場合を除いて罰則を課す。特例として、臨時的な特別の事情がある場合として、労使が合意して労使協定を結ぶ場合においても、上回ることができない時間外労働時間を年 720 時間(= 月平均 60 時間)とする。かつ、年 720 時間以内において、一時的に事務量が増加する場合について、最低限、上回ることをできない上限を設ける。
- この上限について、①2か月、3か月、4か月、5か月、6か月の平均で、いずれにおいても、休日労働を含んで、80 時間以内を満たさなければならないとする。②単月では、休日労働を含んで 100 時間未満を満たさなければならないとする。③加えて、時間外労働の限度の原則は、月 45 時間、かつ、年 360 時間であることに鑑み、これを上回る特例の適用は、年半分を上回らないよう、年 6 回を上限とする。
- 他方、労使が上限値までの協定締結を回避する努力が求められる点で合意したことに鑑み、さらに可能な限り労働時間の延長を短くするため、新たに労働基準法に指針を定める規定を設けることとし、行政官庁は、当該指針に関し、使用者及び労働組合等に対し、必要な助言・指導を行えるようにする。

Working hours as a risk factor for acute myocardial infarction in Japan: case-control study

日本における急性心筋梗塞の危険要因としての労働時間：症例対照研究

BMJ 1998; 317: 775-780

SOKEJIMA S. & KAGAMIMORI S.

<http://bmj.com/cgi/content/full/317/7161/775>

SOKEJIMA

背景因子

職業(社会経済的因子)は、患者と対照間で、マッチングして収集された。

想定された心理社会的因子の明らかな関与はなかった。

Table 1 Background characteristics of 195 Japanese men with acute myocardial infarction and 331 controls matched for age and occupation, and odds ratios for infarction in relation to established risk factors and psychosocial conditions

	No (%) of subjects		Odds ratio* (95% CI)
	Cases (n=195)	Controls (n=331)	
Occupation†			
Managers and officials	100 (51)	169 (51)	NA
Professional and technical	29 (15)	46 (14)	NA
Clerical and related	23 (12)	31 (9)	NA
Sales	9 (5)	10 (3)	NA
Crafts, production process, construction, and labouring	23 (12)	61 (18)	NA
Transport and communications	5 (3)	9 (3)	NA
Services	5 (3)	3 (1)	NA
Emergency services	1 (1)	2 (1)	NA
Biomedical history			
Hypertension	97 (50)	71 (21)	3.64 (2.45 to 5.42)
Hypercholesterolaemia	90 (46)	71 (21)	3.16 (2.14 to 4.66)
Diabetes	50 (26)	40 (12)	2.38 (1.50 to 3.79)
Smokers:			
Never	27 (14)	78 (24)	1.00
Former	47 (24)	98 (30)	1.36 (0.77 to 2.40)
Current	121 (62)	155 (47)	2.34 (1.41 to 3.87)
Body mass index (kg/m ²):			
≤19.7	9 (5)	31 (9)	0.64 (0.29 to 1.42)
19.8-24.2	98 (50)	185 (56)	1.00
24.3-26.4	54 (28)	77 (23)	1.34 (0.89 to 2.14)
≥26.5	34 (17)	38 (11)	1.37 (1.05 to 1.79)
Psychosocial conditions			
Amount of work of sedentary nature(%):			
≤24	70 (36)	125 (38)	1.00
25-50	41 (21)	67 (20)	1.03 (0.60 to 1.75)
51-75	36 (18)	77 (23)	0.77 (0.45 to 1.32)
≥76	48 (25)	62 (19)	1.27 (0.75 to 2.14)
Burnout index:			
Normal	143 (73)	253 (76)	1.00
Borderline	41 (21)	61 (18)	1.26 (0.80 to 1.97)
Burnout	11 (6)	17 (5)	1.31 (0.59 to 2.90)

*Adjusted for age and occupation categories by conditional logistic regression.

†Occupation categories classified in 1990 Japanese census.

NA=Not applicable.

生物医学的因子は、何れも罹患に関与していた

労働時間とオッズ比

Table 3 Categorisation of working hours of 195 Japanese men with acute myocardial infarction and 331 controls matched for age and occupation, and odds ratios for infarction in relation to working hours

Mean daily working hours	No (%) of subjects		Odds ratio (95% CI)	
	Cases (n=195)	Controls (n=331)	Crude*	Multiple logistic†
In last month before infarction				
≤7.00	45 (23)	32 (10)	3.07 (1.77 to 5.32)	2.83 (1.52 to 5.28)
7.01-9.00	80 (41)	182 (55)	1.00	1.00
9.01-11.00	46 (24)	96 (29)	1.06 (0.68 to 1.67)	0.96 (0.58 to 1.60)
≥11.01	24 (12)	21 (6)	2.44 (1.26 to 4.73)	2.94 (1.39 to 6.25)
In month with shortest mean working hours				
≤6.00	46 (24)	31 (9)	2.71 (1.60 to 4.60)	2.59 (1.44 to 4.69)
6.01-8.00	96 (49)	195 (59)	1.00	1.00
8.01-9.00	32 (16)	59 (18)	1.08 (0.65 to 1.81)	1.03 (0.59 to 1.83)
≥9.01	21 (11)	46 (14)	0.89 (0.49 to 1.61)	0.93 (0.48 to 1.78)
Increase from month with shortest hours to month before infarction				
≤1.00	121 (62)	244 (74)	1.00	1.00
1.01-2.00	30 (15)	50 (15)	1.28 (0.77 to 2.13)	1.33 (0.75 to 2.37)
2.01-3.00	18 (9)	17 (5)	2.24 (1.11 to 4.55)	2.38 (1.08 to 5.26)
≥3.01	26 (13)	20 (6)	2.53 (1.34 to 4.77)	2.49 (1.24 to 4.99)

*Adjusted for age and occupation categories classified in 1990 Japanese census.

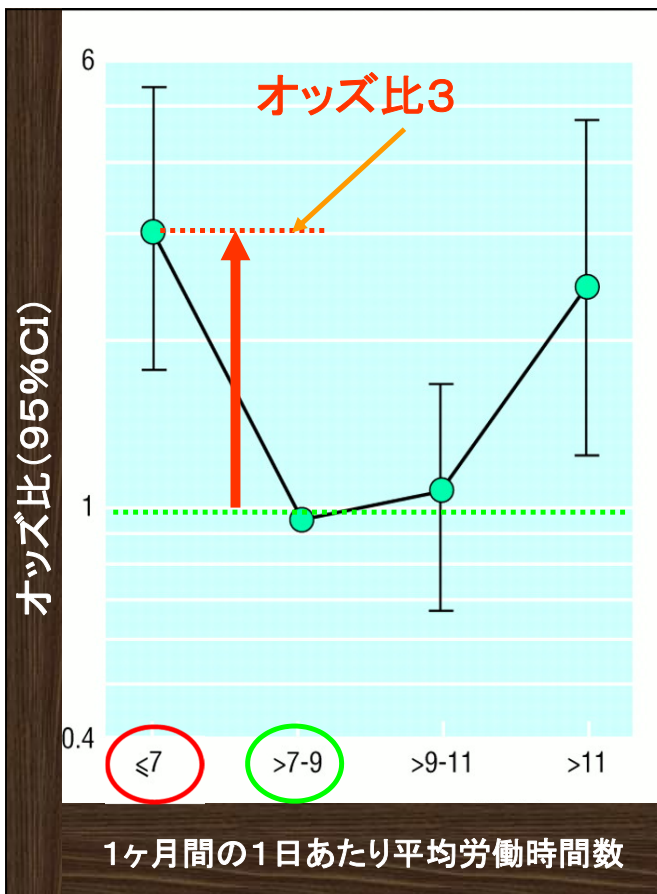
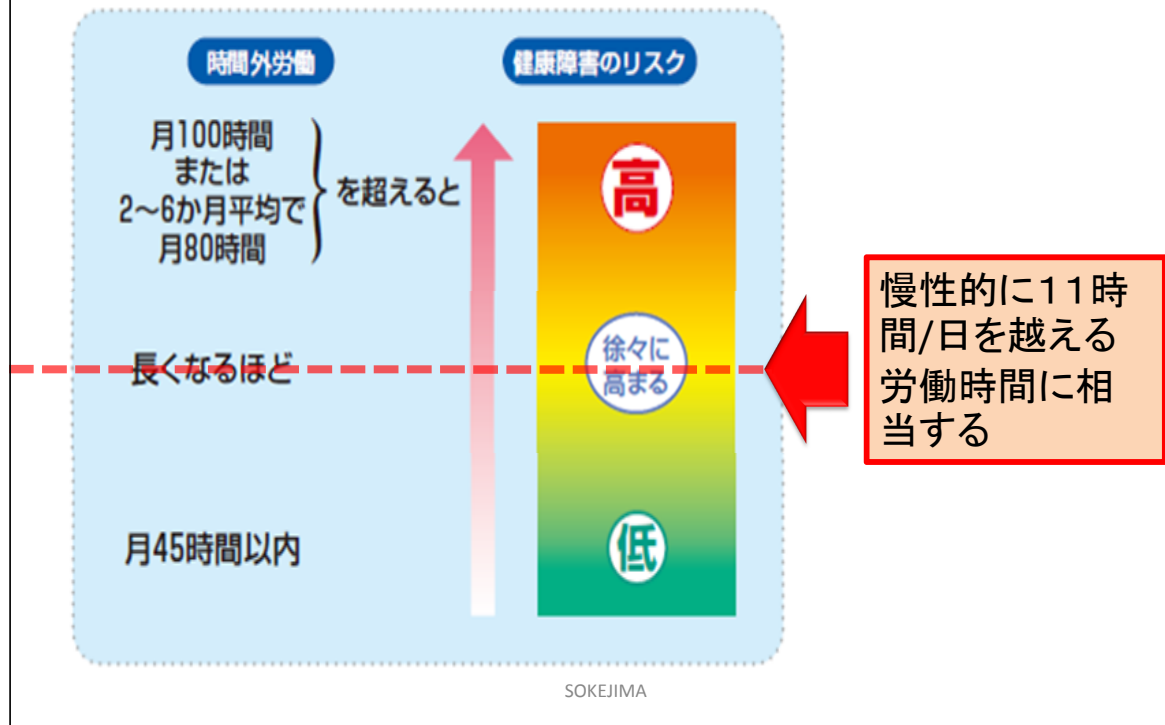
†Adjusted for age, occupation category, hypertension, hypercholesterolaemia, diabetes, body mass index, smoking habits, proportion of sedentary work, and burnout index.

