

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?— (16701-02)」

三重大学医学系研究科公衆衛生・産業医学分野 教授 笠島 茂

研究の目的: 近年わが国では、雇用形態の多様化が進み、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、外傷等）に罹患している労働者について勤務状況の調査（H28～30年度）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を明らかにすることである。

研究方法: 本研究では、地域および職域ベースでの population-based な症例対照研究などの後ろ向き研究を行い、ストレス関連疾患を罹患した労働者について、それら疾患の発症に寄与する労働時間等勤務状況の因子とその影響について評価分析する。平成 28 年度末にパイロット調査を実施し、そ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、平成 29 年度末より倫理審査承認後順次実施した。本調査では、症例取り込み基準を、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、審査に時間がかかったこともあり、目標数には届かなかった。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って、症例 50 対照 50 を目標として研究を実施することとした。それぞれ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。対照については、三重県内の全事業所から 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、症例とマッチングさせて、対応する従業員への調査票配付を依頼した。

研究成果: パイロット調査では、年齢および雇用形態を調整した一日あたりの実労働時間は、調整前時間よりも短く推定された。しかしながら、業種によっては、調整後であっても、調査と同時期の全国平均より長い労働時間を示すものもあった。また、男女ともに、運輸・郵便業で労働時間が長い傾向があり、地域別でみると、工業地帯が多くまた全国有数の渋滞道路を持つ三重県北部でその傾向が強いこととの関連性を検討した。

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。それぞれ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 166 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。

急性冠症候群（ACS）症例では、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（重傷者）の研究登録が難しいことが示された。

脳卒中症例では、本研究の登録者を病型別にみると、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。今回の協力病院への過去 3 年間の脳卒中搬送数は、25-75 才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。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。

健常対照者との比較では、急性冠症候群について、データ入力可能な分で分析したところ、未調整の平均値では、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、狭心痛が多く、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、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、症例に自営業が多い傾向も明らかであった。

分担研究からは、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）などを用いた分析により、全国的に、労働時間の長さや健診受診率は男性では負の関係、女性では正の関係にあること、一定の労働時間に達することが安定した雇用機会・健診受診機会を示す一方で、長時間の労働は多忙による健診機会の逸失につながるなどが分かった。

結論および今後の展望：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、登録数は更に少なく、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、数例の登録しか得られなかった。

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と考えられる。特に、症例の分析において、急性冠症候群・脳卒中とも、発症者は脂質異常や耐糖能異常などの、いわゆる生活習慣病・メタボリックシンドロームの保持者が多く、なおかつその認識が薄く未治療の者もいることが示されている。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。

また、事業所従業員のパイロットスタディからは、長時間労働の地域特性といった問題も見えてきたので、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。

2000 年以降、メタボリックシンドロームをターゲットとした対策が進められてきており、働き方改革も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。今後も、何らかの形で本調査を再開し、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、明らかにしていきたいと考える。

研究成果：

著書

- ① Suzuki H, Kawakita F, Nakatsuka Y, et al. Cilostazol dose-up against delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A single-center initial experience, In: Tomio Sasaki, Hiroki Ohkuma, Kenji Kanamaru, Michiyasu Suzuki, eds. *Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage*, Tokyo, Mo: Narunia;. 2017. 49-54.
- ② 鈴木 秀謙、川北 文博. 脳血管攣縮の病態:最新の知見. 脳出血・くも膜下出血診療読本,東京, 中外医学社. 2016. 355-367.

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 25; 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.
- ⑤ Onishi M, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, Taguchi O (12人中11番目), Gabazza EC (12人中12番目) et al. Mice overexpressing latent matrix metalloproteinase-2 develop lung emphysema after short-term exposure to cigarette smoke extract. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Feb 26; 497(1): 332-338.
- ⑥ Nishimura A, Ito N, Asanuma K, Sudo A (6人中6番目) et al. Do exercise habits during middle age affect locomotive syndrome in old age? *Mod Rheumatol*. 2018 Mar. 28(2):334-338.
- ⑦ 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.
- ⑧ Yamada T, Kataoka K, Saunders T, et al. Identification of the country of origin of duvets by PIXE. *International Journal of PIXE*. 2017. 27 (3&4), 137-142.
- ⑨ Kusui Y, Yamazaki T, Yamada T (7人中3番目), Tajima K (7人中6番目), Sokejima S (7人中7番目) et al. Worker resignation due to patient nuisance in hospitals: Determinants and prevention. *Arch Environ Occup Health*. 2017 Jan. 2; 72(1):10-19.
- ⑩ Suzuki H, Shiba M, Nakatsuka M, et al. Higher cerebrospinal fluid pH may contribute to the development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2017. 8(2): 165-173.

学会発表

- ① 高崎 亮宏、栗田 泰郎、土肥 薫、伊藤 正明（三重大学医学部附属病院）（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13日. 静岡.
- ② 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, 05, 28. Seoul, Korea.
- ③ 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.
- ④ 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.
- ⑤ 北島巧海、森田明美、山崎亨、池田若葉、梶間望、Jennifer Xolali Amexo、Keokenchanh Sengtavanh、Thida Win、笠島茂. 三重県での労働時間に関する社会的背景因子：ポピュレーションベース研究による考察. 第70回三重県公衆衛生学会. 2018年1月19日 津.
- ⑥ 笠島茂、森田朗、山崎亨、森田明美、深井英喜、伊藤由希子、三柴丈典. シンポジウム「労働時間・過労死と公衆衛生を考える」. 第76回日本公衆衛生学会総会. 2017年11月2日, 鹿児島.
- ⑦ 北島巧海、山崎亨、池田若葉、梶間望、Jennifer Xolali Amexo、Keokenchanh Sengtavanh、Thida Win、森田明美、笠島茂. 労働時間における社会的背景因子：三重県でのポピュレーションベース研究より. 平成29年度日本産業衛生学会東海地方学会. 2017年11月11日 名古屋.
- ⑧ 藤本 源、小林 哲、浅山 健太郎、田口 修（11人中10番目）、Esteban Gabazza（11人中11番目）他. 気管支喘息モデルにおけるヒト Matrix Metalloproteinase-2 の効果. 第57回日本呼吸器学会学術講演会. 2017年04月21-23日. 東京.
- ⑨ Masuda J, Sato Y, Kurita T, Ito M（13人中13番目）et al. Clinical Characteristics and Prognosis in Patients with Acute Myocardial Infarction without any Conventional Risk Factors for Coronary Artery Disease. European Society of Cardiology Congress 2016 (ESC) . 2016,08,26-30. Roma, Italy.
- ⑩ 高崎 亮宏、谷川 高士（松阪中央総合病院循環器内科）、杉本 匡史、伊藤 正明（三重 CCU ネットワーク）（10人中10番目）他. 急性心筋梗塞患者での院内死亡率に対する Killip 分類の影響(三重 ACS レジストリーからの解析). 第25回日本心血管インターベンション治療学会. 2016年07月07-09日. 東京
- ⑪ 増田 純、伊藤 正明（三重大学大学院循環器）、熊谷 直人（三重 CCU ネットワーク）他. 日本の ACS 登録研究の現状から次の時代へ レジストリからみた地方県における急性心筋梗塞治療の現況と課題－大都市圏との比較の観点から－. 第64回日本心臓病学会学術集会. 2016年09月23-25日. 東京.