

労災疾病臨床研究事業費補助金

過重労働による生体影響のバイオリジカルモニタリング  
指標の開発（170701-01）

平成30年度 総括研究報告書

研究代表者 堀江 正知

平成31（2019）年 3月



# 目次

<b>I 全体概要</b> -----	3
堀江正知	
<b>II 過重労働に関する時間調査</b>	
1 長時間労働者のための行動時間記録システムの検証-----	7
川波祥子、宮崎洋介、堀江正知	
2 医療事務従事者の労働時間調査-----	13
川波祥子、廣里治奈、宮崎洋介	
<b>III 過重労働に関する自覚症状調査</b>	
1 過重労働と心理社会的因子-----	25
真船浩介	
<b>IV 過重労働に関するバイオロジカルモニタリング指標</b>	
1 過重労働に関するバイオロジカルモニタリング指標の研究デザイン-----	81
堀江正知	
2 過重労働と心拍変動-----	85
宮崎洋介、和泉弘人	
3 過重労働と脳波-----	95
日比野浩之、吉田朱里、永野千景	
4 過重労働と 8-OHdG と 7-mG-----	104
河井一明	
5 過重労働とヒトヘルペスウイルス-----	110
宮崎洋介、和泉弘人	
6 過重労働とエクソソーム内包 miRNA-----	116
和泉弘人	
7 過重労働とストレス関連生体物質-----	130
和泉弘人	
8 過重労働に関するバイオロジカルモニタリング指標のまとめ-----	140
堀江正知	



# I 全体概要



## 全体概要

主任研究者 堀江正知

初年度（2017年度）に引き続き本年度（2018年度）は、バイオリジカルモニタリング指標開発に関する研究を推進し、候補指標を探索した。

医療業、教育業、製造業、研究業の7職場において長時間労働に従事することのある設計、調達、製造、財務、医療事務の労働者126名を対象に、繁忙期と非繁忙期に、それぞれ業務負荷と睡眠時間等の生活時間を記録させ、職業性ストレス簡易調査票等による質問紙調査を実施するとともに、心拍変動（LF/HF）、血液検査（ $H_2O_2$ （換算値）、CRP、serum amyloid A protein (SAA)、IL-6、miRNA、Cortisol）、尿検査（Serotonin、Adrenaline、Dopamine、Noradrenaline、8-OHdG、7-methylguanine(7-mG)）、唾液検査（Human Herpesvirus、8-OHGua）を実施した。対象者のうち58名については、繁忙期の前後を含む4回にわたって生体試料の採取を繰り返して測定した。初年度から収集した延べ検体数は、血液が320検体、尿が239検体、唾液が239検体、心拍変動記録238検体となった。本年度は、その一部を解析した。

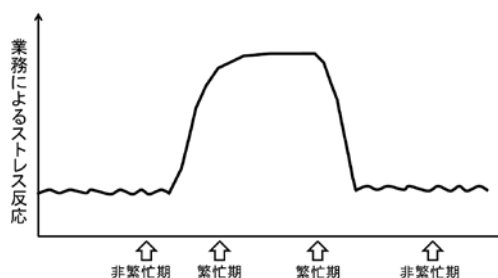


図1 バイオリジカルモニタリングを実施する時期と業務によるストレス反応

バイオリジカルモニタリングの方法について、LF/HFは、心拍センサーを装着させ5秒間隔で測定し、休憩時間帯の中央値を基準値として、繁忙期と非繁忙期における午前と午後の作業中に記録された値を比較した。Cortisol、IL-6、SAA、Serotonin、Adrenaline、Dopamine、Noradrenalineは酵素免疫測定法により測定し、8-OHdGと7-mGはLC/MS/MSを使用して測定した。HHVについては、唾液からDNAを精製後、HHV-6とHHV-7のプライマーを使用して唾液中の再活性化したHHV-6とHHV-7のDNAをReal-time PCR法で定量した。そして、miRNAについては、当初、血清中に存在する全量を測定したが、発生、細胞増殖、細胞分化、アポトーシス、代謝といった生物学的な意義を考慮して、細胞から分泌されるexosomeに内包されたmiRNAを抽出して測定する方法の確立をめざした。血清のエクソソーム内包RNAを溶出し、miRNAを精製し、マイクロアレイ解析を行い、全2,565種類のmiRNAの発現量を調べた。同一被験者による4回分の繰り返し検査で変動係数が最も小さかったhsa-miR-4463を内部標準として選定し、miRNAの発現量を補正した。また、労働者の業務従事時間を正確に把握するためのスマートフォンによる記録ソフトを開発し、業務内容を分類できるようにした。

生活時間記録については、繁忙期と非繁忙期を比較すると、繁忙期には、労働時間が明らかに延長して、時に深夜時間帯に及ぶ業務に従事し、睡眠時間が1時間を超えて有意に短縮していた。医療機関の労働時間は、繁忙期に有意に増加し、最長の事業場では就業時間が平均13時間41分に達し労働者の睡眠時間は4時間38分に短縮していた。

質問紙調査については、医療事務従事者の職業性ストレスは、全体的には全国平均と同様の水準であった。ストレスの内容をみると、対人関係の負担、活気の低下、疲労がやや強く自覚され、仕事量に対する裁量の負担がやや強く自覚されていた。

バイオリジカルモニタリングの結果のうち、LF/HFについては、非繁忙期のLF/HFが午後より午前中のほうが有意に高い日があり、1つの事業所においては、予想に反して繁忙期のほうが午前中にLF/HF $\geq$ 4であった時間帯の割合が少なくなった。検体検査については、繁忙期に最も高い値を示した指標はH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（換算値）とHHV-6の2つで、繁忙期に最も低い値を示した指標はSerotoninとDopamineの2つであった。また、繁忙期に、尿中の8-OHdGと7-mGが増加する傾向を認め、唾液中のHHV6が有意に増加していた。8-OHdGと7-mGは、初年度の調査と同じ職場で同様の結果が得られ、再現性が確認された。唾液中8-OHGuaは変動幅が大きく、尿中の指標とは異なる動態を示した。ストレス関連物質同士の相関係数から、ストレス関連生体物質であるIL-6とCRPは正の相関を認めるなど、正の相関が7組、負の相関が3組に検出された。miRNAについては、医療事務の職場において最も労働時間が長かった第2日を繁忙期として判別する解析を行い、偽発見率が0.01より小さいmiRNAが92種類同定された。このうち、hsa-miR-30c-1-3pがすべてのmiRNAの中で最も適合度が高かった。そして、携帯型電気生理計測装置を利用して、作業中の脳波を測定する手法も検討し、 $\beta$ 波がタイピングや落語視聴の際に安静時に比して1.2~2.2倍活発になることを確認した。

以上の結果をまとめると、業務負担を反映するモニタリング指標として、血中H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（換算値）、尿中の8-OHdGや7-mG、唾液中のHHV-6が候補になる可能性があると考えている。

本研究は、今後、対象者を増やすとともに、精度管理を徹底した分析、各指標と業務負荷との関連の評価、複数指標相互の関連性の評価をさらに進めていく必要がある。また、労働時間や業務による拘束時間を一層正確に把握するとともに、時間外労働の増加とともに変動する詳細な生活時間等をスマートフォンで簡便に記録できるソフトの開発をさらに進めることとした。そして、最終年度（2019年度）は、これまでの成果を含めた「過労死等を防止するための対策に関するマニュアル」を取りまとめ、本研究で得られた有用と考えられる知見に関してはウェブページを作成して公表する予定である（図2）。

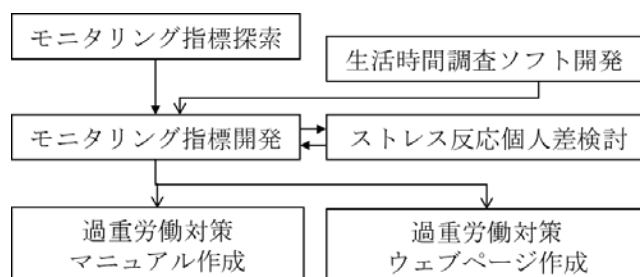


図2 本研究全体の流れ



## Ⅱ 過重労働に関する時間調査



## 長時間労働者のための行動時間記録システムの検証

川波祥子<sup>1</sup>、宮崎洋介<sup>2</sup>、堀江正知<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学産業医実務研修センター 准教授

<sup>2</sup>産業医科大学ストレス関連疾患予防センター 特任助教

<sup>3</sup> 同上 センター長、<sup>4</sup>産業医科大学産業保健管理学的研究室 教授

### 研究要旨

昨年度の研究において、勤務時間中の労働者の作業内容をスマートフォンから入力する労働時間記録システムの開発を行った。本研究では、開発したシステムの検証作業を行い、必要な修正や仕様の変更、スマートフォンを用いた実機テスト等を実施し、実際の調査で円滑に使用するための準備を進めた。

#### A. 研究目的

昨年度の研究から、過重労働による生体への影響は、数日単位で変化する免疫系、内分泌系のものから、数分単位、あるいは数秒単位で変化する自律神経系のものまでさまざまなものがあると考えられた。このうち、心拍変動のように数分単位、数秒単位で変化する指標においては、変化の原因との関係を明らかにするために、その時間に作業者がどのような作業を行っていたかを、詳細に記録してもらう必要がある。さらに、仕事のミスや、顧客からのクレーム、職場の人間関係のトラブルなど、心理的に大きなストレスになるような突発の出来事についても、発生時刻とともに記録を残しておくことが重要である。

昨年度の医事業務従事者を対象とした調査では、これらの記録を紙媒体で作業者に都度記入してもらう方法を用いたが、調査対象を広げるにあたり、データ整理を効率化するため、各作業者に作業内容を勤務時間中に入力させるような労働時間記録登録システムの開発を行った。

昨年度はプロトタイプの開発まで行ったため、本研究では、この労働時間記録システムを実際の調査現場で使用するために必

要な検証作業を行い、円滑に機能することを確認することを目的とした。

#### B. 研究方法

システムの開発を委託した会社（ビズ・コレジオ株式会社）と検証作業を行う。不具合の発生や追加の機能が必要となった場合には、プログラムの修正や必要に応じて仕様の変更、機能の追加を行う。

#### C. 研究結果

##### 1. システムの動作確認

システムの流れを図1に示す。研究者が研究管理者として、新規テストプロジェクトを作成し（図2、3）、動作確認を行った結果、調査開始日から終了日の期間中の任意の測定日の設定が出来ない仕様となっていた。実際の調査では測定日を限定するため、調査日を選択できるような仕様とする必要があった。

##### 2. 仕様の変更

測定日を任意に選択し、設定できるような以下のような仕様の変更を行った（図4）。またこれらの変更に伴って動作が正常に作動するよう、いくつかのプログラム修正も行った。

- ① 開始日及び終了日を入力すると実施日の選択肢（左側）に開始日+1～終了日-1（開始日及び終了日は実施日に含まれない）の日付を列挙する
- ② 選択肢より実施日として選択した日付を右矢印ボタン（>）をクリックすることにより、選択済（右側）に表示する。
- ③ 選択済の日付をキャンセルする場合は、当該日付を選択し左矢印ボタン（<）をクリックすることにより、選択肢（左側）に戻す。

#### **D. 考察**

業種や作業内容が多様な企業での調査を可能とするため、汎用性の高いシステムの開発が行われたが、検証の段階で課題が明らかとなり、仕様の変更、プログラムの修正等を実施した。今後、研究者間でテスト調査を実施して問題がないことを確認した後、来年度の調査で使用する。

#### **E. 結論**

生活時間調査システムの検証作業を実施し、必要な仕様の変更、プログラムの修正を行った。来年度の企業調査において活用する予定である。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

#### **I. 引用文献**

なし

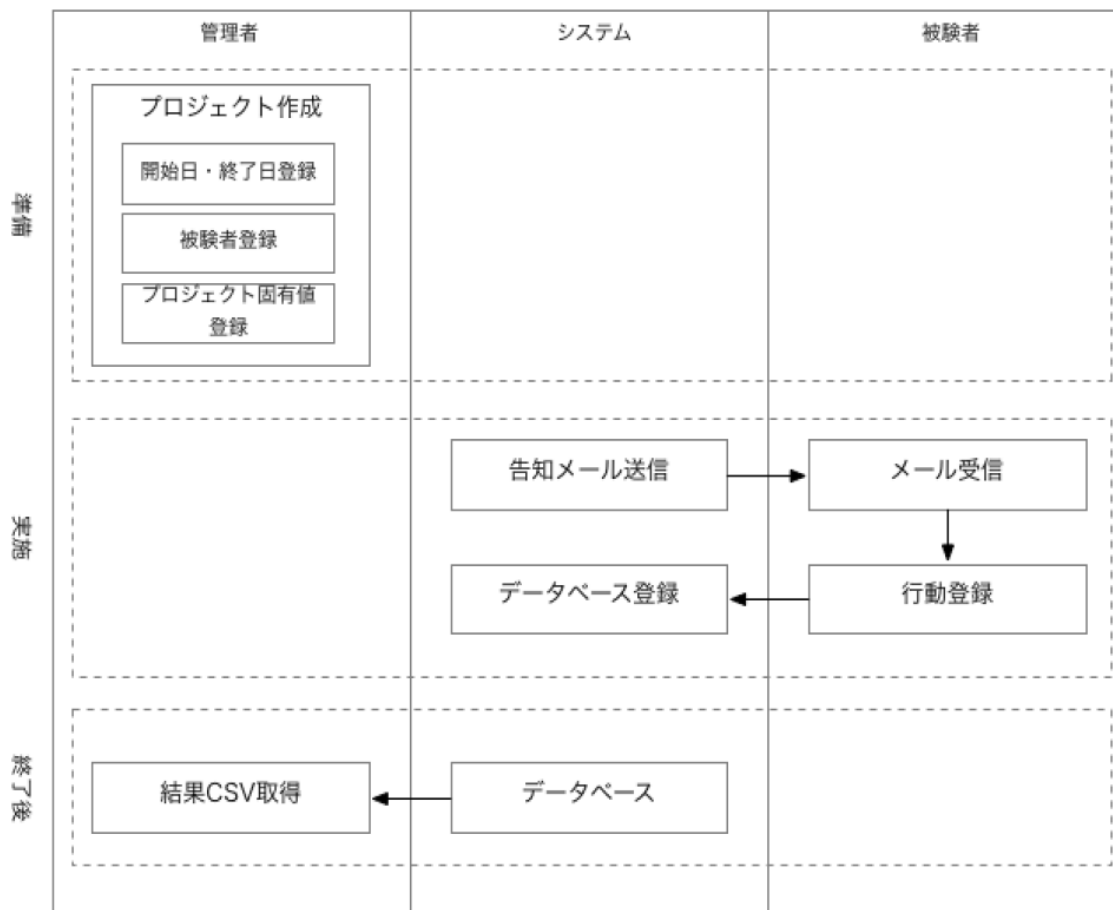


図1 システムの概要

デフォルト	作業分類	作業名	
<input type="checkbox"/>	机上業務	パソコン業務印刷、スキャン	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	対面業務	対面業務	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	対面	対面	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	机上	null印刷/パソコン	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	対面	null/null対面業務	<input type="button" value="開く"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	大学業務	パソコン業務会議、打ち合わせ	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	休憩	休憩	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	大学業務	パソコン打ち合わせ、会議実験、研究	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	学外	産業界業務調査>null	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	大学	PC	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	学外	産業界調査、研究	<input type="button" value="開く"/>
<input type="checkbox"/>	作業2	作業	<input type="button" value="開く"/>

図2 プロジェクト設定画面（作業分類設定）

生活時間登録システム 作業分類

ID: 00c13801-e677-49de-a83b-54d21112702

作業分類名: 大学業務

作業名:

作業名	
パソコン	<input type="button" value="開く"/>
打ち合わせ、会議	<input type="button" value="開く"/>
実験、研究	<input type="button" value="開く"/>

プロジェクトID: e2aa5e10-d1a0-44b9-bb5a-0cc56dd16cd6

図3 プロジェクト設定画面（作業名設定）

## 1. 管理画面 UI

赤線部を追加する。

**プロジェクト**

内容を確定したら、プロジェクトの状態を「内容確定」にしてください。  
そのために、イニシャルパスワードメールと回答督促メールも設定しなくてはなりません。

プロジェクト名\*

ファイル名\*

開始日\*

終了日\*

実施日

>  
<

プロジェクトの状態 新規/New Project ▼

図4 測定日選択用の仕様変更





## 医療事務従事者の労働時間調査

川波祥子<sup>1</sup>、廣里治奈<sup>2</sup>、宮崎洋介<sup>3</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学 産業医実務研修センター 准教授

<sup>2</sup> 同 産業医学修練医

<sup>3</sup>産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 特任助教

### 研究要旨

本研究では、昨年度に引き続き、医療事務業務の従事者を対象として、繁忙期及びその前後の就業時間中の勤務状況について調査を行い、業務の量的負荷、睡眠時間の変化等を検討した。調査を実施した2つの医療機関の平均労働時間は、繁忙期とその前後で有意な差が認められ、最も多い日で事業場Aでは平均13時間41分(±1時間30分)の長時間労働となっていた。このような日の睡眠時間は4時間38分と健康影響が懸念されるレベルに短縮していた。長時間労働の最大の要因は、期日の決まったレセプトに関連する業務の負荷が急激に増える時期があるためと考えられた。しかし、今回2つの医療機関の結果を比較することで、同じように期限のある量的負荷の多い業務であっても、事業場Bのように繁忙期の業務を平準化することで睡眠時間の確保が可能となっていることがわかり、短期の著しい負荷を避ける工夫が必要であることが示唆された。

### A. 研究目的

医療事務業務は、毎月1日から10日までに集中的にレセプト業務による業務負荷の増大が認められる。本研究ではこの繁忙期に合わせて繁忙期とその前後における生体指標を取得し、過重労働やストレス要因と生体指標との関連を明らかにすることを目的としている。本調査では、生体試料を取得した4日間の調査日において、作業者に業務内容を記録して頂き、調査日における業務の量的負荷や睡眠時間の変化を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. 調査対象

2つの総合病院(事業場A、事業場B)において、医療事務業務に従事する労働者を対象とした。対象者は事業場Aが13名(全員女性)、事業場Bが12(男性2名、女性10名)であった。

#### 2. 調査時期

事業場Aは、2018年1月31日(繁忙期前)、2月2日(繁忙期前半)、2月8日(繁忙期後半)、2月14日(繁忙期後)の勤務時間中に実施した。

事業場Bは、2018年8月30日(繁忙期前)、9月3日(繁忙期前半)、9月6日(繁忙期後半)、9月13日(繁忙期後)の勤務時間中に実施した。

#### 3. 調査方法

1日の作業内容を記入する記録用紙(図1)を事前に配布し、始業から終業までの作業内容の従事時間を手書きにより矢印で記入してもらった。また、臨時作業やトラブル発生があれば、発生した時刻と共に具体的に記録してもらった。調査票には前日の睡眠時間も記載してもらった。管理者からは就業時刻の記録表も提供頂き、自己記録の補完の参考資料とした。

#### 4. 分析方法

1) 作業内容の表現方法や内容が2つの医療機関で若干異なっていたため、比較する

ことを目的に、表 2 のように作業の性質によって分類し、分類毎の従事時間を算出した。いずれにも分類されないものは「不明・分類不能」とした。また、複数の作業が同時に記入されている場合は、並行して作業していたと考え、それぞれの作業時間に含めて計算した。

従事時間は 10 分刻みで時刻の罫線が引かれた記録用紙に対象者が矢印で記載したものから求めた。矢印が 10 分刻みの罫線からずれている場合、罫線の間まで矢印が引かれていれば 5 分とし、それ以外は近い方の罫線の時刻と解釈し、従事時間を集計した。集計に際しては、記録用紙をすべて一旦エクセル形式の電子データとしてから行った。

2) 臨時作業や特別な出来事については、持続時間の記載がない限り 10 分間継続したとみなして計算した。

#### 5. 倫理的配慮

本研究の実施にあたり、産業医科大学倫理委員会の承認を得ている (H29-203 号)。データはいずれも匿名化されており、研究者らは個人同定可能な情報は保有していない。

### C. 研究結果

#### 1. 全労働時間と睡眠時間

4 日間の推移を検討するため、調査期間中に非番が入った対象者は、集計から除外した。

##### 事業場 A

事業場 A では 9 人について解析を行った。4 日間の調査において、繁忙期前半のみ、労働時間が平均 13 時間 41 分 ( $\pm 1$  時間 30 分) と非常に長く、それ以外の 3 調査日においては繁忙期後半も含め、ほぼ法定労働時間内であり、統計学的にも有意であった ( $p < 0.001$ )。一方で、睡眠時間は、繁忙期前半が平均 4 時間 38 分 ( $\pm 52$

分) と 5 時間を下回る短時間睡眠となっていたものの、それ以外の調査日においても繁忙期前が平均 5 時間 50 分 ( $\pm 1$  時間 26 分)、繁忙期後半が平均 5 時間 58 分 ( $\pm 1$  時間 1 分)、繁忙期後が平均 6 時間 1 分 ( $\pm 1$  時間 11 分) と比較的睡眠時間が短く、繁忙期前半との差は有意ではなかった (表 2、図 2、3)。

##### 事業場 B

事業場 B では 10 人について解析を行った。労働時間は、繁忙期前とされた 8 月 30 日で、すでに平均 8 時間 28 分 ( $\pm 1$  時間 17 分) と時間外労働が発生し始めており、繁忙期前半、繁忙期後半でそれぞれ平均 10 時間 3 分 ( $\pm 1$  時間 45 分)、平均 10 時間 6 分 ( $\pm 1$  時間 45 分) と労働時間の増加がみられた。繁忙期後には平均 7 時間 55 分 ( $\pm 43$  分) と有意に減少し法定労働時間内となった。4 日間の睡眠時間はそれぞれ、平均 6 時間 14 分 ( $\pm 40$  分)、平均 5 時間 18 分 ( $\pm 1$  時間 58 分)、平均 6 時間 17 分 ( $\pm 1$  時間 06 分)、平均 6 時間 50 分 ( $\pm 1$  時間 3 分) で調査日による有意差は認められなかった (表 4、図 5、6)。

#### 2. 作業分類毎の平均従事時間

##### 事業場 A

作業内容を 5 つのグループに分類し、その他の休憩、飲食、分類不能・不明とともに従事時間を集計した。最も長い時間従事していたのは「パソコン計算作業・デスクワーク」でありレセプトの関連する業務と考えられた。繁忙期前半とそれ以外の調査日を比較すると同作業の時間のみが大きく増加していた。それ以外の作業は繁忙の時期と特に関係なく変化し、休憩時間は 4 日間を通じて 1 時間程度確保されていた (表 3、図 4)。

##### 事業場 B

事業場 B においても、「パソコン計算作業・デスクワーク」に従事する時間が最も長く、次いで対面業務の従事時間が長かった。繁忙期においては前半で「パソコン計算作業・デスクワーク」が著明に増加していた。事業場 A 同様、休憩時間は比較的保たれていた（表 5、図 7）。

#### D. 考察

昨年度に引き続き、医療事務従事者を対象とした労働時間調査を行った。事業場 A は昨年度調査を行った事業場であり、一部の対象者が退職などで入れ替わっているものの、繁忙期前半において業務が著しく過重となる傾向は同じであった。このような時期には昨年同様、平均睡眠時間が 4 時間半近くまで減少しており、長時間労働によって睡眠時間が削られている実態が明らかとなった。

一方で、事業場 B においては、繁忙期の業務負荷が A と比較して前半、後半で極端な差がなく平準化されていた。睡眠時間も事業場 B では、繁忙期前半に最短となるものの 5 時間 18 分と事業場 A よりは確保されていた。

作業内容の分類は、今回の 2 医療機関で統一するため、昨年とは若干異なる分類としたが、「パソコン計算作業・デスクワーク」といったレセプト関連の業務が 4~9 時間といずれの医療機関でも最も長く、長時間座位作業による負担が大きいと考えられた。上記に次いで多かった作業分類が患者受付などの「対面業務」であった。1 日 2~3 時間と比較的長く従事しており、対人ストレスも存在すると考えられた。繁忙期の残業時間帯の業務はほぼレセプト関連業務であり、期限が決まっているために業務負荷が急激に増える時期があるのはやむを得ない面もあるようだった。しかし、事業場 A のような極端な長時間労働、短時間

睡眠は短期であっても健康に悪影響を及ぼす可能性が懸念される。繁忙期間中であっても事業場 B のように業務を平準化する工夫は必要と考えられた。

尚、いずれの医療機関においても、たとえ繁忙期間中でも所定の休憩時間は確保されており、食事も全員が摂取していたことは、適切な労務管理が行われていると考えられた。

今回の調査の限界として、同じ時間帯に複数の作業を併記する対象者がいたため、それぞれの作業時間の合計が、管理者から提供された、始業時間、就業時間の記録表から計算した 1 日の労働時間と一致しない結果となった。就業中の記入であったため、複数の作業を並行して行っている場合は細かい切り替えを都度記入してもらうのは困難だったと推測された。今後の調査においては、1 つの時間帯には 1 つの作業として記入した頂いた方が業務の量的負荷を検討する上では望ましいので、記載方法の改善が必要と考えられた。

尚、今回の調査においては、昨年度開発したスマートフォンのアプリを用いて対象者に記録を入力していただく計画であったが、作業分類の設定等で、一部の仕様の追加が必要となったため、今回は従来の方で調査を実施した。集計の迅速化だけでなく、本システムを用いることで前述した複数作業の併記の問題が解決すると期待されるため、来年度はスマートフォンを用いた調査に切り替えて実施したい。

#### E. 結論

今回は異なる医療機関で同じような業務に従事する対象者の労働時間調査を実施した。同じように期限のある量的負荷の多い業務であっても、繁忙期の業務を平準化することで睡眠時間の確保が可能となることが示唆された。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

**I. 引用文献**

なし

## 生活記録表(例)

	ローテーション	業務内容				その他業務		飲食	特別な出来事や詳細 ・特別な出来事(クレームなど) ・詳細(電話、トラブル内容など)
		対面業務	パソコン計算作業	印刷、スキャン	休憩	電話対応	臨時対応		
8:00									
10									
20									
8:30	↑			↑		35		35 患者からの問い合わせ	
40									
50							52	52 同僚サポート	
9:00		↑							
10									
20							25	25 男性患者からのクレーム(高圧的対応)	
9:30	インプリ							31 水分補給	
40									
50							50	50 プリンター詰まりの対応	
10:00									
10									
20									
10:30									
40									
50	↓	↓		↓					
11:00	↑		↑						
10						15		15 医師への問い合わせ	
20									
11:30	計算①								
40							41	41 外来への疑義照会	
50	↓		↓						
12:00					↑			01 離席、コンビニへ	
10								10 昼食開始	
20									
12:30								32 昼食終了	
40									
50					↓				

図1 生活記録表(記入例)

表 1 作業分類

分類	内容	詳細
①対面業務	計算受付	会計伝票受取、保険証確認、外来への連絡。
	再来新患	保険証変更やコピー、初再診確認・返還・公費確認。
	新患	新患患者の登録、生活保護の受給確認。
	再来サポート	他の対面業務従事者のフォロー。
	総合案内	総合案内における患者対応。
	フォルダー渡し	外来カルテを渡し、案内。
	再来受付機	再来機の前で患者案内。
②事務	インプリント	カルテのシール貼り、受診科や紹介状の内容確認。
	紹介状	診療情報提供書のコピーや取り込み。
	朝処理	時間外の計算入力。
	修正	会計伝票のダブルチェック。
	医事業務	会計伝票ダブルチェック、資料まとめ、レセプト業務、他従業員フォロー。
	EFS	保険証などの患者情報のスキャン。
	計算	外来伝票の計算入力。外来や医師への対応。
	外来/ごみ	各外来回り。受付周囲のごみ片付け。
③休憩	休憩時間（トイレは分類不能とした）。	
④電話	医師や外来との電話対応。	
⑤臨時	通常業務には含まれない臨時対応。	
⑥飲食	昼食などの飲食。	
⑦分類不能	上記①～⑥には分類不可能なもの。トイレ、トラブル発生、イライラしたなどを含む。	

表 2 各調査日の労働時間及び調査前日の睡眠時間 (N=9) 事業場 A

	繁忙期前 2018/1/31	繁忙期前半 2018/2/2	繁忙期後半 2018/2/8	繁忙期後 2018/2/14	
平均労働時間 (時間)	7:37	13:41	7:38	7:38	p < 0.001
sd	0:24	1:30	0:24	0:24	
平均睡眠時間 (時間)	5:50	4:38	5:58	6:01	p=0.063
sd	1:26	0:52	1:01	1:11	

one way anova, Bonferroni test \*\*\* p < 0.001

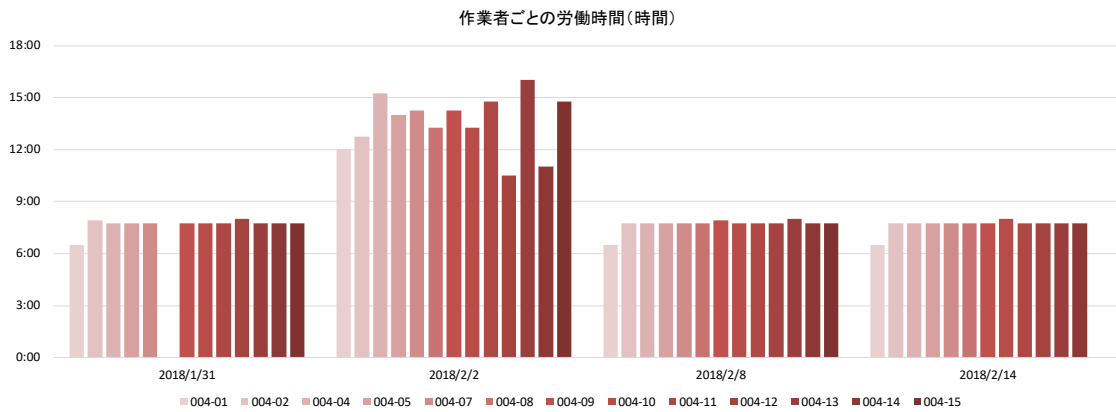


図 2 作業員ごとの労働時間 (時間) 事業場 A  
N=13、(非番の対象者の労働時間は 0 で表示されている)

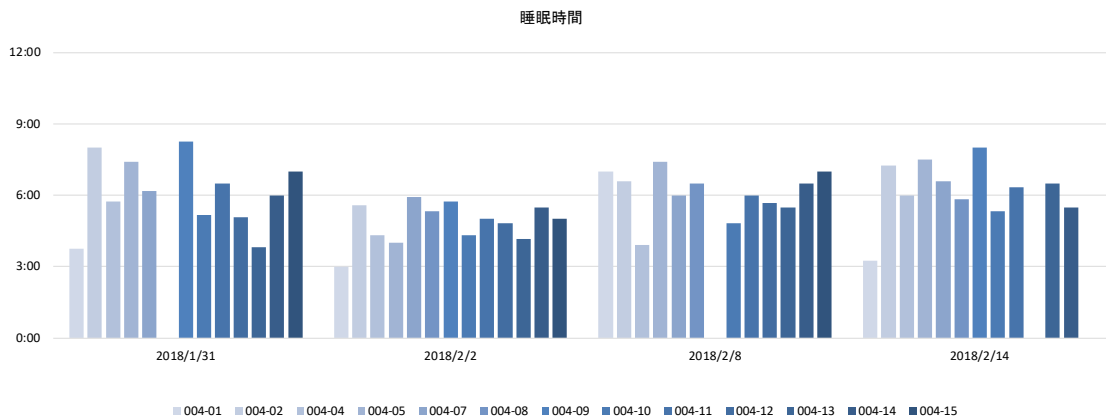


図 3 作業員ごとの睡眠時間 (時間) 事業場 A  
N=13、(非番の対象者の労働時間は 0 で表示されている)

表 3 作業分類毎の平均従事時間（分） 事業場 A

	繁忙期前 2018/1/31 (N=10)	繁忙期前半 2018/2/2 (N=11)	繁忙期後半 2018/2/8 (N=12)	繁忙期後 2018/2/14 (N=11)
対面業務	202	160	195	147
パソコン計算作業・デスクワーク	250	485	313	296
電話対応	18	9	18	15
臨時対応	32	26	35	16
休憩	55	67	64	61
飲食	22	31	21	17
分類不能・不明	64	48	61	60

□ 対面業務   □ パソコン計算作業・デスクワーク   ■ 電話対応   ■ 臨時対応   □ 休憩   □ 飲食   ■ 分類不能・不明

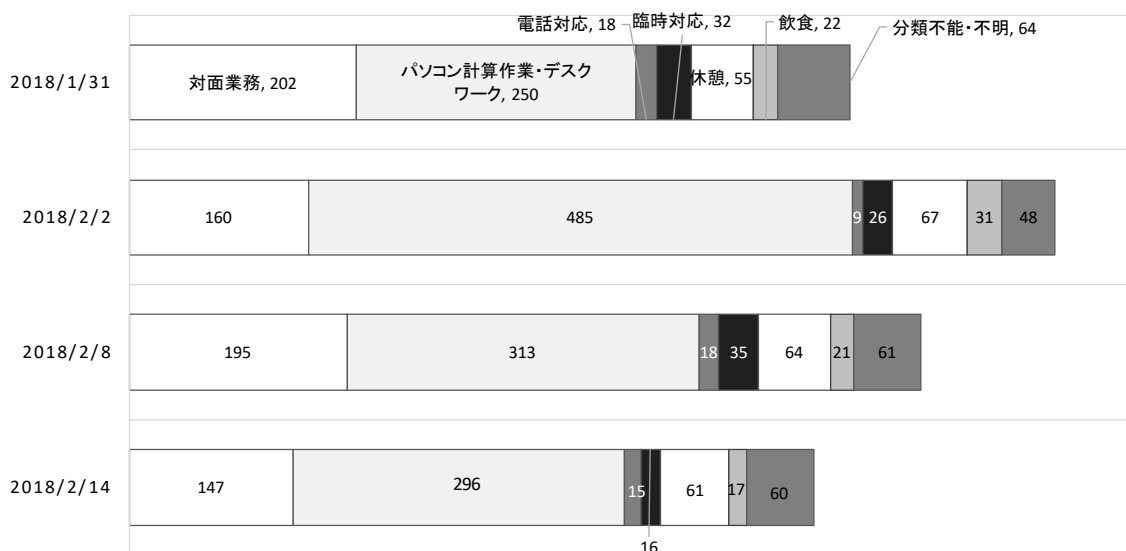


図 4 作業内容毎の平均従事時間（分） 事業場 A



表 4 各調査日の労働時間及び調査前日の睡眠時間 (N=10) 事業場 B

	繁忙期前 2018/8/30	繁忙期前半 2018/9/3	繁忙期後半 2018/9/6	繁忙期後 2018/9/13	
平均労働時間 (時間)	8:28	10:03	10:06	7:55	p=0.003
sd	1:17	1:45	1:45	0:43	
平均睡眠時間 (時間)	6:14	5:18	6:17	6:50	
sd	0:40	1:58	1:06	1:03	

one way anova, Bonferroni test \*\* p<0.01

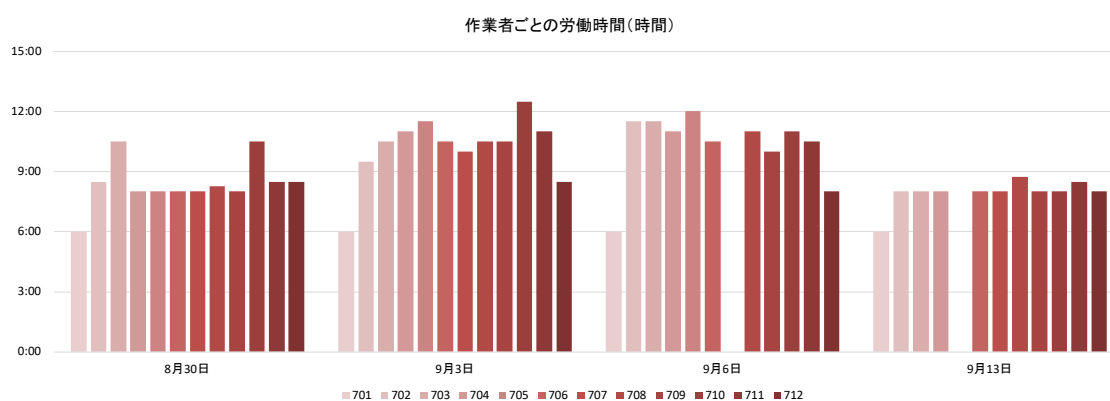


図 5 作業者ごとの労働時間 (時間) 事業場 B  
N=12、(非番の対象者の労働時間は 0 で表示されている)

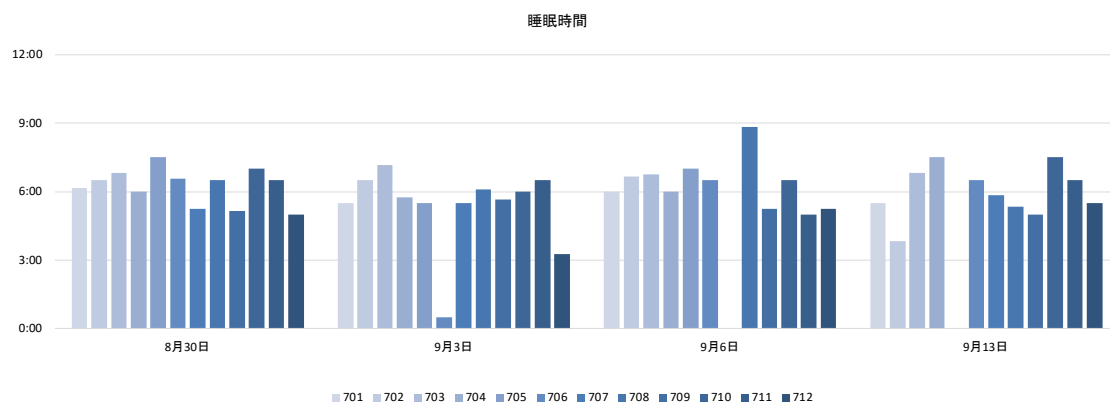


図 6 作業者ごとの睡眠時間 (時間) 事業場 B  
N=12、(非番の対象者の労働時間は 0 で表示されている)

表 5 作業分類毎の平均従事時間（分） 事業場 B

	繁忙期前	繁忙期前半	繁忙期後半	繁忙期後
	2018/8/30 (N=12)	2018/9/3 (N=12)	2018/9/6 (N=11)	2018/9/13 (N=11)
対面業務	166	133	201	149
パソコン計算作業・デスクワーク	246	398	314	240
印刷・スキャン・会議打ち合わせ	5	12	9	11
電話対応	9	6	7	2
臨時対応	27	1	2	1
休憩	56	62	61	49
飲食	30	34	37	21
その他（特別な出来事等）	6	3	3	6
不明	38	6	27	12

- 対面業務
- 電話対応
- 飲食
- パソコン計算作業・デスクワーク
- 臨時対応
- その他（特別な出来事等）
- 休憩
- 不明

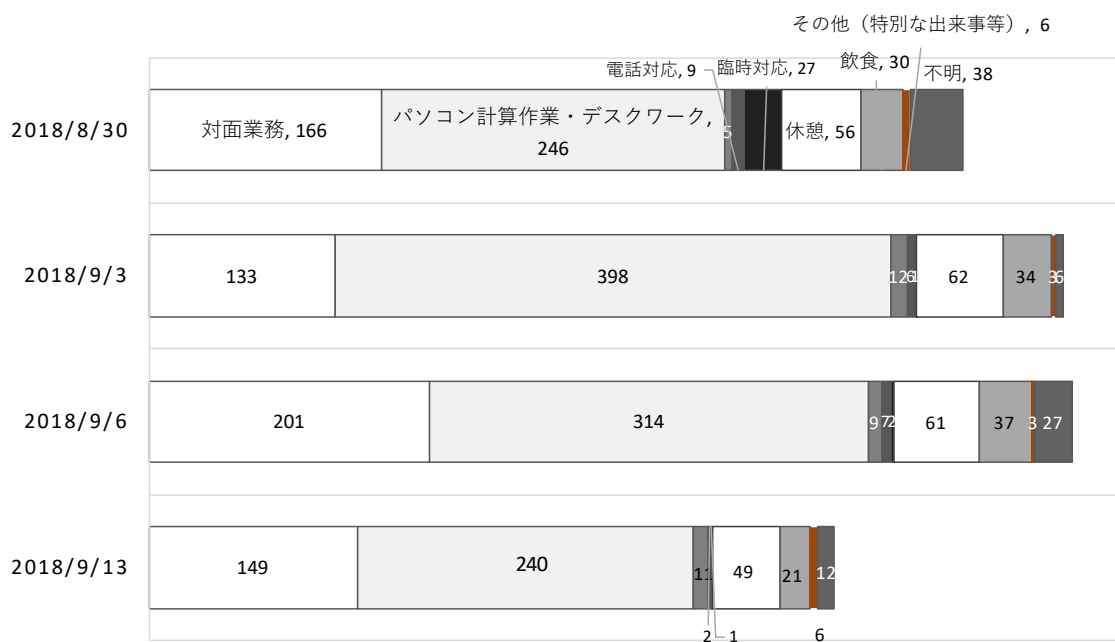


図 7 作業内容毎の平均従事時間（分） 事業場 B

### Ⅲ 過重労働に関する自覚症状調査



## 過重労働と心理社会的因子

研究分担者 真船浩介

産業医科大学産業生態科学研究所精神保健学研究室 助教

### 研究要旨

本研究では、過重労働のバイオロジカルモニタリングに先立ち、現在の過重労働の主な評価方法である質問紙法により、業務の繁忙による職業性ストレスの相違を検討することを目的とした。職業性ストレス簡易調査票等で評価した結果、繁忙期において、量的負担と身体愁訴が顕著であり、過重労働のモニタリングを行う上で、妥当な調査時点であったことが示唆された。また、過重労働における健康確保のための資源として、経験・熟達と職場内外の支援が重要であった。ただし、同時期に全ての労働者が繁忙期を迎えていたとも限らないため、暴露条件に相当する「繁忙期」の定義の明確化が課題である。

### A. 研究目的

業務の過重性と過重労働に伴う疲労等の健康影響は、主に、労働時間と心理的負担を通じて評価されているが、主観的な評価に依らない評価手法の確立も重要である。長時間労働による健康影響は、必ずしも当該労働者が的確に自覚できるとも限らない。主観的な方法に基づく評価と報告だけでは、重要な健康影響を看過する懸念も生じる。生物学的指標に基づく評価は、労働による身体反応を客観的に評価できるため、過重労働とその健康影響の主観的な評価手法の限界を補完できる可能性が期待される。

一方、ストレスに関連する生物学的指標は多数提案されているものの、未だ妥当性が確立された指標が見当たらない。特に、人を対象とした検討においては、多種多様なストレス要因、すなわち暴露条件の統制が困難であり、一貫した知見が見出しにくい。労働者の過重労働に関するバイオロジカルモニタリング手法の確立においても、暴露条件、すなわち業務の過重性を適切に評価し、多様な業務上の負担に対応した手法を確立することが望まれる。