前月の労働時間別オッズ比

増加労働時間別のオッズ比

最短月の労働時間別オッズ比

厚労省作成のガイドラインより

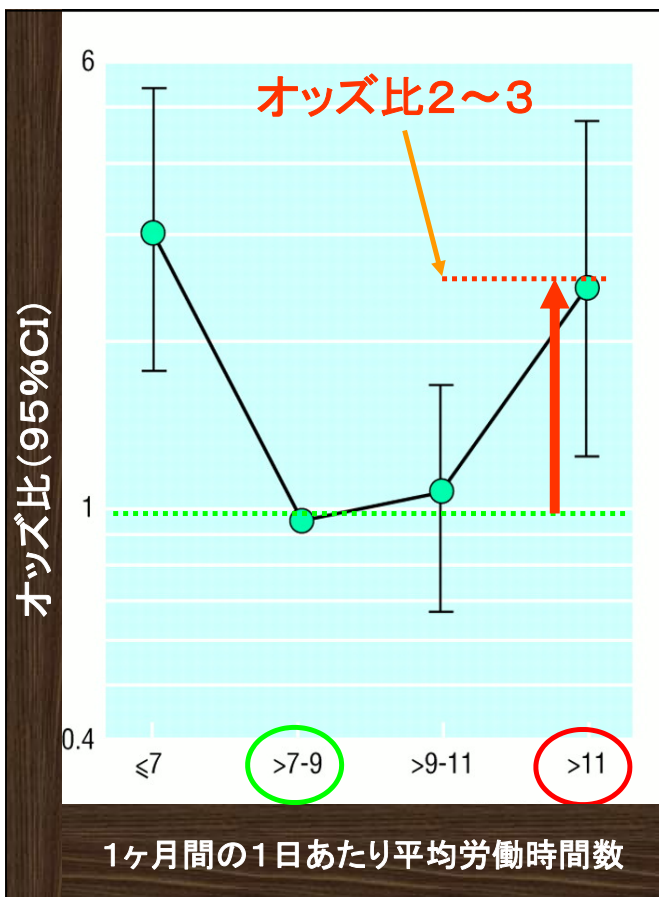


短すぎる労働時間も
心筋梗塞のリスクを
引き上げる？

適度の労働時間は
心筋梗塞のリスクを
引き下げる

Working hours as a risk
factor for acute myocardial
infarction in Japan: case-
control study

Sokejima S.
BMJ 1998



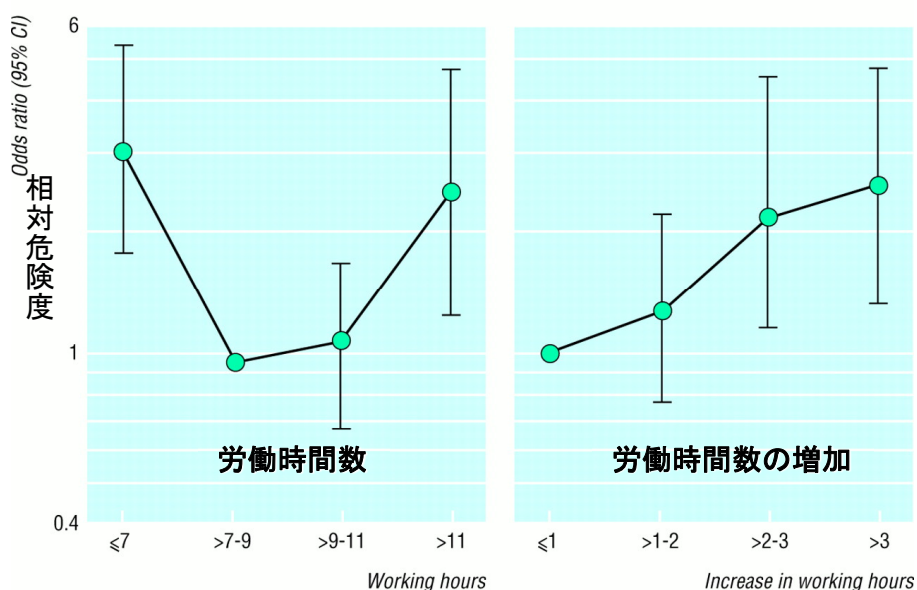
長すぎる労働時間は
心筋梗塞のリスクを
引き上げる

適度の労働時間は
心筋梗塞のリスクを
引き下げる

Working hours as a risk
factor for acute myocardial
infarction in Japan: case-
control study

Sokejima S.
BMJ 1998

労働時間数に関連して心筋梗塞発生リスクは変化する



心筋梗塞の発生リスクに及ぼす労働時間の影響。左図は心筋梗塞発症前月の一日平均労働時間に関する心筋梗塞発生のオッズ比(相対危険度の推定)。右図は心筋梗塞発生にいたる一年間の労働時間の増加に関する心筋梗塞発生のオッズ比。オッズ比は性・年齢・職業による影響を調整したもの。図の結果は、関連要因でさらに調整しても本質的に変化しなかった。

SOKEJIMA

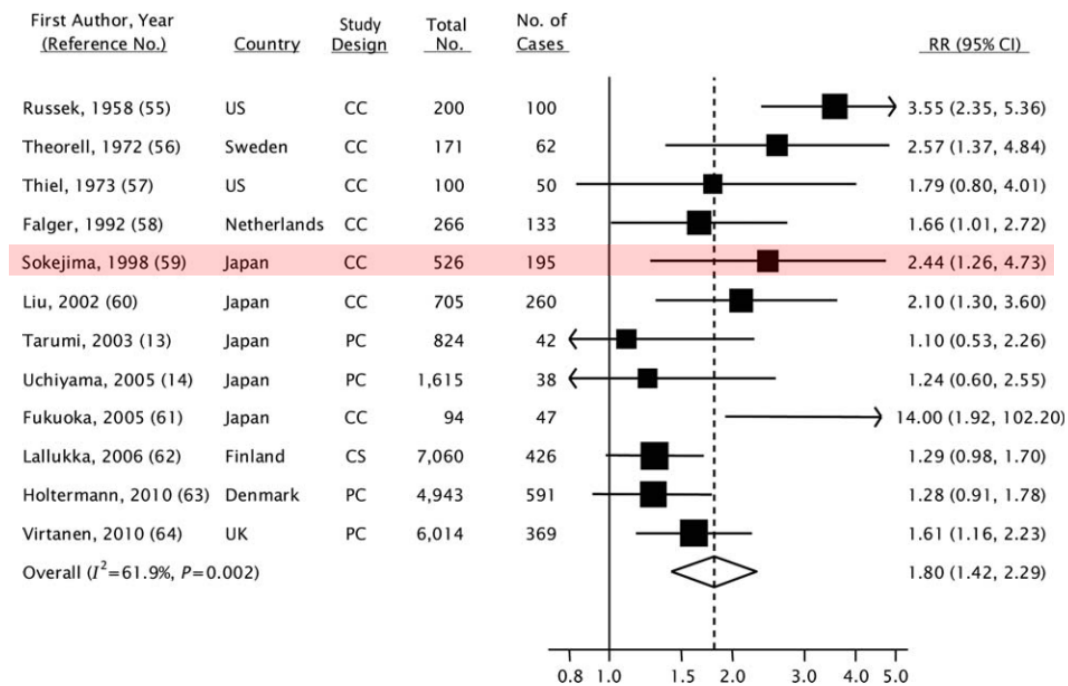


Figure 2. Minimally adjusted relative risk (RR) of coronary heart disease in employees working long hours among studies published through spring 2011. Bars, 95% confidence interval (CI). (CC, case-control; CS, cross-sectional; PC, prospective cohort; UK, United Kingdom; US, United States).

平均60時間以内の残業時間数規制 の落とし穴？

- i 仮想例：心筋梗塞発症前12ヵ月間の月別残業時間数
40時間、50時間、50時間、30時間、0時間、80時間、
40時間、30時間、40時間、30時間、60時間、50時間
- ii 計500時間/年 < 720時間/年
41.7時間/月 60時間/月 → OK!
- iii 36協定(月45時間)を上回る特例の適用は5回で、年6回の上限を下回っている → OK!
- iv しかし
50時間-0時間=50時間/月 ∴ 1日あたり2.5時間の増加
急性心筋梗塞の発生リスクは2倍以上

労災疾病臨床研究事業
 ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子とその影響に関する研究
 —健康に最適な労働時間は存在するのか？—

図1 労働時間と高血圧症
 (男性)

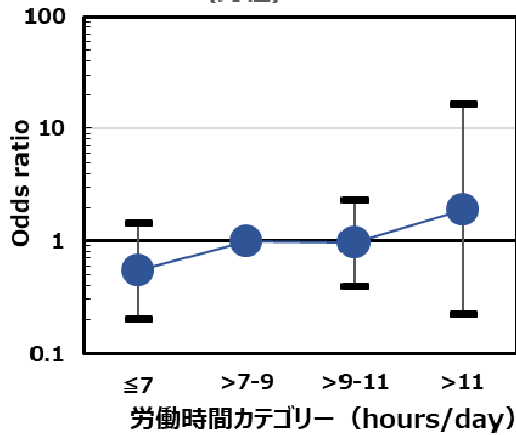
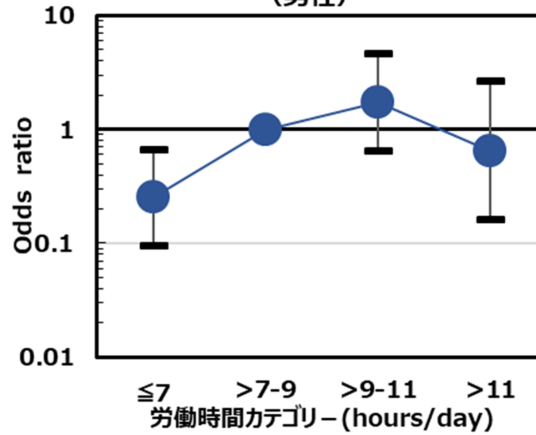
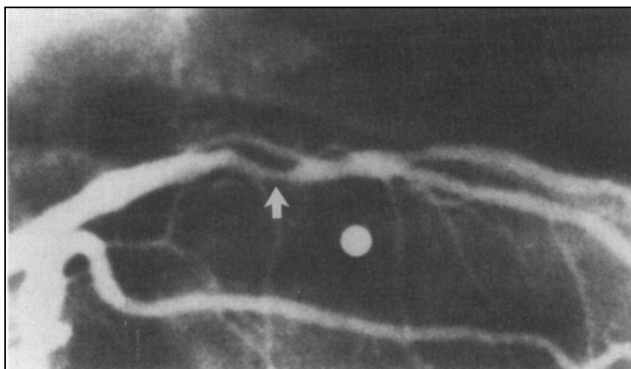


図2 労働時間と高コレステロール血症
 (男性)

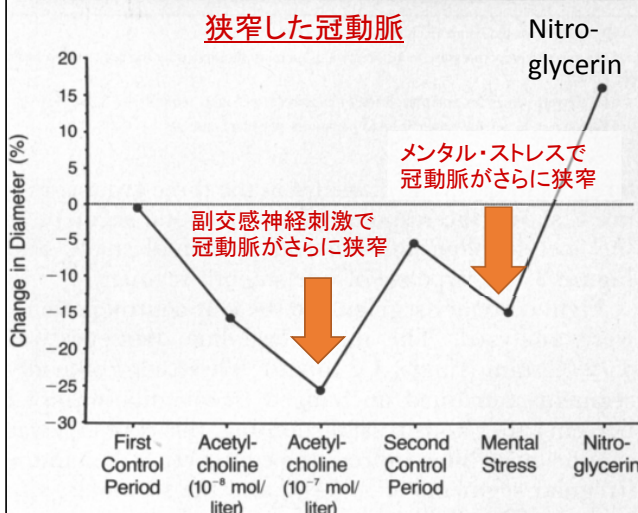


n=235 (健康者)

SOKEJIMA



Coronary Angiogram of a **Stenotic** Left Anterior Descending Artery



Responses of the Coronary Segment Indicated by the Arrow to Acetylcholine, Mental Stress, and Nitroglycerin

N Engl J Med 1991 A Yeung et. al.

The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress

エビデンスとその適用

労働時間による心筋梗塞発生リスクを管理する

- I 労働時間は心筋梗塞の発生リスクを変化させるか？
【相対リスク Relative risk (RR)】
- II 心筋梗塞の患者さんが労働時間が原因で病気になった可能性を計算できるか？
【寄与リスク Attributable risk (AR)】
- III 行政や事業所が労働時間を適切に管理することによってどの位心筋梗塞の患者を減らすことができるか計算できるか？
【集団寄与リスク Population attributable risk (PAR)】

SOKEJIMA

結論

- 労働時間行政で、疫学的エビデンスへの配慮、そしてエビデンスの適用が進められている。
- 今後、さらに、労働時間要因による疾患発生リスクの制御方法に検討が望まれる。

V

研究者 業績一覽

【論文】

1. Iwashita Y, Yamashita K, Ikai H, Imai H (6人中5番目) *et al.* Epidemiology of mechanically ventilated patients treated in ICU and non-ICU settings in Japan: a retrospective database. *critical Care*. 2018.
2. Kato S, Matsushima Y, Mizutani K, Suzuki H (11人中9番目) *et al.* The stenosis of cerebral arteries and impaired brain glucose uptake by long-lasting inflammatory cytokine release from dermatitis, but rescued by anti-IL-1 therapy. *J Invest Dermatol*. 2018. 138(10):2280-2283.
3. Liu L, Fujimoto M, Nakano F, Suzuki H (9人中9番目) *et al.* Deficiency of tenascin-C alleviates neuronal apoptosis and neuroinflammation after experimental subarachnoid hemorrhage in mice. *Mol Neurobiol*. 2018. 55:8346-8354.
4. Masuda J, Kishi M, Kumagai N, Sokejima S (17人中12番目), Ito M (17人中17番目) *et al.* Rural-Urban Disparity in Emergency Care for Acute Myocardial Infarction in Japan. *Circ J* 82: 1666-1674, 2018.
5. Nakahashi S, Imai H, Imanaka H, Yamada T (11人中10番目) *et al.* Ventilator-associated Events, Prevalence and Mortality in Japan. *Journal of Thoracic Disease*. 2018. 10 (12), 6942-6949
6. Nakamura T, Yamada T, Kataoka K, *et al.* Statistical resolutions for large variabilities in hair mineral analysis. *PLoS ONE*. 2018. 13 (12), e0208816.
7. Nakatsuka Y, Shiba M, Nishikawa H, Suzuki H (7人中7番目) *et al.*, pSEED group. Acute-phase plasma osteopontin as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Mol Neurobiol*. 2018. 55:6841-6849.
8. Nakatsuka Y, Terashima M, Nishikawa H, Suzuki H (10人中10番目) *et al.*, pSEED group. Current status of ruptured cerebral aneurysm treatment in regional hospitals and results of coil embolization. *JNET*. 2018. 12:109-116.
9. Nishikawa H, Liu L, Nakano F, Suzuki H (8人中8番目) *et al.* Modified citrus pectin prevents blood-brain barrier disruption in mouse subarachnoid hemorrhage by inhibiting galectin-3. *Stroke*. 2018. 49:2743-2751.
10. Nishikawa H, Nakatsuka Y, Shiba M, Suzuki H (6人中6番目) *et al.*, pSEED group. Increased plasma galectin-3 preceding the development of delayed cerebral infarction and eventual poor outcome in non-severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2018. 9(2):110-119.
11. Nishikawa H, Suzuki H. Possible role of inflammation and galectin-3 in brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Brain Sci*. 2018. 8(2):30.
12. Omori T, Kurita T, Dohi K, Ito M (12人中12番目) *et al.* Prognostic Impact of Unrecognized Myocardial Scar in the Non-culprit Territories by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018. 19: 48-59.
13. Shiba M, Tanemura H, Umeda Y, Suzuki H (12人中12番目) *et al.* Hemodynamic characteristics of hyperplastic remodeling lesions in cerebral aneurysms. *PLoS One*. 2018. 13(1):e0191287.
14. Shiba M, Toma N, Tanioka S, Suzuki H (6人中6番目) *et al.* Significance of novel

- subcortical low intensity score on transient neurological events after revascularization surgery for moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018. 167:70-75.
15. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, *et al.* Synbiotics Modulate Gut Microbiota and Reduce Enteritis and Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Sepsis, A Randomized Controlled Trial. *Critical Care.* 2018. 22 (239).
 16. Suzuki H, Nakano H. To improve translational research in subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2018. 9(1):1-3.
 17. Suzuki H, Nishikawa H, Kawakita F. Matricellular proteins as possible biomarkers for early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neural Regen Res.* 2018. 13:1175-1178.
 18. Tanioka S, Toma N, Sakaida H, Suzuki H (6 人中 6 番目) *et al.* A case of arteriovenous fistula of the cauda equina fed by the proximal radicular artery: anatomical features and treatment precautions. *Eur Spine J.* 2018. 27(Suppl 3):281-286.
 19. Terashima M, Miura Y, Ishida F, Suzuki H (8 人中 8 番目) *et al.* One-stage Stent-assisted Coil Embolization for Rupture-side-unknown Bilateral Vertebral Artery Dissecting Aneurysms in an Acute Stage: A Case Report. *NMC Case Rep J.* 2018. 5(2):45-49.
 20. Terashima M, Miura Y, Ishida F, Suzuki H (8 人中 8 番目) *et al.* One-stage stent-assisted coil embolization for rupture-side-unknown bilateral vertebral artery dissecting aneurysms in an acute stage: Case report. *NMC Case Rep J.* 2018. 5:45-49.
 21. Ikawa F, Abiko M, Ishii D, Hida E (10 人中 8 番目) *et al.* Analysis of outcome at discharge after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Japan according to the Japanese stroke databank. *Neurosurgical Review.* 2018 Apr. 41(2): 567-574.
 22. Akeda K, Yamaguchi S, Matsushita T, Sudo A (8 人中 8 番目) *et al.* Bioactive pedicle screws prepared by chemical and heat treatments improved biocompatibility and bone-bonding ability in canine lumbar spines. *PLoS One.* 2018 May. 7:13(5):e0196766.
 23. Hasegawa M, Naito Y, Yamaguchi T, Sudo A (5 人中 5 番目) *et al.* Factors Contributing to Patient Satisfaction and Expectations following Computer-Assisted Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2018 May. 31(5):448-452.
 24. Koda M, Hanaoka H, Sato T, Sudo A (96 人中 65 番目) *et al.* Study protocol for the G-SPIRIT trial: a randomised, placebo-controlled, double-blinded phase III trial of granulocyte colony-stimulating factor-mediated neuroprotection for acute spinal cord injury. *BMJ Open.* 2018 May. 5:8(5):e019083.
 25. Nishihama K, Yasuma T, Yano Y, Gabazza EC (16 人中 16 番目) *et al.* Anti-apoptotic activity of human matrix Metalloproteinase-2 attenuates diabetes mellitus. *Metabolism.* 2018 May. 82: 88-99.
 26. Nishimura A, Ito N, Nakazora S, Sudo A (6 人中 6 番目) *et al.* Does hallux valgus impair physical function? *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 May. 29;19(1):174.

27. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Sudo A (6人中6番目) *et al.* Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *JBMR Plus*. 2018 Jun. 2;2(5):289-294.
28. Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Hida E (19人中11番目) *et al.* Endothelial dysfunction, abnormal vascular structure and lower urinary tract symptoms in men and women. *International Journal of Cardiology*. 2018 Jun. 261: 196-203.
29. Uesugi Y, Sakai T, Seki T, Sudo A (20人中12番目) *et al.* Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. *Int Orthop*. 2018 Jul. 42(7):1517-1525.
30. D'Alessandro-Gabazza CN, Méndez-García C, Hataji O, Taguchi O (15人中11番目), Gabazza EC (15人中15番目) *et al.* Identification of Halophilic Microbes in Lung Fibrotic Tissue by Oligotyping. *Front Microbiol*. 2018 Aug. 30;9:1892.
31. Kuwabara Y, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, Gabazza EC (11人中11番目) *et al.* Role of Matrix Metalloproteinase-2 in Eosinophil-Mediated Airway Remodeling. *Front Immunol*. 2018 Sep. 20;9:2163.
32. Hida E, Tango T. Design and analysis of a three-arm non-inferiority trial with a prespecified margin for the hazard ratio. *Pharmaceutical Statistics*. 2018 Oct. (17): 489-503.
33. Nakagawa T, Wakabayashi H, Naito Y, Sudo A (7人中7番目) *et al.* The effects of bisphosphonate on pain-related behavior and immunohistochemical analyses in hindlimb-unloaded mice. *J Orthop Sci*. 2018 Nov. 23(6):1063-1069.
34. Nishimura A, Ohtsuki M, Kato T, Sudo A (8人中8番目) *et al.* Locomotive syndrome testing in young and middle adulthood. *Mod Rheumatol*. 2018 Dec. 3:1-19.
35. Tsujii M, Iida R, Sudo A. Arthroscopic findings of injured ulnar and radial collateral ligaments in the thumb metacarpophalangeal joint. *J Hand Surg Eur Vol*. 2018 Dec. 43(10):1111-1112.
36. Miura Y, Suzuki H. Dyslipidemia and atherosclerotic carotid artery stenosis. *Vessel Plus* 2019. 3:1.
37. Ogawa Ito A, Shindo A, Ii Y, Suzuki H (9人中8番目) *et al.* Small Cortical Infarcts Transformed to Lobar Cerebral Microbleeds: A Case Series. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019. 28(4):e30-e32.
38. Tanaka K, Ishida F, Tanioka S, Suzuki H (6人中6番目) *et al.* Transient aggravation of hypopituitarism after parent artery occlusion with low-flow bypass for unruptured giant cavernous carotid aneurysm. *World Neurosurg*. 2019. 123:339-342.
39. Tone S, Hasegawa M, Puppulin L, Sudo A (5人中5番目) *et al.* Corrigendum to "Surface modifications and oxidative degradation in MPC-grafted highly cross-linked polyethylene liners retrieved from short-term total hip arthroplasty" [*Acta Biomater* 66 (2018) 157-165]. *Acta Biomater*. 2019 Jan. 1;83:487-488.
40. Nomura A, Tateno H, Masaki K, Hida E (8人中7番目) *et al.* A Novel Smoking Cessation Smartphone App Integrated With a Mobile Carbon Monoxide Checker for Smoking Cessation Treatment: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR*

Research Protocols. 2019 Feb. 8(2): e12252, 1-10.

41. Baffour Tonto P, Yasuma T, Kobayashi T, Gabazza EC (13 人中 13 番目) *et al.* Protein S is Protective in Acute Lung Injury by Inhibiting Cell Apoptosis. Int J Mol Sci. 2019 Mar. 20(5)pii: E1082.
42. Oka K, Tanaka H, Okada K, Yamada T (7 人中 6 番目) *et al.* Three-Dimensional Corrective Osteotomy for Malunited Fractures of the Upper Extremity using Patient-Matched Instruments, A Prospective, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Trial. J Bone Joint Surg Am. 17;101(8):710-721.
43. 西田 栄美, 神宮司 希和子, 古島 大資, 山田 知美 (6 人中 6 番目) 他. 「EDC システムに依存しない動的データチェックが可能なソフトウェアの開発」 JJMI 医療情報学会誌春季学術大会論文. 2018.
44. 池尻 薫, 川本 英嗣, 今井 寛. 気道管理. 救急医学, へるす出版. 2018. 42:1037-1042.
45. 鈴木 秀謙, 西川 拓文, 中塚 慶徳, 他. スパズムの概念及び治療の変遷と現状の課題. 脳外誌. 2018. 27:216-221.
46. 伊藤 由希子. Behavioral Difference in Working, Caring, and Health Performance among Regions - A look on elderly people from 1986 - 2016 - . 経済産業研究所 (ワーキングペーパー) .
47. 伊藤 由希子. 特別養護老人ホームのマネジメントとパフォーマンス. 経済産業研究所 (ワーキングペーパー) .