本研究では、業務の負担に関する現行の主流な評価方法である自己報告式の質問紙調査により、労働者の過重労働とその心理的影響を検討することを目的とする。業務の過重性とその心理的影響の評価は、繁忙期と非繁忙期の職業性ストレスを比較することにより検討する。また、職業性ストレスは、勤務経験や性格傾向等によっても、自覚される要因等が異なる可能性も想定される。本研究では、現担当業務の従事期間と職業性ストレスとの関連についても検討する。

### B. 研究方法

#### 1. 調査対象

約 700 床の総合病院の医療事務業務（事業場 A）に従事する女性 15 名、約 200 床の総合病院の医療事務業務（事業場 B）に従事する 12 名（男性 2 名、女性 10 名）、大学の事務業務（事業場 C）に従事する 8 名（男性 1 名、女性 7 名）、製造業の事務業務（事業場 D）に従事する 47 名（男性 43 名、女性 4 名）、合計 82 名（男性 46 名：平均年齢：39.7±8.1 歳、女性 36 名（平均年齢：36.8±10.2 歳）を対象とした（表 1）。

## 2. 調査時期

2017年10月から2018年11月の非繁忙期と繁忙期に、それぞれ自記式質問紙を配布し、回答を求め、後日回収した。調査は、無記名で実施し、各対象者に通し番号を付与し、追跡を可能にした。

事業場Aは非繁忙期2回（2017年10月末、2018年1月末）、繁忙期1回（2018年2月初）の計3回、事業場Bは非繁忙期2回（2018年8月末、2018年9月中旬）、繁忙期2回（2018年9月上旬）の計4回、事業場Cは非繁忙期1回（2018年6月）、繁忙期1回（2018年4月）の計2回、事業場Dは非繁忙期1回（2018年8月）、繁忙期1回（2018年11月）の計2回、それぞれ調査を行なった（表2）。

## 3. 調査票

職業性ストレスの評価には、職業性ストレス簡易調査票（加藤, 2000）に加えて、過重労働に関連する職場のストレス要因と労働者個人の気質的要因（堀江, 2005）を抜粋した職場のストレス要因に関する調査票を使用した。また、年齢、婚姻状態や居住形態の人口統計学的変数とともに、現在の職務の従事期間、通勤の手段と所要時間の就業状況、現病・既往歴、常用する内服薬の健康情報、飲酒頻度と1日あたりの飲酒量からなる飲酒習慣、喫煙状況、喫煙歴、1日あたりの喫煙本数からなる喫煙習慣、睡眠による休養の実感と運動習慣の有無に関する基本属性についても回答を求めた。なお、基本属性に関する項目は、初回のみ回答を求めた。

職業性ストレス簡易調査票は、仕事のストレス要因、ストレス反応、緩衝要因の3側面からなる合計19下位尺度57項目により、職業性ストレスを多面的に評価できる（加藤、2000）。職業性ストレス簡易調査票は、4件法により回答を求めた。

職場のストレス要因に関する調査票は、長時間労働以外の過重労働要因（堀江, 2005）から、職場のストレス要因に関する22項目と仕事に関連する性格傾向に関する6項目、計28項目への該当の有無について2件法により回答を求めた。職場のストレス要因に関する調査票は、該当する項目の数が多いほど、職場のストレス要因等を強く自覚していると解釈される。

## 4. 分析方法

まず、職業性ストレス簡易調査票と職場のストレス要因に関する調査票の下位尺度得点を算出した。職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度得点は、合計得点を算出し、いずれも得点が高値であるほど、ストレスを顕著に自覚していると解釈できる。職場のストレス要因に関する調査票の下位尺度得点は、該当する項目の個数を算出した。

次に、職業性ストレス簡易調査票と職場のストレス要因に関する調査票の各下位尺度得点の平均値、標準偏差、度数分布の記述統計量を算出した。職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度では、男女別の全国平均（加藤、2000）を基準として、標準得点と顕著な所見が認められる者の割合（有所見率）を算出した。また、「労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル」（ストレスチェック制度に関するマニュアル作成委員会, 2016）の「評価基準の例（その1）」に基づき、「高ストレス」に該当する者の割合を算出した。さらに、仕事の要求度－自由度－支援モデルに基づき、職場集団における職業性ストレスによる健康問題の発生しやすさを推定する健康リスク（加藤, 2000）を算出した。健康リスクは、量的負担とコントロールの不均衡から健康問題の発生しやすさを推定する「量－コントロール」、上司支援と同僚支援の不足から健康問題の発生しやすさ

を推定する「支援」の2つのリスクに大別され、両者を掛け合わせて「総合健康リスク」を算出できる。いずれの指標も、対象者全体及び各事業場の繁忙期と非繁忙期ごとに算出した。

また、現職務の従事経験による職業性ストレスの差異を確認するため、現在の職務の従事期間が5年以下を短期間群、5年超を長期間群として二分し、従事期間（短期、長期）、繁閑（繁忙期、非繁忙期）、年代（20歳代、30歳代、40歳代、50歳以上）を独立変数、職業性ストレス簡易調査票と職場のストレス要因に関する調査票の各下位尺度得点の標準得点を従属変数とした混合計画モデルに基づく反復測定多元配置分散分析を実施した。従事期間によって、繁閑と職業性ストレスとの関連が異なる可能性を検討するため、従事期間と繁閑の交互作用項も独立変数に追加した。対象者全体での分析では事業場と個人の切片、対象事業場ごとの分析では個人の切片をそれぞれ変量効果とした。3回以上の調査を行なった事業場A及びBでは、独立変数の繁閑を測定時点に替えて同様の分析を行なった。

有意水準は、いずれも5%とし、10%を有意な傾向と判断した。

## 5. 倫理的配慮

本研究の実施に際し、産業医科大学倫理委員会の承認を得た（H29-203号）。なお、データはいずれも匿名化されており、研究者らは個人同定可能な情報を保有しない。

## C. 研究結果

表3から表7に、対象者全体と各事業場における職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の平均値、標準偏差、偏差値（標準得点）並びに有初見率に加えて、分散分析における繁閑

の主効果を示した。対象者全体と各事業場の繁閑による差異は、図1、図23、図45、図67、図89にまとめた。図2から図22、図24から図44、図46から図66、図68から88、図90から図110には、対象者全体及び各事業場における職業性ストレス簡易調査票の得点の相対度数分布をまとめた。表8から表12と図111から図115には、対象者全体及び各事業場における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相対度数を示した。また、表8から表12には、職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数について、繁閑による相違を $\chi^2$ 検定で検討した結果も示した。

対象者全体においては、職業性ストレス簡易調査票の量的負担の得点が、非繁忙期よりも繁忙期で有意に高く、身体愁訴の得点も、非繁忙期よりも繁忙期で高い傾向が認められた。一方で、職業性ストレス簡易調査票のコントロールの得点は、非繁忙期よりも繁忙期で有意に低かった。

事業場Aにおいては、職業性ストレス簡易調査票の活気の得点が、非繁忙期よりも繁忙期で有意に高かった。なお、事業場Aでは、繁忙期の職場のストレス要因に関する調査票を実施していないため、同調査票のストレス要因と性格傾向に関する繁閑の相違は検討していない。

事業場Bにおいては、職業性ストレス簡易調査票と職場のストレス要因に関する調査票ともに、いずれの下位尺度においても繁閑により有意に異なる結果は得られなかった。

事業場Cにおいては、職業性ストレス簡易調査票の量的負担とコントロールの得点が、非繁忙期よりも繁忙期で有意に高かった。

事業場Dにおいては、職業性ストレス簡易調査票の身体的負担と対人関係の得点

は、非繁忙期よりも繁忙期で有意に低く、職務適性の得点が、非繁忙期よりも繁忙期で有意に高かった。

職場のストレス要因に関する調査票の下位尺度得点では、繁閑との有意な関連は認められなかったが、対象者全体で項目別に検討した場合は、顧客や住民とのトラブル、人員削減による負担の増大、献身的な従属の要求の3項目が、非繁忙期よりも繁忙期で有意に少なく、時差・気候差による睡眠不足が少ない傾向が認められた。事業場 D では、他人のすべき仕事を引き受けてしまう責任感が、非繁忙期よりも繁忙期で有意に多かった。事業場ごとの分析では、その他の項目について、いずれの事業場においても、繁閑と有意な関連は認められなかった。

表 13 と図 116 から図 125 には、全体及び各事業場の従事期間ごとの繁忙期と非繁忙期の健康リスクと高ストレス者の割合を示した。表 14 と図 126 から図 129 には、3 回以上の調査を行なった事業場 A と事業場 B の各調査時点における健康リスク及び高ストレス者の割合を示した。

職業性ストレス簡易調査票により推定した健康リスクは、事業場全体では、繁閑により差異は認められなかった。ただし、現職務の従事期間が、5 年以下の短期群は、5 年超の長期群よりも、繁閑にかかわらず、量-コントロールの健康リスクが高かった。一方で、支援の健康リスクは、従事期間の短期群が、非繁忙期よりも繁忙期で低かったのに対して、長期群では、非繁忙期よりも繁忙期で高かった。従事期間によるこれらの傾向は、事業場 A 及び B において顕著であった。事業場 A では、量-コントロールの健康リスクは、いずれの群においても、非繁忙期よりも繁忙期でわずかに低かった。事業場 B では、繁忙期よりも非繁忙期で、量-コントロール、支援とも

に、健康リスクが高く、特に、長期群の支援の健康リスクが繁忙期よりも非繁忙期で高かった。調査時点ごとに健康リスクを評価すると、事業場 B では、繁忙期から非繁忙期に移行するとともに、健康リスクが低下しているのに対して、短期群の支援の健康リスクは、非繁忙期に移行しても上昇が続いていた。事業場 C では、量-コントロールの健康リスクは、従事期間にかかわらず、非繁忙期よりも繁忙期で高かったが、長期群において、より顕著な傾向が認められた。事業場 D では、量-コントロールの健康リスクは、従事期間の短期群のみで、非繁忙期よりも繁忙期で高く、支援の健康リスクも、同様に、短期群のみで、非繁忙期よりも繁忙期で高かった。

表 15 から表 19 には、対象者全体及び各事業場の職業性ストレス簡易調査票の下位尺度得点並びに職場のストレス要因に関する調査票の下位尺度得点について、繁閑と従事期間との交互作用に関する結果を示した。

従事期間と繁閑との交互作用では、対象者全体において、短期群の対人関係の得点が、非繁忙期よりも繁忙期で低い傾向が認められるのに対して、長期群では、対人関係の得点に違いがなかった。また、短期群では、職務適性の得点が、非繁忙期よりも繁忙期で高いのに対して、長期群では、反対に、職務適性の得点が、非繁忙期よりも繁忙期で低かった。一方で、職場外支援の得点では、短期群は、非繁忙期よりも繁忙期において低いのに対して、長期群は、非繁忙期よりも繁忙期において高かった。これらの傾向は、事業場 D において、特に顕著であった。

表 20 と表 21 には、3 回以上の調査を行なった事業場 A と事業場 B の職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票について、調査時点間の各下



位尺度得点の変化と調査時点の主効果を示した。事業場 A 及び B ともに、活気が繁忙期の終息後も得点が高い傾向が示された。

#### D. 考察

対象者全体では、繁忙期に量的負担が上昇し、また、身体的な不調感も増加しており、過重労働の実態を把握するための調査時点として妥当であったことが示唆された。量的負担の増大に対して、コントロールが繁忙期に改善することから、自身の裁量により対応していると考えられる。

A 事業場、B 事業場は、いずれも総合病院の医療事務業務であり、職務はもとより、毎月初に繁忙期を迎える繁閑の傾向も類似している。繁忙期には、熟達者が非熟達者を支援している傾向が見受けられ、特に、支援者に相当する熟達者の負担が大きいことが示唆された。同時に、非熟達者においては、熟達者の支援が、繁忙期に対処する上で重要となることが予想され、非繁忙期である日頃の対人関係上の配慮等の負担も熟達者より大きい可能性が考えられる。

一方、事業場 D では、非熟達者の負担が増大しており、具体的な支援が困難で、経験や熟達者が負担の抑制に寄与している可能性が考えられる。非熟達者は、繁忙期において職務適性の負担が非繁忙期よりも強く自覚されるのに対して、熟達者は、繁忙期では非繁忙期よりも職務適性の負担が低く、経験・熟達も、過重労働に直面しても、健康を保持するために重要な資源である可能性がある。

また、非熟達者は、熟達者よりも、上司・同僚からの職場内支援のみならず、職場外支援も充実を実感していたことから、疲労を回復するためのリカバリー経験 (Sonntag & Frits, 2007) に職場外支

援が寄与している可能性が考えられる。ただし、活気の回復には、時間を要する可能性も示唆された。

ただし、比較的、業務の繁閑が明確な医療事務業務においても、職務経験によって職業性ストレスに相違が見受けられることから、業務の繁閑が予測しにくい場合や同一時期では個々の労働者の担当職務によって繁閑が異なる場合の多い業務では、客観的な繁忙期の同定と適時の調査及び生物学的評価が困難であり、バイオロジカルモニタリングにおける暴露条件に相当する繁忙期の定義の明確化が課題である。

#### E. 結論

繁忙期において、量的負担と身体愁訴が顕著であり、過重労働時のモニタリングを行う上で、妥当な調査時点であったことが示唆された。また、過重労働における健康確保のための資源として、経験・熟達と職場内外の支援が重要である可能性が示唆された。ただし、多くの業務では、繁閑は予測が困難であり、また、同時期に全ての労働者が繁忙期を迎えるとも限らない。過重労働のバイオロジカルモニタリングにおいては、暴露条件に相当する「繁忙期」の定義の明確化が課題である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 引用文献

加藤正明. 労働省平成 11 年度「作業関連疾患の 予防に関する研究」労働の場にお

けるストレス及びその健康影響に関する研究報告書. 東京: 労働省, 2000.

堀江正知. 事業場における過重労働による健康障害防止対策のための具体的方策に研究 平成 16 年度研究報告書. 東京: 厚生労働省, 2005.

ストレスチェック制度に関するマニュアル作成委員会. 労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル 東京: 厚生労働省, 2016.

Sonnentag S, Fritz C. The recovery experience questionnaire: development and validation of a measure for assessing recuperation and unwinding from work. *J Occup Health Psychol* 2007; 12: 204–21.

表 1 : 対象者の平均年齢

	<i>Total</i>					<i>Male</i>					<i>Female</i>				
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
<i>Total</i>	82	38.4	(9.1)	20	59	46	39.7	(8.1)	24	58	36	36.8	(10.2)	20	59
<i>Organization</i>															
A	15	33.8	(7.8)	23	49	0					15	33.8	(7.8)	23	49
B	12	33.2	(9.2)	20	49	2	39.0	(5.7)	35	43	10	32.0	(9.5)	20	49
C	8	48.6	(9.0)	30	59	1	47.0				7	48.9	(9.7)	30	59
D	47	39.5	(7.9)	24	58	43	39.6	(8.2)	24	58	4	38.8	(1.5)	37	40

表 2 : 各測定時点における対象事業場ごとの繁閑及び調査時期

	<i>Measurement</i>			
	<i>1st</i>	<i>2nd</i>	<i>3rd</i>	<i>4th</i>
	<i>Not</i>	<i>Not</i>		
A	<i>busy</i>	<i>busy</i>	<i>Busy</i>	
	<i>Oct '17</i>	<i>Jan '18</i>	<i>Feb '18</i>	
	<i>Not</i>			<i>Not</i>
B	<i>busy</i>	<i>Busy</i>	<i>Busy</i>	<i>busy</i>
	<i>Aug '18</i>	<i>Sep '18</i>	<i>Sep '18</i>	<i>Sep '18</i>
		<i>Not</i>		
C	<i>Busy</i>	<i>busy</i>		
	<i>Apr '18</i>	<i>Jun '18</i>		
	<i>Not</i>			
D	<i>busy</i>	<i>Busy</i>		
	<i>Aug '18</i>	<i>Nov '18</i>		

注 1) 各行 (事業場) の上段が繁閑, 下段が調査時期

注 2) "Not busy": 非繁忙期, "Busy": 繁忙期

表3：対象者全体における職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の平均値，標準偏差，偏差値並びに有初見率と各下位尺度標準得点の繁閑による相違

	Range	Not busy					Busy					F	p	
		N	(%)	M	(SD)	Z	N	(%)	M	(SD)	Z			
<b>職業性ストレス簡易調査票</b>														
<b>ストレス要因</b>														
量的負担	3-12	103	(4.9)	8.5	(1.7)	51.7	64	(6.3)	8.8	(1.4)	53.4	4.75	.035	*
質的負担	3-12	103	(4.9)	8.2	(1.6)	50.5	64	(4.7)	8.2	(1.4)	50.8	0.00	.992	
身体的負担	1-4	103	(3.9)	1.9	(0.8)	48.9	64	(1.6)	1.8	(0.7)	48.0	1.48	.228	
コントロール	3-12	103	(9.7)	7.5	(2.0)	49.3	64	(4.7)	7.4	(1.7)	48.6	5.42	.025	*
技能活用	1-4	103	(2.9)	2.2	(0.6)	51.3	64	(1.6)	2.3	(0.5)	51.8	0.89	.352	
対人関係	3-12	101	(6.9)	6.7	(1.7)	53.0	63	(4.8)	6.5	(1.6)	51.5	1.43	.237	
職場環境	1-4	102	(4.9)	2.0	(0.8)	46.7	64	(3.1)	2.0	(0.8)	46.5	0.07	.789	
職務適性	1-4	103	(11.7)	2.2	(0.8)	50.5	64	(6.3)	2.2	(0.6)	50.4	0.05	.822	
働きがい	1-4	103	(9.7)	2.3	(0.7)	49.4	63	(7.9)	2.2	(0.6)	48.8	0.02	.891	
<b>ストレス反応</b>														
活気	3-12	103	(7.8)	8.8	(2.1)	59.5	63	(9.5)	9.0	(2.2)	60.6	0.07	.787	
いらいら	3-12	103	(1.0)	6.7	(2.1)	51.3	64	(3.1)	6.6	(2.3)	50.9	0.06	.808	
疲労	3-12	103	(5.8)	7.0	(2.2)	52.6	64	(6.3)	7.0	(2.4)	53.0	0.86	.359	
不安	3-12	102	(4.9)	6.0	(2.1)	51.4	63	(4.8)	6.0	(2.3)	51.4	1.17	.284	
抑うつ	6-24	103	(3.9)	10.6	(3.3)	51.7	64	(6.3)	10.0	(3.7)	50.0	0.87	.353	
身体愁訴	11-44	103	(5.8)	20.3	(5.5)	53.6	64	(7.8)	21.0	(5.3)	54.9	3.04	.085	†
<b>社会的支援</b>														
上司支援	3-12	103	(1.0)	7.0	(2.1)	46.0	64	(1.6)	6.9	(1.9)	45.4	0.05	.829	
同僚支援	3-12	103	(4.9)	6.6	(1.9)	48.4	64	(3.1)	6.7	(1.8)	49.2	1.00	.320	
職場外支援	3-12	103	(11.7)	5.3	(2.1)	52.7	64	(12.5)	5.2	(2.1)	52.4	0.01	.928	
満足感	2-8	103	(1.9)	4.2	(1.1)	50.4	64	(0.0)	4.0	(1.0)	48.7	0.66	.419	
<b>職場のストレス要因に関する調査票</b>														
ストレス要因	0-22	102		4.6	(4.1)		45		3.6	(2.8)		0.02	.887	
性格	0-6	103		2.2	(1.7)		50		2.4	(1.7)		2.16	.146	

注 1)†  $p < .10$ , \*  $p < .05$

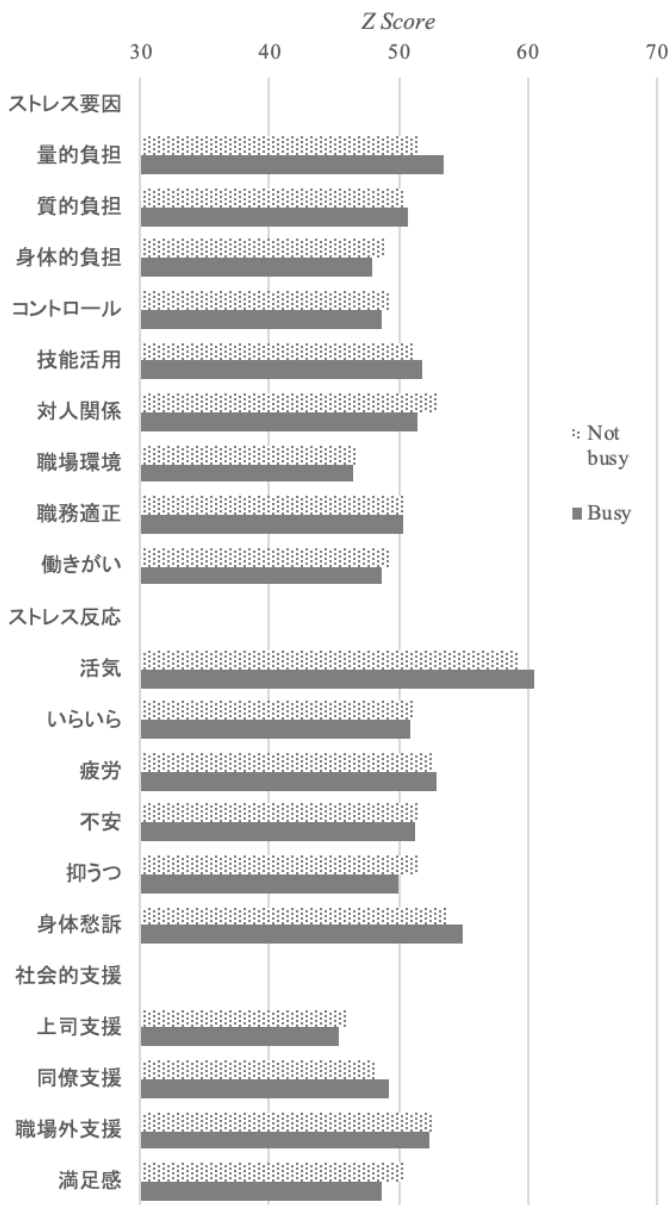


図1：対象者全体における職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度標準得点の繁忙差

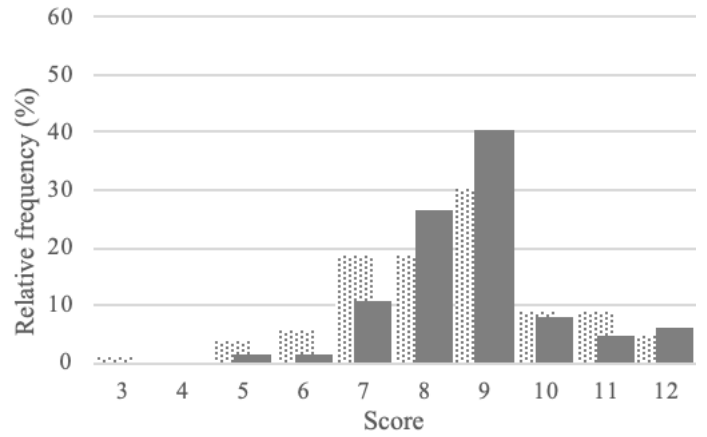


図2：対象者全体における繁忙ごとの「量的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

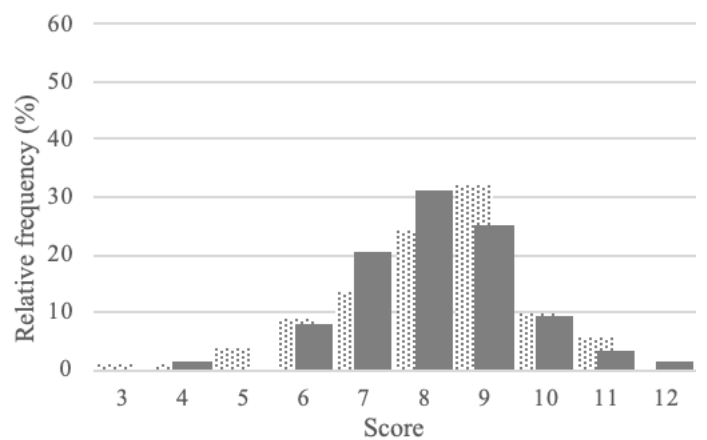


図3：全体における繁忙ごとの「質的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

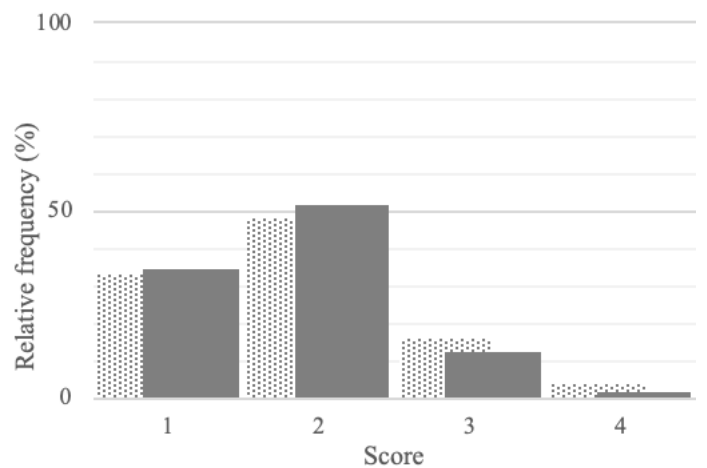


図4：全体における繁忙ごとの「身体的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

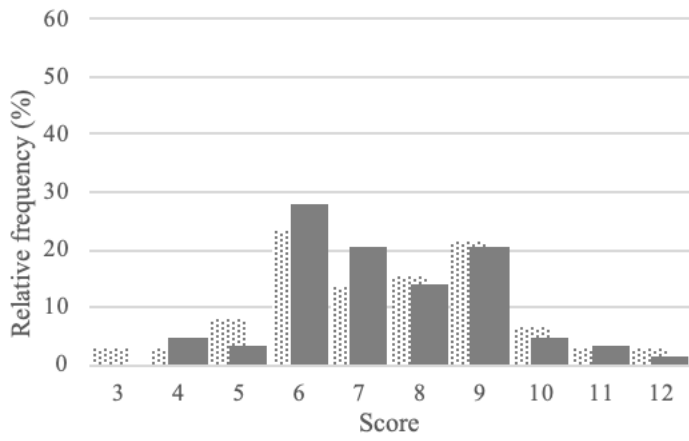


図5：全体における繁忙ごとの「コントロール」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

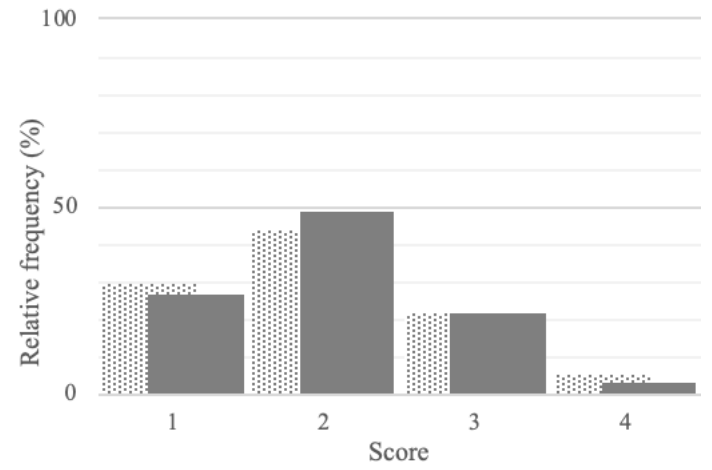


図8：全体における繁忙ごとの「職場環境」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

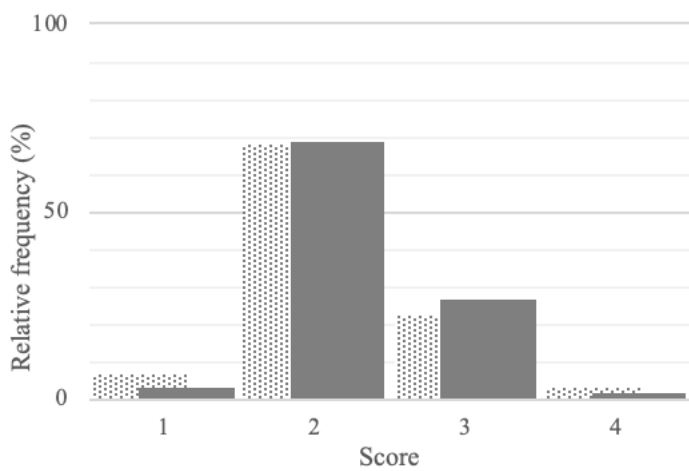


図6：全体における繁忙ごとの「技能活用」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

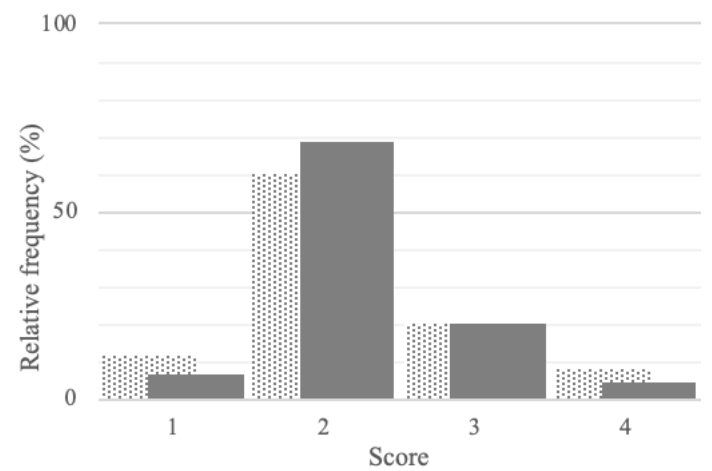


図9：全体における繁忙ごとの「職務適性」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

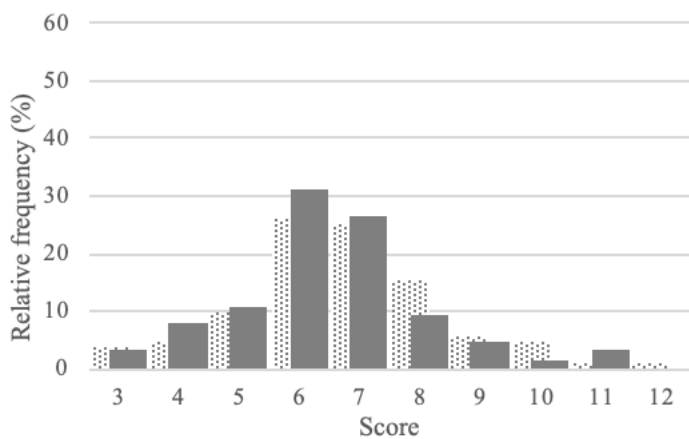


図7：全体における繁忙ごとの「対人関係」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

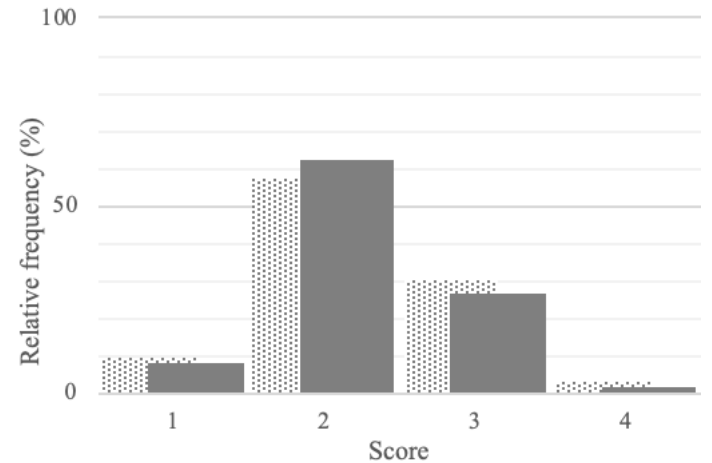


図10：全体における繁忙ごとの「働きがい」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

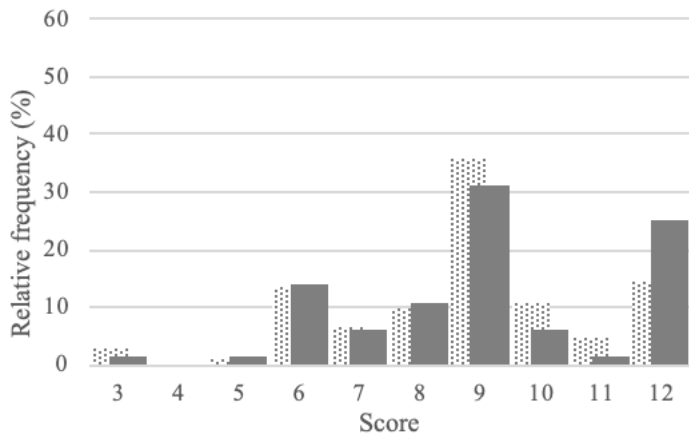


図 11：全体における繁忙ごとの「活力」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

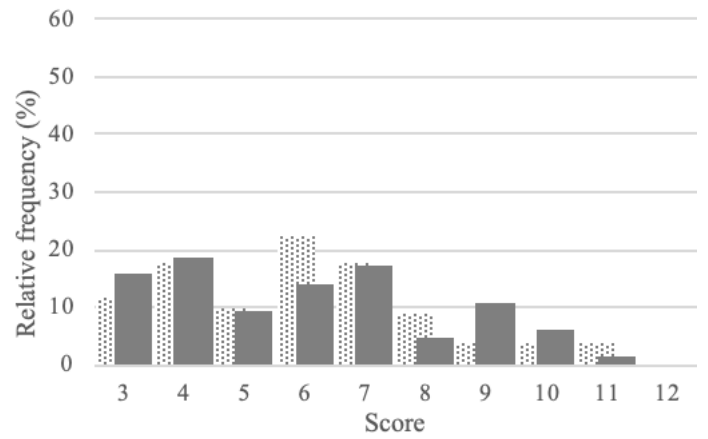


図 14：全体における繁忙ごとの「不安」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

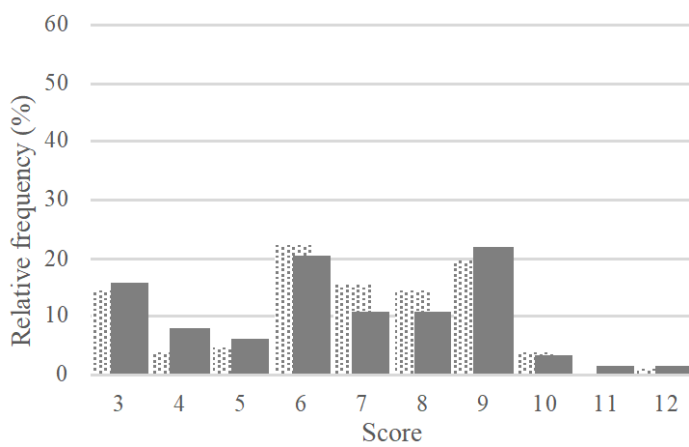


図 12：全体における繁忙ごとの「いらいら」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

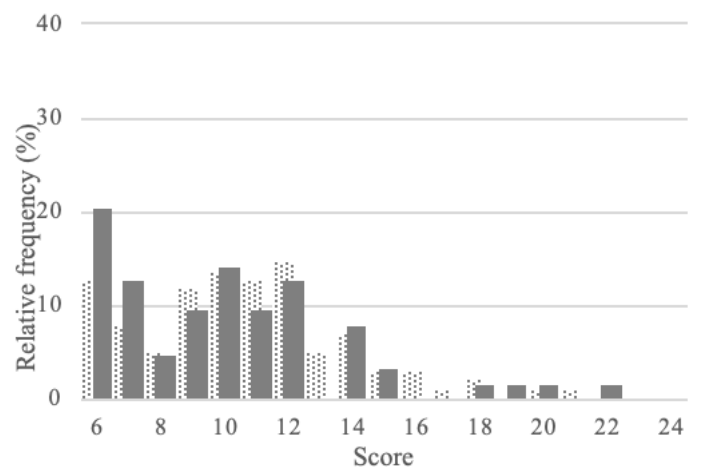


図 15：全体における繁忙ごとの「抑うつ」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

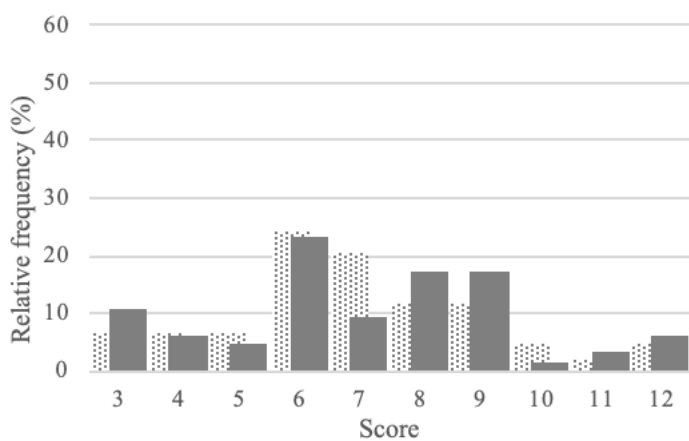


図 13：全体における繁忙ごとの「疲労」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

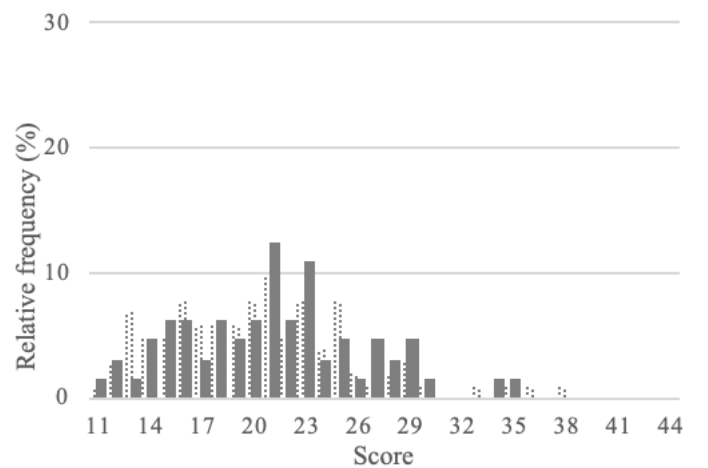


図 16：全体における繁忙ごとの「身体愁訴」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

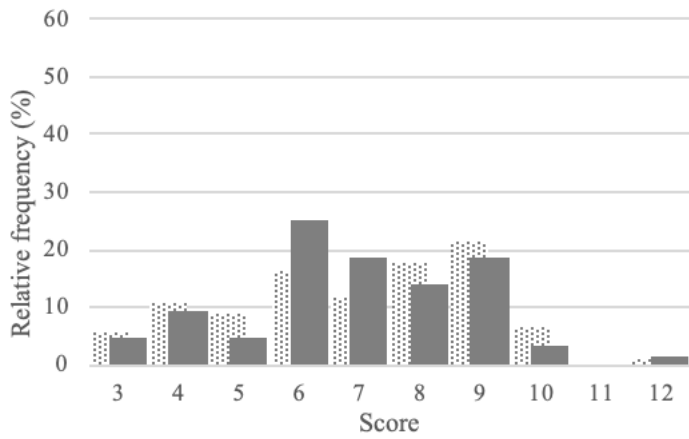


図 17：全体における繁忙ごとの「上司支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

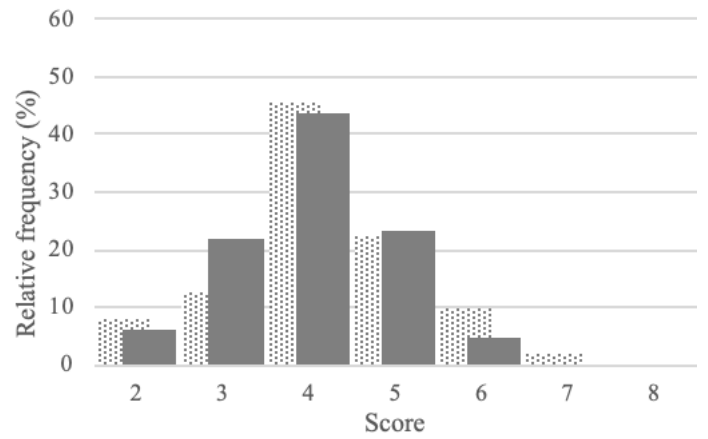


図 20：全体における繁忙ごとの「満足感」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

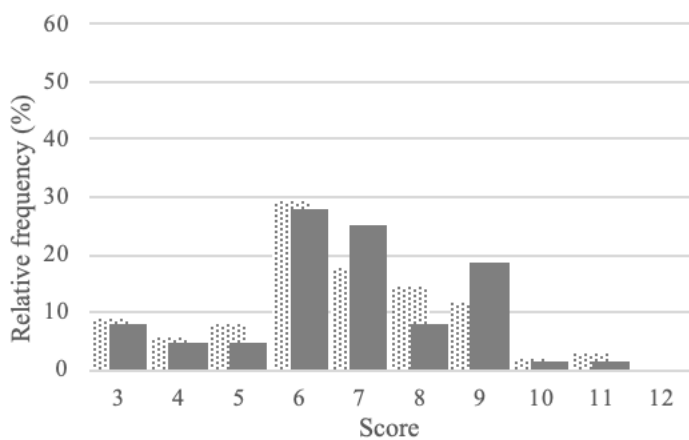


図 18：全体における繁忙ごとの「同僚支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

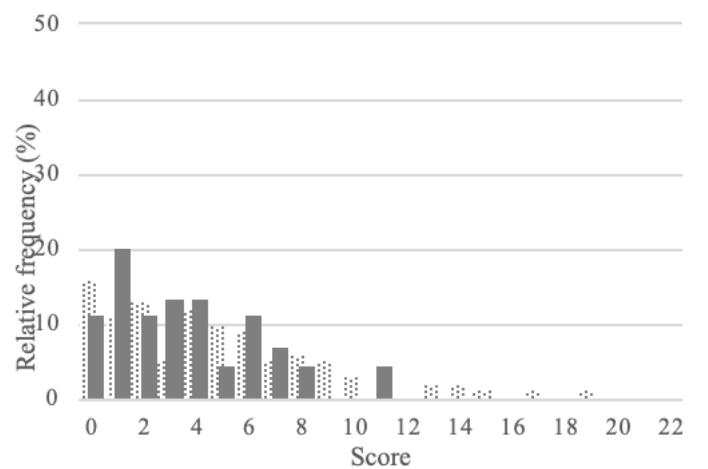


図 21：全体における繁忙ごとの「ストレス要因」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

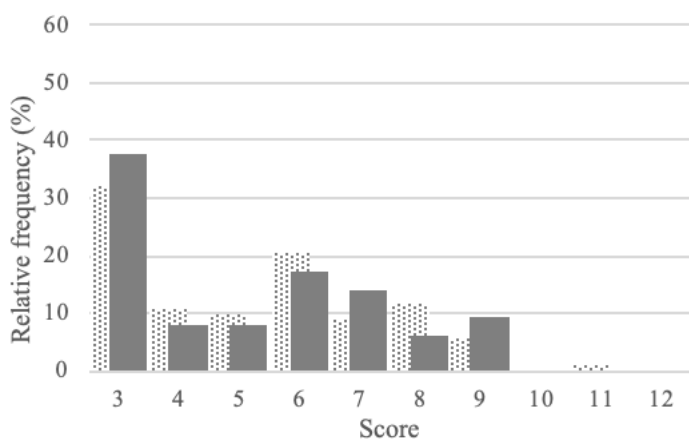


図 19：全体における繁忙ごとの「職場外支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

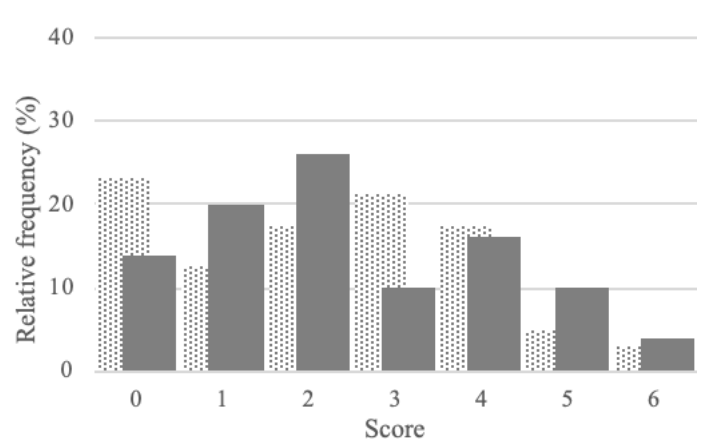


図 22：全体における繁忙ごとの「性格」の相対度数分布（点描：非繁忙期）



表 4：事業場 A における職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の平均値，標準偏差，偏差値並びに有初見率と各下位尺度標準得点の繁閑による相違