【学会発表】

1. Fukuoka S, Kurita T, Masuda J, Ito M (10 人中 10 番目) *et al.* Impact of Body Mass Index Related to the Age on Prognosis for the Patients with Acute Myocardial Infarction. 第 82 回日本循環器学会学術集会. 2018 年 03 月 23-25 日. 大阪.
2. Ishiyama M, Kurita T, Taniguchi M, Ito M (10 人中 10 番目) *et al.* Investigation of Contributing Factor for Poor TIMI Flow Grade after Primary Percutaneous Intervention for AMI. Report from Mie ACS Registry. 第 82 回日本循環器学会学術集会. 2018 年 03 月 23-25 日. 大阪.
3. Masuda J, Taniguchi M, Seko T, Ito M (9 人中 9 番目) *et al.* Clinical Characteristics and Prognosis in Patients with Acute Myocardial Infarction without Any Conventional Risk Factors for Coronary Artery Disease. 第 82 回日本循環器学会学術集会. 2018 年 03 月 23-25 日. 大阪.
4. Ishiyama M, Kurita T, Dohi K, Ito M (10 人中 10 番目) *et al.* Prognostic Impact of Extracellular Volume Evaluated by Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Patients with Acute Myocardial Infarction. 第 82 回日本循環器学会学術集会. 2018 年 03 月 23-25 日. 大阪.
5. Tajima K. Contribution of APOCP: General Perspective of Asian Cancer Epidemiology from Now On. APOCP-9. 2018,04,19-20. Korea.
6. Kurita T, Masuda J, Hoshino K, Ito M (10 人中 10 番目) *et al.* Difference of Clinical and Prognostic Characteristics of Acute Myocardial Infarction in Patients with Hemodialysis and without Hemodialysis. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Asia Pacific, 23rd Cardiovascular Summit(TCTAP). 2018.4.28-5.1

Seoul, Korea.

7. Hida E, Tango T. Consideration of three-arm non-inferiority trial design and analysis with a prespecified margin for a survival endpoint. XXIXth International Biometric Conference. 2018,07,08-13. Barcelona, Spain.
8. Ito H, Masuda J, Takasaki T, Ito M (15 人中 15 番目) *et al*. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery and left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. European Society of Cardiology Congress 2018(ESC). 2018,08,25-28. München, Germany.
9. Fukuoka S, Kurita T, Dohi K, Ito M (11 人中 11 番目) *et al*. Impact of age on obesity paradox in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. European Society of Cardiology Congress 2018(ESC). 2018,08,25-28. München, Germany.
10. Fukuoka S, Kurita T, Dohi K, Ito M (12 人中 12 番目) *et al*. Clinical usefulness of instantaneous wave-free ratio for evaluation of coronary artery lesion with prior myocardial infarction. European Society of Cardiology Congress 2018(ESC). 2018,08,25-28. München, Germany.
11. Hida E, Tango T. One approach to the assurance of assay sensitivity in non-inferiority trials with network meta-analysis. The Joint International Society for Clinical Biostatistics and Australian Statistical Conference. 2018,08,26-30. Melbourne, Australia.
12. Suzuki H. Computational fluid dynamics simulations of flow alteration treatment for cerebral aneurysms. The 2nd Meeting of China-Japan Neurosurgery Alliance. 2018,11,18-19. Odawara.
13. Kanamaru H, Kawakita F, Nakano F, Suzuki H (8 人中 8 番目) *et al*, pSEED group. Periostin as a novel biomarker for predicting delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The 2nd Meeting of China-Japan Neurosurgery Alliance. 2018,11,18-19. Odawara.
14. Kawakita F, Suzuki H. Increased plasma galectin-3 preceding delayed cerebral infarction and poor outcome in non-severe SAH. The 2nd Meeting of China-Japan Neurosurgery Alliance. 2018,11,18-19. Odawara.
15. 石倉 健、池尻 薫、江角 亮、伊藤 正明 (10 人中 9 番目)、今井 寛 (10 人中 10 番目) 他. 病院前十二誘導心電図伝送システムの変更による急性心筋梗塞への対応の変化について. 第 21 回日本臨床救急医学会総会. 2018 年. 愛知.
16. 中橋奨、志馬伸朗、今中秀光、今井 寛 (11 人中 11 番目) 他. VAE 発生に関する調査：多施設共同サーベイランスおよび単施設観察研究報の報告. 第 40 回日本呼吸療法医学会. 2018 年. 東京.
17. 石倉 健、高崎 亮宏、木田 朱美、今井 寛 (10 人中 11 番目)、伊藤 正明 (11 人中 11 番目) 他. 病院前十二誘導心電図伝送システムの変更前後で比較検. 日本循環器学会第 152 回東海・第 137 回北陸合同地方会. 2018 年. 愛知.
18. 伊藤 亜紗実、佐野 あかね、池尻 薫、今井 寛 (7 人中 7 番目) 他. ウェラブルセンサーでの行動生体データ解析によるワークライフバランスの可視化. 第 21 回日本臨床救急医学会総会・中部地方会. 2018 年. 三重.

19. 藤本 源、小林 哲、樋口 友里恵、ガバザ エステバン (14 人中 13 番目)、田口 修 (14 人中 14 番目) 他. 間質性肺炎の病態形成・線維化における凝固線溶系の関わり. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 2018 年 04 月 27-29 日. 大阪.
20. 浅山 健太郎、ガバザ エステバン. プロテイン S は ALI に対し保護的作用を示す. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 2018 年 04 月 27-29 日. 大阪.
21. 藤本 源、ガバザ エステバン. マクロファージ (M) 1 型/M2 型のバランスに及ぼすマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -2 の影響. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 2018 年 04 月 27-29 日. 大阪.
22. 藤本 源、小林 哲、樋口 友里恵、ガバザ エステバン (12 人中 12 番目) 他. MMP-2 はマクロファージを M1 に分化誘導し気管支喘息に対して防御的に働く. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会. 2018 年 06 月 22-24 日. 千葉.
23. 高崎 亮宏、栗田 泰郎、増田 純、伊藤 正明 (11 人中 5 番目) 他. 透析の有無における急性心筋梗塞患者の予後の比較検討. 第 27 回日本心血管インターベンション治療学会. 2018 年 08 月 02-04 日. 神戸.
24. 福岡 秀介、栗田 泰郎、佐藤 雄一、伊藤 正明 (三重 CCU ネットワーク) (9 人中 9 番目) 他. 急性心筋梗塞における肥満パラドックスと年齢の関係(三重 ACS レジストリーからの報告). 第 27 回日本心血管インターベンション治療学会. 2018 年 08 月 02-04 日. 神戸.
25. 伊藤 弘将、笠井 篤信、増田 純、伊藤 正明 (三重 CCU ネットワーク) (11 人中 11 番目) 他. 心不全を伴う急性冠症候群における予後規定因子の解析. 第 27 回日本心血管インターベンション治療学会. 2018 年 08 月 02-04 日. 神戸.
26. 金丸 英樹、当麻 直樹、三浦 洋一、鈴木 秀謙 (6 人中 6 番目) 他. 総頸動脈病変に対する頸動脈ステント留置術. 第 50 回 日本脳神経血管内治療学会中部地方会. 2018 年 08 月 04 日. 富山.
27. 金丸 英樹、川北 文博、中野 芙美、鈴木 秀謙 (7 人中 7 番目) 他. 炎症性バイオマーカーであるペリオスチンとくも膜下出血における遅発性脳虚血との関連. 第 37 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD. 2018 年 08 月 25 日. 名古屋.
28. 藤原 研太郎、ガバザ エステバン. トロンボモジュリンの肺線維症に対する抑制効果の検討. 第 21 回間質性肺炎細胞分子病態研究会. 2018 年 08 月 25 日. 東京.
29. 川北 文博、中野 芙美、金丸 英樹、鈴木 秀謙 (9 人中 9 番目) 他. 非重症例くも膜下出血患者における血漿中ガレクチン-3 濃度上昇と遅発性脳梗塞および予後についての検討. 第 5 回 MatriCell フォーラム. 2018 年 09 月 01 日. 三重.
30. 鈴木 秀謙、当麻 直樹、安田 竜太、他. シロスタゾールによるくも膜下出血後のテネイシン C および遅発性脳梗塞抑制作用. 第 5 回 MatriCell フォーラム. 2018 年 09 月 01 日. 三重.
31. 増田 純、坂田 憲治、山岸 正和、伊藤 正明 (12 人中 12 番目) 他. 僻地における循環器医療連携システムの活用 一地方県における急性心筋梗塞診療の現況と課題. 第 66 回日本心臓病学会学術集会. 2018 年 09 月 07-09 日. 大阪.
32. 市川 智教、安田 竜太、阪井田 博司、鈴木 秀謙 (9 人中 9 番目) 他. PRECISE の内反変形を認めた 1 例. 第 95 回日本脳神経外科学会中部支部学術集会. 2018 年 09 月 08 日. 名古屋.
33. 岸本 智之、鈴木 秀謙. 数値流体力学による血行力学に基づく脳動脈瘤壁の診断. 日本

脳神経外科学会第 77 回学術総会. 2018 年 10 月 10-12 日. 仙台.

34. 鈴木 秀謙、当麻 直樹、安田 竜太、他. シロスタゾール増量によるくも膜下出血後遅発性脳血栓の発生抑制と予後改善効果. 日本脳神経外科学会第 77 回学術総会. 2018 年 10 月 10-12 日. 仙台.
35. 高崎 亮宏、栗田 泰郎、土肥 薫、伊藤 正明 (11 人中 4 番目) 他. 透析患者における急性冠症候群発症後の急性期、慢性期の予後の検討 - 三重 ACS レジストリーより -. 第 40 回日本心血管インターベンション治療学会東海北陸地方会. 2018 年 10 月 12-13 日. 静岡.
36. 芝 真人、鈴木 秀謙. 脳動脈瘤治療における CFD を用いた術前シミュレーション. 第 28 回日本シミュレーション外科学会. 2018 年 11 月 10 日. 東京.
37. 当麻 直樹、三浦 洋一、芝 真人、鈴木 秀謙 (5 人中 5 番目) 他. Anterior condylar AVF の血管構築についての検討. 第 34 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2018 年 11 月 22-24 日. 仙台.
38. 中島 英貴、鈴木 秀謙. 脳血管外科手術におけるハイブリッド手術室の使用経験と検討. 第 19 回日本術中画像情報学会. 2019 年 01 月 24 日. 東京.
39. 飛田 英祐. 統計を専門としない担当者に知っておいてほしい統計学的な視点-臨床研究に必要な 5 つのポイント-. 日本臨床試験学会第 10 回学術集会総会 ランチョンセミナー. 2019 年 01 月 26 日. 東京.
40. 当麻 直樹、三浦 洋一、芝 真人、鈴木 秀謙. Anterior condylar AVF の血管構築についての検討. 第 48 回日本神経放射線学会. 2019 年 02 月 14-16 日. 久留米.
41. 飛田 英祐. RWD を用いた非劣性の検証について. RIMS 共同研究 最尤法とベイズ法. 2019 年 03 月 06-08 日. 京都.
42. 鈴木 秀謙. くも膜下出血文献レビュー 臨床編. Stroke 2019 第 35 回スパズム・シンポジウム. 2019 年 03 月 21-23 日. 横浜.
43. 川北 文博、中野 芙美、金丸 英樹、鈴木 秀謙 (10 人中 10 番目) 他. くも膜下出血後の予後規定因子についての検討. Stroke 2019 第 35 回スパズム・シンポジウム. 2019 年 03 月 21-23 日. 横浜.
44. 芝 真人、石田 藤麿、三浦 洋一、鈴木 秀謙 (7 人中 7 番目) 他. 中大脳動脈瘤クリッピング術において tentative clipping を回避するための全周性剥離操作. Stroke 2019 第 48 回日本脳卒中の外科学会. 2019 年 03 月 21-23 日. 横浜.
45. 当麻 直樹、森 浩二、高嶋 一登、鈴木 秀謙. 脳動脈瘤コイル塞栓術におけるマイクロカテーテルとコイルの相互作用に関する基礎研究. Stroke 2019 第 44 回日本脳卒中学会. 2019 年 03 月 21-23 日. 横浜.

VI

研究者 業績集



Rural-Urban Disparity in Emergency Care for Acute Myocardial Infarction in Japan

Jun Masuda, MD, PhD; Mikio Kishi, MD; Naoto Kumagai, MD, PhD; Toru Yamazaki, PhD;
Kenji Sakata, MD, PhD; Takumi Higuma, MD, PhD; Akiyoshi Ogimoto, MD, PhD;
Kaoru Dohi, MD, PhD; Takashi Tanigawa, MD, PhD; Hiroyuki Hanada, MD, PhD;
Mashio Nakamura, MD, PhD; Shigeru Sokejima, MD, PhD; Morimasa Takayama, MD, PhD;
Jitsuo Higaki, MD, PhD; Masakazu Yamagishi, MD, PhD;
Ken Okumura, MD, PhD; Masaaki Ito, MD, PhD

Background: There are few reports examining regional differences between rural prefectures and metropolitan areas in the management of acute myocardial infarction (AMI) in Japan.

Methods and Results: In the Rural AMI registry, a prospective, multi-prefectural registry of AMI in 4 rural prefectures (Ishikawa, Aomori, Ehime and Mie), a total of 1,695 consecutive AMI patients were registered in 2013. Among them, 1,313 patients who underwent primary percutaneous coronary intervention (PPCI) within 24 h of onset were enrolled in this study (Rural group), and compared with the cohort data from the Tokyo CCU Network registry for AMI in the same period (Metropolitan group, 2,075 patients). The prevalence of direct ambulance transport to PCI-capable facilities in the Rural group was significantly lower than that in the Metropolitan group (43.8% vs. 60.3%, $P<0.01$), which resulted in a longer onset-to-balloon time (OTB: 225 vs. 210 min, $P=0.02$) and lower prevalence of PPCI in a timely fashion (OTB ≤ 2 h: 11.5% vs. 20.7%, $P<0.01$) in the Rural group. Multivariate analysis revealed that direct ambulance transport was the strongest predictor for PPCI in a timely fashion (odds ratio=4.13, $P<0.001$).

Conclusions: AMI patients in rural areas were less likely to be transported directly to PCI-capable facilities, resulting in time delay to PPCI compared with those in metropolitan areas.

Key Words: Acute myocardial infarction; Direct ambulance transport; Emergency care; Onset-to-balloon time; Rural vs. metropolitan

Acute myocardial infarction (AMI) is a major cause of morbidity and mortality in Japan and other foreign countries. Primary percutaneous coronary intervention (PPCI) in a timely fashion is the preferred treatment strategy for AMI patients, and current guidelines suggest that the total ischemic time should not exceed 120 min, especially in patients with ST elevation MI (STEMI).¹⁻³ A large number of hospitals can perform PPCI in Japan, but it is unclear if there are regional differences between rural and urban areas in the rate of PPCI performed in such a timely fashion. In addition, there are no reports on whether these rural-urban disparities, if present, are associated with regional differences in patient characteristics, including life style and traffic patterns, or

prehospital and hospital emergency medical service (EMS) systems between rural and urban areas.

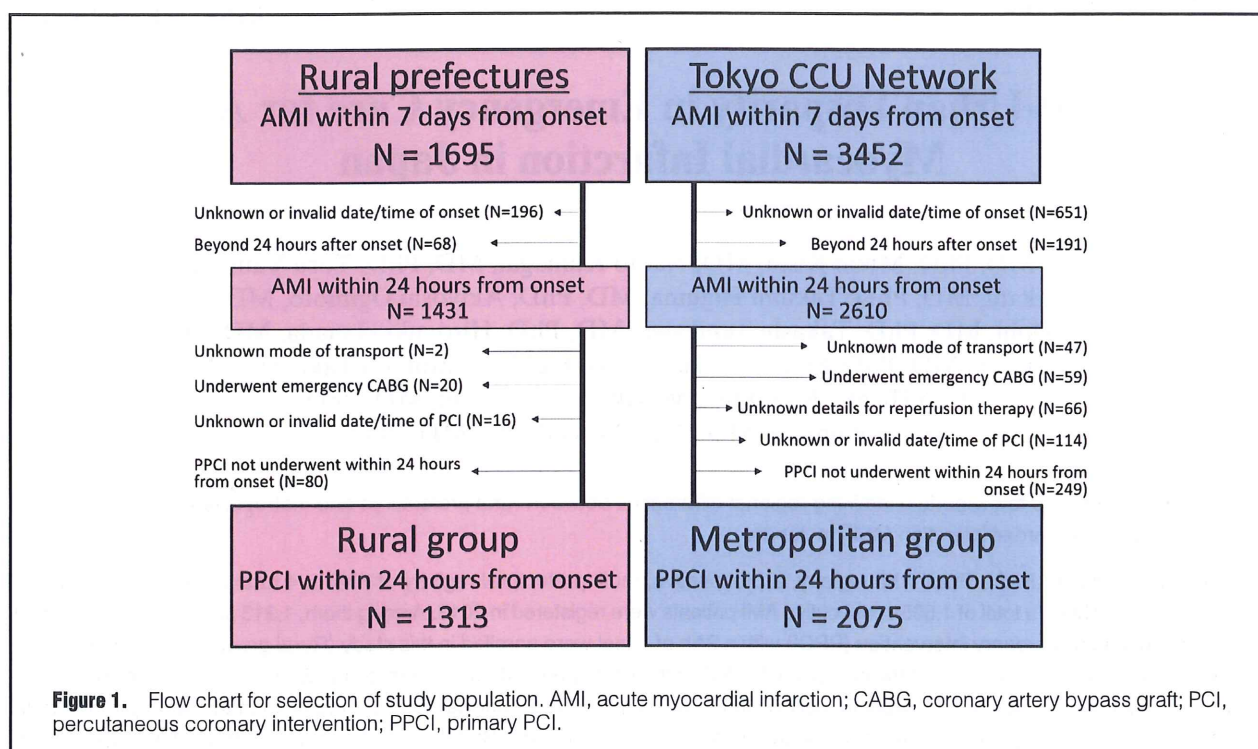
Accordingly, the purpose of the present study was to describe the regional differences in the current state of emergency care for AMI between rural prefectures and Tokyo metropolitan areas regarding the following aspects: (1) transportation status from symptom onset to hospital arrival, (2) patient characteristics and therapeutic strategies, and (3) time delay to reperfusion therapy, and to clarify the contributing factors to the differences in the time delay to reperfusion by comparing the Rural AMI registry data with the Tokyo CCU Network registry database in Japan.

Received November 21, 2017; revised manuscript received January 27, 2018; accepted February 15, 2018; released online March 27, 2018 Time for primary review: 20 days

Department of Cardiology and Nephrology (J.M., K.D., M.I.), Department of Public Health and Occupational Medicine (T.Y., S.S.), Mie University Graduate School of Medicine, Mie; Tokyo CCU Network Scientific Committee, Tokyo (M.K., M.T.); Mie CCU Network, Mie (N.K., T.T., M.N.); Department of Cardiovascular and Internal Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Ishikawa (K.S., M.Y.); Department of Cardiology, Respiratory Medicine and Nephrology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Aomori (T.H., H.H.); Department of Integrated Medicine and Informatics, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime (A.O., J.H.); and Division of Cardiology, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto (K.O.), Japan

Mailing address: Masaaki Ito, MD, PhD, Department of Cardiology and Nephrology, Mie University Graduate School of Medicine, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan. E-mail: mitoka@clin.medic.mie-u.ac.jp

ISSN-1346-9843 All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp



Methods

Study Design

The Rural AMI registry study is a prospective, multi-center, multi-prefectural, observational study of AMI in 4 rural prefectures (Aomori, Ishikawa, Ehime and Mie) with a population size of less than 2 million in Japan. This study enrolled patients with AMI hospitalized within 7 days from symptom onset between January 2013 and December 2013 in Aomori, Ehime and Mie prefectures, and between April 2013 and March 2014 in Ishikawa prefecture because of the delay of the final ethical approval. In these 4 rural prefectures, there are a total of 57 hospitals that have cardiac catheterization facilities for emergency PCI. Among them, 41 hospitals participated in the Rural AMI registry study, and were encouraged to enroll consecutive AMI patients. We aimed to compare the effects of prehospital and hospital-EMS systems on the probability of survival of AMI patients between urban and rural areas, with special reference to the difference between the Rural AMI registry study and the Tokyo CCU Network registry database. Therefore, the Rural registry used the same registration form as the Tokyo CCU Network registry for AMI. Data collection was performed via individual chart review by trained data collection personnel at each collaborating hospital, and all data were anonymized and transmitted to the data collection center at the Department of Cardiology and Nephrology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan for processing and analysis.

The following data were collected: the date and time of symptom onset, patient characteristics, history of cardiovascular disease, Killip classification, prehospital management (e.g., transport pathway, transport mode, time interval from the onset of symptoms to coronary revascularization), laboratory data, angiographic data and PCI procedure, duration of hospitalization and in-hospital death.

duration, duration of hospitalization and in-hospital death.

The data for AMI patients in Tokyo metropolitan areas were obtained from the cohort registered in the Tokyo CCU Network during the same periods. Details of the Tokyo CCU Network registry have been described previously.⁴ In brief, the Tokyo CCU Network is a well-organized cardiovascular care network covering more than 90% of all AMI patients in the Tokyo metropolitan area. The Tokyo CCU Network registry is an ongoing multicenter registry that prospectively collects information from both EMS (Tokyo Metropolitan EMS) and investigators at participating hospitals on emergency admission to acute cardiac facilities. In 2013, among all 71 hospitals participating in the Tokyo CCU Network, patient data were enrolled to the registry database from 61 hospitals. Individual clinical information is recorded into the database by network members at each institution, and the final datasets are collected by the Tokyo CCU Network Scientific Committee under anonymity, according to the ethical guidelines on epidemiological surveys released from the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare.

The diagnosis of and therapeutic strategies for AMI were decided by the cardiologists in each hospital, and all patients were treated according to the Japanese Circulation Society, ESC and ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and treatment of AMI.^{1-3,5,6} This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the institutional review board or ethics committee of Mie University Graduate School of Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Hiroshima University Graduate School of Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine, and Tokyo CCU Network Scientific Committee. Obtaining written informed consent from the patients was not required because all collected data were anonymized and it was a

Table 1. Baseline Clinical Characteristics

	Rural group (n=1,313)	Metropolitan group (n=2,075)	P value
Baseline characteristics			
Age, years	67.9±13.0	67.1±13.2	0.099
≥80 years, n (%)	276 (20.9)	409 (19.7)	0.355
Male, n (%)	1,017 (77.5)	1,593 (76.8)	0.644
BMI, kg/m ²	23.8±3.6	23.9±3.9	0.249
Hypertension, n (%)	860 (65.5)	1,250 (60.8)	0.006
Diabetes, n (%)	451 (34.3)	646 (31.4)	0.078
Dyslipidemia, n (%)	594 (45.2)	842 (41.5)	0.032
Current smoking, n (%)	470 (35.8)	746 (36.2)	0.789
Previous stroke, n (%)	72 (5.5)	116 (5.6)	0.843
PAD, n (%)	32 (2.4)	20 (1.0)	0.001
Previous MI, n (%)	102 (7.8)	330 (16.0)	<0.001
Previous PCI, n (%)	107 (8.1)	205 (10.0)	0.075
Previous CABG, n (%)	8 (0.6)	26 (1.3)	0.063
Hemodialysis, n (%)	13 (1.0)	40 (1.9)	0.030
Presentation			
Chest pain as chief complaint, n (%)	1,156 (88.0)	1,799 (86.8)	0.284
Killip class 1, n (%)	984 (74.9)	1,515 (75.2)	
Killip class 2, n (%)	154 (11.7)	253 (12.6)	0.606
Killip class 3, n (%)	77 (5.9)	99 (4.9)	
Killip class 4, n (%)	98 (7.5)	147 (7.3)	
STEMI, n (%)	1,113 (84.8)	1,722 (84.2)	0.625

Data are expressed as n (%) for categorical variables and as mean±standard deviation or median (interquartile range) for continuous variables unless otherwise specified. For each variable with missing values, data are expressed as the number (valid percentage). BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevation MI.

noninvasive observational study.