	Range	Not busy					Busy					F	p
		N	(%)	M	(SD)	Z	N	(%)	M	(SD)	Z		
<b>職業性ストレス簡易調査票</b>													
<b>ストレス要因</b>													
量的負担	3-12	26	(3.8)	8.7	(1.5)	55.0	13	(0.0)	8.5	(1.0)	53.9	0.17	.687
質的負担	3-12	26	(15.4)	8.7	(1.4)	55.7	13	(15.4)	8.7	(1.7)	55.5	0.07	.797
身体的負担	1-4	26	(7.7)	2.3	(0.8)	53.5	13	(7.7)	2.5	(0.9)	54.6	1.24	.277
コントロール	3-12	26	(19.2)	9.0	(1.5)	54.7	13	(15.4)	8.8	(1.6)	53.3	0.60	.445
技能活用	1-4	26	(0.0)	2.0	(0.3)	47.0	13	(0.0)	2.1	(0.3)	48.5	1.88	.183
対人関係	3-12	26	(19.2)	7.6	(2.0)	57.8	13	(15.4)	7.5	(2.3)	57.2	0.19	.665
職場環境	1-4	26	(15.4)	2.6	(0.9)	51.8	13	(15.4)	2.6	(1.0)	52.2	0.56	.470
職務適性	1-4	26	(15.4)	2.2	(0.7)	49.4	13	(0.0)	2.1	(0.3)	48.5	0.05	.822
働きがい	1-4	26	(15.4)	2.1	(0.7)	46.4	13	(7.7)	2.2	(0.6)	46.9	1.03	.322
<b>ストレス反応</b>													
活気	3-12	26	(0.0)	8.8	(1.8)	59.8	13	(0.0)	9.5	(2.1)	62.8	4.05	.056 †
いらいら	3-12	26	(3.8)	6.7	(2.8)	50.7	13	(7.7)	6.7	(2.9)	50.9	0.34	.567
疲労	3-12	26	(11.5)	7.7	(2.2)	55.6	13	(7.7)	7.4	(2.7)	54.3	0.11	.745
不安	3-12	26	(7.7)	6.4	(2.4)	54.2	13	(7.7)	6.2	(2.7)	53.5	0.20	.662
抑うつ	6-24	26	(3.8)	10.9	(3.0)	52.4	13	(0.0)	10.3	(2.9)	50.6	0.22	.643
身体愁訴	11-44	26	(7.7)	21.2	(5.5)	53.9	13	(7.7)	20.8	(5.6)	53.1	0.05	.830
<b>社会的支援</b>													
上司支援	3-12	26	(0.0)	7.5	(2.0)	47.1	13	(0.0)	7.8	(1.5)	48.8	0.42	.523
同僚支援	3-12	26	(3.8)	7.2	(1.7)	51.5	13	(7.7)	7.5	(1.7)	52.8	0.48	.496
職場外支援	3-12	26	(11.5)	4.8	(1.8)	51.2	13	(7.7)	4.7	(1.8)	50.5	0.06	.805
満足感	2-8	26	(0.0)	4.2	(1.1)	50.4	13	(0.0)	4.1	(1.0)	49.8	0.31	.586
<b>職場のストレス要因に関する調査票</b>													
ストレス要因	0-22	26		5.9	(3.7)		0						
性格	0-6	26		2.6	(1.7)		0						

注 1)†  $p < .10$

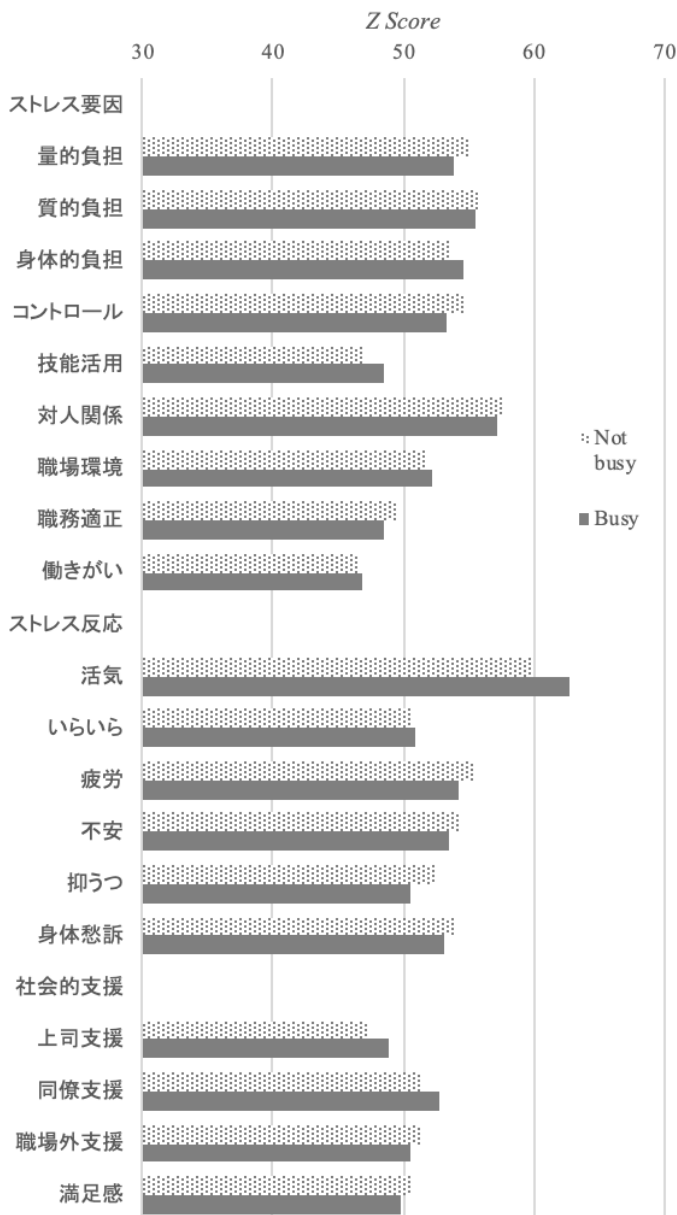


図 23：事業場 A における職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度標準得点の繁忙差

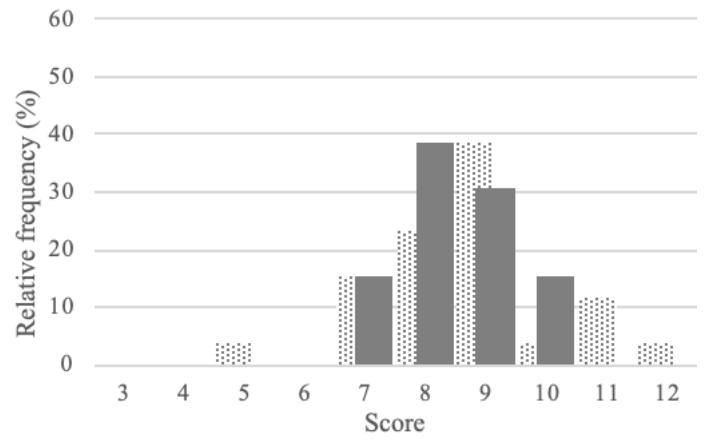


図 24：事業場 A における繁忙ごとの「量的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

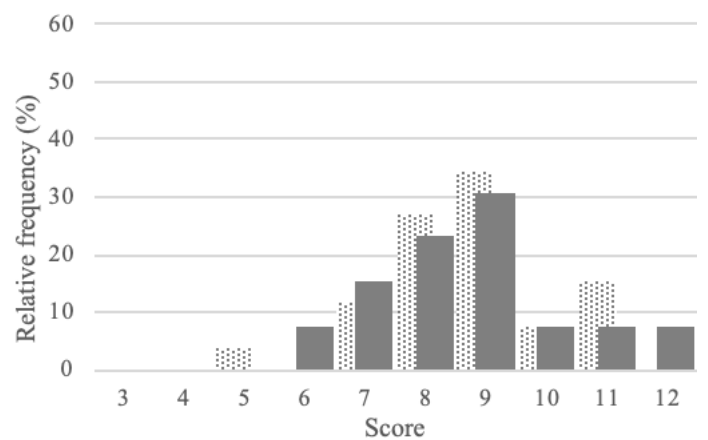


図 25：事業場 A における繁忙ごとの「質的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

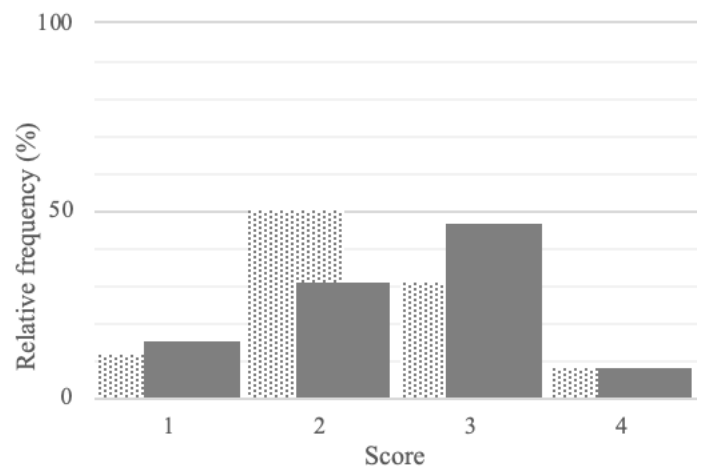


図 26：事業場 A における繁忙ごとの「身体的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

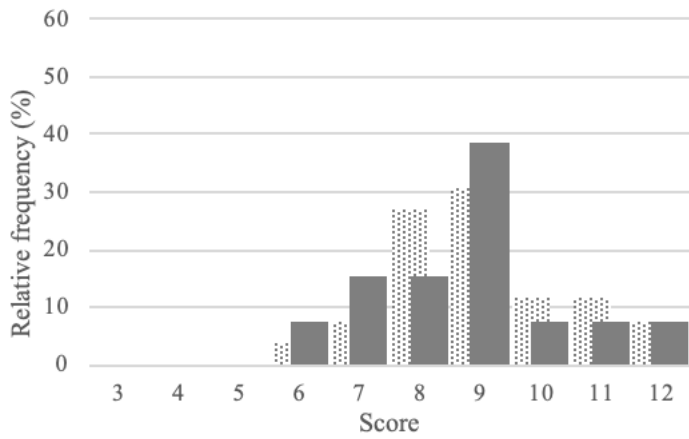


図 27：事業場 A における繁忙ごとの「コントロール」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

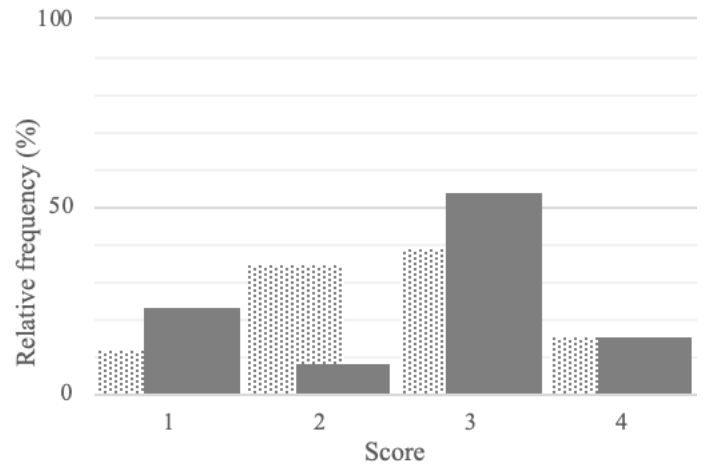


図 30：事業場 A における繁忙ごとの「職場環境」の相対度数分布点描：非繁忙期）

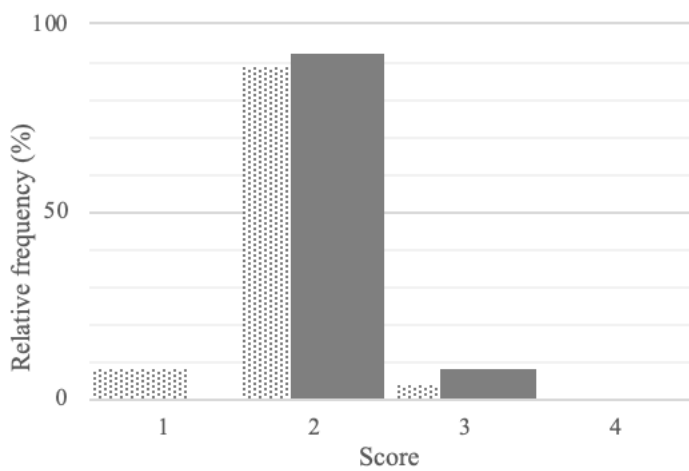


図 28：事業場 A における繁忙ごとの「技能活用」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

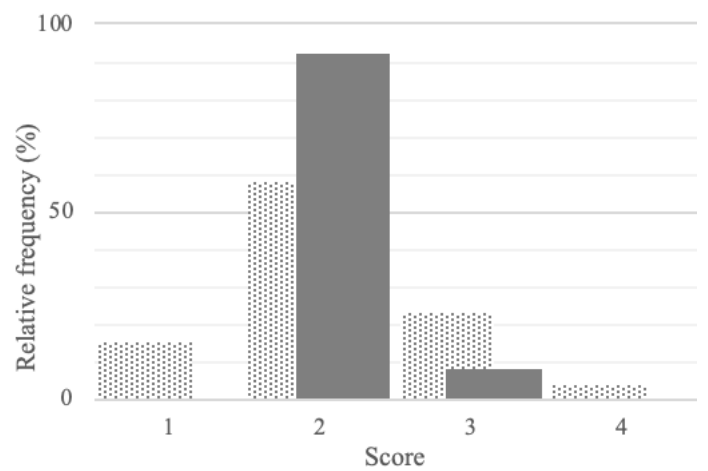


図 31：事業場 A における繁忙ごとの「職務適性」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

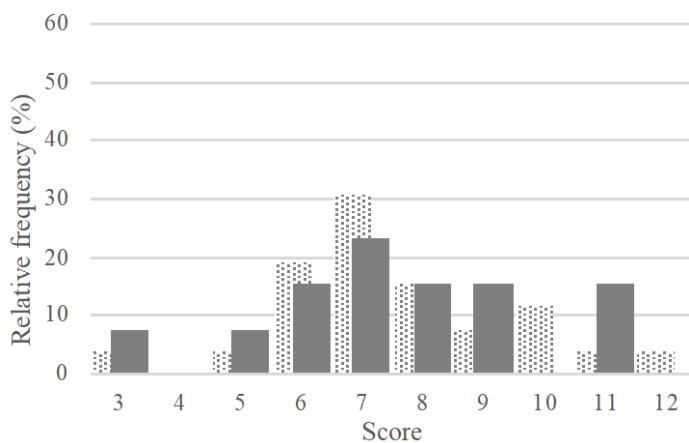


図 29：事業場 A における繁忙ごとの「対人関係」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

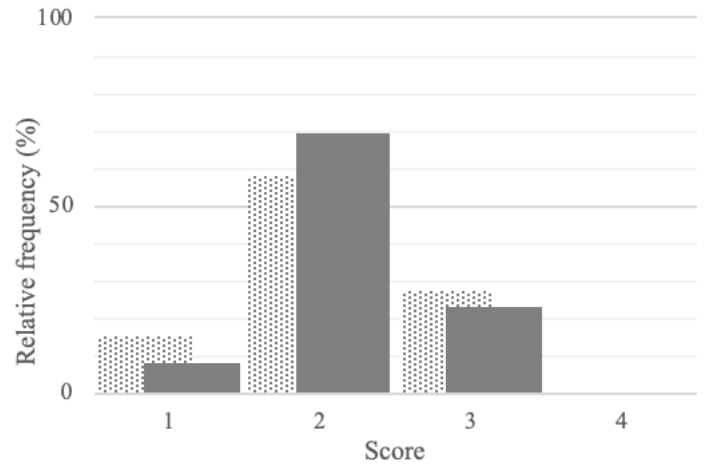


図 32：事業場 A における繁忙ごとの「働きがい」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

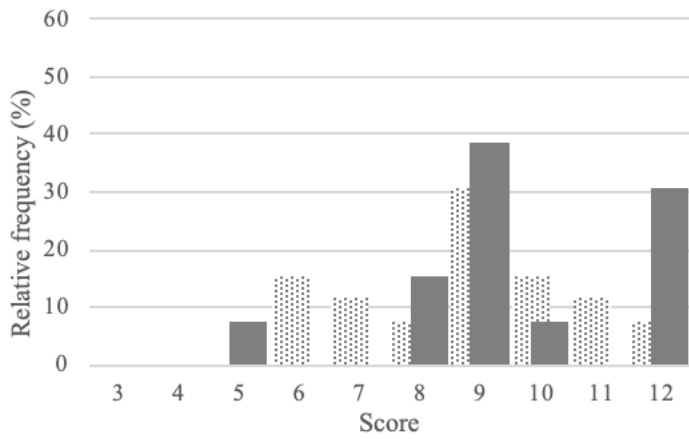


図 33：事業場 A における繁忙ごとの「活気」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

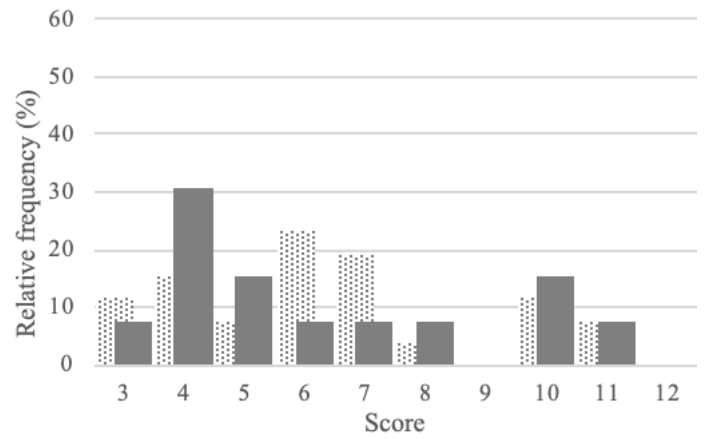


図 36：事業場 A における繁忙ごとの「不安」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

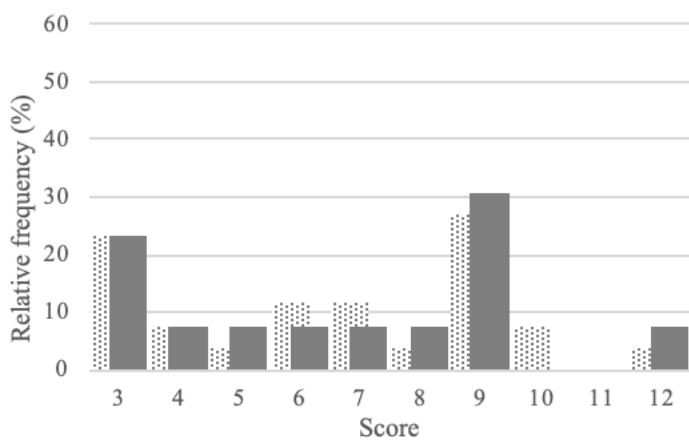


図 34：事業場 A における繁忙ごとの「いらいら」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

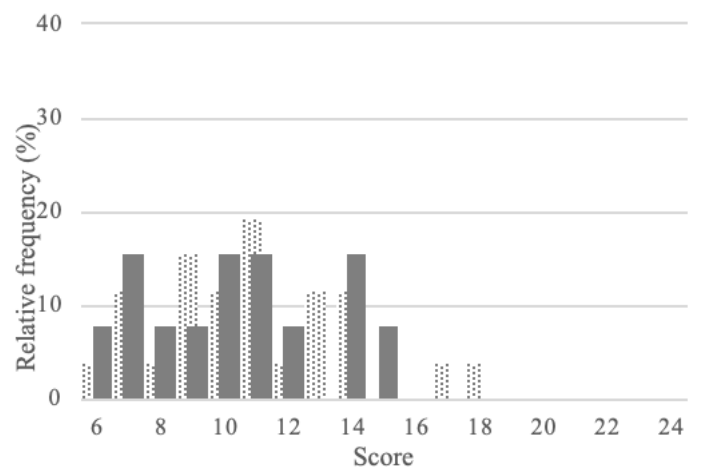


図 37：事業場 A における繁忙ごとの「抑うつ」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

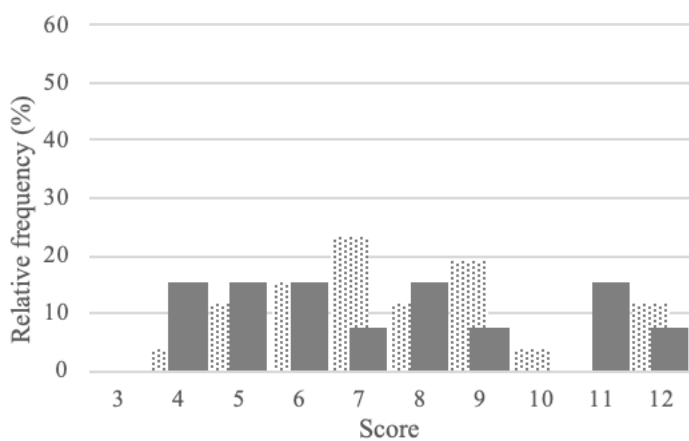


図 35：事業場 A における繁忙ごとの「疲労」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

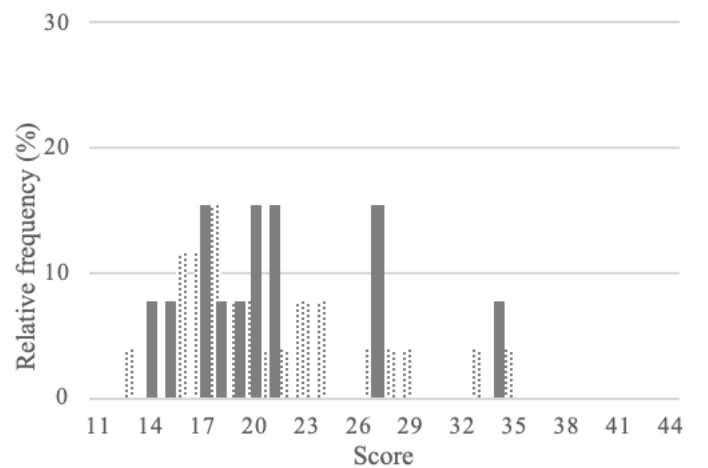


図 38：事業場 A における繁忙ごとの「身体愁訴」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

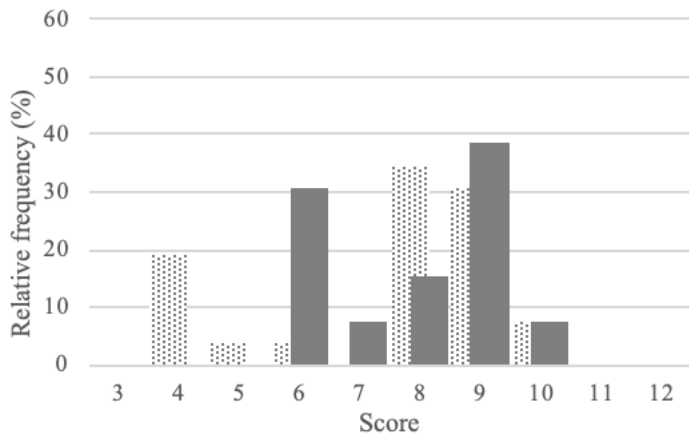


図 39：事業場 A における繁忙ごとの「上司支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

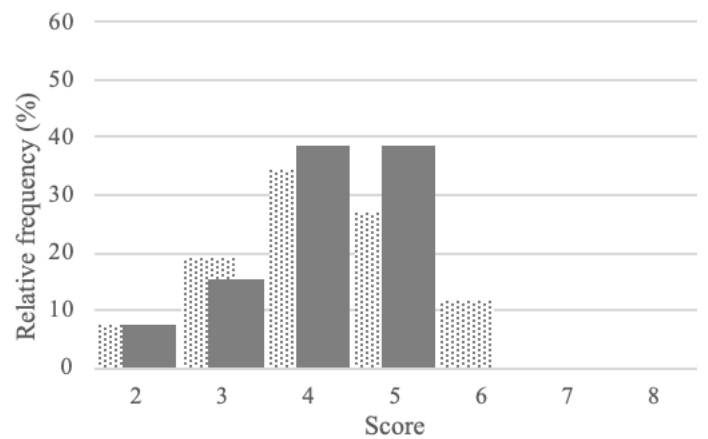


図 42：事業場 A における繁忙ごとの「満足感」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

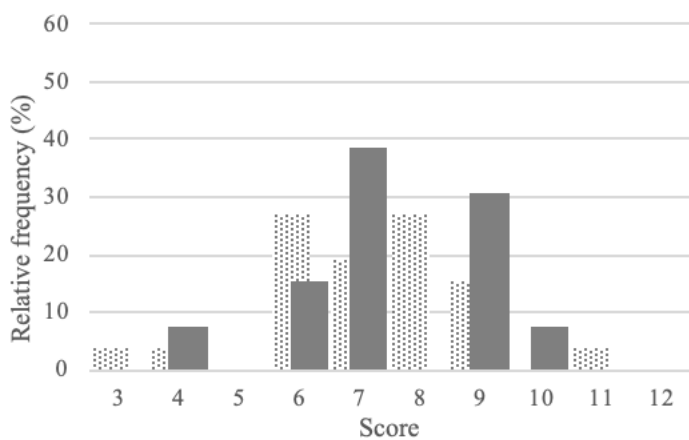


図 40：事業場 A における繁忙ごとの「同僚支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

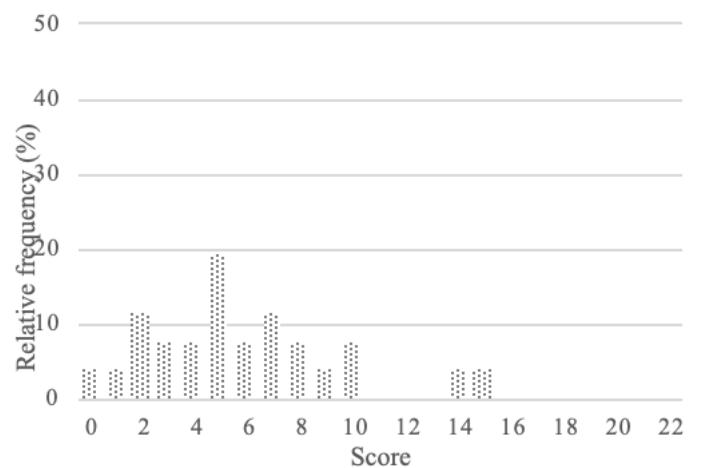


図 43：事業場 A における繁忙ごとの「ストレス要因」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

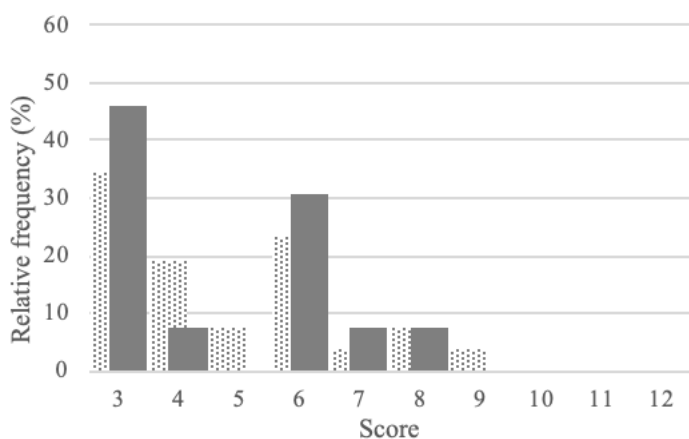


図 41：事業場 A における繁忙ごとの「職場外支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

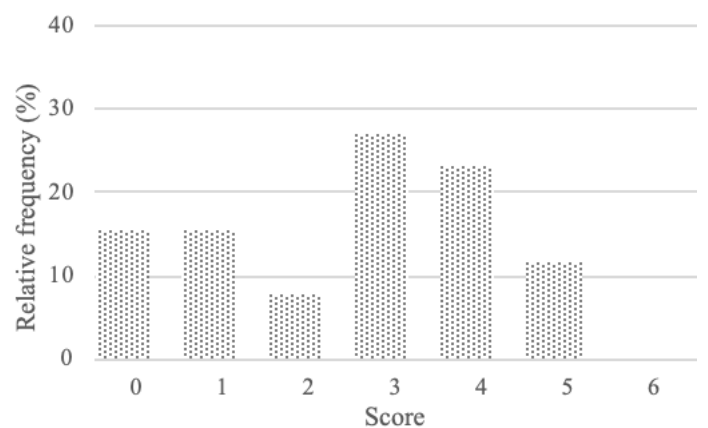


図 44：事業場 A における繁忙ごとの「性格」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

表5：事業場Bにおける職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の平均値，標準偏差，偏差値並びに有初見率と各下位尺度標準得点の繁閑による相違

	Range	Not busy			Busy			F	p		
		N (%)	M (SD)	Z	N (%)	M (SD)	Z				
<b>職業性ストレス簡易調査票</b>											
<b>ストレス要因</b>											
量的負担	3-12	23	(0.0)	7.6 (1.6)	49.4	23	(0.0)	8.1 (1.4)	51.5	1.65	.226
質的負担	3-12	23	(0.0)	7.3 (1.6)	47.6	23	(0.0)	7.6 (1.1)	49.1	1.65	.226
身体的負担	1-4	23	(0.0)	1.7 (0.6)	46.9	23	(0.0)	1.8 (0.5)	47.8	0.34	.575
コントロール	3-12	23	(0.0)	6.9 (1.7)	44.5	23	(0.0)	7.1 (1.7)	45.8	1.52	.244
技能活用	1-4	23	(0.0)	2.2 (0.4)	50.0	23	(4.3)	2.3 (0.6)	52.3	1.43	.258
対人関係	3-12	23	(0.0)	6.2 (1.4)	50.5	23	(4.3)	6.2 (1.4)	50.2	0.10	.755
職場環境	1-4	22	(0.0)	1.7 (0.6)	43.0	23	(0.0)	1.8 (0.5)	44.4	1.09	.305
職務適性	1-4	23	(8.7)	2.3 (0.8)	50.8	23	(8.7)	2.2 (0.7)	49.7	1.94	.196
働きがい	1-4	23	(8.7)	2.1 (0.5)	46.4	22	(9.1)	2.1 (0.6)	46.6	0.10	.754
<b>ストレス反応</b>											
活気	3-12	23	(4.3)	8.5 (2.0)	58.4	23	(4.3)	8.9 (2.3)	60.1	0.36	.554
いらいら	3-12	23	(0.0)	6.7 (1.8)	50.8	23	(0.0)	6.3 (2.1)	49.3	0.41	.525
疲労	3-12	23	(0.0)	6.2 (1.8)	49.3	23	(0.0)	6.3 (2.2)	49.7	0.14	.707
不安	3-12	22	(4.5)	5.0 (2.0)	47.2	22	(0.0)	5.2 (2.2)	48.2	0.01	.934
抑うつ	6-24	23	(0.0)	9.1 (2.8)	47.1	23	(4.3)	9.5 (3.4)	48.2	0.70	.408
身体愁訴	11-44	23	(0.0)	20.2 (5.0)	52.3	23	(4.3)	20.3 (5.4)	52.8	0.53	.472
<b>社会的支援</b>											
上司支援	3-12	23	(0.0)	7.0 (1.8)	45.2	23	(0.0)	7.0 (1.9)	45.1	0.03	.854
同僚支援	3-12	23	(0.0)	6.1 (2.0)	46.2	23	(0.0)	6.6 (2.0)	48.5	1.63	.210
職場外支援	3-12	23	(13.0)	5.3 (2.1)	53.8	23	(21.7)	5.2 (2.6)	52.9	0.26	.614
満足感	2-8	23	(0.0)	3.9 (0.9)	48.4	23	(0.0)	3.7 (1.0)	46.9	0.86	.360
<b>職場のストレス要因に関する調査票</b>											
ストレス要因	0-22	23		1.9 (1.8)		22		1.9 (1.5)		0.00	.999
性格	0-6	23		1.4 (1.5)		22		1.3 (1.3)		0.01	.913

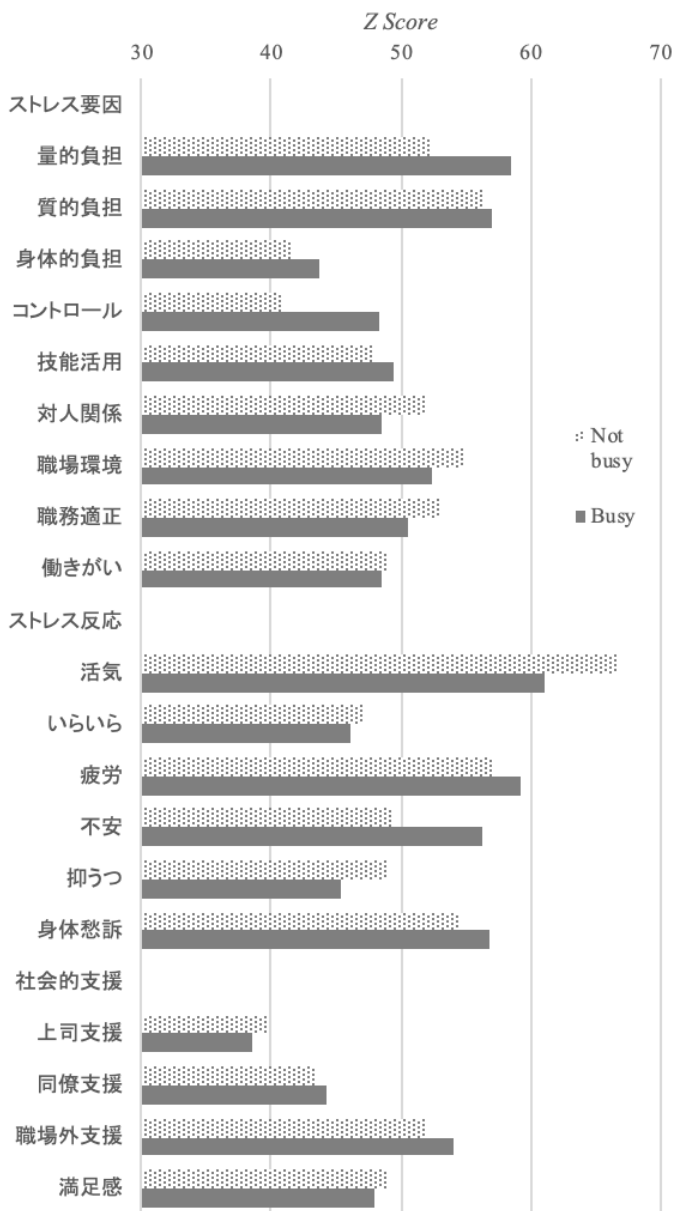


図 45：事業場 B における職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度標準得点の繁忙差

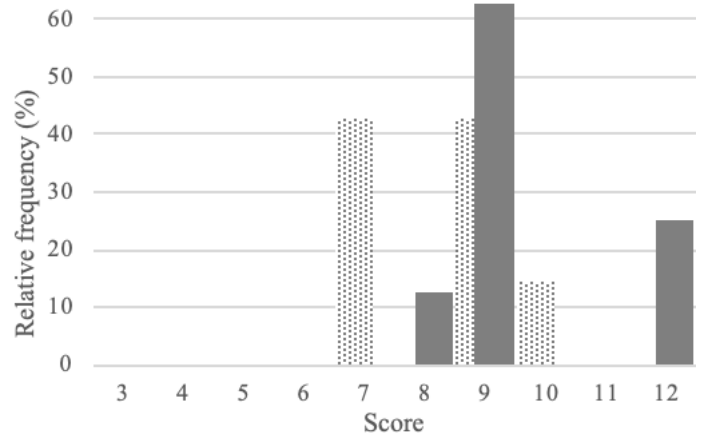


図 46：事業場 B における繁忙ごとの「量的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

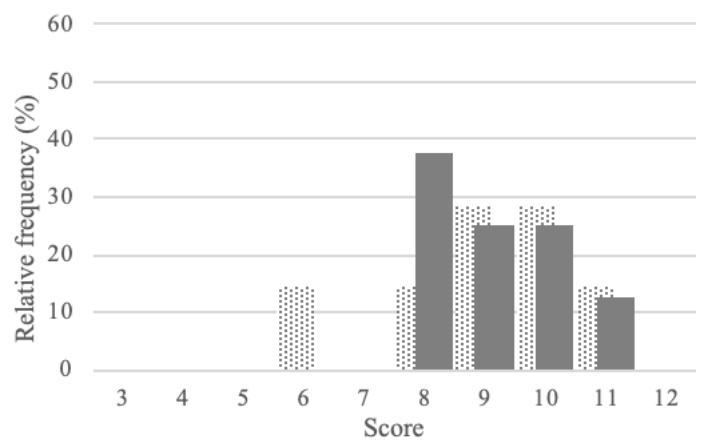


図 47：事業場 B における繁忙ごとの「質的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

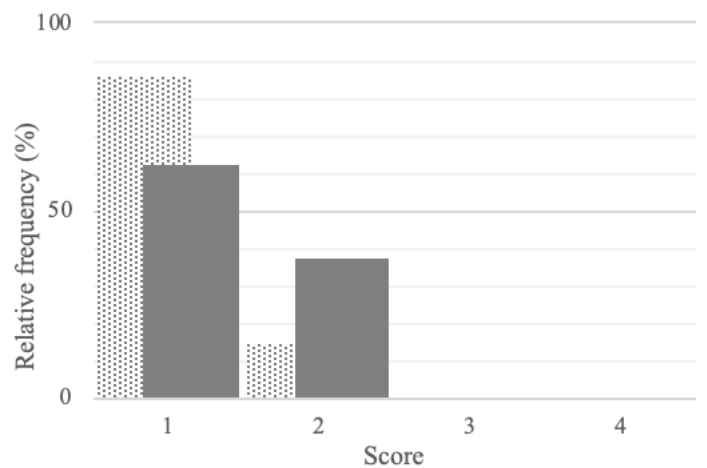


図 48：事業場 B における繁忙ごとの「身体的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

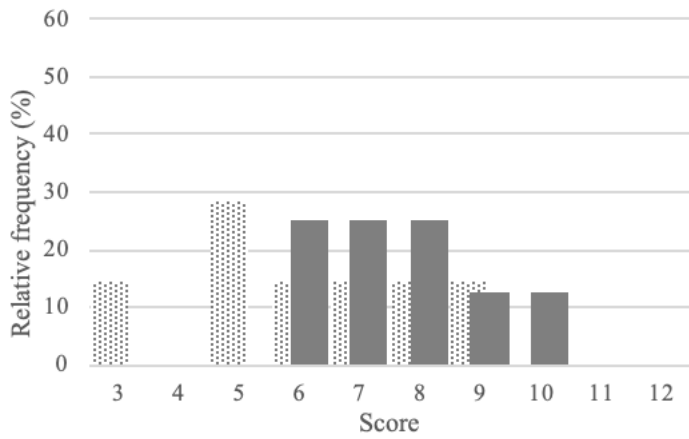


図 49：事業場 B における繁忙ごとの「コントロール」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