Data Analysis and Definitions

The diagnosis of AMI was based on the 3rd universal definition of myocardial infarction.⁷ In brief, AMI was diagnosed by a detection of a rise and/or fall in cardiac biomarker values (preferably cardiac troponin: cTn), with at least 1 value above the 99th percentile of the upper reference limit observed together with evidence of myocardial ischemia with at least 1 of the following: symptoms of ischemia, ECG changes indicative of new ischemia, development of pathological Q waves on ECG, or imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormalities.

Direct ambulance transport was defined as direct transport from the field to the PCI-capable hospital by EMS. Inter-facility transport was defined as indirect transport via family physician offices or non-PCI-capable hospitals to the PCI-capable hospital. Self-transport was defined as direct visit to the PCI-capable hospital by walking or by using public/private vehicles.

Onset-to-balloon (OTB) time was defined as the interval from the onset of symptoms of ischemia to the first device use or balloon inflation. Door time was defined as the arrival time at the emergency department where emergency catheterization was performed (not the arrival time at the referral hospital or clinic for transferred patients). In the multivariate analysis of associated factors for time delay to reperfusion, we selected a cutoff point of 2 h for delayed OTB time based on recommendations by several Western and Japanese guidelines.¹⁻³

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR), and categorical variables as numbers and percentages. We compared categorical variables with the chi-square test or Fisher's exact test, and continuous variables with Student's t-test or the Mann-Whitney U test on the basis of the distribution. In the chi-square analyses involving variables with more than 2 coding categories, adjusted standardized residuals were used to identify the contribution of different cells to the significance of the chi squares.

Comparison of the peak CPK levels or duration of hospital stay between rural and metropolitan groups were analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) after logarithmic transformation, with the following covariates as potential confounders: age, sex, mode of transport, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, current smoker, previous PCI, previous MI, Killip classification at presentation, STEMI, multivessel disease and left anterior descending coronary artery (LAD) lesion as culprit. Multivariate analysis was used to clarify the independent predictors of final Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade 3, OTB time ≤2 h and for not using direct ambulance transport. A logistic regression model was constructed by adjusting for clinically relevant variables, and factors that were significantly different between rural and metropolitan groups ($P < 0.1$) were included in the multivariate analysis with the stepwise backward elimination procedure. We also conducted a sensitivity analysis using a simple imputation method (regression imputation) to examine the effects of missing data. A Cox proportional hazard model was used to investigate the predictors of in-

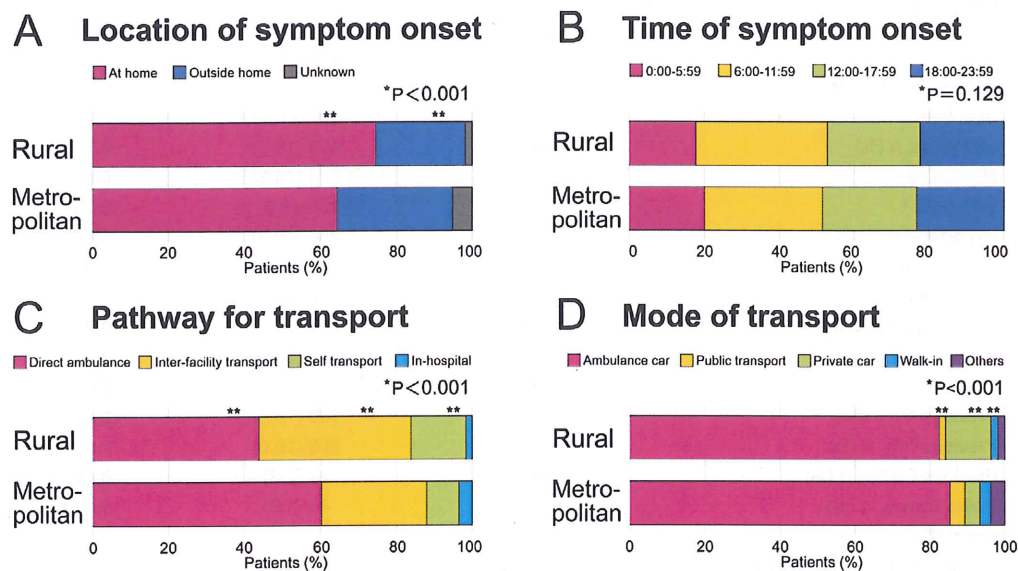


Figure 2. Comparison of situation at symptom onset and pathway or mode of transport. (A) Location of symptom onset. (B) Time of symptom onset. (C) Pathway of transport to the PCI-capable hospital. (D) Mode of transport to the PCI-capable hospital. *P value for the chi-square test. **P value <0.01 for analysis of the adjusted standardized residuals. PCI, percutaneous coronary intervention.

hospital death. The variables with a univariate P-value <0.1 were selected for entry into the multivariate analysis using the Cox proportional hazard model. For all analyses, two-tailed probability values of <0.05 were considered significant, and all statistical analyses were supported by specialists in biostatistics at the Department of Public Health and Occupational Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan, using the SPSS version 20 software (SPSS, Inc., IL, USA).

Results

Patient Population

The following numbers of patients hospitalized within 7 days from onset of AMI were registered in each registry: 1,695 in the Rural AMI registry and 3,452 in the Tokyo CCU Network registry. Among them, the following patients in the Rural AMI registry and the Tokyo CCU Network registry, respectively, were excluded from the analysis: 196 and 651 patients with missing information about date/time of symptom onset; 68 and 191 patients who were admitted >24h after symptom onset; 2 and 47 patients with missing information about the mode and pathway of emergency transport; 20 and 59 patients treated by coronary artery bypass grafting (CABG) surgery; 0 and 66 patients with missing information about whether the reperfusion therapy succeeded or failed; 16 and 114 patients with missing information about date/time of PCI; and 80 patients and 249 patients who did not undergo PCI within 24h from symptom onset (Figure 1). Therefore, the population of this study consisted of a total of 3,388 AMI patients who underwent PPCI within 24h of symptom onset: 1,313 patients from the Rural AMI registry cohort (Rural group) and 2,075 patients from the Tokyo CCU Network registry cohort (Metropolitan group).

Baseline Clinical Characteristics

Baseline characteristics were different in several aspects between the Rural and Metropolitan groups (Table 1). The Rural group had a significantly higher prevalence of hypertension, dyslipidemia and peripheral artery disease (PAD), whereas the metropolitan group had a higher prevalence of previous MI and hemodialysis. There were no significant differences in Killip classification or the prevalence of patients with STEMI. The mean percentage of missing data among variables in Table 1 was 0.7% in the Rural group and 1.4% in the Metropolitan group; the highest proportion of missing data was for body mass index (11.7% and 8.6%), followed by Killip class (0% and 2.9%) and ST elevation MI (0.1% and 1.4%), respectively.

Situation at Onset of AMI, Pathway and Mode of Transport

The situation at onset of AMI, and pathway and mode of transport to the PCI-capable hospitals are summarized in Figure 2. The Rural group included a higher proportion of patients who developed AMI symptoms at home than in the Metropolitan group (74% vs. 64%, $P<0.001$) (Figure 2A). Circadian distribution of AMI onset was similar in the 2 groups, occurring most frequently between 06:00 and 11:59 hours (Figure 2B). Regarding the pathway of transport to the PCI-capable hospital, patients in the Rural group were less likely to be transported by direct ambulance than those in the Metropolitan group, but more likely to be transported by inter-facility transport or self-transport (44% vs. 60%, 40% vs. 28%, 15% vs. 9%, $P<0.001$, respectively, Figure 2C). Regarding the mode of transport, both groups included a high proportion of patients who were transported by ambulance to the PCI-capable hospitals (82% vs. 85%), but the Rural group had a higher proportion of patients who were transported by private cars than the Metropolitan group (Figure 2D).

Table 2. Angiographic, Procedural Characteristics and In-Hospital Outcome

	Rural group (n=1,313)	Metropolitan group (n=2,075)	P value
Infarct-related artery			
RCA, n (%)	509 (38.8)	812 (39.1)	0.120
Left main trunk, n (%)	37 (2.8)	35 (1.7)	
LAD, n (%)	610 (46.5)	943 (45.4)	
Left circumflex, n (%)	154 (11.7)	280 (13.5)	
Undefined, n (%)	3 (0.2)	6 (0.3)	
Multivessel disease, n (%)	636 (48.5)	953 (46.2)	0.187
Initial TIMI flow grade 0, n (%)	850 (65.3)	1,203 (60.7)	0.002
Revascularization			
Aspiration thrombectomy, n (%)	963 (77.3)	1,539 (74.4)	0.064
Distal protection device, n (%)	141 (11.5)	212 (10.3)	0.285
Stent implantation, n (%)	1,206 (92.0)	1,855 (90.1)	0.069
Drug-eluting stent, n (%)	815 (62.2)	1,256 (61.0)	0.509
Final TIMI flow grade 3, n (%)	1,084 (88.8)	1,901 (93.6)	<0.001
PCI <12h of onset, n (%)	1,185 (90.2)	1,841 (88.7)	0.161
Door-to-balloon time, min	75 (54, 108)	68 (47, 97)	<0.001
Level of peak CPK, IU/L	2,208 (1,051, 4,225)	1,893 (877, 3,661)	<0.001
Duration of hospital stay, days	14 (11, 19)	12 (8, 16)	0.001
In-hospital all-cause death	86 (6.6)	105 (5.1)	0.066

Data are expressed as n (%) for categorical variables and as mean±standard deviation or median (interquartile range) for continuous variables unless otherwise specified. For each variable with missing values, data are expressed as the number (valid percentage). CPK, creatine phosphokinase; LAD, left anterior descending artery; RCA, right coronary artery; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

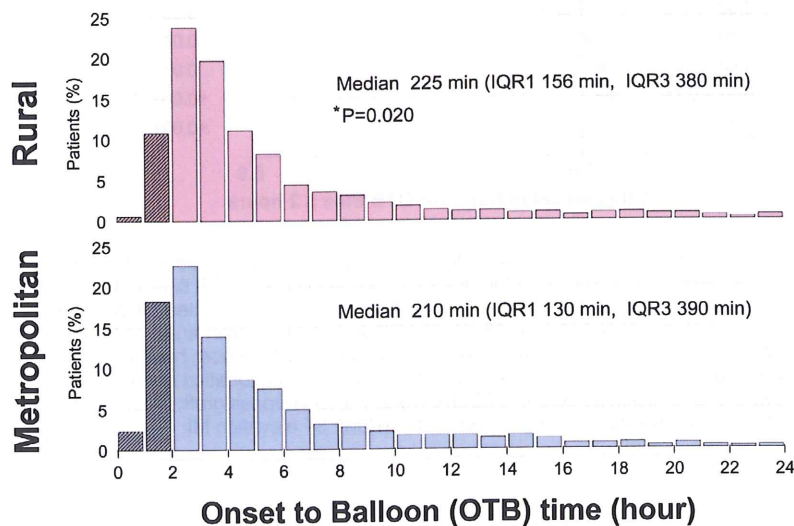


Figure 3. Median onset-to-balloon (OTB) time in the Rural group (**Top**) and Metropolitan group (**Bottom**). The shaded areas indicate the percentage of patients with OTB time delay of ≤2h, which was significantly lower in the Rural group than in the Metropolitan group (11.5% vs. 20.7%, $P<0.01$). *P value for the difference between the Rural group and the Metropolitan group by Mann-Whitney U-test.