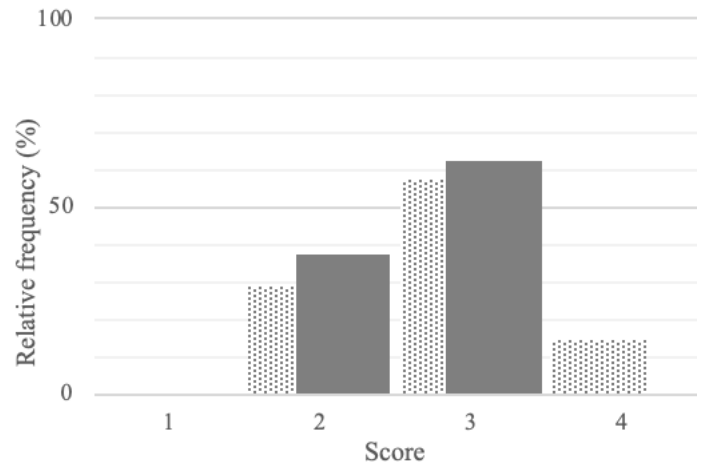


図 52：事業場 B における繁忙ごとの「職場環境」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

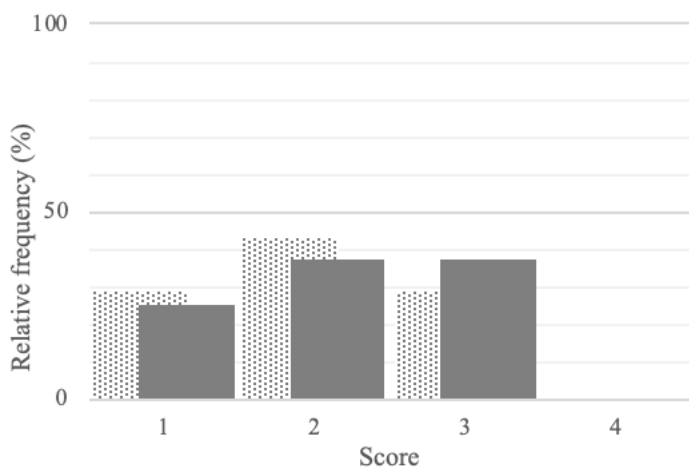


図 50：事業場 B における繁忙ごとの「技能活用」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

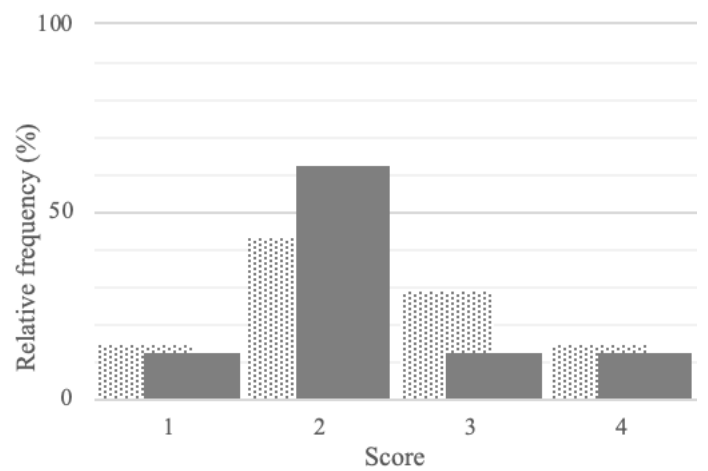


図 53：事業場 B における繁忙ごとの「職務適性」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

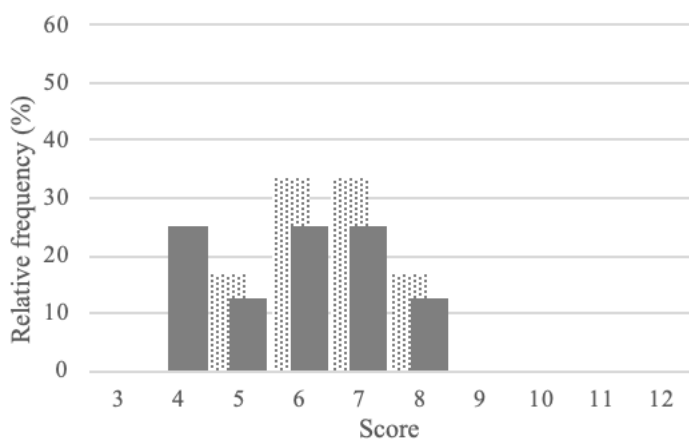


図 51：事業場 B における繁忙ごとの「対人関係」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

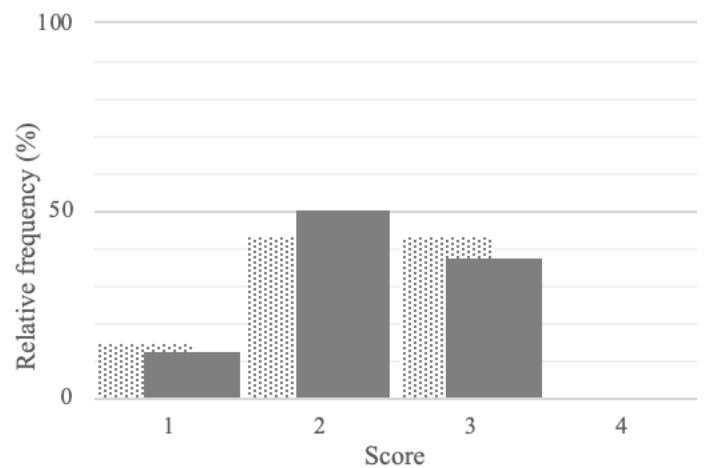


図 54：事業場 B における繁忙ごとの「働きがい」の相対度数分布（点描：非繁忙期）



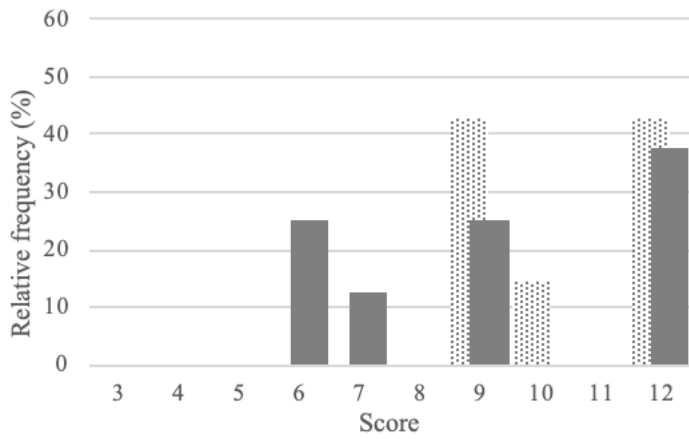


図 55：事業場 B における繁忙ごとの「活力」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

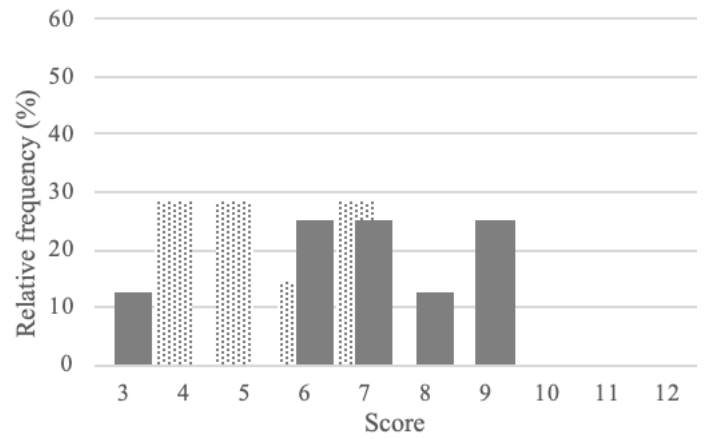


図 58：事業場 B における繁忙ごとの「不安」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

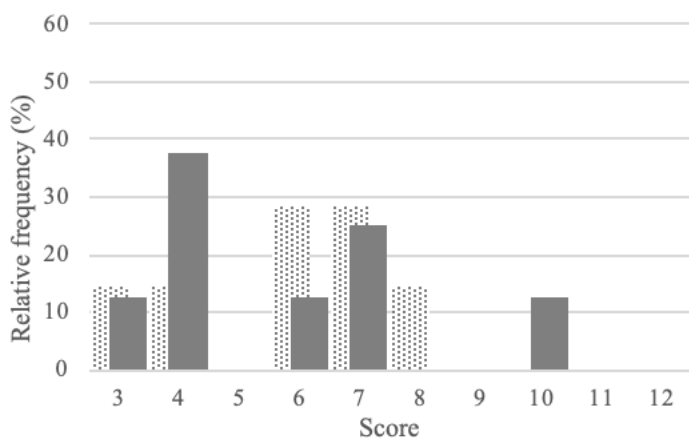


図 56：事業場 B における繁忙ごとの「いらいら」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

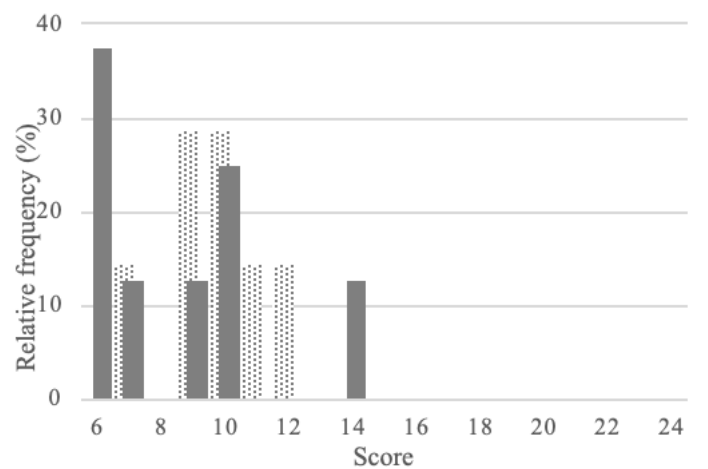


図 59：事業場 B における繁忙ごとの「抑うつ」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

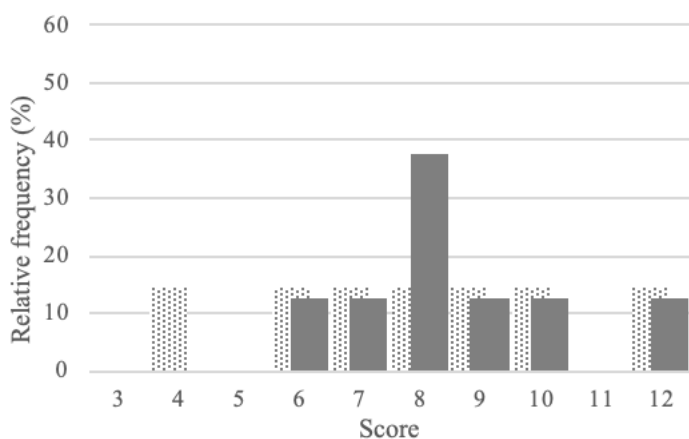


図 57：事業場 B における繁忙ごとの「疲労」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

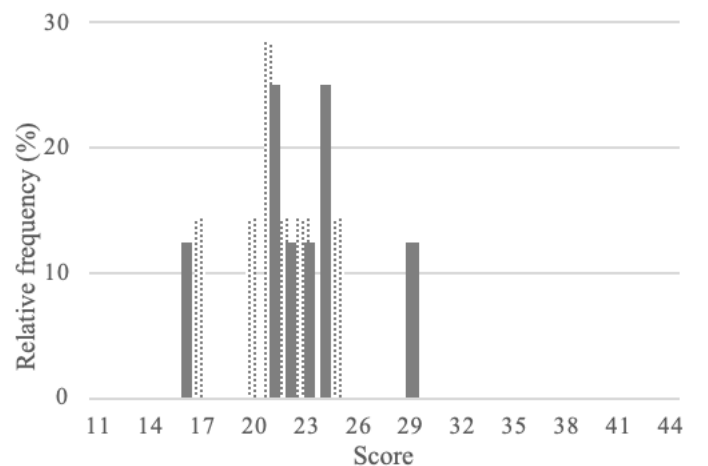


図 60：事業場 B における繁忙ごとの「身体愁訴」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

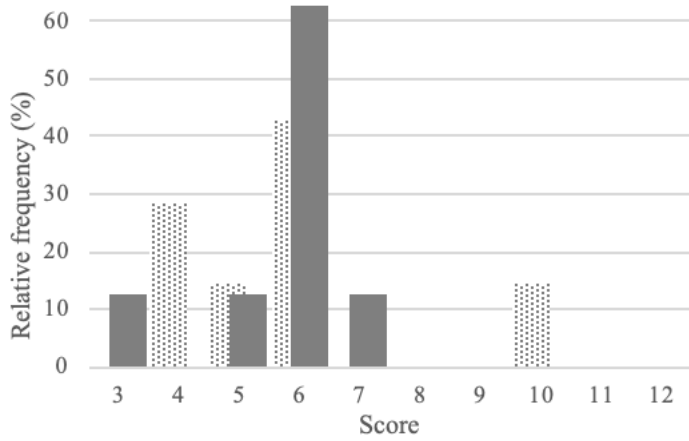


図 61：事業場 B における繁忙ごとの「上司支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

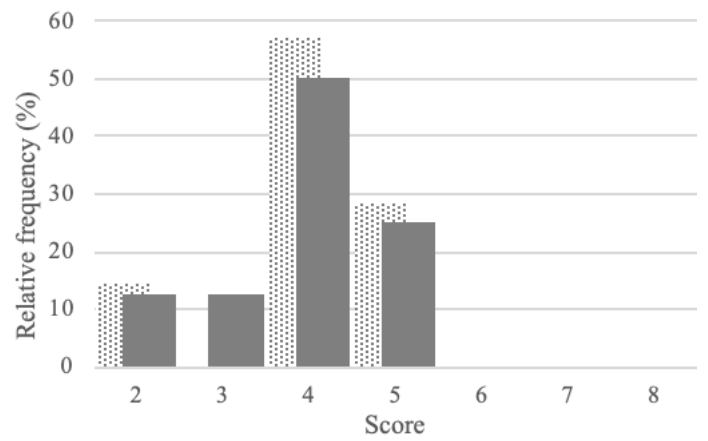


図 64：事業場 B における繁忙ごとの「満足感」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

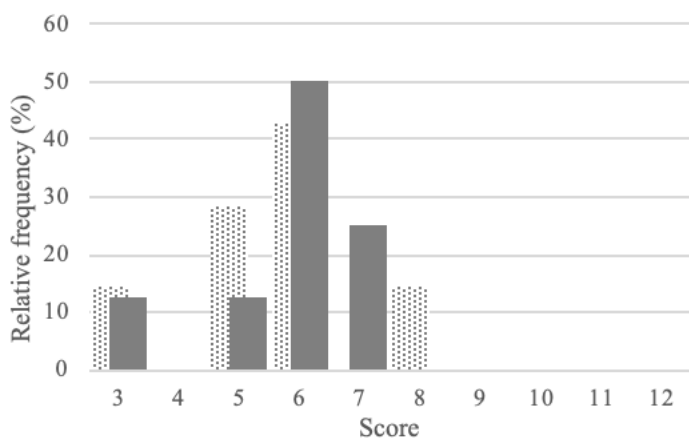


図 62：事業場 B における繁忙ごとの「同僚支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

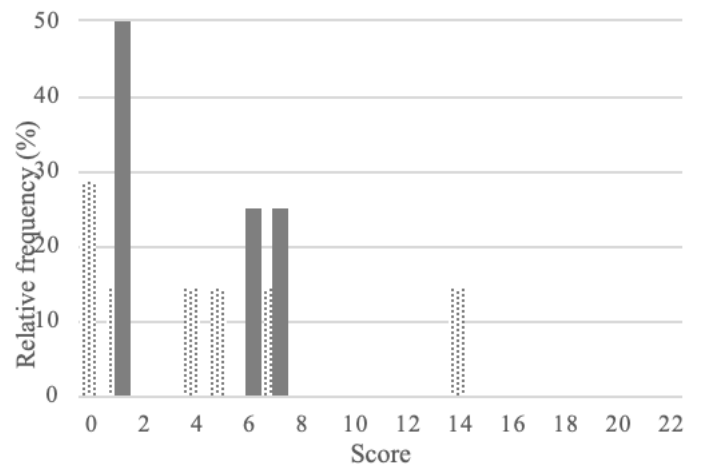


図 65：事業場 B における繁忙ごとの「ストレス要因」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

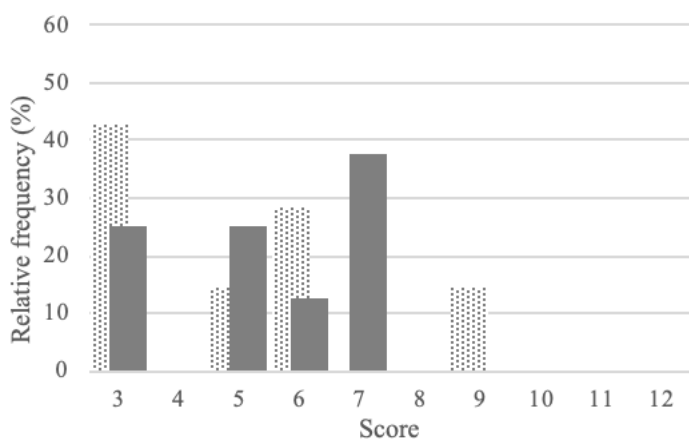


図 63：事業場 B における繁忙ごとの「職場外支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

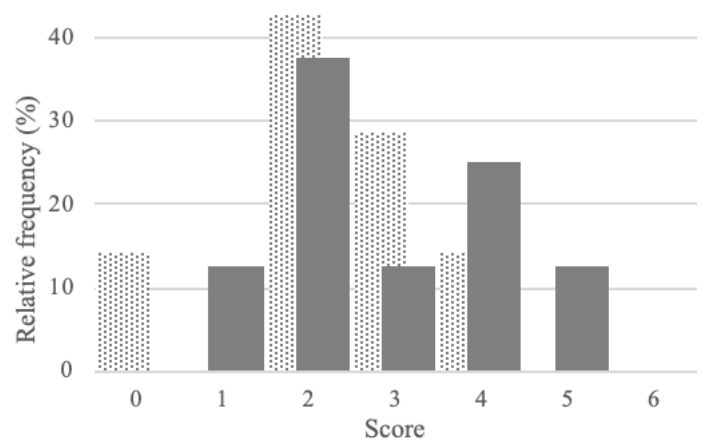


図 66：事業場 B における繁忙ごとの「性格」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

表 6：事業場 C における職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の平均値，標準偏差，偏差値並びに有初見率と各下位尺度標準得点の繁閑による相違

	Range	Not busy					Busy					F	p	
		N	(%)	M	(SD)	Z	N	(%)	M	(SD)	Z			
<b>職業性ストレス簡易調査票</b>														
<b>ストレス要因</b>														
量的負担	3-12	7	(0.0)	8.3	(1.3)	52.4	8	(25.0)	9.6	(1.5)	58.5	9.03	.030	*
質的負担	3-12	7	(14.3)	9.0	(1.6)	56.3	8	(12.5)	9.1	(1.1)	57.0	0.25	.636	
身体的負担	1-4	7	(0.0)	1.1	(0.4)	41.4	8	(0.0)	1.4	(0.5)	43.8	0.77	.419	
コントロール	3-12	7	(0.0)	6.1	(2.0)	40.9	8	(0.0)	7.6	(1.4)	48.3	11.09	.020	*
技能活用	1-4	7	(0.0)	2.0	(0.8)	47.9	8	(0.0)	2.1	(0.8)	49.4	0.09	.780	
対人関係	3-12	6	(0.0)	6.5	(1.0)	52.1	8	(0.0)	5.9	(1.5)	48.6	0.57	.472	
職場環境	1-4	7	(14.3)	2.9	(0.7)	54.7	8	(0.0)	2.6	(0.5)	52.4	0.01	.915	
職務適性	1-4	7	(14.3)	2.4	(1.0)	52.9	8	(12.5)	2.3	(0.9)	50.6	0.74	.426	
働きがい	1-4	7	(14.3)	2.3	(0.8)	48.9	8	(12.5)	2.3	(0.7)	48.4	0.61	.469	
<b>ストレス反応</b>														
活気	3-12	7	(0.0)	10.4	(1.5)	66.6	8	(12.5)	9.1	(2.6)	61.1	0.91	.387	
いらいら	3-12	7	(0.0)	5.9	(1.8)	47.2	8	(0.0)	5.6	(2.3)	46.2	0.10	.764	
疲労	3-12	7	(14.3)	8.0	(2.6)	57.0	8	(12.5)	8.5	(1.9)	59.2	0.49	.514	
不安	3-12	7	(0.0)	5.4	(1.3)	49.3	8	(0.0)	6.9	(2.0)	56.3	3.69	.167	
抑うつ	6-24	7	(0.0)	9.7	(1.6)	48.9	8	(0.0)	8.5	(2.8)	45.3	1.52	.269	
身体愁訴	11-44	7	(0.0)	21.3	(2.5)	54.5	8	(0.0)	22.5	(3.7)	56.9	0.23	.641	
<b>社会的支援</b>														
上司支援	3-12	7	(0.0)	5.9	(2.0)	39.7	8	(0.0)	5.6	(1.2)	38.6	0.00	.962	
同僚支援	3-12	7	(0.0)	5.6	(1.5)	43.3	8	(0.0)	5.8	(1.3)	44.2	0.14	.723	
職場外支援	3-12	7	(14.3)	5.0	(2.2)	51.9	8	(0.0)	5.4	(1.7)	54.1	0.78	.415	
満足感	2-8	7	(0.0)	4.0	(1.0)	49.1	8	(0.0)	3.9	(1.0)	48.0	3.60	.115	
<b>職場のストレス要因に関する調査票</b>														
ストレス要因	0-22	7		4.4	(5.0)		4		3.8	(3.2)		1.79	.313	
性格	0-6	7		2.3	(1.3)		8		2.9	(1.4)		1.33	.296	

注 1)\*  $p < .05$

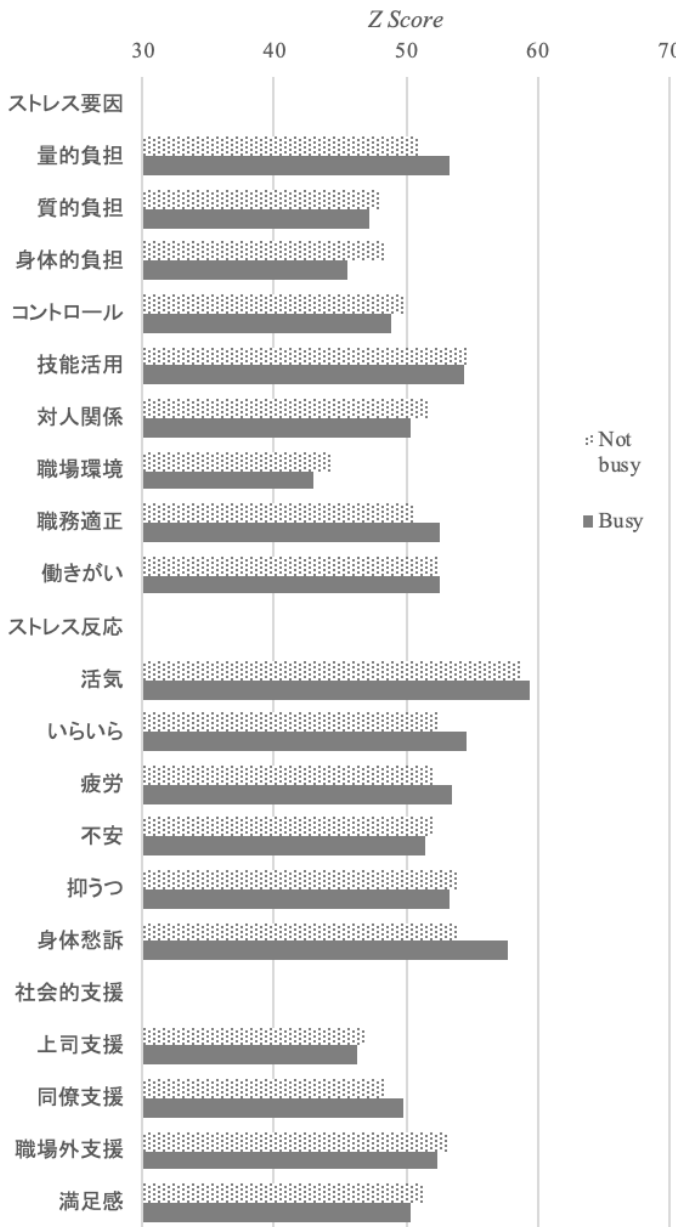


図 67：事業場 C における職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度標準得点の繁忙差

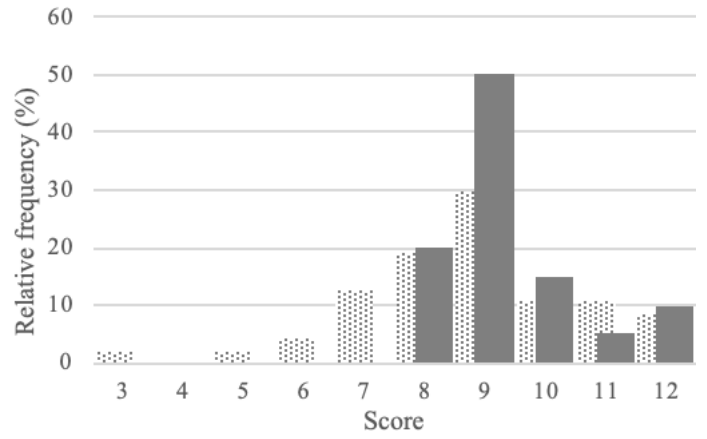


図 68：事業場 C における繁忙ごとの「量的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

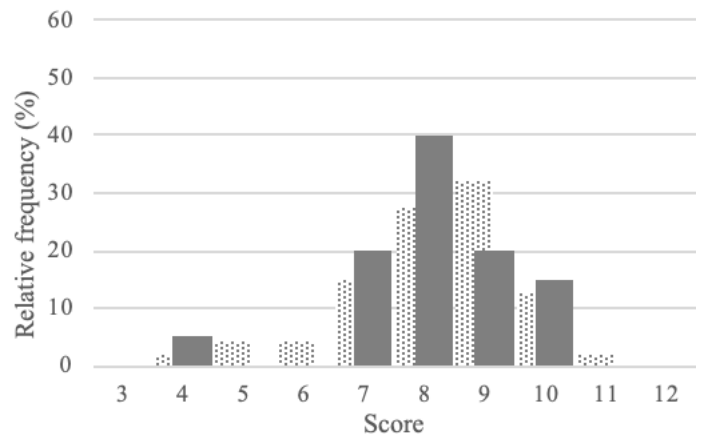


図 69：事業場 C における繁忙ごとの「質的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

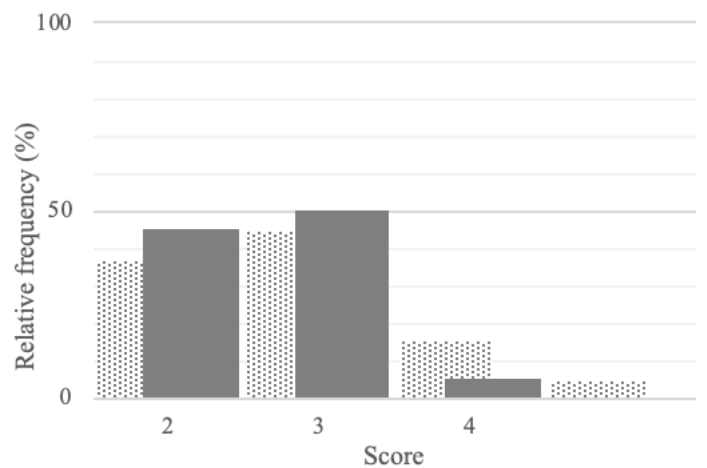


図 70：事業場 C における繁忙ごとの「身体的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

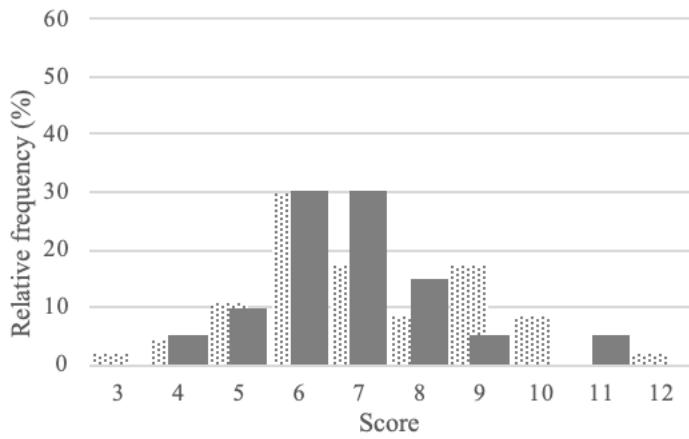


図 71：事業場 C における繁忙ごとの「コントロール」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

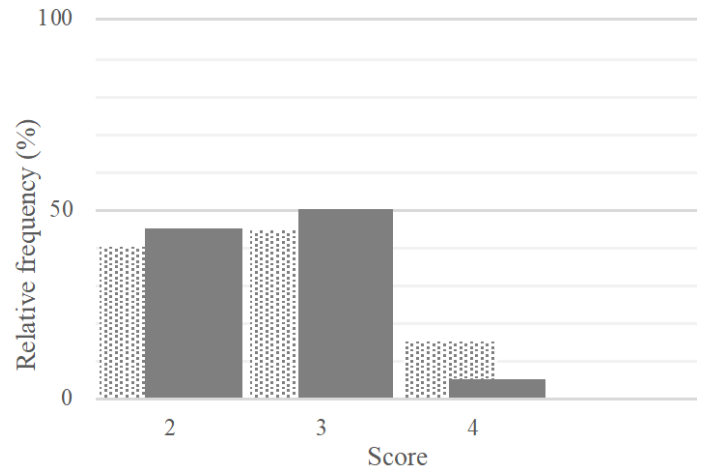


図 74：事業場 C における繁忙ごとの「職場環境」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

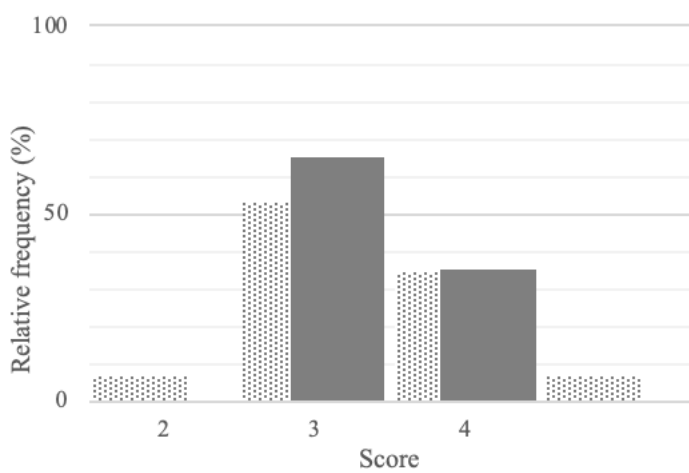


図 72：事業場 C における繁忙ごとの「技能活用」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

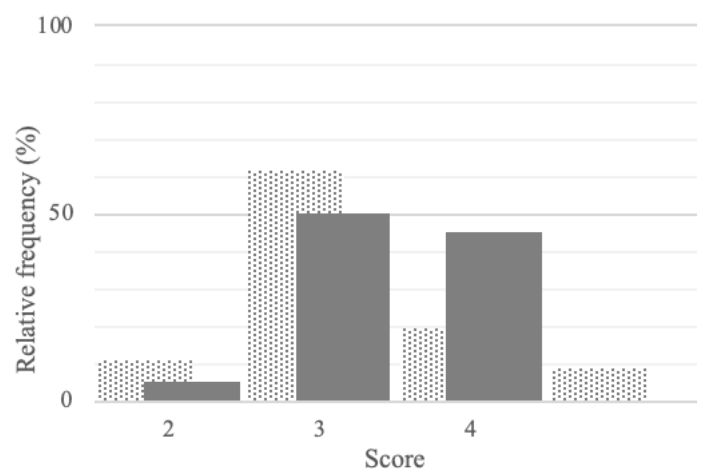


図 75：事業場 C における繁忙ごとの「職務適性」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

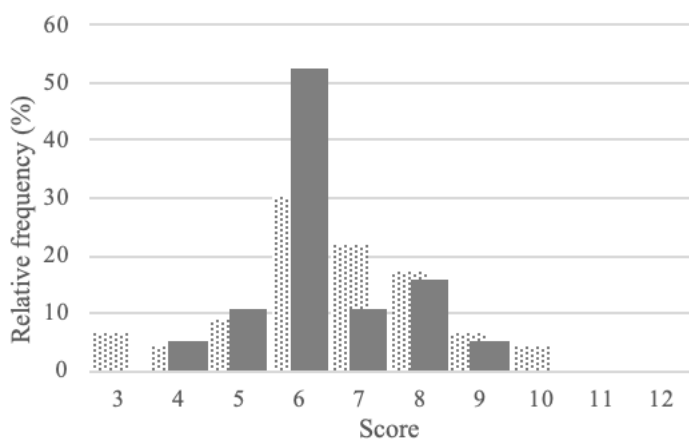


図 73：事業場 C における繁忙ごとの「対人関係」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

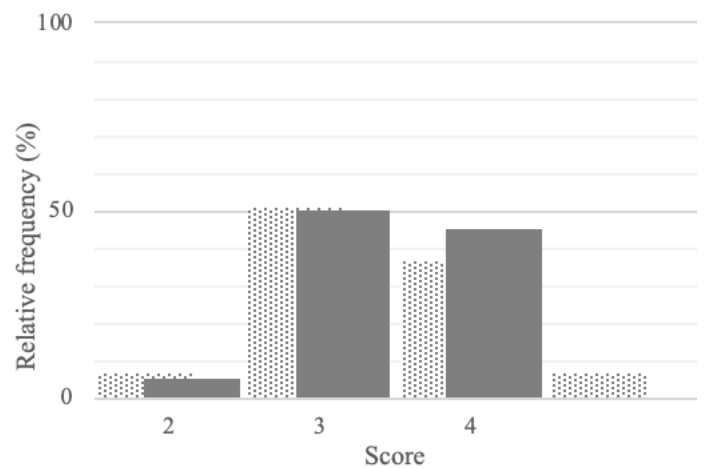


図 76：事業場 C における繁忙ごとの「働きがい」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

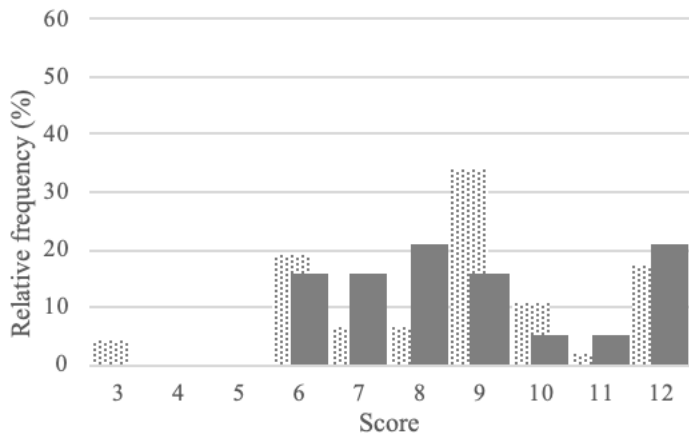


図 77：事業場 C における繁忙ごとの「活気」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

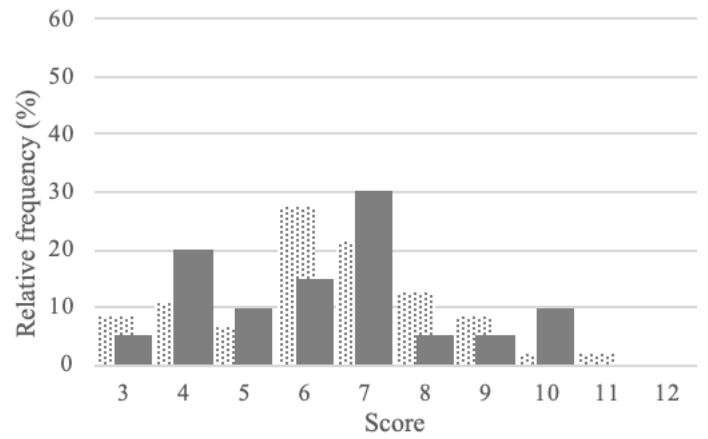


図 80：事業場 C における繁忙ごとの「不安」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

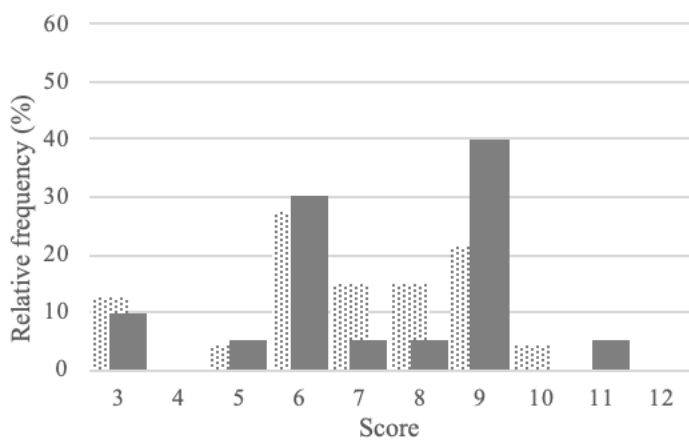


図 78：事業場 C における繁忙ごとの「いらいら」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

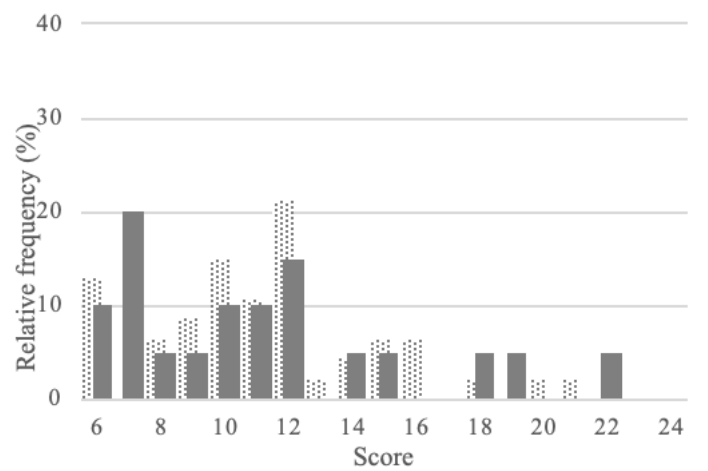


図 81：事業場 C における繁忙ごとの「抑うつ」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

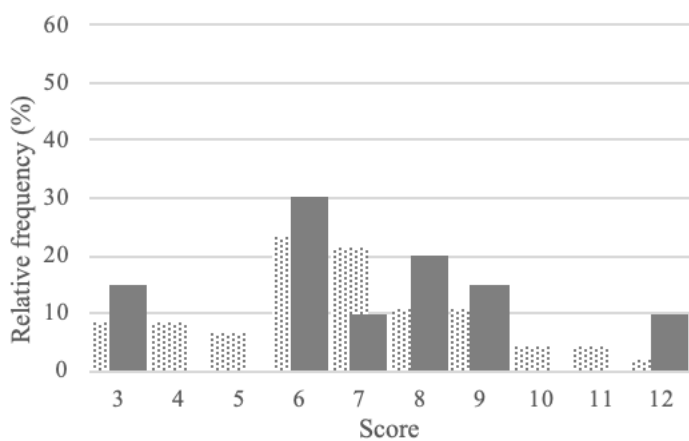


図 79：事業場 C における繁忙ごとの「疲労」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

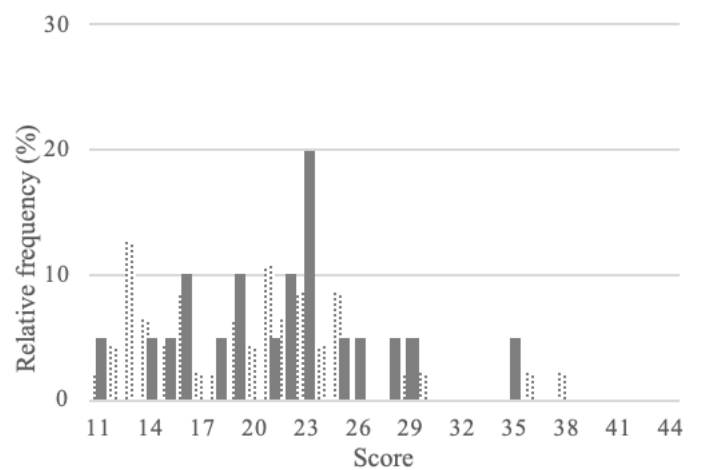


図 82：事業場 C における繁忙ごとの「身体愁訴」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

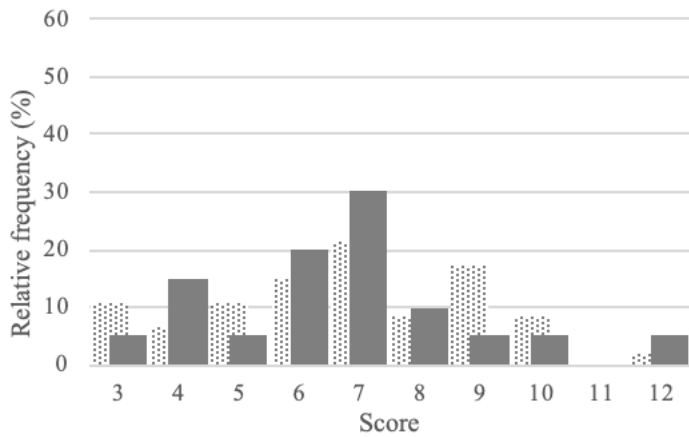


図 83：事業場 C における繁忙ごとの「上司支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

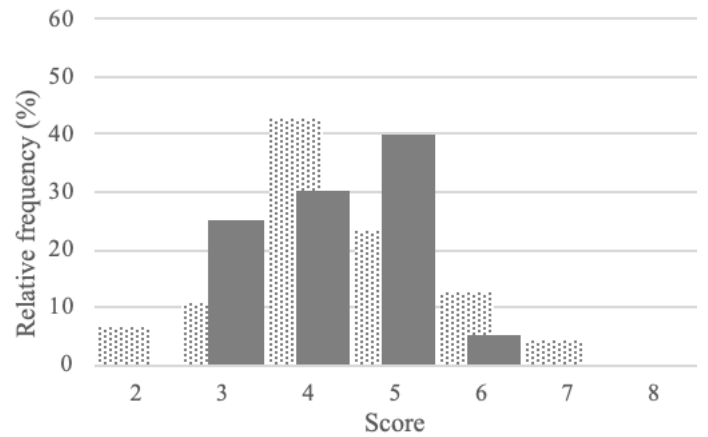


図 86：事業場 C における繁忙ごとの「満足感」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

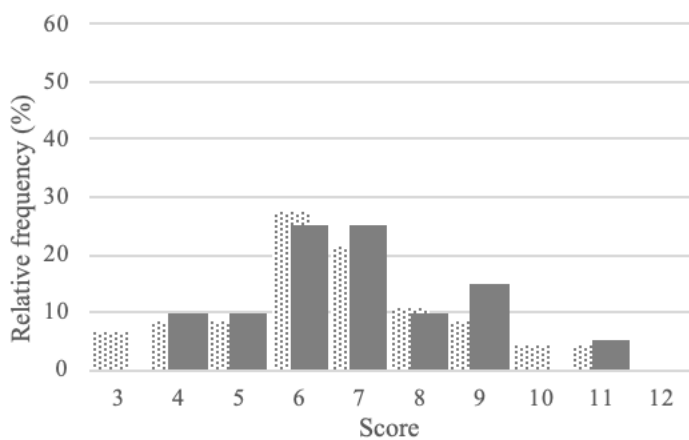


図 84：事業場 C における繁忙ごとの「同僚支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

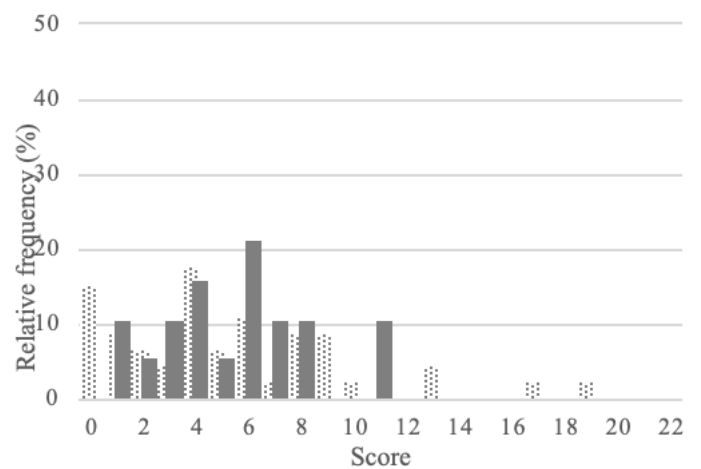


図 87：事業場 C における繁忙ごとの「ストレス要因」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