Angiographic and Procedural Characteristics

The distribution of the infarct-related arteries and prevalence of multivessel disease were similar between the 2 groups (Table 2). Initial TIMI flow grade 0 was more prevalent in the Rural group than in the Metropolitan group. Although the use of distal protection device, aspiration thrombectomy and stent implantation were similar between groups, the attainment rate of final TIMI flow grade 3 was significantly lower in the Rural group than in the Metropolitan group. The prevalence of PPCI within 12h of symptom onset was similar between the 2 groups: 90.2% in the Rural group and 88.7% in the Metropolitan

group ($P=0.161$). The Rural group had significantly higher levels of peak CPK and longer hospital stay than the Metropolitan group, even after adjustment for potential confounders. In-hospital all-cause death tended to be higher in the Rural group, but not significantly (6.6% vs. 5.1%, $P=0.066$, respectively). The mean percentage of missing data among variables shown in Table 2 was 1.5% in the Rural group and 3.6% in the Metropolitan group; the respective highest proportions were for door-to-balloon time (0.1% and 31.0%), followed by final TIMI flow grade 3 (7.0% and 2.1%), distal protection device (6.4% and 0.6%) and initial TIMI flow grade (0.8% and 4.4%).

Table 3. Comparison of Time Delay to Reperfusion With Each Transport Pathway (Direct Ambulance Transport or Inter-Facility/Self-Transport)

	Rural group	Metropolitan group	P value
Direct ambulance transport			
Onset to EMS call, min	41 (15, 105)	37 (13, 112)	0.283
EMS call to arrival at scene, min	7 (5, 10)	8 (6, 10)	<0.001
On-scene time, min	10 (7, 15)	16 (13, 20)	<0.001
Transport time, min	12 (8, 19)	9 (6, 12)	<0.001
Onset-to-door time, min	78 (50, 146)	76 (48, 151)	0.639
Onset-to-balloon time, min	178 (134, 267)	170 (120, 282)	0.080
Inter-facility or self-transport			
Onset-to-door time, min	198 (120, 388)	204 (108, 432)	0.554
Onset-to-balloon time, min	286 (195, 494)	285 (180, 522)	0.516

Data are expressed as median (interquartile range) for continuous variables. EMS, emergency medical services.

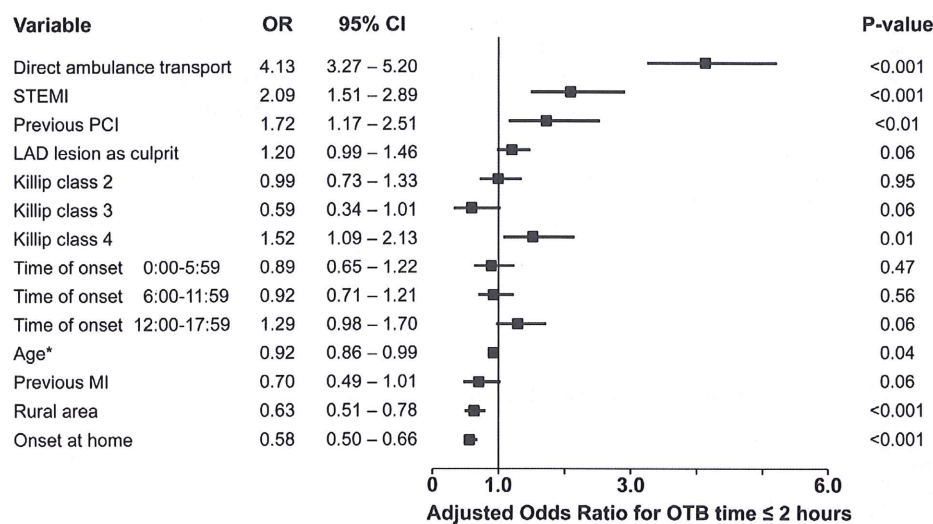


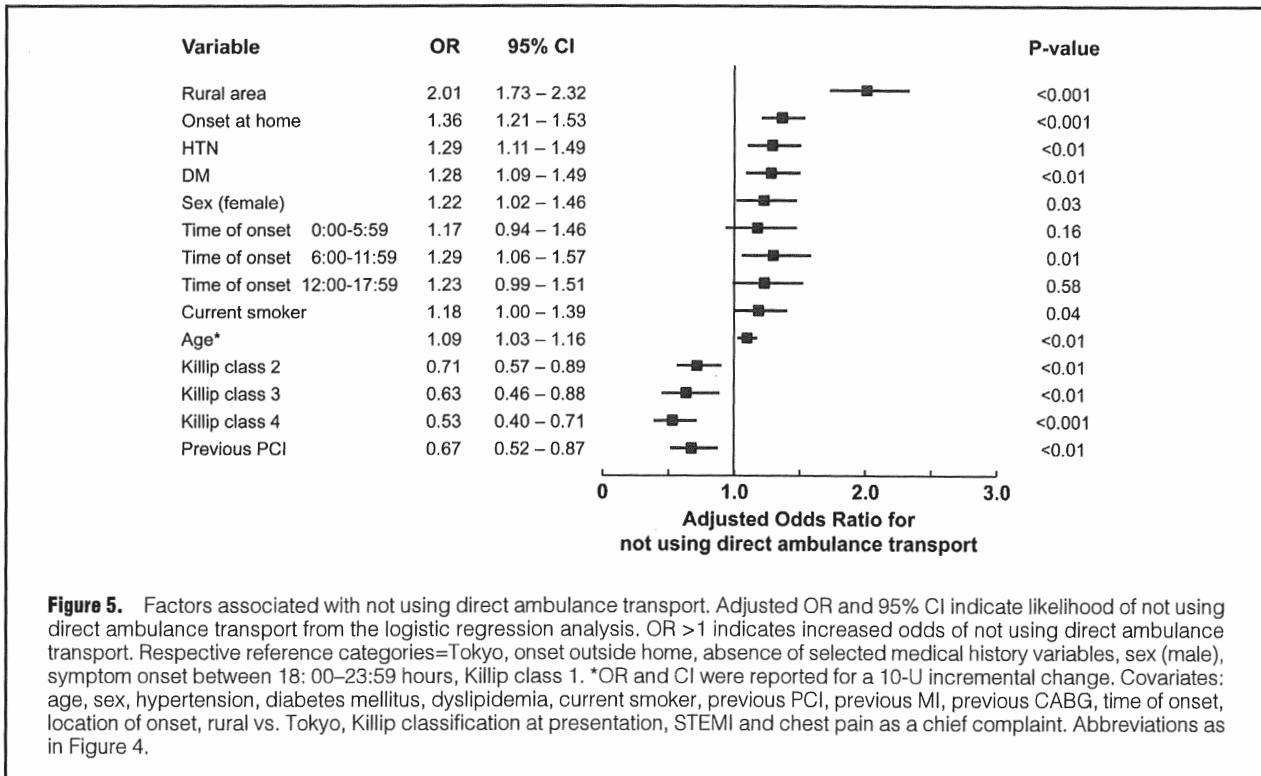
Figure 4. Factors associated with onset to balloon (OTB) time ≤ 2 h. Adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) indicate likelihood of OTB time ≤ 2 h from logistic regression analysis. OR > 1 indicates increased odds of OTB time ≤ 2 h. Respective reference categories=transportation other than direct ambulance transport, non-STEMI, absence of selected medical history variables, other vessels as culprit, Killip class 1, symptom onset between 18:00–23:59 hours, metropolitan area, onset outside home. *OR and CI were reported for a 10-U incremental change. Covariates: age, sex, pathway for transport, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, current smoker, previous PCI, previous MI, previous CABG, time of onset, location of onset, rural vs. Tokyo, Killip classification at presentation, STEMI and LAD lesion as culprit. CABG, coronary artery bypass graft; LAD, left anterior descending artery; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevation MI.

Comparison of Time Delay to Reperfusion

The distribution of OTB time in the 2 groups is shown in **Figure 3**. The median OTB time in the Rural group was significantly longer than that in the Metropolitan group (225 [IQR, 156–380] vs. 210 [IQR, 130–390] min, $P=0.02$). The rate of achievement of OTB ≤ 2 h (shaded area in **Figure 3**), which is recommended in Japanese and international guidelines,^{1–3} was significantly lower in the Rural group than in the Metropolitan group (11.5% vs. 20.7%, $P<0.01$).

Table 3 shows the comparison of time delay to reperfusion with each transport pathway (direct ambulance transport or inter-facility/self-transport). Among patients with direct ambulance transport, time from symptom onset to EMS call was comparable in both groups. Time from EMS call to arrival at scene and on-scene time was significantly

shorter in the Rural group than in the Metropolitan group, but the transport time was significantly longer in the Rural group than in the Metropolitan group. In total, onset-to-door (OTD) time was comparable between the 2 groups (78 [IQR, 50–146] min for the Rural group vs. 76 [IQR, 48–151] min for the Metropolitan group, $P=0.64$). OTB time was also comparable (178 [IQR, 134–267] vs. 170 [IQR, 120–282] min, respectively, $P=0.08$). Similarly, among patients with inter-facility or self-transport, the OTD and OTB times were comparable in the 2 groups (198 [IQR, 120–388] vs. 204 [IQR, 108–432] min, $P=0.55$; 286 [IQR, 195–494] vs. 285 [IQR, 180–522] min, $P=0.52$). In addition, no significant differences were observed between the Rural and Metropolitan groups for in-hospital deaths (7.7% vs. 5.7%, $P=0.08$ among patients with direct ambulance transport; 4.6% vs. 3.5%, $P=0.26$ among patients with inter-



facility or self-transport, respectively).

Factors Associated With Time Delay to Reperfusion

Figure 4 shows the factors associated with OTB time ≤ 2 h assessed with a multiple logistic regression model. Direct ambulance transport, STEMI, previous PCI and Killip class IV at hospital presentation were independent positive predictive factors for OTB time ≤ 2 h. On the other hand, onset at home, rural area and older patients were independent negative predictive factors for OTB time ≤ 2 h. In particular, direct ambulance transport was the strongest positive predictive factor for OTB time ≤ 2 h (odds ratio (OR): 4.13, 95% confidence interval (CI): 3.27–5.20, $P<0.001$). We also evaluated factors associated with not using direct ambulance transport (**Figure 5**). Rural area, onset at home, coexistence of hypertension and diabetes, female sex, onset at 06:00–11:59 hours, current smoker and older age were significantly associated with not using direct ambulance transport. On the other hand, Killip classes II–IV and previous PCI were associated with the use of direct ambulance transport. In particular, the Rural group had the least use of direct ambulance transport. In each multiple logistic regression model, sensitivity analyses for imputation procedure were performed, but the results did not differ from the main results (data not shown).

Factors Associated With Final TIMI Flow Grade and In-Hospital Death

We analyzed the factors associated with final TIMI flow grade 3 by multivariate logistic regression analysis (**Figure S1**). Stent implantation, previous MI and direct ambulance transport were independently associated with a higher probability of achieving final TIMI flow grade 3 (OR: 4.58, 95% CI: 3.29–6.38, $P<0.001$; OR: 1.58, 95% CI:

1.02–2.44, $P=0.04$; OR: 1.38, 95% CI: 1.04–1.84, $P=0.03$, respectively). Multivariate analysis by the Cox proportional hazard model revealed that age, previous CABG, high Killip class at presentation, multivessel disease and attainment of final TIMI flow grade 3, but not direct ambulance transport, were the independent predictors of in-hospital death (**Table S1**).

Discussion

The major findings of this study were: (1) AMI patients in the rural prefectures were less likely to be transported directly by EMS to PPCI-capable facilities than those in the metropolitan areas, and (2) this low frequency of direct transportation for patients in the rural prefectures was directly correlated with the low frequency of PPCI within 2 h from onset. To the best of our knowledge, this is the first prospective, multicenter, multi-prefectural observational study to demonstrate the regional differences in the current status of emergency care for AMI between rural prefectures and Tokyo metropolitan areas in contemporary Japanese clinical practice.