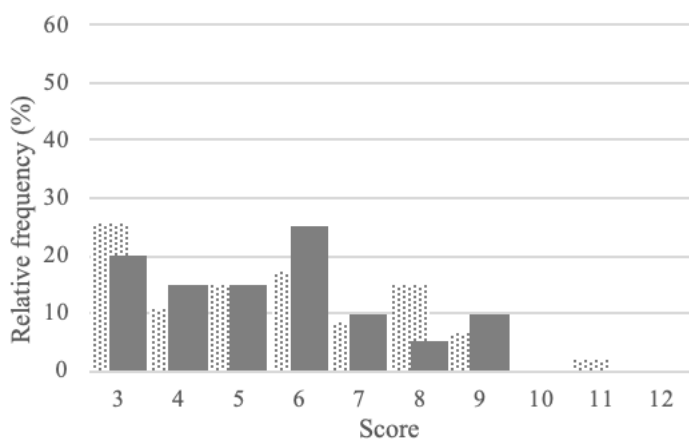


図 85：事業場 C における繁忙ごとの「職場外支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

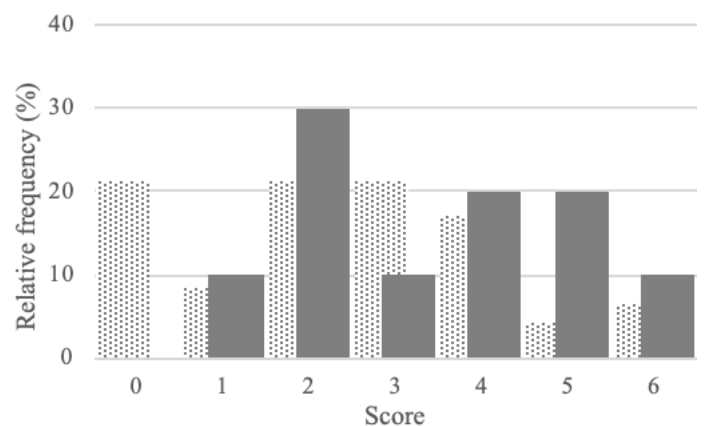


図 88：事業場 C における繁忙ごとの「性格」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

表 7：事業場 D における職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の平均値，標準偏差，偏差値並びに有初見率と各下位尺度標準得点の繁閑による相違

	Range	Not busy					Busy					F	p
		N	(%)	M	(SD)	Z	N	(%)	M	(SD)	Z		
<b>職業性ストレス簡易調査票</b>													
<b>ストレス要因</b>													
量的負担	3-12	47	(8.5)	8.8	(1.9)	50.9	20	(10.0)	9.4	(1.2)	53.3	0.08	.782
質的負担	3-12	47	(0.0)	8.2	(1.4)	48.2	20	(0.0)	8.1	(1.4)	47.2	2.06	.166
身体的負担	1-4	47	(4.3)	1.9	(0.8)	48.6	20	(0.0)	1.6	(0.6)	45.6	7.20	.015 *
コントロール	3-12	47	(10.6)	7.1	(1.9)	49.9	20	(5.0)	6.8	(1.5)	48.9	0.00	.956
技能活用	1-4	47	(6.4)	2.4	(0.7)	54.8	20	(0.0)	2.4	(0.5)	54.4	0.00	.970
対人関係	3-12	46	(4.3)	6.6	(1.7)	51.6	19	(0.0)	6.4	(1.2)	50.4	7.89	.012 *
職場環境	1-4	47	(0.0)	1.7	(0.7)	44.4	20	(0.0)	1.6	(0.6)	43.0	0.30	.591
職務適性	1-4	47	(10.6)	2.3	(0.8)	50.7	20	(5.0)	2.4	(0.6)	52.5	7.98	.011 *
働きがい	1-4	47	(6.4)	2.4	(0.7)	52.6	20	(5.0)	2.4	(0.6)	52.5	1.14	.300
<b>ストレス反応</b>													
活気	3-12	47	(14.9)	8.6	(2.3)	58.8	19	(21.1)	8.8	(2.1)	59.5	0.11	.743
いらいら	3-12	47	(0.0)	6.8	(2.0)	52.4	20	(5.0)	7.3	(2.2)	54.5	1.60	.219
疲労	3-12	47	(4.3)	6.8	(2.2)	52.0	20	(10.0)	7.1	(2.5)	53.5	0.09	.772
不安	3-12	47	(4.3)	6.4	(1.9)	52.1	20	(10.0)	6.3	(2.0)	51.5	1.29	.267
抑うつ	6-24	47	(6.4)	11.4	(3.5)	54.0	20	(15.0)	11.2	(4.5)	53.4	0.01	.943
身体愁訴	11-44	47	(8.5)	19.7	(6.0)	54.0	20	(15.0)	21.4	(5.7)	57.8	1.91	.182
<b>社会的支援</b>													
上司支援	3-12	47	(2.1)	6.8	(2.2)	46.8	20	(5.0)	6.7	(2.2)	46.3	0.57	.458
同僚支援	3-12	47	(8.5)	6.6	(2.0)	48.4	20	(5.0)	6.9	(1.8)	49.7	1.51	.233
職場外支援	3-12	47	(10.6)	5.6	(2.1)	53.2	20	(10.0)	5.5	(1.9)	52.4	0.00	.968
満足感	2-8	47	(4.3)	4.4	(1.2)	51.5	20	(0.0)	4.3	(0.9)	50.4	0.00	.962
<b>職場のストレス要因に関する調査票</b>													
ストレス要因	0-22	46		5.2	(4.4)		19		5.4	(2.9)		0.36	.556
性格	0-6	47		2.4	(1.8)		20		3.4	(1.6)		0.82	.378

注 1)\*  $p < .05$



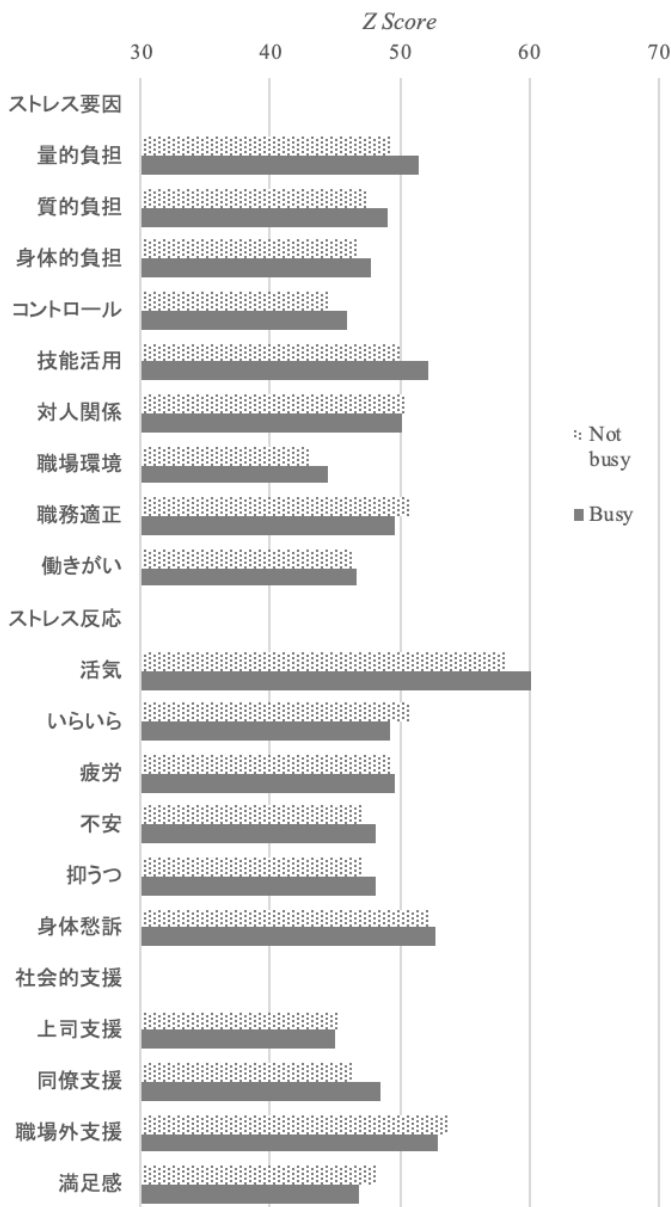


図 89：事業場 D における職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度標準得点の繁忙差

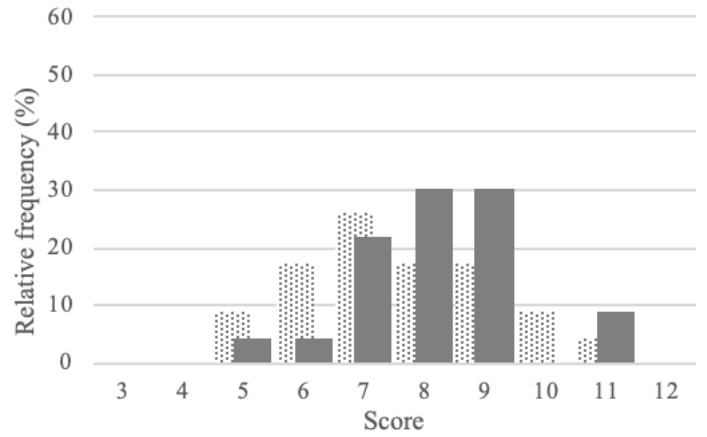


図 90：事業場 D における繁忙ごとの「量的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

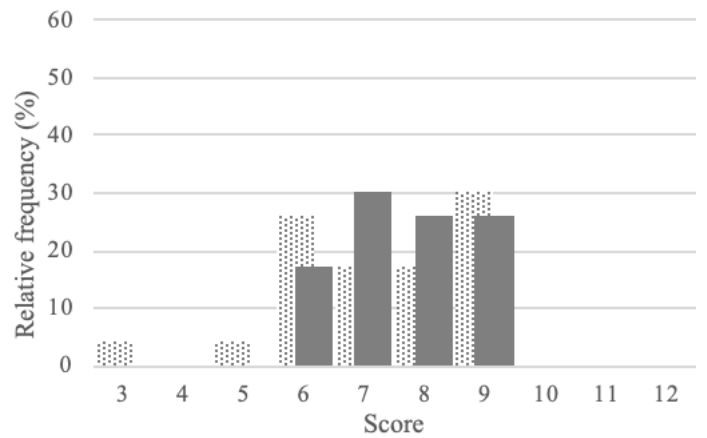


図 91：事業場 D における繁忙ごとの「質的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

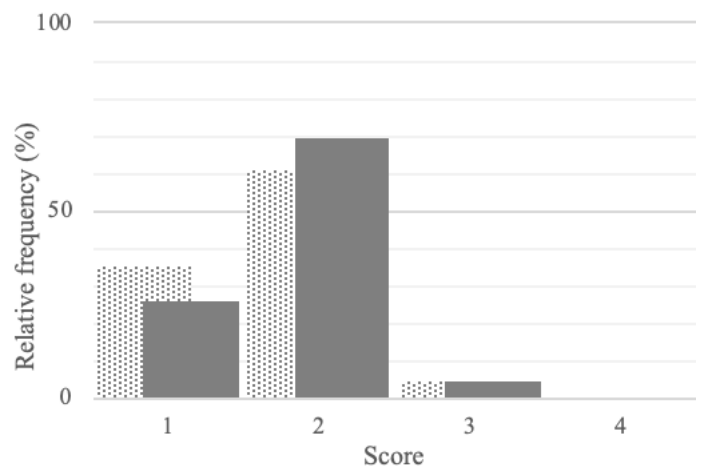


図 92：事業場 D における繁忙ごとの「身体的負担」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

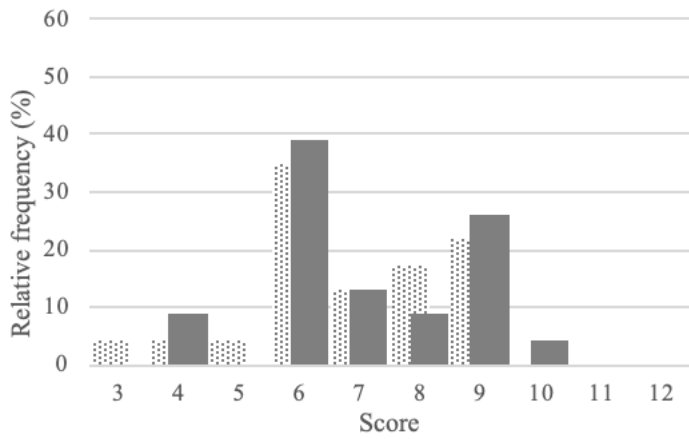


図 93：事業場 D における繁忙ごとの「コントロール」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

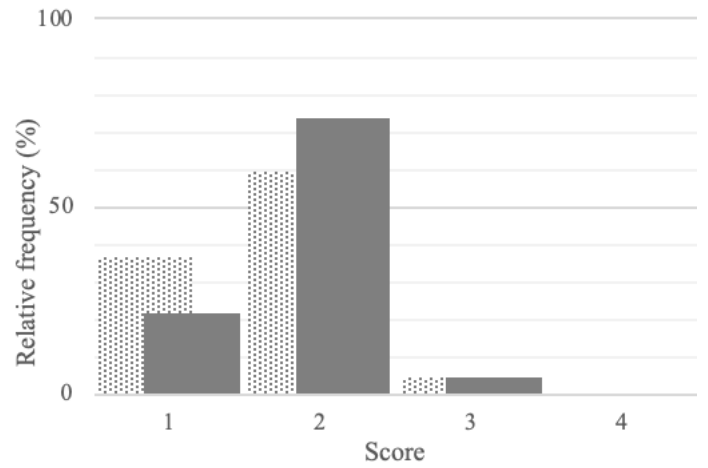


図 96：事業場 D における繁忙ごとの「職場環境」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

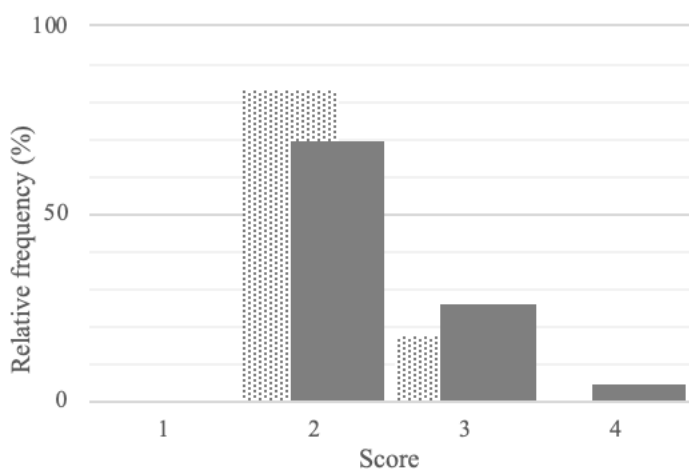


図 94：事業場 D における繁忙ごとの「技能活用」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

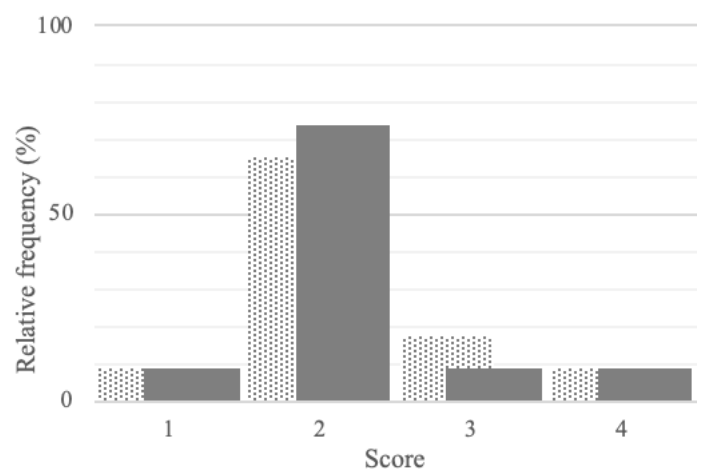


図 97：事業場 D における繁忙ごとの「職務適性」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

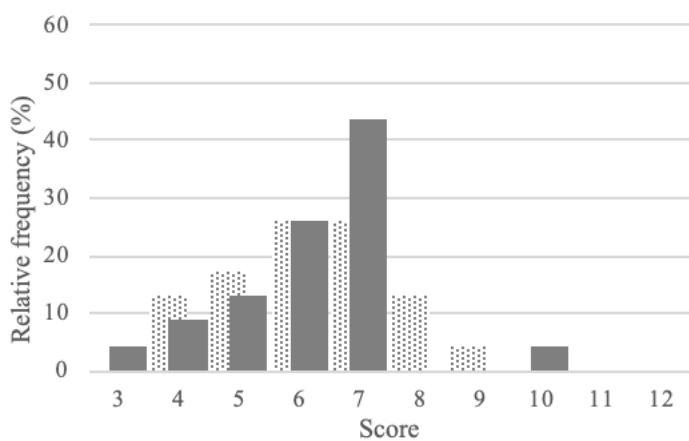


図 95：事業場 D における繁忙ごとの「対人関係」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

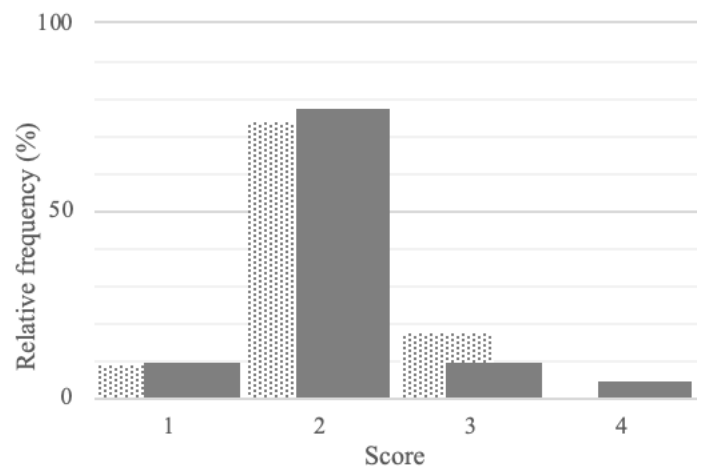


図 98：事業場 D における繁忙ごとの「働きがい」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

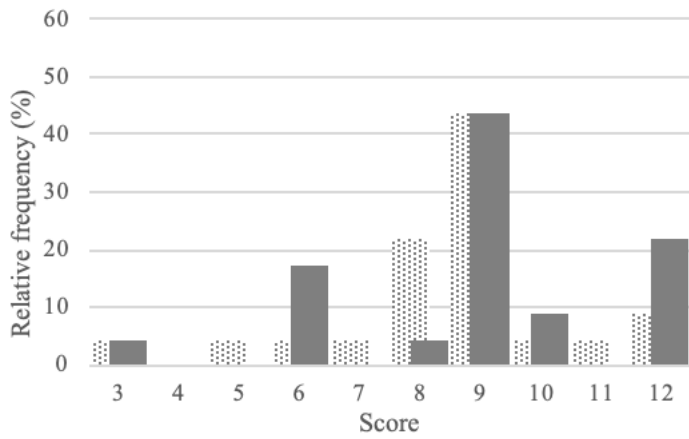


図 99：事業場 D における繁忙ごとの「活気」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

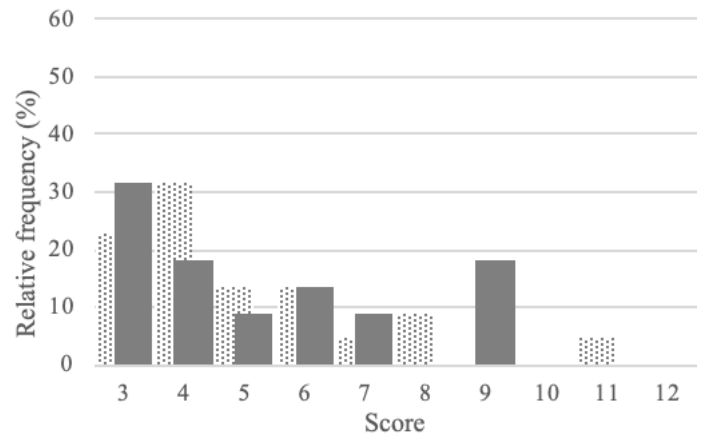


図 102：事業場 D における繁忙ごとの「不安」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

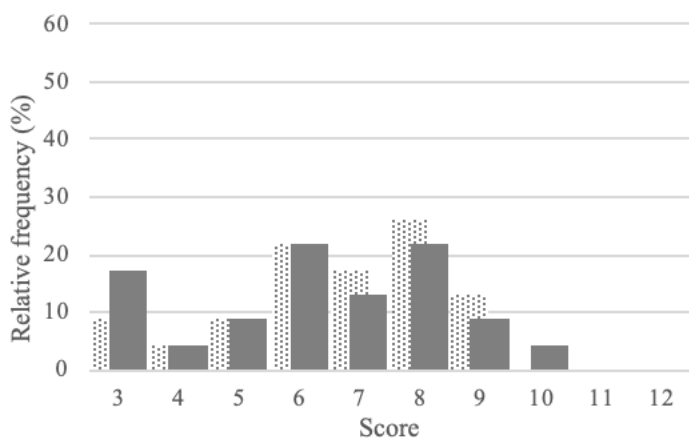


図 100：事業場 D における繁忙ごとの「いらいら」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

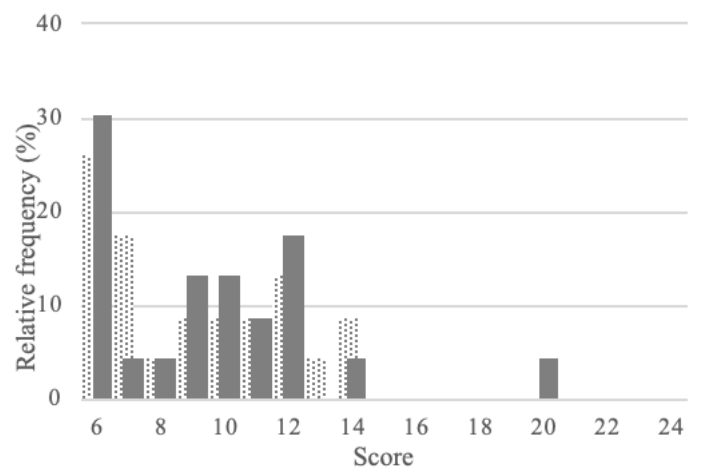


図 103：事業場 D における繁忙ごとの「抑うつ」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

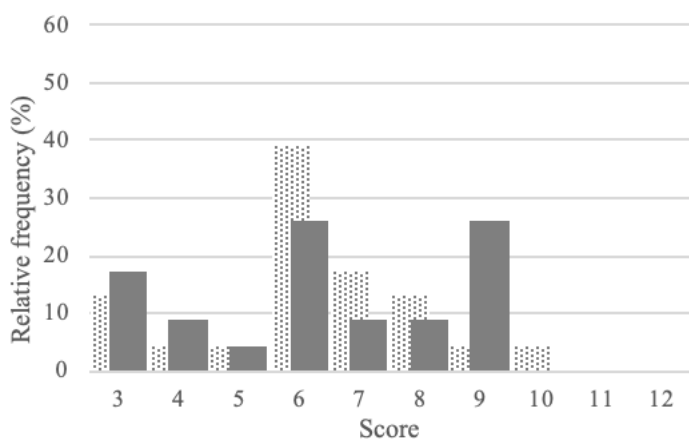


図 101：事業場 D における繁忙ごとの「疲労」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

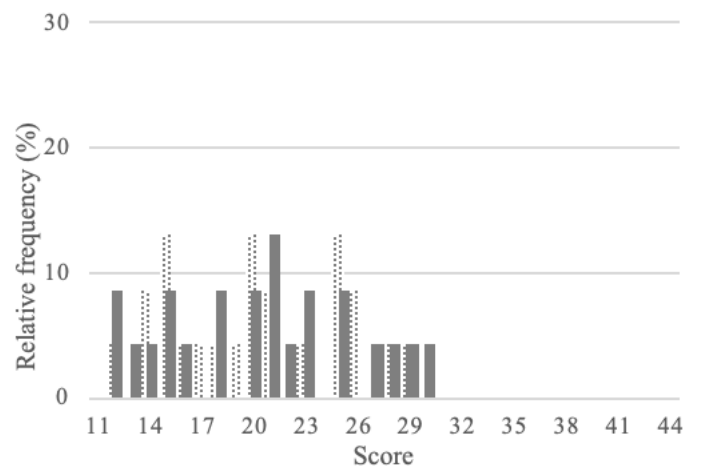


図 104：事業場 D における繁忙ごとの「身体愁訴」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

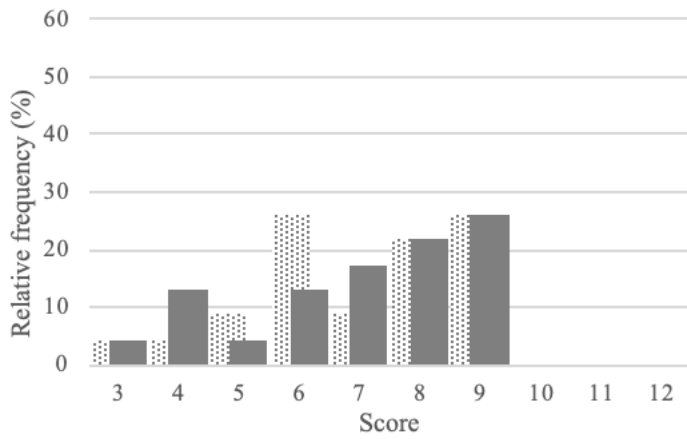


図 105：事業場 D における繁忙ごとの「上司支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

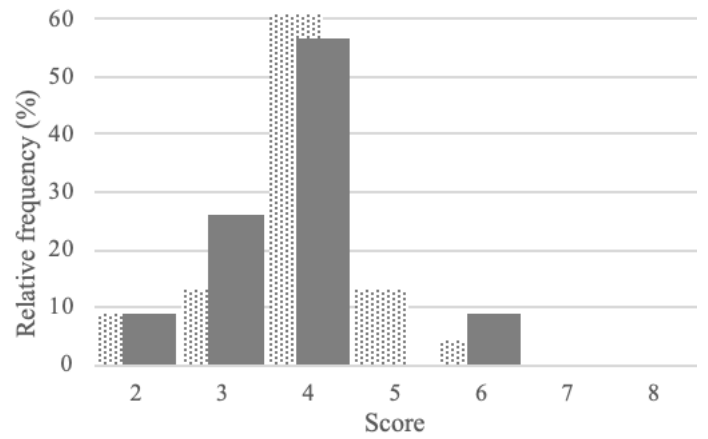


図 108：事業場 D における繁忙ごとの「満足感」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

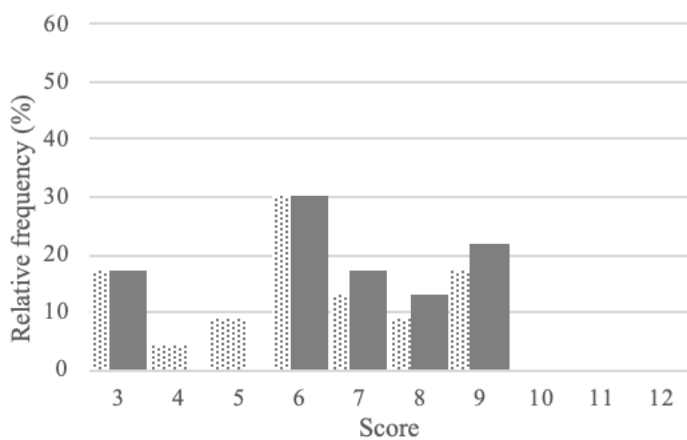


図 106：事業場 D における繁忙ごとの「同僚支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

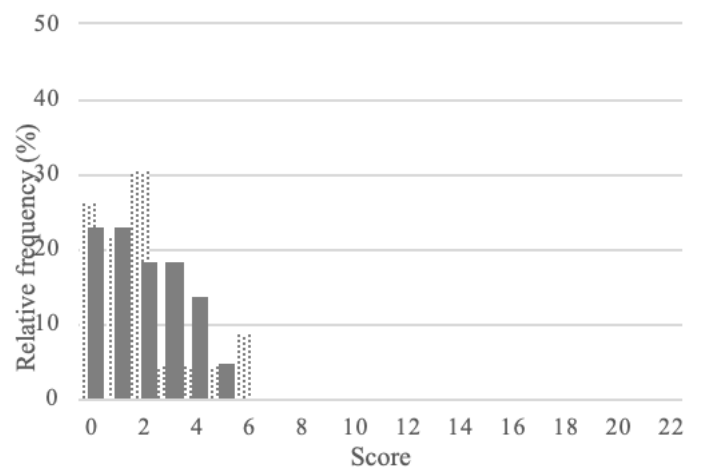


図 109：事業場 D における繁忙ごとの「ストレス要因」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

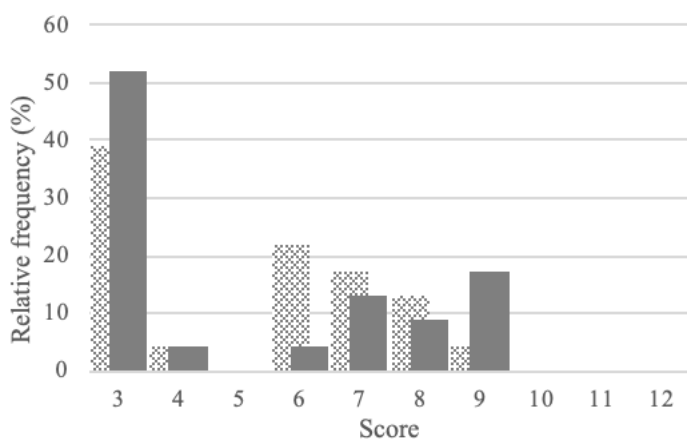


図 107：事業場 D における繁忙ごとの「職場外支援」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

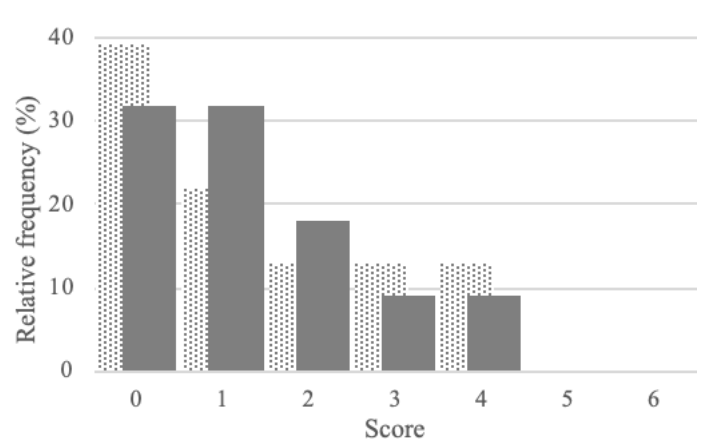


図 110：事業場 D における繁忙ごとの「性格」の相対度数分布（点描：非繁忙期）

表 8：対象者全体における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁忙による相違

	Not busy	Busy	X <sup>2</sup>	p
	%	%		
職場のいじめ	6.8	2.0	1.56	.211
社内不祥事に関する内部調査	6.8	2.0	1.62	.203
顧客や住民とのトラブル	19.4	5.9	4.92	.027 *
時差や気候差による睡眠不足	17.5	6.0	3.74	.053 †
人員削減による個人負担の増加	36.9	20.4	4.18	.041 *
寒冷・暑熱・騒音・振動に曝露する長時間労働	9.7	6.0	0.60	.440
製品の不備や失敗等による仕事量の増加	28.2	27.5	0.01	.927
長い通勤時間	17.5	20.0	0.14	.705
代替・中断できない職種における受療機会の喪失	13.6	6.4	1.67	.196
不況	9.7	3.9	1.59	.207
コスト削減	13.6	7.8	1.09	.296
困難な目標	27.2	19.6	1.05	.305
手拔きが許されない職業	47.6	58.8	1.73	.189
交代できる者がいない業務	40.8	52.9	2.04	.153
業務の分担が不明確な業務	40.8	43.1	0.08	.780
不本意な人事配置	21.4	15.7	0.70	.403
一方的に配慮を行う人間関係	27.2	25.5	0.05	.823
会社への献身的な従属心の要求	10.7	0.0	5.75	.016 *
過剰な品質の追求	12.6	10.0	0.22	.637
労働組合による監視機構の不徹底	2.9	2.0	0.11	.740
時間外労働の常態化	28.2	21.6	0.77	.380
労働時間の二分極化（長時間労働と短時間労働者）	21.6	19.6	0.08	.779
労働者自身の仕事を抱え込む性格	38.8	39.2	0.00	.964
他人の評価を過剰に意識して業績を追い求める傾向	10.7	13.7	0.31	.580
几帳面で仕事熱心な性格	38.8	43.1	0.26	.608
仕事を断ることや他人の期待を裏切る罪悪感	66.0	70.0	0.24	.622
疎外されるかもしれないという恐怖心	23.3	25.5	0.09	.765
誰かがすべき仕事を引き受けてしまう責任感	45.6	47.1	0.03	.867

注 1) †  $p < .10$ , \*  $p < .05$

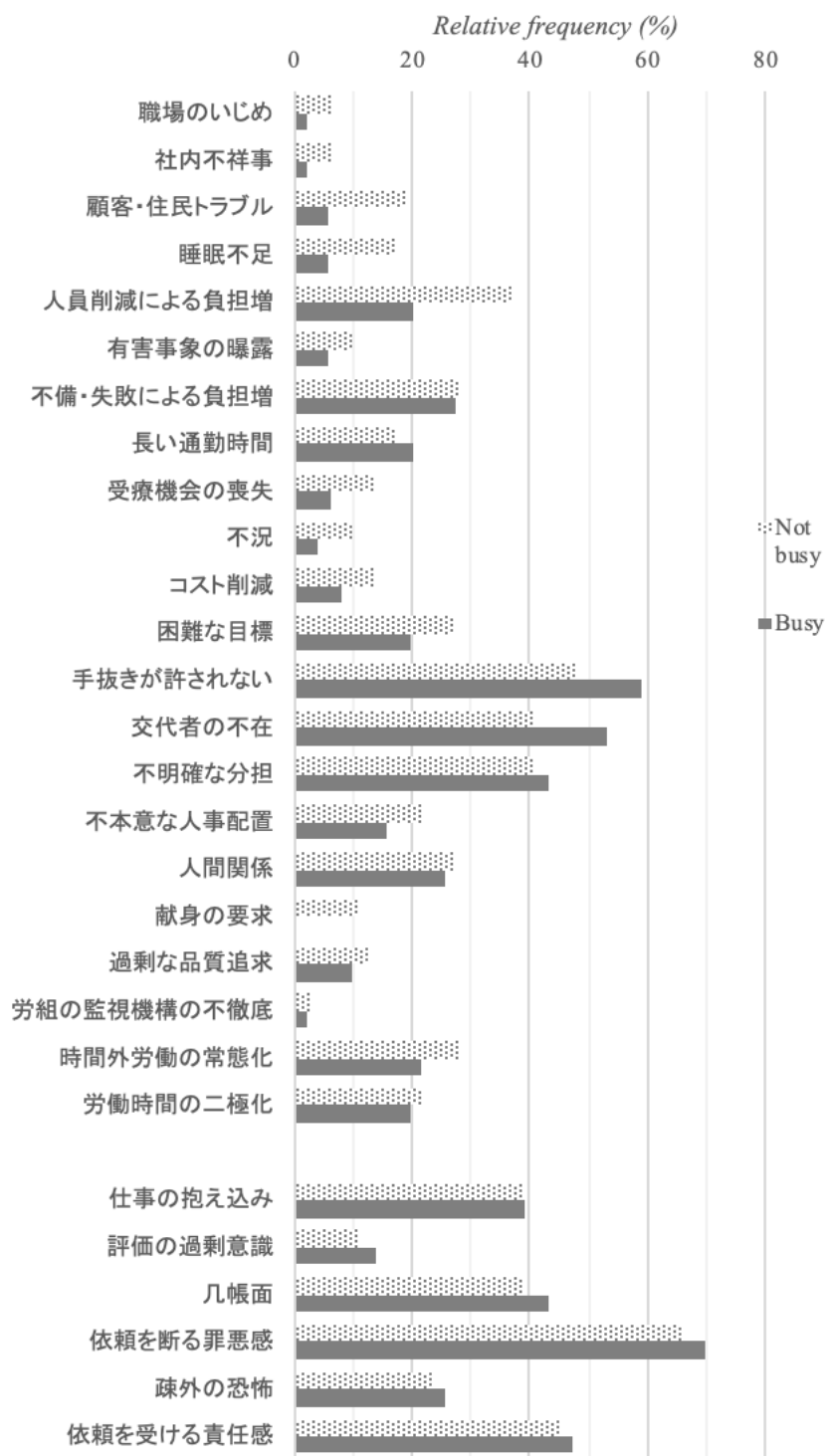


図 111：対象者全体における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相違

表 9：事業場 A における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相違

	Not	Busy	χ <sup>2</sup>	p
	busy	%		
	%	%		
職場のいじめ	19.2	0.0	-	-
社内不祥事に関する内部調査	3.8	0.0	-	-
顧客や住民とのトラブル	30.8	0.0	-	-
時差や気候差による睡眠不足	34.6	0.0	-	-
人員削減による個人負担の増加	65.4	0.0	-	-
寒冷・暑熱・騒音・振動に曝露する長時間労働	19.2	0.0	-	-
製品の不備や失敗等による仕事量の増加	15.4	0.0	-	-
長い通勤時間	23.1	0.0	-	-
代替・中断できない職種における受療機会の喪失	19.2	0.0	-	-
不況	26.9	0.0	-	-
コスト削減	3.8	0.0	-	-
困難な目標	23.1	0.0	-	-
手抜きが許されない職業	50.0	0.0	-	-
交代できる者がいない業務	30.8	0.0	-	-
業務の分担が不明確な業務	46.2	0.0	-	-
不本意な人事配置	15.4	0.0	-	-
一方的に配慮を行う人間関係	53.8	0.0	-	-
会社への献身的な従属心の要求	26.9	0.0	-	-
過剰な品質の追求	11.5	0.0	-	-
労働組合による監視機構の不徹底	7.7	0.0	-	-
時間外労働の常態化	42.3	0.0	-	-
労働時間の二分極化（長時間労働と短時間労働者）	19.2	0.0	-	-
労働者自身の仕事を抱え込む性格	38.5	0.0	-	-
他人の評価を過剰に意識して業績を追い求める傾向	11.5	0.0	-	-
几帳面で仕事熱心な性格	38.5	0.0	-	-
仕事を断ることや他人の期待を裏切る罪悪感	69.2	0.0	-	-
疎外されるかもしれないという恐怖心	34.6	0.0	-	-
誰かがすべき仕事を引き受けてしまう責任感	69.2	0.0	-	-

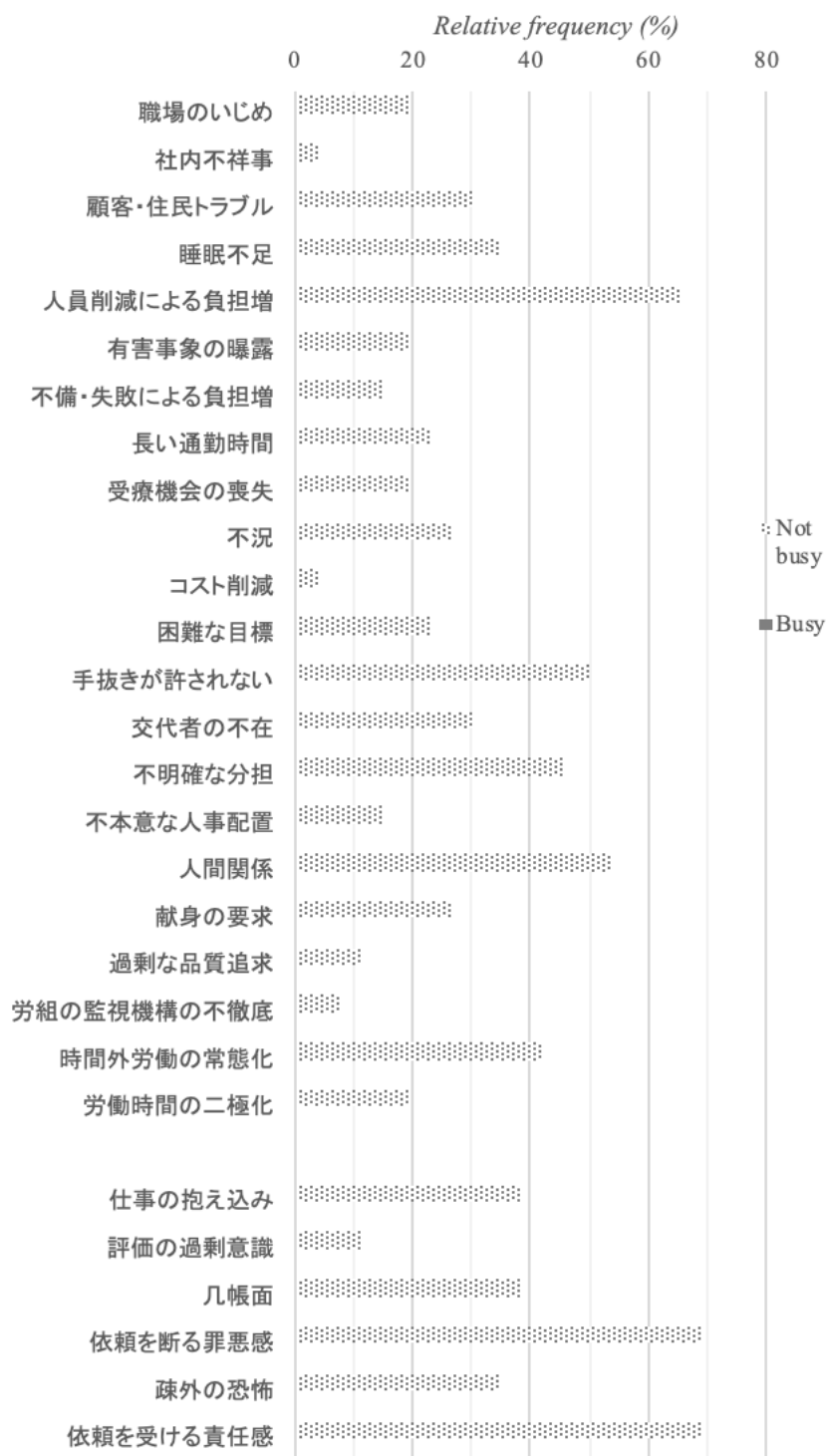


図 112：事業場 A における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相違



表 10：事業場 B における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相違

	Not	Busy	X <sup>2</sup>	p
	busy			
	%	%		
職場のいじめ	0.0	0.0	-	-
社内不祥事に関する内部調査	8.7	0.0	2.09	.148
顧客や住民とのトラブル	8.7	0.0	2.09	.148
時差や気候差による睡眠不足	26.1	8.7	2.42	.120
人員削減による個人負担の増加	4.3	4.3	0.00	1.000
寒冷・暑熱・騒音・振動に曝露する長時間労働	4.3	0.0	1.02	.312
製品の不備や失敗等による仕事量の増加	4.3	0.0	1.02	.312
長い通勤時間	17.4	21.7	0.14	.710
代替・中断できない職種における受療機会の喪失	4.3	0.0	0.98	.323
不況	0.0	0.0	-	-
コスト削減	0.0	0.0	-	-
困難な目標	0.0	0.0	-	-
手拔きが許されない職業	34.8	47.8	0.81	.369
交代できる者がいない業務	26.1	34.8	0.41	.522
業務の分担が不明確な業務	17.4	21.7	0.14	.710
不本意な人事配置	13.0	17.4	0.17	.681
一方的に配慮を行う人間関係	13.0	21.7	0.61	.437
会社への献身的な従属心の要求	0.0	0.0	-	-
過剰な品質の追求	0.0	0.0	-	-
労働組合による監視機構の不徹底	0.0	0.0	-	-
時間外労働の常態化	4.3	4.3	0.00	1.000
労働時間の二分極化（長時間労働と短時間労働者）	0.0	0.0	-	-
労働者自身の仕事を抱え込む性格	21.7	17.4	0.14	.710
他人の評価を過剰に意識して業績を追い求める傾向	4.3	0.0	1.02	.312
几帳面で仕事熱心な性格	34.8	30.4	0.10	.753
仕事を断ることや他人の期待を裏切る罪悪感	47.8	54.5	0.20	.652
疎外されるかもしれないという恐怖心	8.7	8.7	0.00	1.000
誰かがすべき仕事を引き受けてしまう責任感	21.7	21.7	0.00	1.000

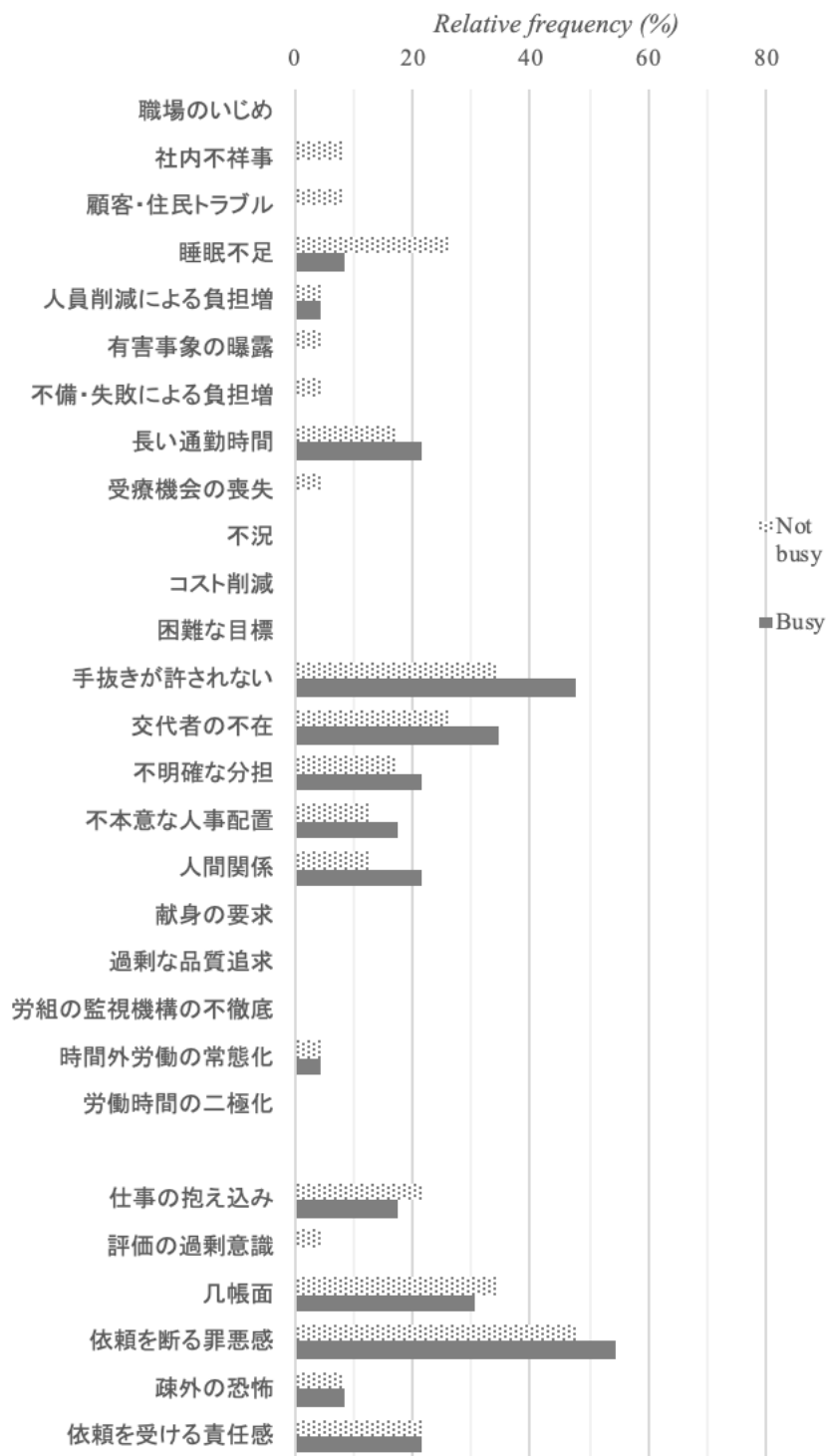


図 113：事業場 B における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相違

表 11：事業場 C における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相違

	Not busy	Busy	X <sup>2</sup>	p
	%	%		
職場のいじめ	0.0	0.0	-	-
社内不祥事に関する内部調査	14.3	12.5	0.01	.919
顧客や住民とのトラブル	14.3	12.5	0.01	.919
時差や気候差による睡眠不足	0.0	0.0	-	-
人員削減による個人負担の増加	42.9	42.9	0.00	1.000
寒冷・暑熱・騒音・振動に曝露する長時間労働	14.3	25.0	0.27	.605
製品の不備や失敗等による仕事量の増加	0.0	12.5	0.94	.333
長い通勤時間	0.0	0.0	-	-
代替・中断できない職種における受療機会の喪失	0.0	0.0	-	-
不況	14.3	12.5	0.01	.919
コスト削減	28.6	25.0	0.02	.876
困難な目標	42.9	37.5	0.04	.833
手拔きが許されない職業	42.9	62.5	0.58	.447
交代できる者がいない業務	42.9	62.5	0.58	.447
業務の分担が不明確な業務	28.6	50.0	0.71	.398
不本意な人事配置	42.9	25.0	0.54	.464
一方的に配慮を行う人間関係	42.9	25.0	0.54	.464
会社への献身的な従属心の要求	0.0	0.0	-	-
過剰な品質の追求	0.0	0.0	-	-
労働組合による監視機構の不徹底	0.0	0.0	-	-
時間外労働の常態化	28.6	37.5	0.13	.714
労働時間の二分極化（長時間労働と短時間労働者）	42.9	37.5	0.04	.833
労働者自身の仕事を抱え込む性格	28.6	50.0	0.71	.398
他人の評価を過剰に意識して業績を追い求める傾向	14.3	37.5	1.03	.310
几帳面で仕事熱心な性格	14.3	37.5	1.03	.310
仕事を断ることや他人の期待を裏切る罪悪感	85.7	87.5	0.01	.919
疎外されるかもしれないという恐怖心	14.3	25.0	0.27	.605
誰かがすべき仕事を引き受けてしまう責任感	71.4	50.0	0.71	.398

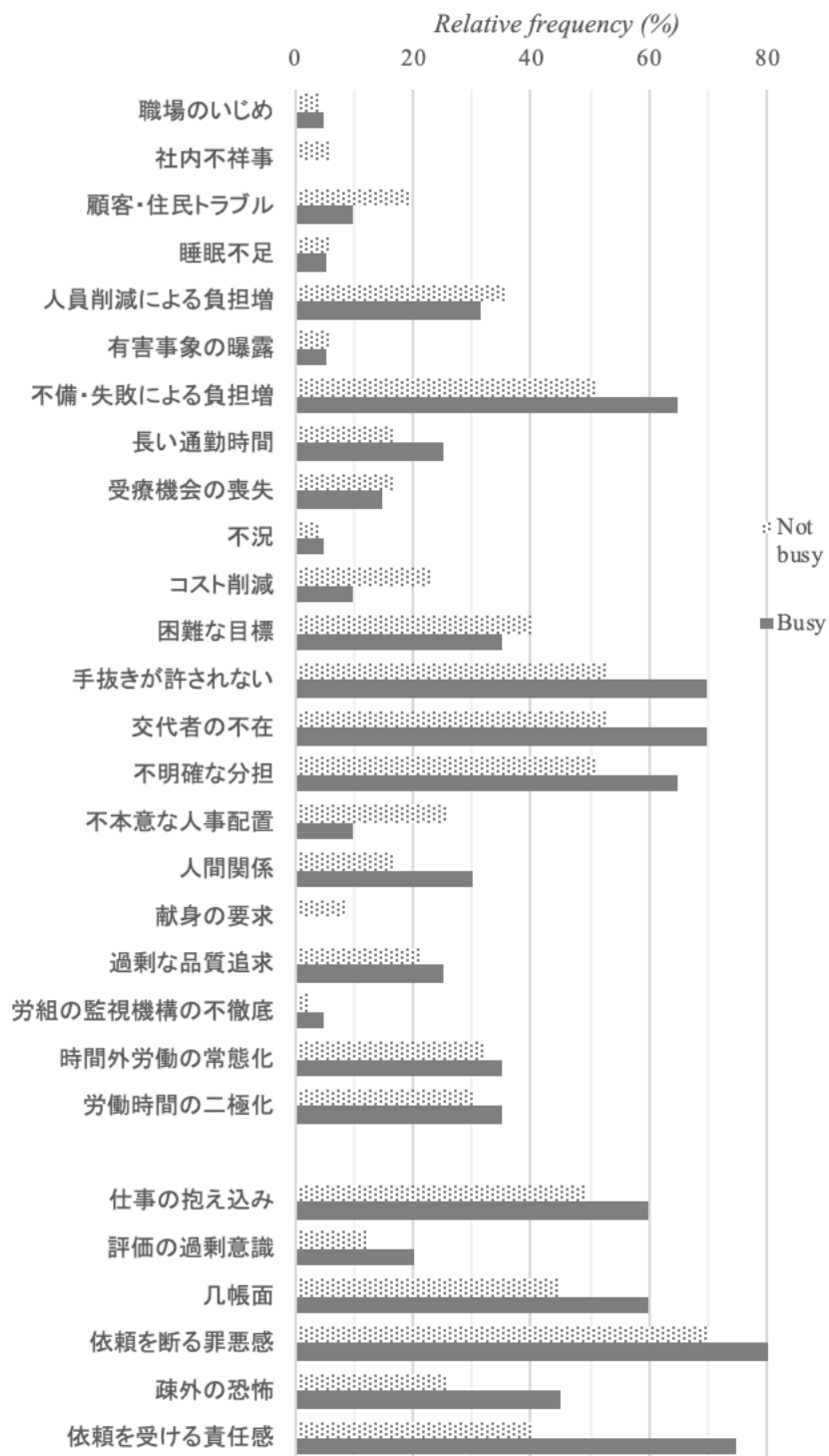


図 114：事業場 C における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相違

表 12：事業場 D における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相違

	Not busy	Busy	χ <sup>2</sup>	p
	%	%		
職場のいじめ	4.3	5.0	0.02	.893
社内不祥事に関する内部調査	6.4	0.0	1.34	.248
顧客や住民とのトラブル	19.1	10.0	0.86	.355
時差や気候差による睡眠不足	6.4	5.3	0.03	.863
人員削減による個人負担の増加	36.2	31.6	0.13	.723
寒冷・暑熱・騒音・振動に曝露する長時間労働	6.4	5.3	0.03	.863
製品の不備や失敗等による仕事量の増加	51.1	65.0	1.10	.294
長い通勤時間	17.0	25.0	0.57	.450
代替・中断できない職種における受療機会の喪失	17.0	15.0	0.04	.838
不況	4.3	5.0	0.02	.893
コスト削減	23.4	10.0	1.61	.204
困難な目標	40.4	35.0	0.17	.677
手抜きが許されない職業	53.2	70.0	1.63	.202
交代できる者がいない業務	53.2	70.0	1.63	.202
業務の分担が不明確な業務	51.1	65.0	1.10	.294
不本意な人事配置	25.5	10.0	2.05	.152
一方的に配慮を行う人間関係	17.0	30.0	1.43	.232
会社への献身的な従属心の要求	8.5	0.0	1.81	.178
過剰な品質の追求	21.3	25.0	0.11	.738
労働組合による監視機構の不徹底	2.1	5.0	0.40	.527
時間外労働の常態化	31.9	35.0	0.06	.806
労働時間の二分極化（長時間労働と短時間労働者）	30.4	35.0	0.13	.714
労働者自身の仕事を抱え込む性格	48.9	60.0	0.69	.407
他人の評価を過剰に意識して業績を追い求める傾向	12.8	20.0	0.58	.447
几帳面で仕事熱心な性格	44.7	60.0	1.32	.251
仕事を断ることや他人の期待を裏切る罪悪感	70.2	80.0	0.68	.408
疎外されるかもしれないという恐怖心	25.5	45.0	2.47	.116
誰かがすべき仕事を引き受けてしまう責任感	40.4	75.0	6.71	.010 **

注 1)\*\*  $p < .01$

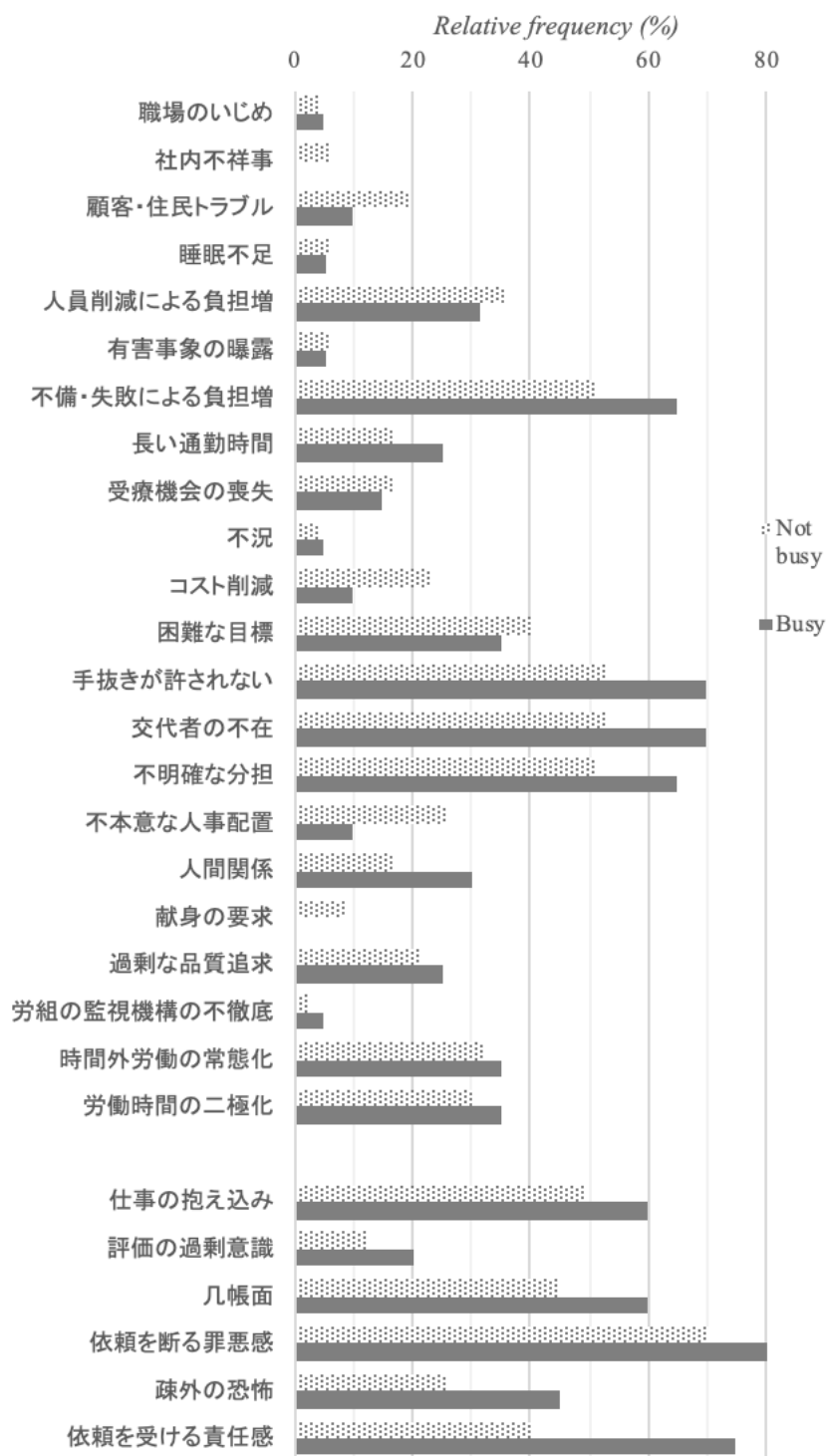


図 115：事業場 D における職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数の繁閑による相違

表 13：全体及び各事業場の従事期間ごとの繁忙期と非繁忙期の健康リスクと高ストレス者の割合

	<i>Not busy</i>					<i>Busy</i>				
	<i>N</i>	<i>(%)</i>	<i>Health Risk</i>			<i>N</i>	<i>(%)</i>	<i>Health Risk</i>		
			<i>Demand–Control</i>	<i>Social Support</i>	<i>Total Risk</i>			<i>Demand–Control</i>	<i>Social Support</i>	<i>Total Risk</i>
Total	103	(6.1)	101	88	88	64	(10.0)	102	88	89
<i>Experience</i>										
≤ 5yrs	42	(5.0)	104	88	91	32	(13.3)	105	86	90
> 5yrs	61	(6.8)	98	88	86	32	(6.7)	98	90	88
<i>Organization</i>										
A	26	(7.7)	111	95	105	13	(7.7)	108	101	109
<i>Experience</i>										
≤ 5yrs	13	(15.4)	115	98	112	7	(14.3)	113	95	107
> 5yrs	13	(0.0)	106	91	96	6	(0.0)	103	108	111
B	23	(0.0)	93	82	76	23	(9.5)	96	86	82
<i>Experience</i>										
≤ 5yrs	14	(0.0)	98	85	83	14	(15.4)	101	86	86
> 5yrs	9	(0.0)	84	77	64	9	(0.0)	88	85	74
C	7	(0.0)	92	70	64	8	(0.0)	108	69	74
<i>Experience</i>										
≤ 5yrs	5	(0.0)	94	73	68	6	(0.0)	104	68	70
> 5yrs	2	(0.0)	88	63	55	2	(0.0)	117	73	85
D	47	(8.7)	100	90	90	20	(16.7)	102	91	92
<i>Experience</i>										
≤ 5yrs	10	(0.0)	101	86	86	5	(25.0)	108	96	103
> 5yrs	37	(11.1)	100	91	91	15	(14.3)	100	90	90

注 1) 割合 (%) は、各事業場及び従事期間に該当する者に占める高ストレス者（「労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル」（ストレスチェック制度に関するマニュアル作成委員会, 2016）「評価基準の例（その 1）」）に該当する者の割合。

注 2) ”*Not busy*”: 非繁忙期, ”*Busy*”: 繁忙期, ”*Health Risk*”: 健康リスク, ”*Demand–Control*”: 「量–コントロール」リスク, ”*Social Support*”: 「支援」リスク, ”*Total Risk*”: 総合健康リスク

注 3) 健康リスクは、100 を全国平均として、職業性ストレスによるメンタルヘルス不調の発生しやすさを推定した比率

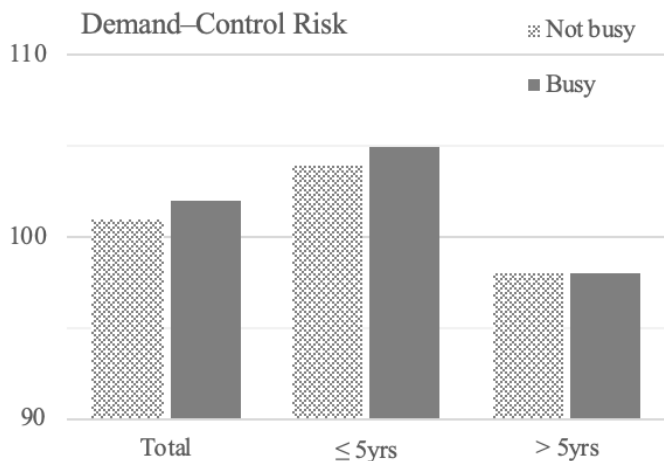


図 116：対象者全体における従事期間ごとの「量-コントロール」リスクの繁閑による相違

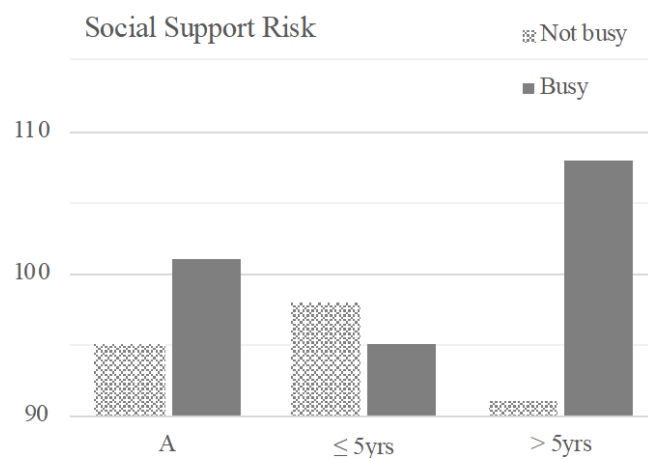


図 119：事業場 A における従事期間ごとの「支援」リスクの繁閑による相違

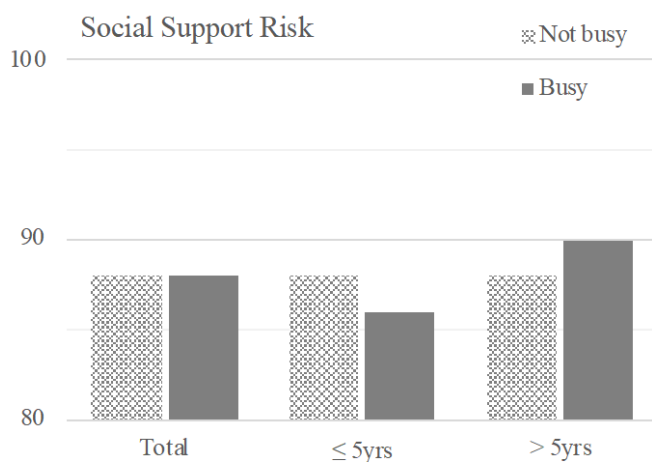


図 117：対象者全体における従事期間ごとの「支援」リスクの繁閑による相違

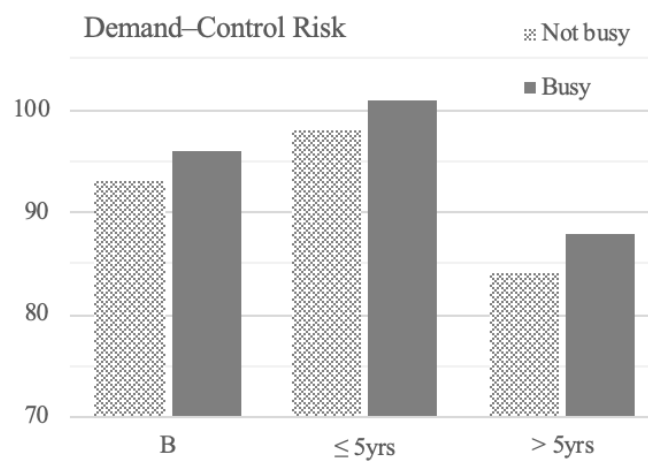


図 120：事業場 B における従事期間ごとの「量-コントロール」リスクの繁閑による相違

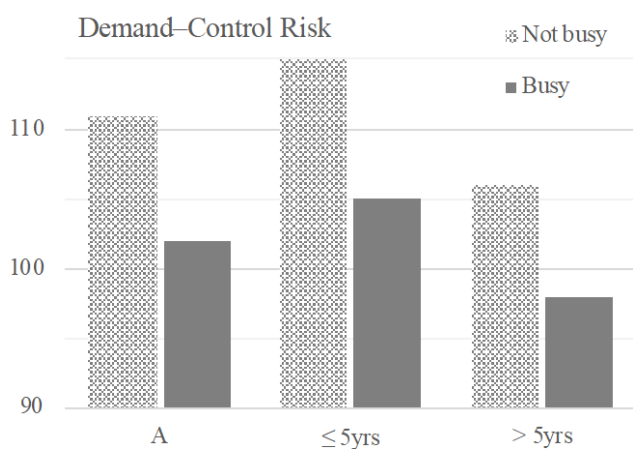


図 118：事業場 A における従事期間ごとの「量-コントロール」リスクの繁閑による相違

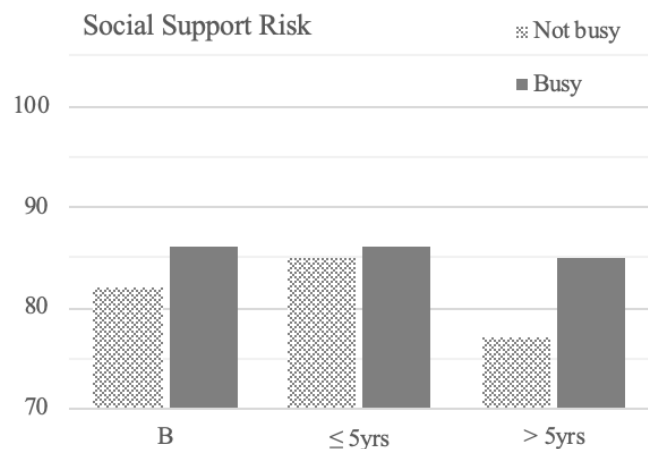


図 121：事業場 B における従事期間ごとの「支援」リスクの繁閑による相違



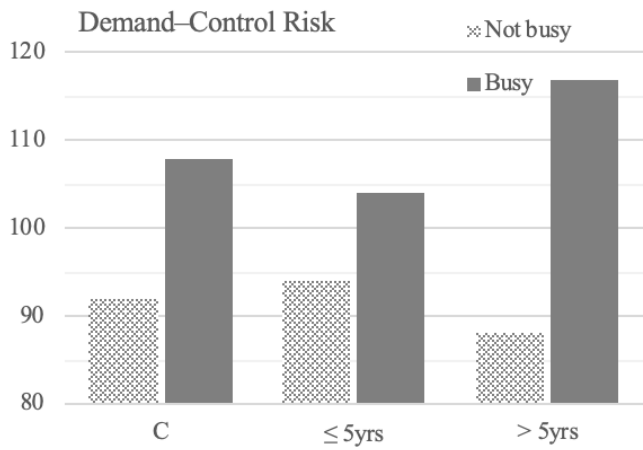


図 122：事業場 C における従事期間ごとの「量-コントロール」リスクの繁閑による相違

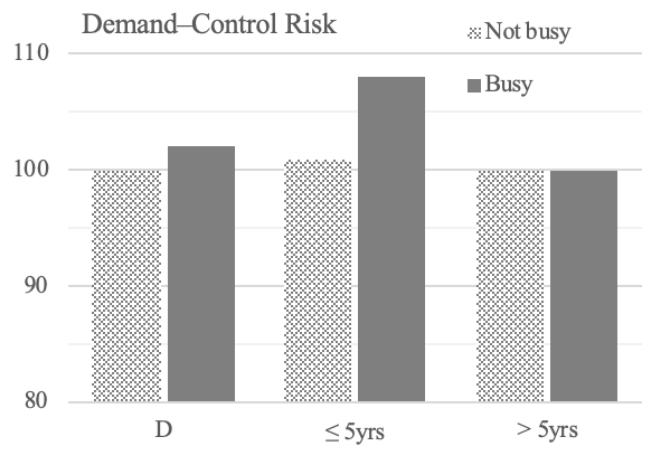


図 124：事業場 D における従事期間ごとの「量-コントロール」リスクの繁閑による相違

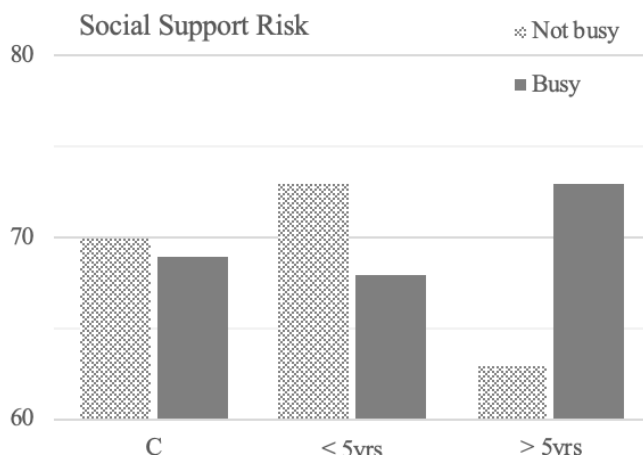


図 123：事業場 C における従事期間ごとの「支援」リスクの繁閑による相違

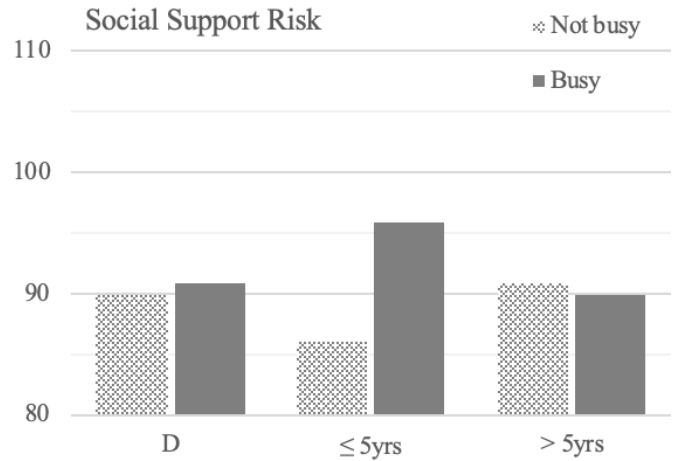


図 125：事業場 D における従事期間ごとの「支援」リスクの繁閑による相違

表 14：事業場 A および B の各調査時点における健康リスク及び高ストレス者割合

Measurement	Organization Experience	A			B		
		Total	≤ 5yrs	> 5yrs	Total	≤ 5yrs	> 5yrs
1st	N	13	6	7	12	7	5
	(%)	(7.7)	(16.7)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
	<i>Health Risk</i>						
	<i>Demand- Control</i>	112	115	110	93	97	86
	<i>Social Support</i>	91	99	84	79	79	78
	<i>Total Risk</i>	101	113	92	73	76	67
2nd	N	13	7	6	12	7	5
	(%)	(7.7)	(14.3)	(0.0)	(10.0)	(16.7)	(0.0)
	<i>Health Risk</i>						
	<i>Demand- Control</i>	109	116	102	96	100	88
	<i>Social Support</i>	99	98	101	84	85	83
	<i>Total Risk</i>	107	113	103	80	85	73
3rd	N	13	7	6	11	7	4
	(%)	(7.7)	(14.3)	(0.0)	(9.1)	(14.3)	(0.0)
	<i>Health Risk</i>						
	<i>Demand- Control</i>	108	113	103	97	102	87
	<i>Social Support</i>	101	95	108	87	87	88
	<i>Total Risk</i>	109	107	111	84	88	76
4th	N				11	7	4
	(%)				(0.0)	(0.0)	(0.0)
	<i>Health Risk</i>						
	<i>Demand- Control</i>				92	98	81
	<i>Social Support</i>				86	92	76
	<i>Total Risk</i>				79	90	61

注 1) 割合 (%) は、各事業場及び従事期間に該当する者に占める高ストレス者（「労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル」（ストレスチェック制度に関するマニュアル作成委員会, 2016）「評価基準の例（その 1）」）に該当する者の割合。

注 2) ”*Health Risk*”: 健康リスク, ”*Demand-Control*”: 「量-コントロール」リスク, ”*Social Support*”: 「支援」リスク, ”*Total Risk*”: 総合健康リスク

注 3) 健康リスクは、100 を全国平均として、職業性ストレスによるメンタルヘルス不調の発生しやすさを推定した比率

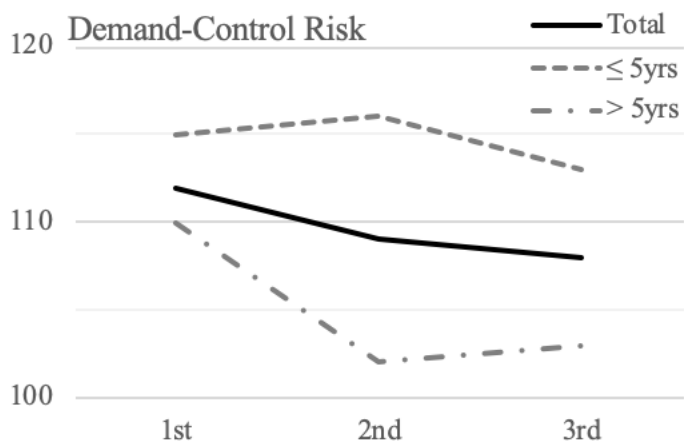


図 126：事業場 A における従事期間ごとの「量-コントロール」リスクの変化

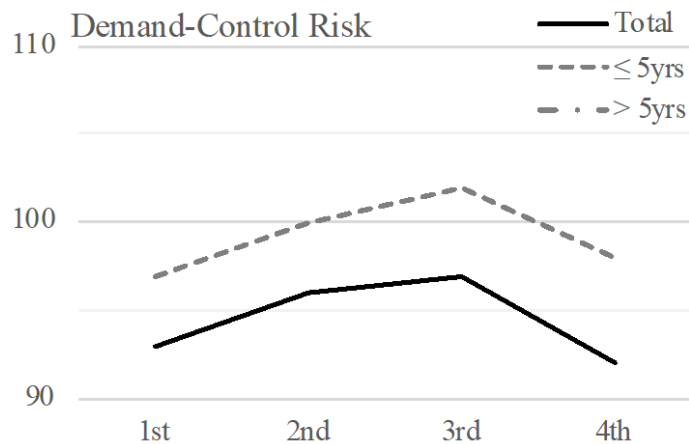


図 128：事業場 B における従事期間ごとの「量-コントロール」リスクの変化

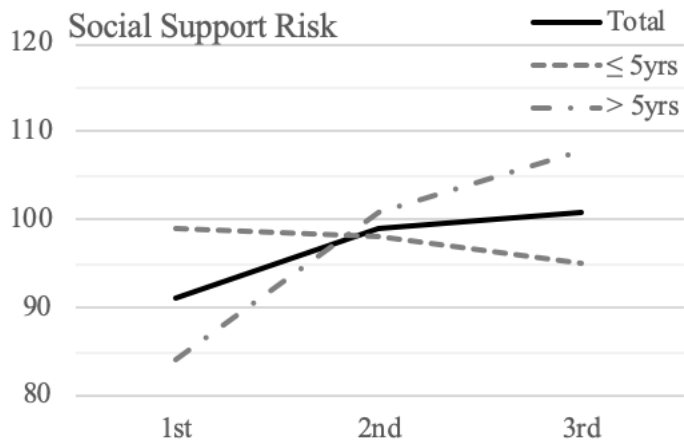


図 127：事業場 A における従事期間ごとの「支援」リスクの変化

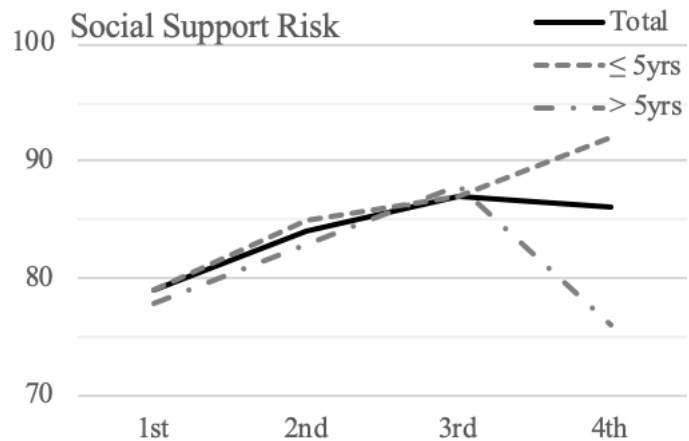


図 129：事業場 B における従事期間ごとの「支援」リスクの変化

表 15：対象者全体における従事期間と繁閑の交互作用

	<u>≤ 5yrs: Not busy</u>				<u>≤ 5yrs: Busy</u>				<u>&gt; 5yrs: Not busy</u>				<u>&gt; 5yrs: Busy</u>				<i>Interaction</i>	
	%	<i>M</i>	( <i>SD</i> )	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	( <i>SD</i> )	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	( <i>SD</i> )	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	( <i>SD</i> )	<i>Z</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
量的負担	4.8	8.5	(2.1)	52.8	3.1	8.7	(1.5)	53.9	4.9	8.4	(1.5)	50.9	9.4	8.9	(1.2)	52.9	0.44	.509
質的負担	9.5	8.1	(1.8)	51.0	9.4	8.2	(1.7)	51.9	1.6	8.2	(1.4)	50.2	0.0	8.2	(1.1)	49.6	0.68	.413
身体的負担	4.8	1.9	(0.9)	48.9	3.1	1.8	(0.7)	48.1	3.3	1.9	(0.8)	49.0	0.0	1.8	(0.7)	47.8	0.01	.906
コントロー	9.5	7.9	(1.8)	50.6	6.3	8.0	(1.6)	50.7	9.8	7.1	(2.0)	48.4	3.1	6.8	(1.6)	46.6	0.00	.975
技能活用	2.4	2.1	(0.6)	49.0	3.1	2.3	(0.6)	51.1	3.3	2.3	(0.6)	52.9	0.0	2.3	(0.5)	52.5	0.80	.376
対人関係	2.4	6.5	(1.4)	52.1	0.0	5.9	(1.3)	48.9	10.2	6.9	(1.9)	53.6	9.4	7.0	(1.8)	54.1	2.82	.099 †
職場環境	7.3	2.0	(0.9)	46.3	0.0	2.0	(0.7)	46.2	3.3	2.0	(0.8)	46.9	6.3	2.0	(0.9)	46.9	0.82	.369
職務適性	16.7	2.2	(0.9)	50.2	6.3	2.3	(0.7)	51.4	8.2	2.3	(0.7)	50.8	6.3	2.2	(0.5)	49.5	6.04	.018 *
働きがい	16.7	2.1	(0.7)	46.8	9.7	2.2	(0.6)	47.5	4.9	2.4	(0.6)	51.2	6.3	2.3	(0.6)	50.0	2.30	.134
活気	0.0	8.8	(2.0)	59.3	3.1	9.2	(2.3)	61.2	13.1	8.8	(2.2)	59.6	16.1	8.9	(2.2)	59.9	1.38	.244
いらいら	2.4	6.7	(2.2)	51.1	3.1	6.6	(2.3)	50.5	0.0	6.7	(2.1)	51.4	3.1	6.6	(2.4)	51.2	0.07	.795
疲労	7.1	7.2	(2.2)	53.7	3.1	7.4	(2.1)	54.5	4.9	6.8	(2.2)	51.9	9.4	6.7	(2.7)	51.5	0.01	.937
不安	7.3	6.5	(2.4)	54.0	0.0	6.5	(2.3)	54.2	3.3	5.7	(1.8)	49.7	9.7	5.5	(2.2)	48.4	0.26	.612
抑うつ	2.4	10.4	(3.0)	50.8	6.3	10.3	(3.5)	50.6	4.9	10.8	(3.4)	52.3	6.3	9.8	(3.9)	49.3	0.58	.449
身体愁訴	7.1	21.5	(5.5)	55.3	9.4	22.4	(5.2)	57.0	4.9	19.5	(5.3)	52.5	6.3	19.7	(5.1)	52.9	0.00	.968
上司支援	0.0	7.2	(1.9)	46.4	0.0	7.0	(1.8)	45.5	1.6	6.8	(2.2)	45.8	3.1	6.7	(2.0)	45.3	0.16	.687
同僚支援	2.4	6.5	(1.8)	48.0	3.1	6.5	(1.8)	47.9	6.6	6.6	(2.0)	48.6	3.1	7.0	(1.8)	50.6	0.64	.425
職場外支援	9.5	5.3	(2.1)	53.1	6.3	4.9	(2.0)	51.2	13.1	5.3	(2.0)	52.5	18.8	5.5	(2.2)	53.6	4.30	.041 *
満足感	0.0	4.0	(1.1)	49.3	0.0	4.0	(1.0)	48.7	3.3	4.3	(1.1)	51.1	0.0	4.0	(1.0)	48.7	0.58	.450
ストレス要		4.3	(4.1)			3.1	(2.5)			4.8	(4.1)			3.9	(3.1)		0.40	.533
性格		2.3	(1.6)			2.2	(1.3)			2.2	(1.8)			2.6	(2.1)		0.46	.500