Most of the previous registry studies of AMI included only patients who were transported by EMS, whereas the present study also included self-transported patients to reflect real-world clinical practice in Japan. The frequency of inter-facility transport was 27.6% in the Metropolitan area in the present study, which was comparable with previous studies in urban areas (23–30%),^{8,9} but was as high as 39.9% in the Rural group.

Previous studies of STEMI have reported that inter-facility transfer for PPCI was found to be associated with longer OTB times, and poorer short- and long-term clinical outcomes than direct transfer.^{8,10,11} The Rural group

had a significantly longer OTB time and lower prevalence of OTB ≤ 2 h than the Metropolitan group in the present study, and direct ambulance transport was the strongest predictive factor for OTB time ≤ 2 h. However, when patients were assessed independently on the basis of the transport pathway, there were no significant differences in either OTD time or OTB time between the Rural and Metropolitan groups for both patients with direct ambulance transport or inter-facility/self-transport. Thus, the low frequency of direct ambulance transport in the rural prefectures was considered to be one of the major factors that caused prolonged OTB time.

The Rural group had a similar prevalence of PPCI within 12 h from onset, distal protection, aspiration thrombectomy and stent implantation compared with the Metropolitan group. However, the Rural group had a significantly lower attainment rate of final TIMI flow grade 3 and significantly higher peak CPK levels even after adjusting for confounding factors. Several previous studies reported that indirect transfer patients had a significantly increased risk of less satisfactory reperfusion flow after PPCI, determined as TIMI flow grade < 3 or blush score < 3 than direct transfer patients.^{8,12} Consistent with those previous studies, direct ambulance transport was independently associated with a higher probability of achieving final TIMI flow grade 3 in the present study. In general, prolonged ischemic time leads to disruption of the microvascular bed and edema in distal capillary beds, which leads to the no-reflow phenomenon, and low TIMI flow grade and myocardial blush score.^{13–15} Early studies also found that myocardial salvage and recovery of left ventricular function are greatest when reperfusion is achieved at < 2 h.^{16,17} Therefore, the lower attainment rate of final TIMI flow grade 3 and higher peak CPK levels in the Rural group of the present study may be attributed to the lower likelihood of undergoing PPCI in a timely manner.

As described, the importance of rapid transport and minimizing the time delay to treatment has been confirmed for STEMI patients, but it is also beneficial for non-STEMI (NSTEMI) patients. The latest ESC guidelines for the management of NSTEMI recommended that very-high-risk patients should undergo angioplasty within 2 h, high-risk patients within 24 h and intermediate-risk patients within 72 h.¹⁸

In the present study, the Rural group had significantly lower use of direct ambulance transport than the Metropolitan group. In general, PPCI-capable facilities in rural areas cover a wider area, including regions with difficult geographical accessibility than those in metropolitan areas because of the wider dispersion of the population and medical facilities. Therefore, such geographic differences can influence the prevalence of direct ambulance transport to PCI-capable facilities. On the other hand, continuous long-term efforts in the metropolitan area may have contributed to this result. In the Tokyo metropolitan district, the Tokyo CCU Network was established in 1978 and has continuously attempted to (1) operate the emergency medical network with the help of the Tokyo Fire Department and local medical associations in order to directly transport patients with suspected acute coronary syndrome (ACS) to the nearby PCI-capable hospitals with CCU and (2) hold public health educational campaigns for both the general population and health care workers.¹⁹ The differences between areas with and without such long-term efforts may have been reflected in the present results.

The present study was unable to show the beneficial association between direct ambulance transport and in-hospital death. The Cox proportional hazard model analysis demonstrated that direct ambulance transport was not a significant predictor of in-hospital death. Patients with direct ambulance transport had a higher in-hospital mortality rate than those with inter-facility or self-transport in both the Rural group (7.7% vs. 4.6%) and the Metropolitan group (5.7% vs. 3.5%), presumably because patients who were transported by direct ambulance had much more serious conditions at presentation than those who were not. Indeed, patients transported directly by ambulance comprised a higher proportion of Killip class III or IV than those with inter-facility or self-transport (data not shown). These results suggest that severe cardiac conditions on hospital presentation can mask and even surpass the beneficial effects of direct ambulance transport on in-hospital death. On the other hand, as several previous studies have reported the beneficial effect of direct ambulance transport on mid- and long-term death,^{8,10,11} a longer follow-up duration may have been required in the present study to evaluate the association between the regional differences in the prevalence of direct ambulance transport and death.

Clinical Implications

Our data suggested that in order to improve EMS to ensure timely transport of AMI patients directly to PCI-capable hospitals in the rural prefectures the following specific steps should be taken: (1) hold frequent public health education campaigns for the general population to better understand AMI symptoms and the importance of direct ambulance transport to PCI-capable facilities for early reperfusion, and (2) coordinate the regional emergency medical network systems in order to transport directly to nearby PCI-capable facilities for patients with suggestive symptoms of ACS. Use of prehospital 12-lead ECG may contribute to an increased rate of direct transfer and to a shorter delay in reperfusion.²⁰

Study Limitations

There are several limitations. First, it was not a randomized trial, and it is possible that unappreciated or unmeasurable confounding variables altered the results. Second, the present study included only patients who underwent PPCI at participating hospitals within 24 h of onset from among 4 rural prefectures in the Rural group; therefore, there may have been some selection bias for enrollment, which may make it difficult to apply the present results to all AMI patients in Japan. Third, we did not have detailed data on inter-facility transfer patients, including the initial mode of transport to the referral facilities and door-in to door-out (DIDO) time. Thus, we did not distinguish whether those patients were transferred to the PCI-incapable referral hospital regardless of EMS call at onset or whether they directly went to the PCI-incapable referral hospital or clinic. Fourth, there was no information regarding medications before onset, which may affect patient prognosis. Fifth, there were no data on prognosis after hospital discharge. Sixth, we were unable to adjust for differences in social structural factors between rural and metropolitan areas, such as composition or density of regional population, economic status, traffic networks, scale or density of PPCI-capable facilities, and numbers of physicians, which may have affected our results. Additional detailed nationwide observational studies with long-term follow-up are

needed for further evaluation.

Conclusions

Direct ambulance transport was the strongest independent predictor for PPCI in a timely fashion within 2 h of onset. In rural prefectures, however, AMI patients were less likely to be transported directly by EMS to PPCI-capable facilities, resulting in significant longer OTB times, and lower prevalence of PPCI in a timely manner. In the rural prefectures, further effort is needed to promote widespread awareness of the importance of direct ambulance transport to PPCI-capable facilities in order to minimize time delay to reperfusion in patients with AMI.

Acknowledgments

We thank all the collaborators in the Rural AMI registry and Tokyo CCU Network. All hospitals participating in this study are listed in "Appendix S1". This study was supported by the MHLW KAKENHI Grant Numbers H24-Shinkin-Ippan-002.

Disclosures

M.I. received departmental research grant support equal to or more than 1,000,000 yen from Pfizer Japan Inc., Daiichi Sankyo Company Limited, Shionogi & Co., Ltd., Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., MSD K.K., Astellas Pharma Inc., Takeda Pharmaceutical Company Limited, and Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd. in 2016. M.I. received lecture fees equal to or more than 500,000 yen from Daiichi Sankyo Company Limited, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, and Bayer Holding Ltd. in 2016. K.O. received lecture fees equal to or more than 500,000 yen from Johnson & Johnson K.K., Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., Bayer Healthcare, and Daiichi Sankyo Company Limited in 2016. J.H. received departmental research grant support equal to or more than 1,000,000 yen from Takeda Pharmaceutical Company Limited, Nippon Beringer-Ingelheim Co., Ltd., Astellas Pharma Ltd., Daiichi Sankyo Company Limited, Pfizer Healthcare Ltd., Teijin-Pharma Ltd., MSD K.K., Abbott Vascular Japan Co., Ltd., Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., and Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, and received remuneration equal to or more than 500,000 yen from Takeda Pharmaceutical Company Limited, Nippon Beringer-Ingelheim Co., Ltd., Astellas Pharma Ltd., and Daiichi Sankyo Company Limited in 2016. M.N. received lecture fees equal to or more than 500,000 yen from Daiichi Sankyo Company Limited, Bayer Holding Ltd., Pfizer Japan Inc., and Bristol-Myers Squibb K.K. K.D. received lecture fees equal to or more than 500,000 yen from Otsuka Pharma Inc. in 2016. T.H. belongs to the endowed department from Abbott vascular Japan Co., Ltd. S.S. received research funding from Ministry of Health Labour and Welfare and OKASAN-KATO foundation. The other authors declare no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. Japan Resuscitation Council. JRC resuscitation guideline 2015 for ACS. <http://www.japanresuscitationcouncil.org/wp-content/uploads/2016/04/4f63e3aa0fcd083d92435f391d343f16.pdf> (in Japanese) (accessed May 10, 2017).
2. Japanese Circulation Society. 2013 Guidelines for the management of patients with ST-elevation acute myocardial infarction. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf (in Japanese) (accessed May 10, 2017).
3. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: e78–e140.
4. Miyachi H, Takagi A, Miyauchi K, Yamasaki M, Tanaka H, Yoshikawa M, et al. Current characteristics and management of ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the Tokyo metropolitan area: From the Tokyo CCU network registered cohort. *Heart Vessels* 2016; **31**: 1740–1751.
5. Hamm CW, Bassand JP, Aegewall S, Bax J, Boersma E, Bueno

- H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; **32**: 2999–3054.
6. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; **33**: 2569–2619.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; **33**: 2551–2567.
8. Imori Y, Akasaka T, Shishido K, Ochiai T, Tobita K, Yamanaka F, et al. Prehospital transfer pathway and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2015; **79**: 2000–2008.
9. Nakayama N, Kimura K, Endo T, Fukui K, Himeno H, Iwasawa Y, et al. Current status of emergency care for ST-elevation myocardial infarction in an urban setting in Japan. *Circ J* 2009; **73**: 484–489.
10. Nakatsuma K, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, et al. Inter-facility transfer vs. direct admission of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2016; **80**: 1764–1772.
11. Pedersen SH, Galatius S, Hansen PR, Mogelvang R, Abildstrom SZ, Sorensen R, et al. Field triage reduces treatment delay and improves long-term clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 2296–2302.
12. Brodie BR, Stone GW, Cox DA, Stuckey TD, Turco M, Tchong JE, et al. Impact of treatment delays on outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J* 2006; **151**: 1231–1238.
13. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, Van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 991–997.
14. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 244–252.
15. Zhou H, He X, Zhuang S, Wang J, Lai Y, Qi W, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *World J Emerg Med* 2014; **5**: 96–102.
16. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 1312–1319.
17. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DR, Gibbons RJ. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1246–1251.
18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; **37**: 267–315.
19. Yamamoto T, Takayama M. Tokyo CCU Network. *J Japanese Coron Assoc* 2015; **21**: 132–136 (in Japanese).
20. Kawakami S, Tahara Y, Noguchi T, Yagi N, Kataoka Y, Asaumi Y, et al. Time to reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction patients with vs. without pre-hospital mobile telemedicine 12-lead electrocardiogram transmission. *Circ J* 2016; **80**: 1624–1633.

Supplementary Files

Supplementary File 1

Appendix S1. Participating Enrolling Facilities by Prefecture

Figure S1. Factors associated with attainment of final Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade 3.

Table S1. Factors associated with in-hospital death

Please find supplementary file(s);
<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1275>

労災疾病臨床研究事業費補助金

ストレス関連疾患の発症に寄与する勤務状況の因子と
その影響に関する研究
—健康に最適な労働時間は存在するのか?—

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

平成 31 (2019 年) 3 月

三重大学大学院医学系研究科

公衆衛生・産業医学分野

笠島 茂

研究事務局 森田 明美 瀧 一美 篠原 聖良

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

Tel: 059-232-1111 Fax: 059-231-5012