注 1) †  $p < .10$ , \*  $p < .05$

表 16 : 事業場 A における従事期間と繁閑の交互作用

	<i>≤ 5yrs: Not busy</i>				<i>≤ 5yrs: Busy</i>				<i>&gt; 5yrs: Not busy</i>				<i>&gt; 5yrs: Busy</i>				<i>Interaction</i>	
	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
量的負担	7.7	9.2	(1.8)	57.4	0.0	8.7	(1.1)	55.1	0.0	8.2	(0.9)	52.5	0.0	8.2	(0.8)	52.6	0.53	.483
質的負担	30.8	8.9	(1.8)	56.6	28.6	9.1	(2.0)	57.7	0.0	8.5	(0.9)	54.7	0.0	8.2	(1.2)	52.8	1.38	.269
身体的負担	7.7	2.2	(0.9)	51.5	14.3	2.3	(1.1)	52.9	7.7	2.5	(0.7)	55.4	0.0	2.7	(0.5)	56.7	0.13	.724
コントロール	23.1	9.3	(1.4)	56.0	28.6	9.3	(1.7)	55.9	15.4	8.8	(1.6)	53.3	0.0	8.2	(1.5)	50.3	0.51	.482
技能活用	0.0	1.8	(0.4)	45.6	0.0	2.0	(0.0)	47.5	0.0	2.1	(0.3)	48.5	0.0	2.2	(0.4)	49.6	0.21	.652
対人関係	0.0	6.4	(1.3)	51.5	0.0	6.0	(1.6)	49.5	38.5	8.8	(1.8)	64.0	33.3	9.2	(1.6)	66.1	0.60	.446
職場環境	15.4	2.3	(1.0)	49.1	0.0	2.1	(1.1)	47.4	15.4	2.8	(0.7)	54.5	33.3	3.2	(0.8)	57.7	1.16	.302
職務適性	23.1	2.2	(0.9)	49.4	0.0	2.0	(0.0)	47.5	7.7	2.2	(0.6)	49.4	0.0	2.2	(0.4)	49.6	0.01	.923
働きがい	30.8	1.9	(0.8)	44.0	14.3	2.0	(0.6)	45.0	0.0	2.3	(0.5)	48.8	0.0	2.3	(0.5)	49.2	0.29	.593
活気	0.0	9.2	(2.1)	61.1	0.0	9.7	(2.6)	63.5	0.0	8.5	(1.5)	58.4	0.0	9.3	(1.4)	61.9	0.02	.893
いらいら	7.7	5.8	(2.7)	47.0	0.0	5.4	(2.4)	45.1	0.0	7.5	(2.7)	54.4	16.7	8.2	(3.0)	57.6	0.60	.446
疲労	15.4	8.3	(2.1)	58.3	14.3	7.9	(2.9)	56.3	7.7	7.1	(2.2)	52.9	0.0	6.8	(2.7)	51.9	0.07	.797
不安	15.4	7.0	(3.1)	57.1	0.0	6.4	(2.8)	54.4	0.0	5.8	(1.5)	51.3	16.7	6.0	(2.8)	52.4	0.97	.343
抑うつ	7.7	10.6	(3.7)	51.5	0.0	9.4	(3.3)	48.0	0.0	11.2	(2.2)	53.3	0.0	11.3	(2.2)	53.6	1.19	.287
身体愁訴	15.4	22.8	(6.2)	57.0	14.3	22.1	(6.4)	55.8	0.0	19.6	(4.3)	50.8	0.0	19.2	(4.4)	49.9	0.00	.957
上司支援	0.0	7.5	(1.6)	47.3	0.0	7.6	(1.3)	47.5	0.0	7.5	(2.5)	47.0	0.0	8.2	(1.7)	50.3	0.36	.558
同僚支援	0.0	7.5	(1.0)	53.2	0.0	7.1	(1.7)	51.2	7.7	6.8	(2.2)	49.7	16.7	7.8	(1.7)	54.7	1.98	.172
職場外支援	7.7	5.0	(2.0)	52.4	0.0	4.1	(1.7)	47.3	15.4	4.6	(1.8)	50.1	16.7	5.3	(2.0)	54.3	2.46	.131
満足感	0.0	3.8	(1.3)	47.9	0.0	3.7	(1.1)	46.8	0.0	4.5	(0.9)	53.0	0.0	4.5	(0.5)	53.3	0.03	.859
ストレス要因		6.3	(4.7)			0.0	(0.0)			5.5	(2.3)			0.0	(0.0)			
性格		2.8	(1.6)			0.0	(0.0)			2.5	(1.8)			0.0	(0.0)			

表 17：事業場 B における従事期間と繁閑の交互作用

	<u>≤ 5yrs: Not busy</u>				<u>≤ 5yrs: Busy</u>				<u>&gt; 5yrs: Not busy</u>				<u>&gt; 5yrs: Busy</u>				<i>Interaction</i>	
	%	<i>M</i>	( <i>SD</i> )	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	( <i>SD</i> )	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	( <i>SD</i> )	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	( <i>SD</i> )	<i>Z</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
量的負担	0.0	7.5	(1.8)	49.5	0.0	8.0	(1.7)	51.8	0.0	7.8	(1.4)	49.2	0.0	8.3	(0.7)	51.0	0.03	.871
質的負担	0.0	6.9	(1.6)	46.3	0.0	7.4	(0.9)	48.8	0.0	7.9	(1.5)	49.6	0.0	8.0	(1.2)	49.6	0.71	.418
身体的負担	0.0	1.6	(0.5)	45.7	0.0	1.7	(0.5)	47.1	0.0	1.9	(0.6)	48.6	0.0	1.9	(0.6)	48.8	0.15	.709
コントロール	0.0	7.9	(1.1)	48.8	0.0	8.0	(1.4)	49.5	0.0	5.3	(1.1)	37.9	0.0	5.7	(1.0)	40.2	0.35	.569
技能活用	0.0	2.3	(0.5)	51.1	7.1	2.4	(0.6)	52.9	0.0	2.0	(0.0)	48.3	0.0	2.2	(0.4)	51.4	0.07	.790
対人関係	0.0	6.4	(1.3)	51.7	0.0	6.2	(1.0)	50.6	0.0	5.9	(1.5)	48.6	11.1	6.1	(2.0)	49.6	0.06	.811
職場環境	0.0	1.8	(0.6)	43.7	0.0	2.0	(0.4)	46.0	0.0	1.6	(0.5)	41.9	0.0	1.6	(0.5)	42.0	1.00	.326
職務適性	0.0	2.4	(0.8)	52.9	0.0	2.4	(0.8)	52.9	22.2	2.0	(0.7)	47.5	22.2	1.8	(0.4)	44.7	1.94	.196
働きがい	0.0	2.3	(0.5)	48.6	0.0	2.3	(0.6)	48.8	22.2	1.8	(0.4)	43.1	22.2	1.8	(0.4)	43.3	0.08	.775
活気	0.0	8.9	(1.9)	60.1	0.0	9.6	(2.1)	62.9	11.1	7.9	(2.1)	55.6	11.1	7.9	(2.4)	55.7	0.75	.393
いらいら	0.0	7.0	(1.7)	52.3	0.0	6.6	(2.1)	50.3	0.0	6.1	(1.9)	48.6	0.0	5.9	(2.1)	47.7	0.15	.704
疲労	0.0	6.7	(2.0)	51.4	0.0	7.0	(2.2)	52.6	0.0	5.4	(1.2)	46.0	0.0	5.2	(1.8)	45.1	0.22	.640
不安	7.7	5.8	(2.4)	51.3	0.0	6.1	(2.3)	52.7	0.0	3.9	(0.6)	41.4	0.0	3.8	(1.2)	40.2	0.05	.827
抑うつ	0.0	10.0	(3.0)	49.7	7.1	10.7	(3.7)	51.8	0.0	7.7	(1.8)	42.9	0.0	7.6	(1.7)	42.6	0.29	.595
身体愁訴	0.0	22.1	(5.3)	55.8	7.1	22.4	(5.6)	56.3	0.0	17.1	(2.3)	47.0	0.0	17.1	(3.4)	47.3	0.05	.820
上司支援	0.0	7.6	(1.4)	47.5	0.0	7.5	(1.6)	47.1	0.0	6.1	(2.0)	41.6	0.0	6.1	(2.1)	41.9	0.01	.921
同僚支援	0.0	6.1	(1.7)	45.9	0.0	6.2	(1.6)	46.6	0.0	6.2	(2.5)	46.8	0.0	7.1	(2.5)	51.5	0.50	.483
職場外支援	7.1	4.8	(1.8)	51.1	7.1	4.6	(2.1)	49.8	22.2	6.1	(2.4)	57.9	44.4	6.1	(3.0)	57.6	1.57	.219
満足感	0.0	4.2	(0.8)	51.0	0.0	4.0	(1.0)	49.2	0.0	3.4	(0.9)	44.4	0.0	3.3	(0.9)	43.4	0.74	.396
ストレス要因		2.2	(2.2)			2.2	(1.8)			1.3	(0.9)			1.4	(1.0)		0.18	.677
性格		1.6	(1.5)			1.7	(1.3)			1.0	(1.3)			0.6	(1.1)		0.08	.783

表 18：事業場 C における従事期間と繁閑の交互作用

	<i>≤ 5yrs: Not busy</i>				<i>≤ 5yrs: Busy</i>				<i>&gt; 5yrs: Not busy</i>				<i>&gt; 5yrs: Busy</i>				<i>Interaction</i>	
	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
量的負担	0.0	8.4	(1.3)	52.7	16.7	9.3	(1.4)	57.0	0.0	8.0	(1.4)	51.8	50.0	10.5	(2.1)	63.2	2.12	.206
質的負担	0.0	9.2	(0.8)	57.0	16.7	9.2	(1.2)	56.9	50.0	8.5	(3.5)	54.5	0.0	9.0	(1.4)	57.0	0.09	.780
身体的負担	0.0	1.2	(0.4)	42.0	0.0	1.5	(0.5)	45.0	0.0	1.0	(0.0)	40.0	0.0	1.0	(0.0)	40.0	0.77	.419
コントロール	0.0	6.4	(2.4)	42.5	0.0	7.3	(1.5)	47.1	0.0	5.5	(0.7)	37.0	0.0	8.5	(0.7)	52.0	3.02	.141
技能活用	0.0	1.8	(0.8)	45.5	0.0	2.2	(1.0)	50.0	0.0	2.5	(0.7)	53.8	0.0	2.0	(0.0)	47.5	1.31	.308
対人関係	0.0	6.4	(1.1)	51.6	0.0	5.7	(1.6)	47.4	0.0	7.0	(0.0)	54.7	0.0	6.5	(0.7)	52.1	0.01	.907
職場環境	20.0	3.0	(0.7)	56.2	0.0	2.5	(0.5)	51.2	0.0	2.5	(0.7)	51.0	0.0	3.0	(0.0)	56.0	3.78	.109
職務適性	20.0	2.4	(1.1)	52.5	16.7	2.3	(1.0)	51.7	0.0	2.5	(0.7)	53.8	0.0	2.0	(0.0)	47.5	0.74	.426
働きがい	20.0	2.0	(0.7)	45.5	16.7	2.2	(0.8)	47.5	0.0	3.0	(0.0)	57.5	0.0	2.5	(0.7)	51.3	2.50	.173
活気	0.0	9.8	(1.3)	63.9	16.7	8.7	(2.8)	59.1	0.0	12.0	(0.0)	73.5	0.0	10.5	(2.1)	67.0	0.03	.873
いらいら	0.0	6.2	(1.9)	48.8	0.0	6.0	(2.4)	47.9	0.0	5.0	(1.4)	43.2	0.0	4.5	(2.1)	40.9	0.00	.956
疲労	0.0	7.2	(2.4)	53.6	0.0	8.0	(1.4)	57.0	50.0	10.0	(2.8)	65.7	50.0	10.0	(2.8)	65.7	0.49	.514
不安	0.0	5.8	(1.3)	51.0	0.0	7.2	(2.2)	57.7	0.0	4.5	(0.7)	45.2	0.0	6.0	(0.0)	52.4	0.03	.867
抑うつ	0.0	9.6	(1.8)	48.6	0.0	8.8	(3.1)	46.3	0.0	10.0	(1.4)	49.7	0.0	7.5	(2.1)	42.4	0.59	.475
身体愁訴	0.0	20.6	(2.3)	53.4	0.0	22.2	(4.3)	56.4	0.0	23.0	(2.8)	57.5	0.0	23.5	(0.7)	58.4	0.06	.817
上司支援	0.0	6.2	(2.3)	41.6	0.0	5.5	(1.4)	38.1	0.0	5.0	(1.4)	35.2	0.0	6.0	(0.0)	40.0	2.56	.144
同僚支援	0.0	5.6	(1.8)	43.4	0.0	5.7	(1.5)	43.8	0.0	5.5	(0.7)	43.0	0.0	6.0	(0.0)	45.5	0.69	.440
職場外支援	20.0	5.8	(2.2)	56.5	0.0	5.7	(1.6)	55.7	0.0	3.0	(0.0)	40.6	0.0	4.5	(2.1)	49.4	3.28	.124
満足感	0.0	3.8	(1.1)	47.4	0.0	3.8	(1.0)	47.7	0.0	4.5	(0.7)	53.3	0.0	4.0	(1.4)	49.2	3.60	.115
ストレス要因		5.2	(5.8)			4.0	(4.2)			2.5	(2.1)			3.5	(3.5)		0.20	.699
性格		2.4	(1.5)			2.7	(1.2)			2.0	(0.0)			3.5	(2.1)		1.02	.356

表 19：事業場 D における従事期間と繁閑の交互作用

	<i>≤ 5yrs: Not busy</i>				<i>≤ 5yrs: Busy</i>				<i>&gt; 5yrs: Not busy</i>				<i>&gt; 5yrs: Busy</i>				<i>Interaction</i>	
	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	%	<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>Z</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
量的負担	10.0	9.0	(2.6)	51.5	0.0	9.6	(1.1)	54.5	8.1	8.7	(1.7)	50.8	13.3	9.3	(1.2)	52.8	0.00	.966
質的負担	0.0	8.1	(1.7)	47.2	0.0	8.0	(2.3)	46.7	0.0	8.2	(1.4)	48.5	0.0	8.1	(1.0)	47.4	0.00	.976
身体的負担	10.0	2.3	(1.1)	53.3	0.0	1.8	(0.8)	47.8	2.7	1.8	(0.7)	47.3	0.0	1.5	(0.5)	44.8	4.05	.059 †
コントロール	10.0	7.0	(1.7)	50.0	0.0	7.2	(1.5)	51.1	10.8	7.1	(2.0)	49.9	6.7	6.7	(1.6)	48.2	0.72	.407
技能活用	10.0	2.2	(0.8)	52.5	0.0	2.2	(0.4)	52.5	5.4	2.5	(0.7)	55.5	0.0	2.4	(0.5)	55.0	0.18	.673
対人関係	10.0	6.9	(1.9)	53.5	0.0	5.3	(1.0)	43.8	2.8	6.5	(1.6)	51.1	0.0	6.7	(1.1)	52.2	6.35	.022 *
職場環境	0.0	1.4	(0.7)	41.0	0.0	1.2	(0.4)	39.0	0.0	1.8	(0.7)	45.3	0.0	1.7	(0.6)	44.3	0.77	.389
職務適性	30.0	1.9	(0.9)	46.3	20.0	2.4	(0.9)	52.5	5.4	2.4	(0.7)	51.9	0.0	2.4	(0.5)	52.5	7.54	.013 *
働きがい	20.0	2.1	(0.9)	48.8	20.0	2.0	(0.7)	47.5	2.7	2.5	(0.7)	53.6	0.0	2.5	(0.5)	54.2	0.70	.415
活気	0.0	7.5	(2.0)	53.6	0.0	8.0	(1.4)	55.9	18.9	8.9	(2.3)	60.2	28.6	9.1	(2.3)	60.8	1.03	.321
いらいら	0.0	7.5	(2.3)	55.7	20.0	8.8	(1.5)	61.9	0.0	6.6	(1.9)	51.5	0.0	6.7	(2.2)	52.1	0.23	.638
疲労	10.0	6.5	(2.3)	50.9	0.0	7.2	(1.3)	53.9	2.7	6.8	(2.2)	52.3	13.3	7.1	(2.8)	53.3	0.22	.646
不安	0.0	7.0	(1.9)	55.0	0.0	6.8	(1.8)	54.0	5.4	6.2	(1.9)	51.4	13.3	6.1	(2.1)	50.7	0.13	.719
抑うつ	0.0	10.9	(2.8)	52.6	20.0	12.0	(3.5)	55.9	8.1	11.5	(3.8)	54.3	13.3	10.9	(4.9)	52.5	0.86	.364
身体愁訴	10.0	19.2	(5.9)	53.3	20.0	23.0	(4.6)	61.0	8.1	19.8	(6.2)	54.2	13.3	20.9	(6.1)	56.7	0.01	.907
上司支援	0.0	6.6	(2.6)	46.0	0.0	6.8	(2.7)	47.0	2.7	6.9	(2.2)	47.0	6.7	6.6	(2.1)	46.0	0.51	.481
同僚支援	10.0	6.3	(2.3)	46.7	20.0	7.2	(2.6)	51.7	8.1	6.7	(1.9)	48.9	0.0	6.7	(1.5)	49.1	1.95	.177
職場外支援	10.0	6.0	(2.7)	55.3	20.0	6.0	(1.9)	55.3	10.8	5.4	(2.0)	52.6	6.7	5.3	(1.9)	51.4	0.00	.978
満足感	0.0	4.2	(1.1)	50.0	0.0	4.4	(0.9)	51.5	5.4	4.4	(1.2)	51.9	0.0	4.2	(0.9)	50.0	0.83	.372
ストレス要因		4.0	(3.5)			5.3	(3.1)			5.6	(4.6)			5.5	(2.9)		0.68	.420
性格		2.4	(1.5)			3.0	(1.0)			2.4	(1.8)			3.5	(1.8)		0.34	.568

注 1) †  $p < .10$ , \*  $p < .05$



表 20：事業場 A における職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の調査時点間の変化

	1st (N=13)			1st (N=13)			1st (N=13)			F	p
	M	(SD)	Z	M	(SD)	Z	M	(SD)	Z		
職業性ストレス簡易調査票											
ストレス要因											
量的負担	8.9	(1.1)	56.0	8.5	(1.9)	53.9	8.5	(1.0)	53.9	0.48	.624
質的負担	8.7	(1.2)	55.5	8.8	(1.7)	55.8	8.7	(1.7)	55.5	0.05	.956
身体的負担	2.4	(0.8)	53.8	2.3	(0.9)	53.1	2.5	(0.9)	54.6	0.65	.533
コントロール	9.1	(1.3)	54.9	9.0	(1.8)	54.5	8.8	(1.6)	53.3	0.28	.762
技能活用	2.0	(0.4)	47.5	1.9	(0.3)	46.5	2.1	(0.3)	48.5	1.08	.356
対人関係	7.5	(1.5)	57.6	7.6	(2.4)	58.0	7.5	(2.3)	57.2	1.65	.215
職場環境	2.6	(0.9)	52.2	2.5	(1.0)	51.4	2.6	(1.0)	52.2	0.54	.589
職務適性	2.3	(0.8)	51.3	2.0	(0.7)	47.5	2.1	(0.3)	48.5	0.17	.844
働きがい	2.4	(0.7)	49.8	1.8	(0.6)	43.1	2.2	(0.6)	46.9	3.28	.057 †
ストレス反応											
活気	8.3	(1.7)	57.4	9.4	(1.9)	62.1	9.5	(2.1)	62.8	12.45	.000 ***
いらいら	7.6	(2.8)	55.1	5.7	(2.4)	46.3	6.7	(2.9)	50.9	2.47	.106
疲労	8.0	(2.3)	57.0	7.4	(2.1)	54.3	7.4	(2.7)	54.3	0.17	.842
不安	6.2	(2.2)	53.1	6.6	(2.8)	55.3	6.2	(2.7)	53.5	0.24	.785
抑うつ	11.4	(2.8)	53.8	10.5	(3.2)	51.1	10.3	(2.9)	50.6	0.21	.816
身体愁訴	21.8	(5.6)	55.2	20.5	(5.5)	52.6	20.8	(5.6)	53.1	0.65	.533
社会的支援											
上司支援	7.5	(2.1)	47.0	7.5	(2.1)	47.3	7.8	(1.5)	48.8	0.19	.831
同僚支援	6.8	(1.8)	49.3	7.6	(1.4)	53.6	7.5	(1.7)	52.8	1.66	.211
職場外支援	4.7	(1.7)	50.5	4.9	(2.0)	51.9	4.7	(1.8)	50.5	0.07	.928
満足感	4.4	(0.9)	52.4	3.9	(1.3)	48.5	4.1	(1.0)	49.8	0.27	.765
職場のストレス要因に関する調査票											
ストレス要因	6.8	(3.4)		5.0	(3.9)					1.55	.239
性格	3.1	(1.3)		2.2	(1.9)					2.73	.128

注 1)†  $p < .10$ , \*\*\*  $p < .001$

表 21：事業場 B における職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の調査時点間の変化

	1st (N=12)			2nd (N=12)			3rd (N=11)			4th (N=11)			F	p
	M	(SD)	Z	M	(SD)	Z	M	(SD)	Z	M	(SD)	Z		
職業性ストレス簡易調査票														
ストレス要因														
量的負担	7.8	(1.9)	50.3	8.1	(1.5)	51.3	8.2	(1.3)	51.7	7.4	(1.4)	48.5	1.99	.136
質的負担	7.4	(1.4)	48.1	7.7	(1.1)	49.4	7.5	(1.1)	48.8	7.1	(1.8)	47.0	0.05	.956
身体的負担	1.6	(0.5)	45.7	1.8	(0.5)	47.5	1.8	(0.6)	48.1	1.8	(0.6)	48.1	0.65	.533
コントロール	6.8	(1.4)	44.1	7.0	(1.7)	45.4	7.2	(1.7)	46.4	7.0	(1.9)	45.0	0.28	.762
技能活用	2.3	(0.5)	51.0	2.3	(0.7)	52.1	2.4	(0.5)	52.5	2.1	(0.3)	48.9	1.08	.356
対人関係	6.3	(1.5)	51.1	6.1	(1.0)	49.8	6.3	(1.8)	50.7	6.1	(1.3)	49.8	1.65	.215
職場環境	1.7	(0.6)	43.5	1.8	(0.5)	43.7	1.9	(0.5)	45.3	1.6	(0.5)	42.5	0.54	.589
職務適性	2.3	(0.8)	50.6	2.2	(0.7)	49.6	2.2	(0.8)	49.8	2.3	(0.8)	50.9	0.17	.844
働きがい	2.0	(0.4)	45.4	2.1	(0.7)	46.6	2.1	(0.5)	46.6	2.2	(0.6)	47.5	3.28	.057 †
ストレス反応														
活気	8.0	(1.4)	56.1	9.3	(2.0)	61.9	8.5	(2.7)	58.1	9.1	(2.4)	60.8	12.45	.000 ***
いらいら	7.1	(1.7)	52.9	6.5	(2.1)	50.2	6.1	(2.2)	48.3	6.2	(1.8)	48.6	2.47	.106
疲労	6.7	(2.0)	51.2	6.4	(2.2)	50.1	6.2	(2.3)	49.1	5.7	(1.5)	47.1	0.17	.842
不安	5.3	(2.3)	48.8	5.0	(2.1)	47.1	5.5	(2.5)	49.3	4.6	(1.6)	45.4	0.24	.785
抑うつ	9.0	(2.4)	46.8	9.9	(4.0)	49.5	9.0	(2.8)	46.8	9.2	(3.3)	47.3	0.21	.816
身体愁訴	20.2	(5.2)	52.4	21.2	(5.9)	54.4	19.5	(5.0)	51.1	20.2	(4.9)	52.2	0.65	.533
社会的支援														
上司支援	6.8	(1.6)	44.5	6.8	(2.1)	44.1	7.2	(1.7)	46.2	7.2	(2.0)	45.9	0.19	.831
同僚支援	5.8	(1.9)	44.8	6.6	(2.0)	48.6	6.5	(2.2)	48.4	6.5	(2.2)	47.8	1.66	.211
職場外支援	5.2	(2.0)	52.9	5.7	(2.9)	55.8	4.6	(2.2)	49.7	5.5	(2.3)	54.6	0.07	.928
満足感	3.9	(0.8)	48.4	3.8	(1.0)	47.0	3.7	(1.0)	46.8	3.9	(1.0)	48.3	0.27	.765
職場のストレス要因に関する調査票														
ストレス要因	2.3	(2.2)		2.2	(1.5)		1.6	(1.6)		1.5	(1.3)		1.55	.239
性格	1.3	(1.4)		1.5	(1.4)		1.2	(1.3)		1.5	(1.6)		2.73	.128

注 1) †  $p < .10$ , \*\*\*  $p < .001$

#### IV 過重労働に関するバイオリジカルモニタリング指標



## 過重労働に関するバイオリジカルモニタリング指標の研究デザイン

主任研究者 堀江正知

分担研究者 河井一明、和泉弘人、川波祥子、真船浩介、永野千景、宮崎洋介

### 研究概要

過重労働による生体影響のバイオリジカルモニタリング指標を開発するために、研究班員による会議を8回開催して、ストレスに関する先行研究で提案されている自律神経反応、内分泌・外分泌反応、免疫反応の中から検査項目の候補を選択した。そして、医療事務、財務、製造等の職場で時間外労働を含む労働に従事する126人を対象に、労働時間をはじめとする生活時間を調査し、自覚症状等を調査した上で、血液、尿、唾液を採取して、生理機能の検査や生体試料の分析によって、長時間労働や業務過重感などの過重労働を経験する繁忙期には非繁忙期と比べて有意に変化するバイオリジカルモニタリング指標を探索する研究デザインを立案した。

### A. 目的

本研究全体の目的は、長時間労働や業務過重感などの過重労働による生体影響のバイオリジカルモニタリング指標の開発である。これまでに人間のストレス反応に関する指標については、自律神経反応（心拍変動（HRV）、起立負荷試験）、内分泌・外分泌反応（コルチゾール、クロモグラニン、アミラーゼ）、免疫反応（インターロイキン6、ヒトヘルペスウイルス6（HHV6））等に関する多くの報告がある。しかし、それらは個別指標の断面調査や個人差の研究が多く、過重労働との関連性を中心とした評価は行われていない。そこで、本研究は、過重労働のストレス要因に対する自律神経系、内分泌系、免疫系、自覚症状の反応について、急性期、亜急性期、慢性期における時系列の挙動を評価するための研究デザインを立てることとした。

### B. 方法

初年度（2017年度）は、ストレス反応に関する先行研究の報告に基づく生体検査

や検体検査の手法を習得し、本研究に協力する企業と労働者を募集し、一部の事業所において検査と検体の採取を実施した。

そこで、第二年度（2018年度）は、研究班員による会議を以下に示した日時に8回にわたって、いずれも産業医科大学産業生態科学研究所西棟1階会議室（5119室）において開催して、研究デザインを検討した。その際、時間外労働に従事する労働者をなるべく多く募集して、労働時間等の調査、自覚症状調査、生理機能調査、生化学検査をなるべく同時期に実施できるような研究計画を立案することとし、実態に合わせて必要な修正を加えることとした。

第1回研究班会議

2018年6月5日（火）10:00～11:00

第2回研究班会議

2018年9月12日（水）11:00～12:00

第3回研究班会議

2018年10月10日（水）14:00～15:00

第4回研究班会議

2018年11月6日（火）10:00～11:00

第5回研究班会議

2018年12月4日(火) 16:00~17:00  
第6回研究班会議

2019年1月4日(金) 15:30~16:30  
第7回研究班会議

2019年2月19日(火) 15:00~16:00  
第8回研究班会議

2019年3月28日(木) 10:00~11:00

## C. 結果

### 1. 対象者

定期的に長時間労働の発生が予想される職種として医療事務と財務の職場を対象に参加者を募集することとした。また、好不況が発生しやすい半導体業界において製造設備を生産している電子デバイス製造職場も対象とした。その結果、以下に示した人数の労働者を対象として研究を実施した。

事業場 A (医療事務)	13 人
事業場 B (医療事務)	12 人
事業場 C (財務)	8 人
事業場 D (製造)	47 人
事業場 E (一般事務)	32 人
事業場 F (医療事務)	12 人

### 2. 調査・検査

対象者に実施した調査及び検査は、労働時間や睡眠時間をはじめとする生活時間の調査、職業性ストレス簡易調査票の調査、ウェアラブル生体バイオセンサ (WHS-1、myBeat、ユニオンツール) を利用した心拍変動の計測、血液検体の血漿を用いた Cortisol、IL-6、CRP (C-reactive protein)、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (換算値) の測定、血清を用いた SAA (Serum amyloid A protein)、エクソソーム内 miRNA の測定、尿検体を用いた Serotonin、Adrenaline、Dopamine、Noradrenaline、8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)、7-メチルグアニン(7-mG)の測定、唾液検体の Human herpesvirus 6 (HHV-6)、Human

herpesvirus 7 (HHV-7)の測定であった。これらのうち、Cortisol、IL-6、SAA、Serotonin、Adrenaline、Dopamine、Noradrenaline は酵素免疫測定法により測定した。また、8-OHdG と 7-mG は LC/MS/MS を使用し、HHV-6、HHV-7 はリアルタイム PCR を使用し、エクソソーム内 miRNA はマイクロアレイシステムを使用した。そして、なるべく同一の対象者に、長時間労働に従事した時期を含む 2~4 回の機会をとらえて、これらの調査と検査を繰り返した (図 1)。調査と検査の結果は、労働時間の結果などに基づいて非繁忙期、繁忙期、その後の時期等に分類し、ストレスに曝露された繁忙期やその後の時期に非繁忙期とは有意に異なる値を示す指標を探索することとした。

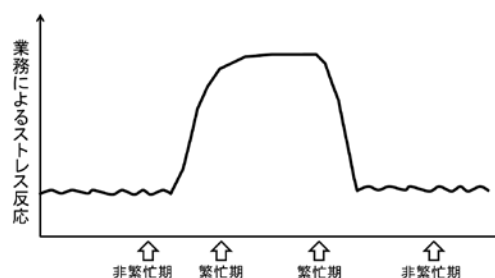


図 1 バイオロジカルモニタリングを実施する時期と業務によるストレス反応

## D. 考察

実際に研究を遂行する上では、長時間労働や業務過重感などの過重労働に従事する予定を事前に把握することは難しいことが推測される。そこで、研究協力者である産業医等から職場の実態に関する情報を十分に聞き取る必要があると考えた。また、繁忙期に調査を行った場合であっても、実際には時間外労働に従事した時間が短い労働者が存在した場合は、結果を解析する際に繁忙期と非繁忙期の判別に誤分類が生じないように補正する必要があると考えた。そして、調査や検査の結果に関して、特定の

業種や業種については個別に評価する必要があると判断した場合は、特定の業種や業種ごとにそのような指標を探索すべきであると考えた。

#### **E. 結論**

長時間労働や業務過剰感を経験する実際の労働者を対象に、労働時間をはじめとする生活時間を調査し、自覚症状等を調査した上で、血液、尿、唾液を採取して、生理機能の検査や生体試料の分析により繁忙期には非繁忙期と比べて有意に変化するバイオロジカルモニタリング指標を探索する研究デザインを立案した。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

#### **I. 引用文献**

なし





## 過重労働と心拍変動

宮崎洋介<sup>1</sup>、和泉弘人<sup>2</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学ストレス関連疾患予防センター 特任助教

<sup>2</sup>産業医科大学呼吸病態学研究室 准教授

### 研究要旨

本研究では、医事業務に従事する男女 14 名を解析対象として、心拍変動 (HRV) における RR 間隔から算出された周波数成分について日内変動と繁忙期・非繁忙期の変動について検討を行なった。5 秒間隔で LF/HF 値を測定し、日内変動や測定日間の変動について解析を行なった。過重な業務による疲労蓄積について HRV を通して明らかにすることはできなかったが、繁忙期では非繁忙期と比べ緊張状態の割合が減少する傾向を認めた。

### A. 研究目的

ストレス反応を測定する客観的評価指標として自律神経活動評価が注目されている。自律神経機能は交感神経と副交感神経の緊張状態とそのバランスで評価され、その評価法の 1 つとして心拍変動 (Heart Rate Variability, HRV) から自律神経バランスを推定する方法がある。HRV による自律神経活動評価は、計測センサーやウェアラブル端末の発達と共に簡便に測定できる手法として昨今様々な場面で応用されている。HRV は R-R 間隔 (R-R interval, RRI) の時系列変化から得られるパワースペクトルを解析して種々の周波数の変動量を評価するものであり、主な周波数帯域として Low Frequency (LF) 成分と High Frequency (HF) 成分が生体反応の指標として用いられる。LF 成分は血圧変動に関連した Mayer 波を反映したものとされ、交感神経、副交感神経を媒介していることから、この両者の緊張を反映する。一方 HF 成分は呼吸変動に起因しており、心臓迷走神経を媒介していることから副交感神経の緊張を反映しているとされている<sup>1)</sup>。そのため、LF 成分と HF 成分の比

(LF/HF) は高値であると緊張状態であると判断されるとされ、HRV は疲労蓄積に

よるストレス反応を評価する指標としても期待されるが、業務負荷による生体反応を客観的にとらえる指標として検討された研究は少ない。

本研究では、過重な業務と自律神経活動の関連について HRV を指標として評価することを目的とする。

### B. 研究方法

#### 1. 測定対象

総合病院である事業場 A (約 700 床) および事業場 B (約 200 床) において毎月 1 日から 10 日にかけて診療報酬明細書を作成する業務を行う医療事務従事者 25 名 (A:13 名、B:12 名) を対象とした。

#### 2. 測定方法

定常的な業務の時期 (非繁忙期) と業務量が増大する月初めの時期 (繁忙期) における自律神経活動を比較するため、事業場 A においては、2018 年 1 月 31 日 (非繁忙期、測定日 1)、2 月 2 日 (繁忙期前半、測定日 2)、2 月 8 日 (繁忙期後半、測定日 3)、2 月 15 日 (非繁忙期、測定日 4) の業務時間および休憩時間中に、事業場 B においては、2018 年 8 月 30 日 (非繁忙期、測定日 1)、9 月 3 日 (繁忙期前半、測定日

2)、9月6日(繁忙期後半、測定日3)、9月13日(非繁忙期、測定日4)の業務時間および休憩時間にウェアラブル心拍センサーWHS-1‘myBeat’(ユニオンツール株式会社)を用いて自律神経活動を5秒間隔で測定した。

### 3. 解析方法

#### ① 解析対象

対象者により始業・終業時間が異なること、またサーカディアンリズムにより午前、午後で自律神経活動が変化する可能性があることから、解析時間帯を午前および午後に分類し、午前の解析時間帯は8:30-10:30、午後の解析時間帯は14:00-16:00とした。測定データの欠損が15%未満の解析時間帯を解析対象とした。

#### ② 自律神経活動の評価

LF/HFは自律神経状態を鋭敏に反応し、刺激により容易に上昇することが知られており、急激な増減を示す場合もある。また、すべての対象者においてLF/HF値は正規分布していないことを確認している。以上を勘案すると、測定時間中の代表値としてLF/HFの平均値や中央値を用いるのは不適切であると考えられる。そのため、疲労の蓄積として評価する場合は、連続した緊張状態であることを評価する必要であり、LF/HF値の総量を比較検討ことが妥当である。しかし、LF/HFは個人差もあり、また測定時間中の測定回数にもばらつきが生じている。そこで、安静状態で同時間帯を過ごした場合と比べてどの程度緊張状態が蓄積しているかを評価し、この安静状態(=ベースライン)と比較した値を代表値(Representative Value: RV)とした。本研究では、非繁忙期である測定日4の休憩時間中のLF/HFが最も安静状態であると仮定し、以下のように代表値を定義した。なお、休憩時間は対象者により異

なるため、各測定日における休憩時間を聴取し、その時間帯を解析時間帯とした。

$RV = (\text{各時間帯の LF/HF 総量}) / (\text{安静時の LF/HF の中央値} \times \text{各時間帯の測定回数})$

例：午前(8:30-10:30)の測定回数が1400回でLF/HFの総和が5000、測定日4の休憩時間帯のLF/HFの中央値が1.5の場合

$$RV = 5000 / (1.5 \times 1400) \div 2.38$$

上記では、安静状態と比べ2.38倍の緊張状態の蓄積と解釈する

#### (1) 午前、午後の変動

各対象者において日内変動を検討するため、各測定日の午前、午後のRVを比較、検討した。また、LF/HFが高値(LF/HF  $\geq 4$ )である割合を算出し検討した。

#### (2) 4測定日のRVの変動

4日間におけるRVの変化について、午前、午後に区別して比較検討した。

#### ③ 統計解析

RVの日内変動についてはWilcoxon検定、4測定日の変動についてはFriedman検定を行なった。LF/HF高値の割合については定性的に評価した。また、事業場AとBは病院規模や勤務形態、就業規則等が異なるため区別して検討した。

### 4. 倫理的配慮

本研究にあたり、産業医科大学倫理委員会の承認を得た(H29-203号)。

## C. 研究結果

### <事業場A>

対象者は全員女性であった。すべての測定日における午前・午後の時間帯かつ測定日4の休憩時間で測定データの欠損が15%未満であった7名を解析対象とし、平均年齢は $36 \pm 8.5$ 歳であった。

(1) 各測定日における午前、午後の LF・HF に関する RV の変動および LF/HF $\geq$ 4 の割合の変動

図 1 から図 4 に RV および LF/HF $\geq$ 4 の割合の変動をまとめた。

・測定日 1

RV は午前と比べ午後において有意に高かった (p 値:0.028)。

LF/HF $\geq$ 4 の割合については、6 名が午前より午後の方が高く、午後下がったのは 1 名のみであった。

・測定日 2

RV については、午前と午後において有意な差は見られなかった (p 値:0.310)。

LF/HF $\geq$ 4 の割合が午前と比べ午後の方が高くなったのは 4 名であった。低くなった 3 名について、0.1 程度低下した者は 1 名の名であり、残り 2 名はほぼ変わらないか、0.02 程度の変化であった。

・測定日 3

RV については、午前と午後において有意な差は見られなかった (p 値:0.866)。

午前と比べ午後で LF/HF $\geq$ 4 の割合が高くなったのは 6 名であった。

・測定日 4

RV については、午前と午後において有意な差は見られなかった (p 値:0.237)。

LF/HF $\geq$ 4 の割合については、午前と比べ午後において全員が上昇していた。

(2)4 測定日の RV の変動

図 5 から 7 に LF・HF に関する RV および LF/HF $\geq$ 4 の割合の変動をまとめた。

・午前の自律神経活動

RV については、4 測定日について有意な差は見られなかった (p 値:0.241)。

LF/HF $\geq$ 4 の割合については、測定日 1 から 2 にかけて上昇している者は 3 名であった。非繁忙期である測定日 4 と比べ測定日 2 で高い者は 3 名であったが、内 2 名は

0.01~0.02 高い程度であり、ほぼ変わらなかった。

・午後の自律神経活動

RV については、4 測定日について有意な差は見られなかった (p 値:0.093)。  
LF/HF $\geq$ 4 の割合については、1 名を除いて測定日 1 から 2 にかけては減少しているか、もしくはほぼ変化していない。また、非繁忙期である測定日 4 と比較しても、これらの 6 名については測定日 2 の LF/HF $\geq$ 4 の割合は低いか、ほぼ変化がない。

<事業場 B>

対象者は男性 2 名、女性 10 名の計 12 名であった。すべての測定日における午前・午後の時間帯かつ測定日 4 の休憩時間で測定データの欠損が 15%未満であった 7 名 (男性 1 名、女性 6 名) を解析対象とし、平均年齢は 35.6 $\pm$ 9.7 歳であった。

(1)各測定日における午前、午後の LF・HF に関する RV の変動および LF/HF $\geq$ 4 の割合の変動

図から図に RV および LF/HF $\geq$ 4 の割合の変動をまとめた。

・測定日 1

RV については、午前と午後において有意な差は見られなかった (p 値:0.866)。

LF/HF $\geq$ 4 の割合については、午前から午後にかけて 5 名が減少した。また 5 名の減少幅も 0.15 以上であり、0.8 程度減少したのもいた。

・測定日 2

RV については、午前と午後において有意な差は見られなかった (p 値:0.176)。

LF/HF $\geq$ 4 の割合については、午前から午後にかけて上昇もしくは低下しているが、変化の幅はすべて 0.05 以内であった。

・測定日 3

RVについては、午前と午後において有意な差は見られなかった (p 値:1.00)。

LF/HF $\geq$ 4の割合については、午前から午後にかけて1名のみ0.13増加しているが、それ以外は減少しているもしくは0.01以内で変化していた。

・測定日4

RVは午後と比べ午前において有意に高かった (p 値:0.043)。

LF/HF $\geq$ 4の割合については、午前から午後にかけて1名のみ0.05上昇しているのみで、それ以外は減少していた。

(2)4 測定日のRVの変動

図5から7にLF・HFに関するRVおよびLF/HF $\geq$ 4の割合の変動をまとめた。

・午前の自律神経活動

RVについては、4測定日について有意な差は見られなかった (p 値:0.156)。

LF/HF $\geq$ 4の割合については、測定日1から2にかけて減少している者は5名であった。非繁忙期である測定日4と比べ測定日2で低い者は6名であった。

・午後の自律神経活動

RVについては、4測定日について有意な差は見られなかった (p 値:0.478)。

LF/HF $\geq$ 4の割合については、測定日1から2にかけて減少している者は4名であった。測定日2と測定日3を比較すると、0.1以上変化している者は1名のみであった。4測定日を通じても、5名は0.1未満の範囲で変化していた。

## D. 考察

本研究対象者は身体活動をほぼ伴わず、デスクワークやカウンターでの対面業務を主業としているため、身体活動の増加に伴う交感神経の亢進はほぼないと考えられる。

事業場Aにおいては、測定日2が最も繁忙であり、睡眠時間が有意に短いことが

確認されている。日内変動については、LF/HFに関するRVが測定日1において午後で有意に高かったが、それ以外の測定日では有意な変化はみられなかった。測定日1における差については明確な根拠は示せないが、業務量や内容に違いがあったことも考えられるため、今後生活記録等の結果を突合させながら解析する必要がある。LF/HFに関するRVが繁忙期である測定日2において有意に高いという結果は得られていないが、LF/HF $\geq$ 4の割合については非繁忙期と比べ高いというわけではなく、むしろ低いもしくは変化が無い者が多かった。睡眠時間が短く、疲労が溜まっている状態であると、自律神経が疲弊することで緊張状態の亢進が妨げられている可能性もある。

事業場Bにおいては、測定日4においてLF/HFに関するRVが午前で有意に高かったが、事業場A同様生活記録等のデータを加味して解析する必要がある。事業場Bについては、4測定日における睡眠時間の有意な減少は認められていないことが確認されているが、繁忙期(測定日2および3)で労働時間が非繁忙期(測定日1および4)と比べ長いことが確認されている。LF/HFに関するRVは変化が見られないが、LF/HF $\geq$ 4の割合は繁忙期と非繁忙期の午前帯を比較すると、繁忙期で低い者が多く(6名)、午後帯においては大きく変化していない。測定日1については、測定初日ということで対象者が緊張していた可能性も考えられるが、繁忙期に緊張状態となる割合は低いと考えられる。

以上を考慮すると、繁忙期には緊張状態となる割合が低くなる可能性があり、自律神経の疲弊により刺激に対する反応が鈍化する可能性が示唆される。

本研究の限界点としては、HRVのベースライン評価を目的とした対象者の安静時

の HRV を測定しなかった点が挙げられる。今回は便宜上非繁忙期の休憩時間中の心拍変動をベースラインとしたが、対象者によっては休憩時間中に外部のコンビニエンスストアや飲食店へ出かけている可能性もあり、身体活動が生じている場合もある。今後は安静時の HRV を測定し、また生活記録表や加速度センサーの測定値などの情報も含めながら、より精緻な解析を行う必要がある。

#### **E. 結論**

本研究においては、過重な業務による疲労蓄積について HRV を通して明らかにすることができなかったが、繁忙期では緊張

状態の割合が減少している傾向が示唆された。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

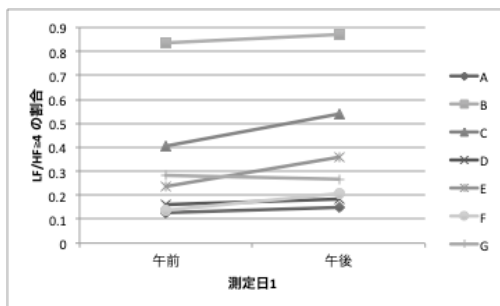
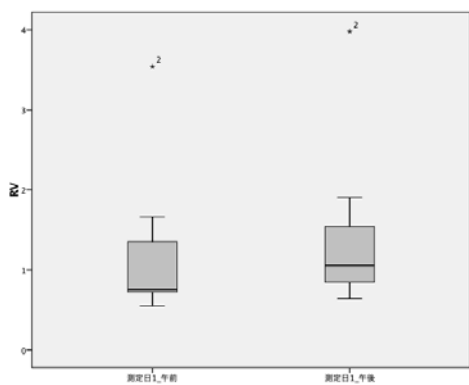
なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

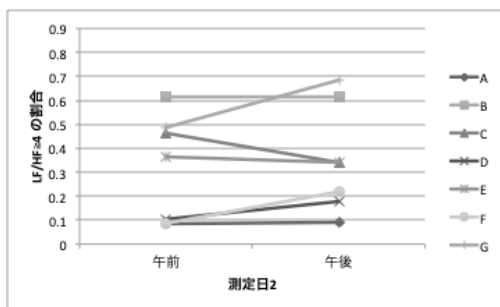
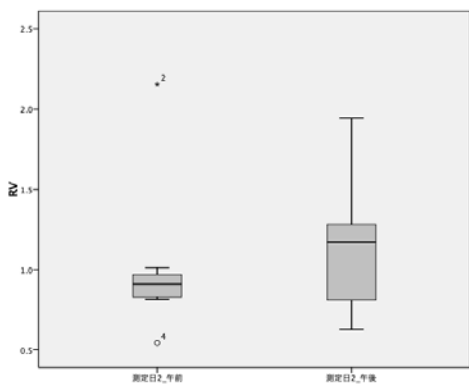
#### **I. 引用文献**

1. 早野順一郎, 心拍変動による自律神経活動の評価, 心臓, 1997, 29(4):342-350



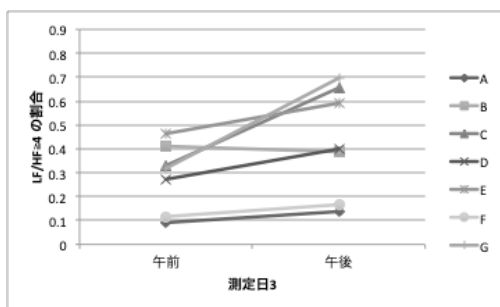
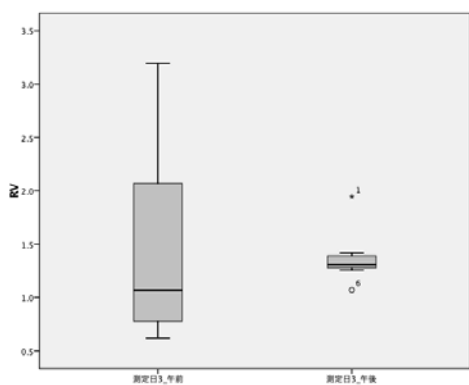
p - value: 0.028

図 1 測定日 1 における RV および LF/HF $\geq 4$  の割合の変動 (事業場 A)



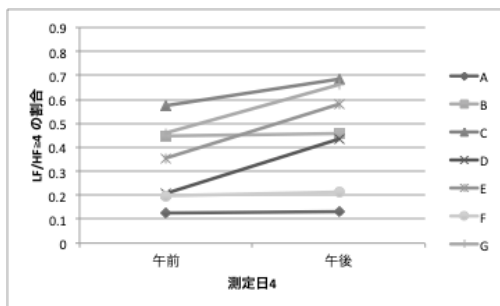
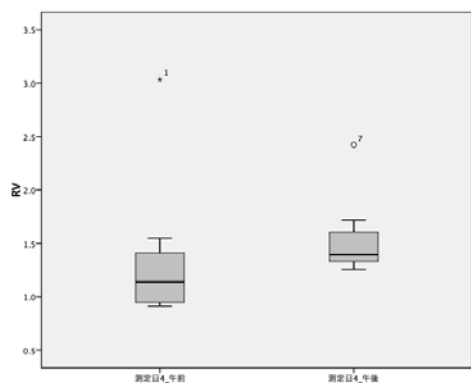
p-value: 0.310

図 2 測定日 2 における RV および LF/HF $\geq 4$  の割合の変動 (事業場 A)



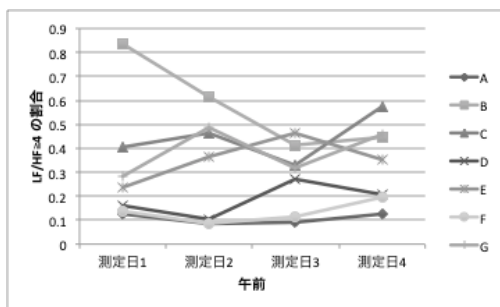
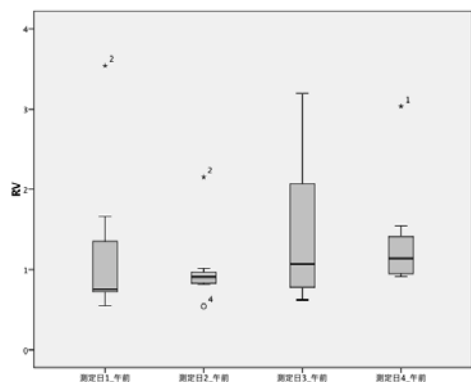
p - value: 0.866

図 3 測定日 3 における RV および LF/HF $\geq 4$  の割合の変動 (事業場 A)



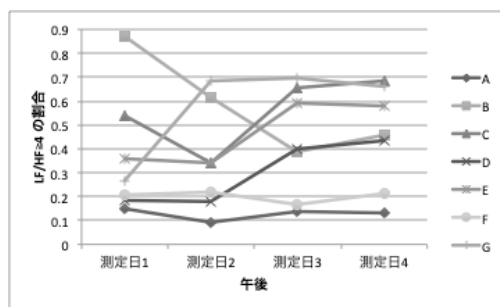
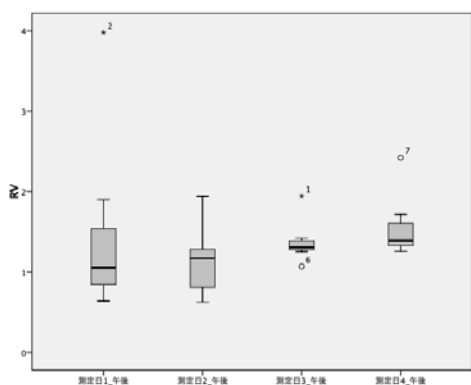
p - value: 0.237

図 4 測定日 4 における RV および LF/HF $\geq 4$  の割合の変動 (事業場 A)



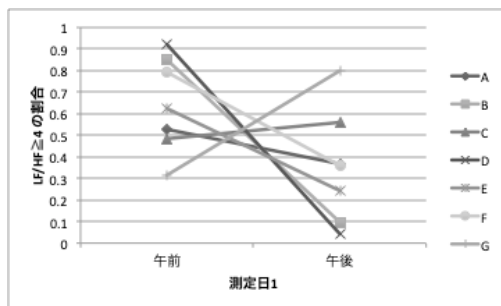
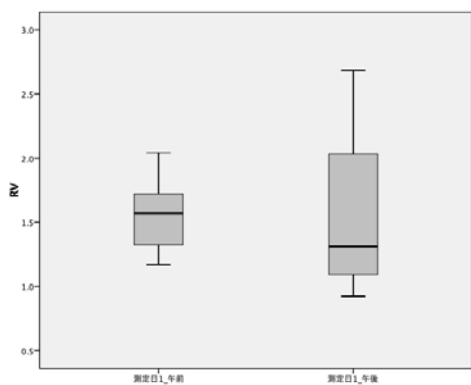
p - value: 0.241

図 5 4 測定日における午前の RV および LF/HF $\geq 4$  の割合の変動 (事業場 A)



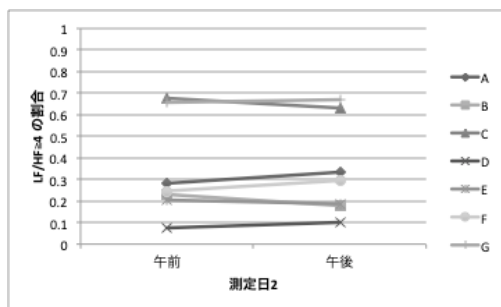
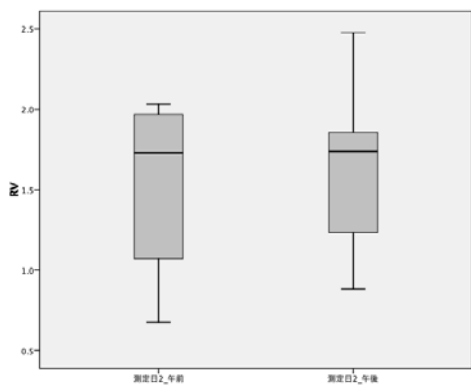
p - value: 0.093

図 6 4 測定日における午後の RV および LF/HF $\geq 4$  の割合の変動 (事業場 A)



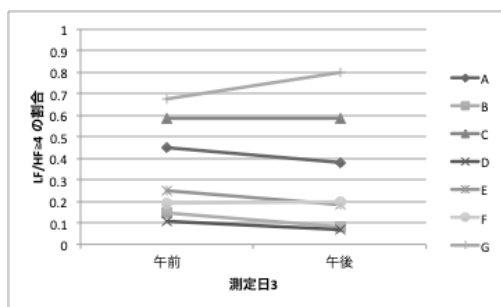
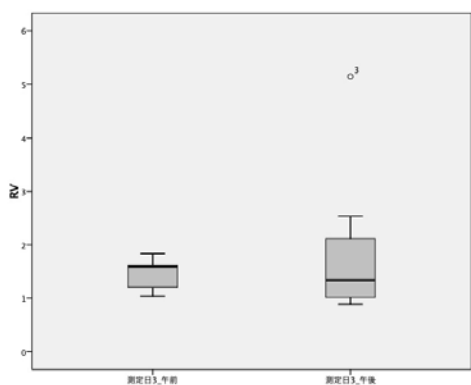
p - value: 0.866

図 7 測定日 1 における RV および LF/HF $\geq 4$  の割合の変動 (事業場 B)



p - value: 0.176

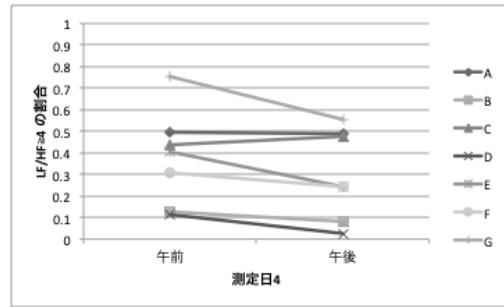
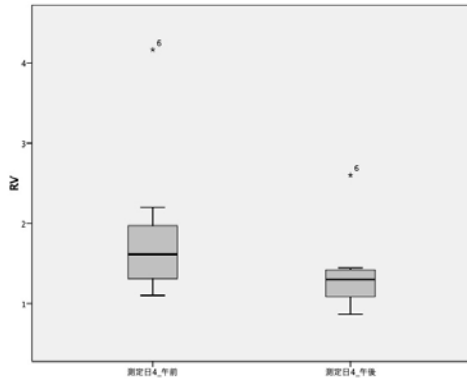
図 8 測定日 2 における RV および LF/HF $\geq 4$  の割合の変動 (事業場 B)



p - value: 1.00

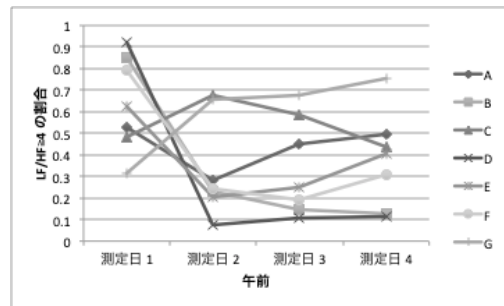
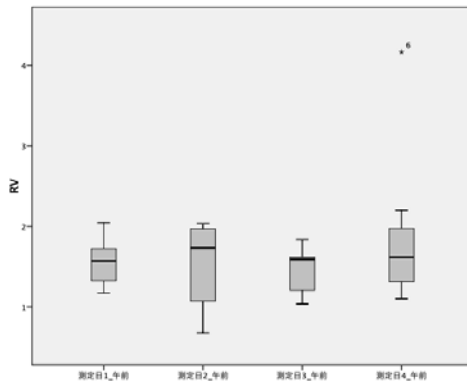
図 9 測定日 3 における RV および LF/HF $\geq 4$  の割合の変動 (事業場 B)





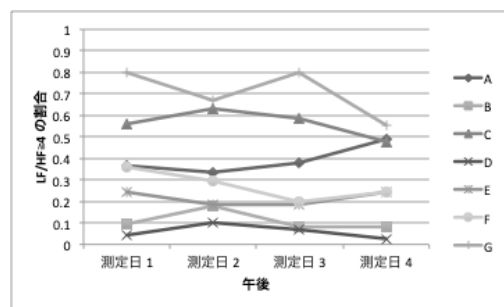
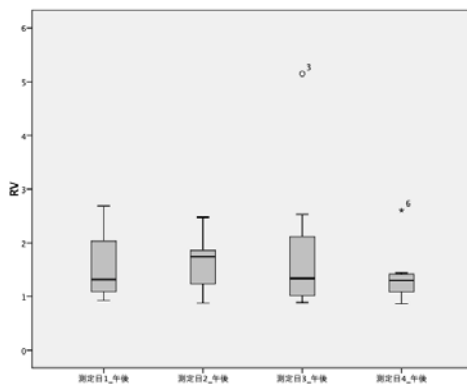
p - value: 0.043

図 10 測定日 4 における RV および LF/HF $\geq$ 4 の割合の変動 (事業場 B)



p - value: 0.156

図 11 4 測定日における午前の RV および LF/HF $\geq$ 4 の割合の変動 (事業場 B)



p - value: 0.478

図 12 4 測定日における午後の RV および LF/HF $\geq$ 4 の割合の変動 (事業場 B)



## 過重労働と脳波

日比野浩之<sup>1</sup>、吉田朱里<sup>2</sup>、永野千景<sup>3</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学産業保健管理学的研究室 産業医学修練医、

<sup>2</sup>産業医科大学 医学部

<sup>3</sup> 産業医科大学産業保健管理学的研究室 助教

### 研究要旨

一般に脳波は意識消失やけいれん発作の原因検索のために医療現場で広く利用されている。しかし、脳波測定は暗室において安静状態で行うことが一般的で、日常業務での定常作業における脳波測定が行われた例は少ない。そこで今回、携帯型電気生理計測装置 (DAQ Master intercross-413、インタークロス(株))を用い、作業中の脳波を把握して作業内容による脳波の違いを評価することを目的に脳波測定を行った。

### A. 研究目的

日本では長時間労働や職場のストレスによるメンタル不調が課題となっており、過労死や過労自殺を防止するために医師による面接指導等の過重労働対策が進められている。長時間労働は心身の疲労、生活の犠牲、睡眠時間の短縮等を通じて、労働者の循環器疾患や精神疾患のリスクを増大させる。医師の面接指導はその健康リスクを評価することが主眼となっているが、長時間労働による生体影響については客観的な評価法が確立されておらず、面談の中で主観的に評価されているのが現状である。

先行研究では神経反応、内分泌・外分泌反応、免疫反応といったストレス反応に関する多くの生理的指標が提案されているが、それらは個々の指標についての断面調査によって生理的な変動や個人差を探究した研究が多く、長時間労働との関連性はほとんど評価されていない。これは、ストレス反応に関する生理学的指標の測定が、医療機関などで安静を維持しながらでないと行えないことにも起因している。

今回、そのような問題に対応した装置として、携帯型電気生理装置を使用する機会を得て、労働現場における実際の作業を想

定したいくつかの動作を設定し、その最中の脳波を測定した。今回の手法を応用することで、長時間労働により生じる短時間睡眠による精神的影響や集中力低下といったパフォーマンスの低下が携帯型電気生理計測装置を用いて脳波をはじめとする生理的指標で客観的に評価されることが可能になり、その評価手法が長時間労働者に対する医師の面接指導の一助となることを期待している。

### B. 研究方法

平成30年10月11日から12日にかけて、被験者3名に対し、携帯型電気生理計測装置 intercross-413 (インタークロス(株)製)を用いて脳波測定を行った。

intercross-413は頭部に直接電極を装着し、装着時の脳波および心拍数や心電図も同時にリアルタイムでモニタリングすることができる。今回は現場でのデスクワークを想定し、クレペリン検査、落語視聴、タイピングを各30分ずつ、計90分間に渡り、被験者に実施させた。各作業での脳波の状態を正確に測定するため、測定室には被験者と測定者以外は立ち入り禁止とし、各作業に集中できる環境を整えた。脳波測定のための頭部電極は、前頭部・頭頂部・

後頭部に1箇所ずつ電極を貼付した。結果指標として、心拍変動の低周波成分(LF成分)と高周波変動成分(HF)の比

(LF/HF)、 $\beta/\theta$ 、 $\alpha/\beta$ の幾何平均値を用いた。本実験では、脳波電極と心電図の電極を装着する以外、人体への侵襲はなかった。

### C. 研究結果

脳波測定の結果、タイピングや落語視聴では、安静時に比して1.2~2.2倍程度 $\beta$ 波が活発であった。落語視聴時は安静時に比して1.1~2.3倍程度 $\alpha$ 波も活発だった。

一方、LF/HFは、クレペリン検査、落語視聴、タイピングの全てにおいて、安静時に比して上昇している被験者もいたが、一部の作業でしか上昇していない被験者も存在し、一定の傾向が把握できなかった。

### D. 考察

携帯型電気生理計測装置を利用すれば、作業中であっても脳波測定により労働の質を評価できる可能性があることがわかった。ただし、本実験で実施した動作は日常業務の中でも単純作業に分類される。本来はさらに高度な神経活動を有するパソコン操作や対話作業の方が覚醒度の上昇を認めるはずであり、測定部位による脳波の差異を検出して、作業中の脳の活性部位が推定可能である。また、LF/HFについて、一定の傾向が出現しなかったのは、単純作業でしか評価できていないことと、被験者数が少なかったことが影響していると考えられる。

以上のことから、脳波測定により労働の質を評価できる可能性は本実験から示唆されるが、さらなるデータの収集と、実際の業務に類似した複雑な作業における同様な検証がなされるべきである。また、動

作が複雑化すれば、筋電図の影響や作業効率の個人差をいかに除去するかが課題となる。

また、本実験では測定電極の数が3個に限られるという装置の制約上、一般的な脳波の測定しか行うことができなかった。確かにLF/HFと脳波の測定により、ある程度の労働の質の評価は行えるが、過重労働を強いられる状況下では、身体的および精神的負荷も増大する。その点も踏まえて評価するために、事象関連電位の測定も考慮すべきと考えている。事象関連電位は、脳波が絶えず自発的に発生しているのに対し、光刺激や音刺激などの特定の事象に反応して一過性に生じる電位である。心理的変数によって変動することから、脳波と合わせて評価することで、過重労働の影響をより適切に反映できる可能性がある。今後、事象関連電位も測定可能な携帯型計測装置を導入し、従来の測定指標に事象関連電位を加えることで、さらに現場業務に即したデータ収集を行い、過重労働を抱える人々の労働の質を定量的に分析できることを期待している。

### E. 結論

intercross-413を使用して、安静時でなくともLF/HFおよび脳波の測定を行えることがわかった。本実験でも一般労働者における神経活動を部分的に評価しえたが、被験者が少ないことと、評価対象とした動作に単純作業が多かったため、本来より過小評価されている可能性もある。さらに多くの被験者で実験を行い、事象関連電位も評価指標として追加することで、過重労働の評価が可能となることが示唆される。

### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

平成 30 年度産業医大学会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 引用文献

齋藤正範：覚醒度を脳波で評価する. 精神経誌 2008; 110(9):843-848

松本清、佐久間春夫：競争事態に対する  $\alpha$  波成分の反応に基づいた対人ストレスの評価. 2015;42(1):39-46

倉恒弘彦、西澤良記、小泉淳一、渡辺恭良：精神作業負荷に伴う疲労の評価法の検証. 厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)(分担)研究報告書

吉田倫幸：脳波によるメンタルストレスの計測と評価. 人間工学(33);特別号:72-73

Shigeru Toyama、 Kouji Takano、 Kenji Kansaku. A non-adhesive solid-gel electrode for a non-invasive brain-machine interface. Frontiers in Neurology 2012;3;114:1-8

土肥信之、岩谷力、柏森良二. 精神機能評価

事象関連電位の教科書. 医歯薬出版株式会社. 1993.

丹羽真一、鶴紀子. 事象関連電位. 新興医学出版社. 1997.

表 1 作業別の LF/HF の幾何平均値

作業条件	被験者 1	被験者 2	被験者 3
安静時	1.17	3.68	3.44
クレペリン検査	1.39	5.39	3.44
落語視聴	1.06	3.81	5.29
タイピング作業	1.14	6.95	3.23

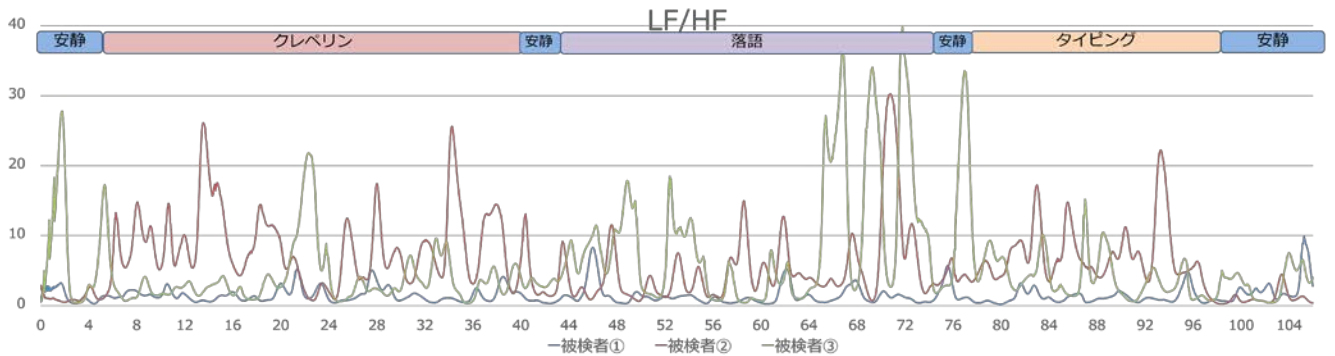


図 1 作業中の LF/HF

表 2 作業別の脳波  $\beta/\theta$ [Fz] の幾何平均値

作業条件	被験者 1	被験者 2	被験者 3
安静時	0.16	0.68	0.66
クレペリン検査	0.07	0.42	0.93
落語視聴	0.24	0.68	0.45
タイピング作業	0.26	1.06	0.98

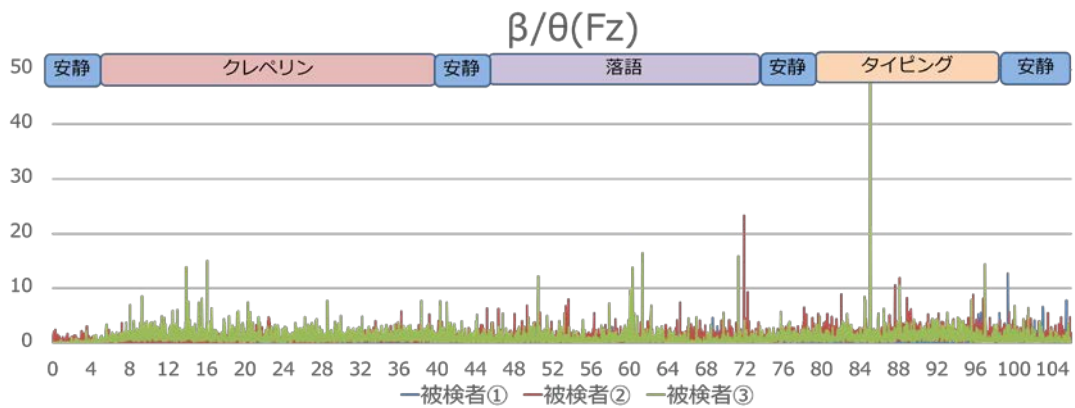


図 2 作業中の脳波  $\beta/\theta$ [Fz]

表 3 作業別の脳波  $\beta/\theta$ [Pz]の幾何平均値

作業条件	被験者 1	被験者 2	被験者 3
安静時	0.04		1.29
クレペリン検査	0.05		1.24
落語視聴	0.09		1.19
タイピング作業	0.01		1.65

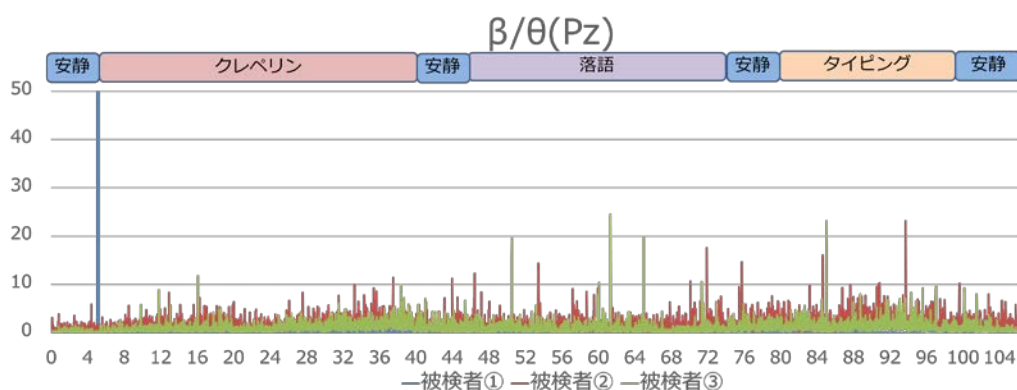


図 3 作業中の脳波  $\beta/\theta$ [Pz]

表 4 作業別の脳波  $\beta/\theta$ [Oz]の幾何平均値

作業条件	被験者 1	被験者 2	被験者 3
安静時	0.17	0.50	0.08
クレペリン検査	0.18	0.30	0.07
落語視聴	0.37	0.64	0.14
タイピング作業	0.08	0.77	0.06

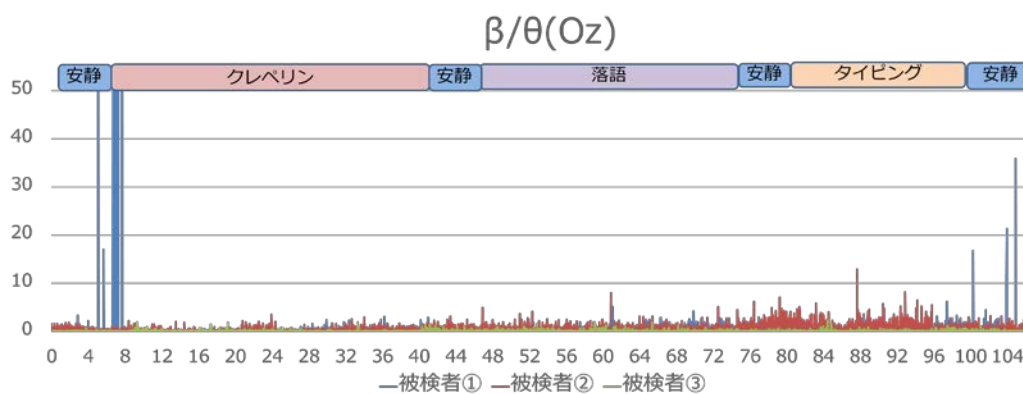


図 4 作業中の脳波  $\beta/\theta$ [Oz]

表 5 作業別の脳波  $\alpha/\beta$ [Fz]の幾何平均値

作業条件	被験者 1	被験者 2	被験者 3
安静時	1.42	0.74	1.12
クレペリン検査	2.04	0.90	0.89
落語視聴	1.17	0.73	1.40
タイピング作業	0.83	0.50	0.84

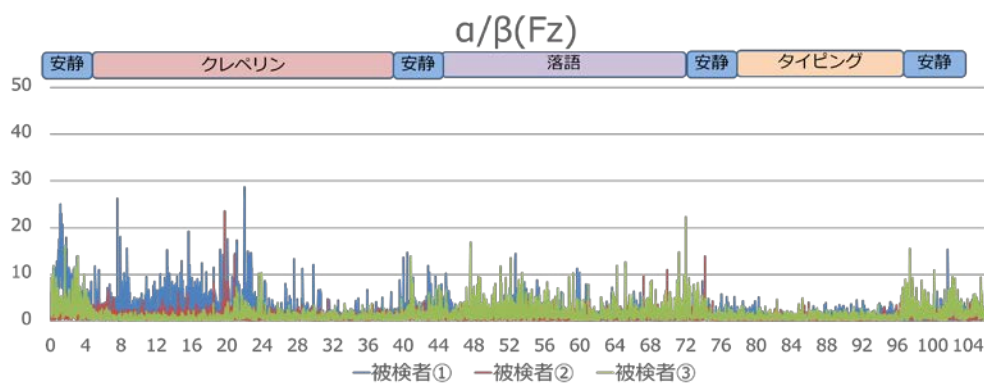


図 5 作業中の脳波  $\alpha/\beta$ [Fz]

表 6 作業別の脳波  $\alpha/\beta$ [Pz]の幾何平均値

作業条件	被験者 1	被験者 2	被験者 3
安静時	3.53	0.68	1.30
クレペリン検査	2.36	0.63	1.11
落語視聴	4.49	1.38	1.90
タイピング作業	4.68	0.52	0.82

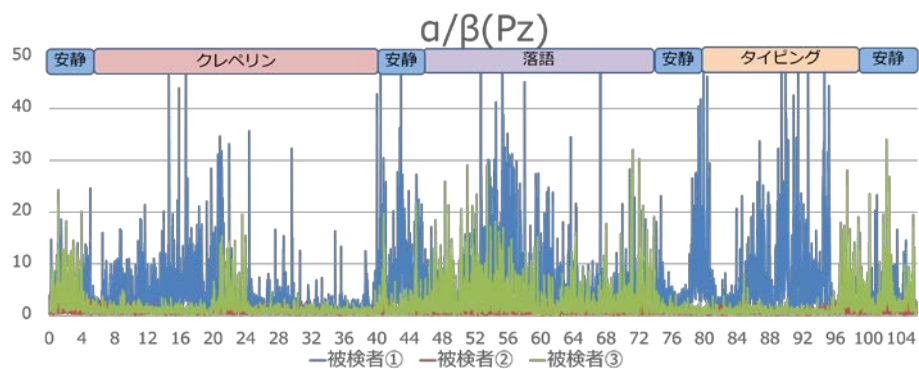


図 6 作業中の脳波  $\alpha/\beta$ [Pz]



表 7 作業別の脳波  $\alpha/\beta$ [Oz]の幾何平均値

作業条件	被験者 1	被験者 2	被験者 3
安静時	1.19	0.74	1.53
クレペリン検査	1.20	1.02	2.42
落語視聴	1.12	0.83	2.15
タイピング作業	0.97	0.46	0.74

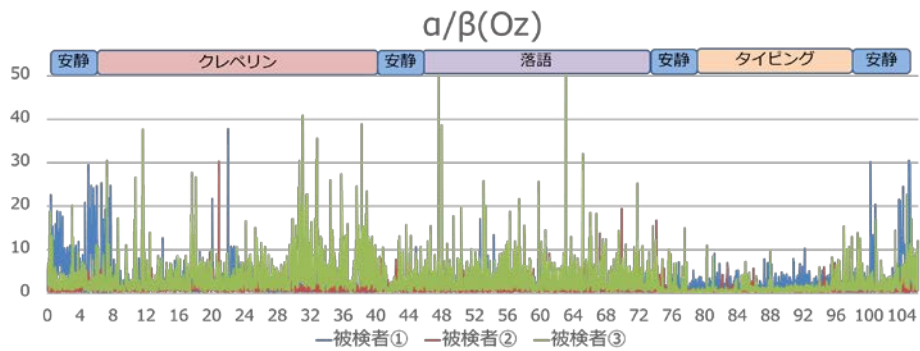


図 7 作業中の脳波  $\alpha/\beta$ [Oz]



## 過重労働と 8-ヒドロキシデオキシグアニン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (7-mG)

研究分担者 河井一明  
産業医科大学職業性腫瘍学研究室 教授

### 研究要旨

酸化ストレスは、生活習慣病をはじめとした様々な疾病の原因として注目され、最近では、精神障害と酸化ストレスに関する報告も増えつつある。本研究では、代表的な酸化ストレスマーカーである尿中 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) が、仕事の繁忙期に増加する傾向が見られ、昨年度の結果の再現性についても確認された。尿中 7-メチルグアニン (7-mG) も同様の变化パターンを示したことから、新たな過重労働ストレスバイオマーカーとして期待される。唾液中の 8-ヒドロキシグアニン (8-OHGua) は、値の変動幅が大きいことから、バイオマーカーとしての利用にさらに検討が必要である。

### A. 研究目的

生活習慣病をはじめとする様々な疾病の原因として、生体内の酸化ストレスの亢進が一因とされている。生体内酸化ストレスに関わる疾病の予防に向けて、生体の酸化ストレス状態を評価できる方法の開発が望まれる。最近では、精神障害と酸化ストレスに関する報告も増えつつあることから、過重労働による生体影響を反映するバイオリジカルモニタリング指標の 1 つとして、生体内酸化ストレスマーカーに着目した。本研究では、酸化ストレスのバイオリジカルモニタリング指標として、最も広く分析されている 8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)とその関連化合物を中心に測定・評価したい。測定に用いる検体は、これまでに測定実績が多い尿に加えて、将来の応用を考え、より採取が簡便と考えられる唾液についても検討したい。また、喫煙は精神ストレスとの関わりに興味を持たれる一方で、本研究に於いて交絡因子となる可能性もあることから、喫煙による初期の生体影響マーカーと考えられる尿中 7-メチルグアニン(7-mG)についても検討する。

### B. 研究方法

#### 1. 対象者

事業場 A (総合病院、約 700 床) および事業場 B (総合病院、約 200 床) における医療事務従事者それぞれ 13 名及び 12 名を対象とした。また、事業場 C の大学事務職員 8 名についても調査した。

#### 2. 測定方法

定常的な業務の時期 (定常期) との繁忙な時期 (繁忙期) における尿中 8-OHdG、7-mG、唾液中 8-OHGua レベルを比較するため、業務負荷の異なる時期 3~4 回にわたり、定時勤務時間後に尿ならびに唾液を採取した。採取した尿検体は 2mL スクリューキャップチューブに分注し、解析までの間-30°Cで凍結保存した。唾液の採取に際しては、口腔内洗浄のため採取 10 分以上前に水道水で口をゆすいだ後、50mL 遠沈管へ唾液を 5mL 程度提供してもらった。採取した唾液検体は 2mL スクリューキャップチューブに分注し、解析までの間-30°Cで凍結保存した。尿中 8-OHdG、7-mG は、UV 検出器と電気化学検出器 (ECD) を装着した HPLC 装置を用いてカラムスイッチング法<sup>1,2)</sup>で測定した。唾液中 8-OHGua は、除タンパクした後に

ECD を装着した HPLC 装置を用いてカラムスイッチング法<sup>3)</sup>で測定した。尿については、クレアチニンを HPLC で同時に定量し、濃度補正を行った。

### 3. 統計解析

尿中 8-OHdG、7-mG、唾液中 8-OHGua レベルを、それぞれの測定日間で比較した。統計手法として ANOVA を用い、 $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

### 4. 倫理的配慮

本研究にあたり、産業医科大学倫理委員会の承認を得た (H29-203 号)。

## C. 研究結果

### 1. 尿中酸化ストレスマーカー：8-OHdG

事業場 A の医療事務担当職員を対象とした調査に於いて、統計的有意差は認められなかったものの、繁忙期に生体内酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG が高くなる傾向を認め昨年度報告した (図 1, 結果は平均値 $\pm$ SD)。今年度、同じ事業場に於いて再調査を行ったところ、同様の結果が得られ、再現性を確認することができた (図 2)。何れの結果からも繁忙期に増加した酸化ストレスレベルは、勤務が定常に戻ると回復する傾向が見られた。

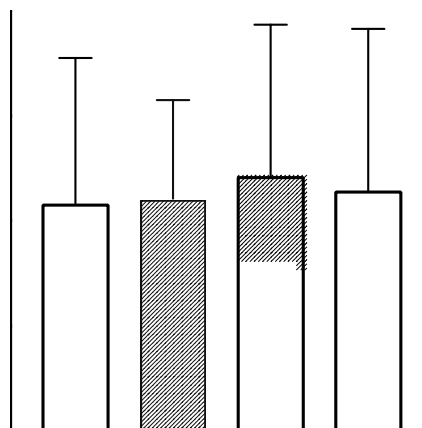


図 1 事業場 A 職員の尿中 8-OHdG レベル (調査 1 回目、調査時期：平成 29 年 10 月～11 月、平成 29 年度報告)

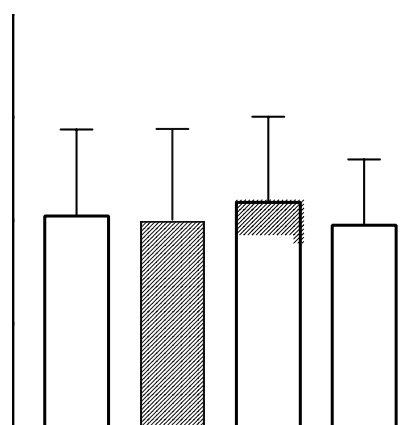


図 2 事業場 A 職員の尿中 8-OHdG レベル (調査 2 回目、調査時期：平成 30 年 1 月～2 月)

事業場 B の職員については、定常期と繁忙期で尿中 8-OHdG 値に変化は見られなかった (図 3)。また、事業場 C 職員の尿中 8-OHdG レベルは、繁忙期において高く、定常期でやや低下する傾向が認められた (図 4)。今回調査した各事業場職員の平均尿中 8-OHdG 値は、4ng/mg creatinine 付近であった。

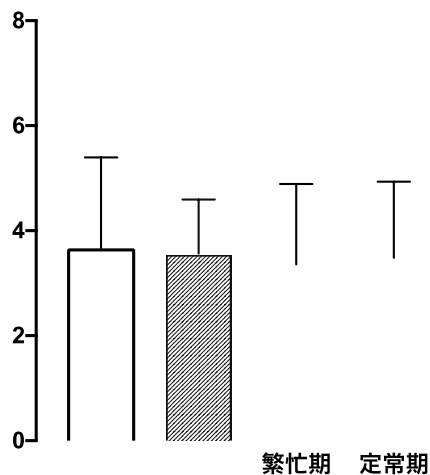


図3 事業場 B 職員の尿中 8-OHdG レベル (調査時期：平成 30 年 8 月～9 月)

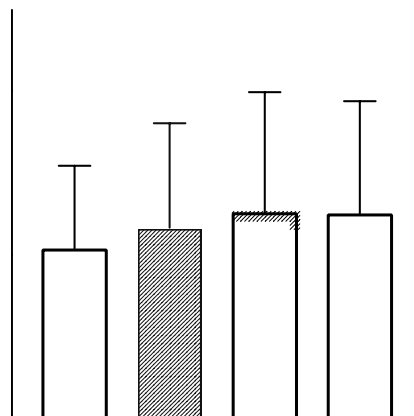


図5 事業場 A 職員の尿中 7-mG レベル (調査 1 回目、調査時期：平成 29 年 10 月～11 月、平成 29 年度報告)

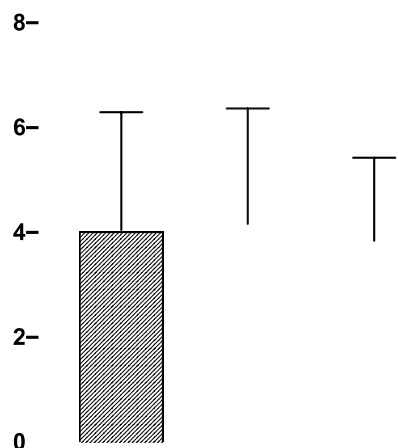


図4 事業場 C 職員の尿中 8-OHdG レベル (調査時期：平成 30 年 4 月～6 月)

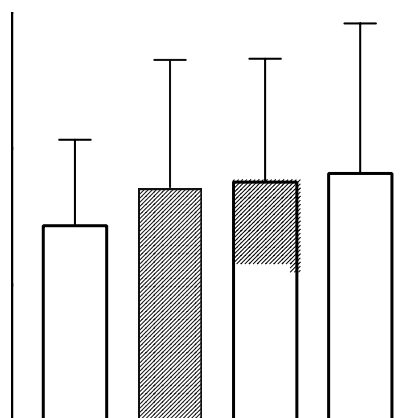


図6 事業場 A 職員の尿中 7-mG レベル (調査 2 回目、調査時期：平成 30 年 1 月～2 月)

## 2.尿中メチル化マーカー：7-mG

事業場 A の医療事務担当職員を対象とした調査では、昨年の報告 (図 5) と同様に、繁忙期に尿中 7-mG が高くなる傾向を認め (図 6)、調査結果の再現性を確認することができた。

また、事業場 B の職員については、繁忙期の方がやや低くなる傾向を認めた (図 7)。事業場 C 職員の尿中 7-mG レベルは、繁忙期に高く、定常期にやや低くなった (図 8)。

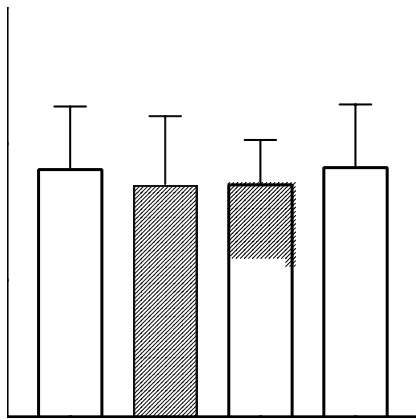


図7 事業場B 職員の尿中 7-mG レベル  
(調査時期：平成30年8月～9月)

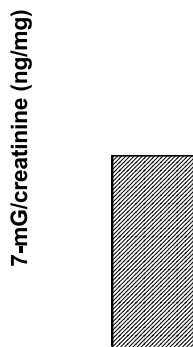


図8 事業場C 職員の尿中 7-mG レベル  
(調査時期：平成30年4月～6月)

### 3. 唾液中酸化ストレスマーカー：8-OHGua

事業場A 職員の唾液中 8-OHGua レベルは、昨年の結果(図9、図中の横線は中央値)と異なり、繁忙期前の定常期で高い値を示した(図10)。事業場Bについては、前半の定常期、繁忙期で高い値を示した(図11)。事業場Cの職員については、繁忙期後半に高い値を認めた(図12)。

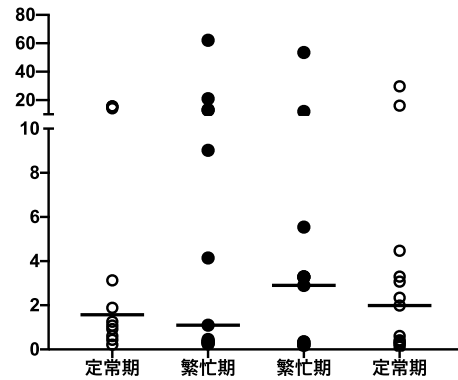


図9 事業場A 職員の唾液中 8-OHGua レベル(調査1回目、調査時期：平成29年10月～11月、平成29年度報告)

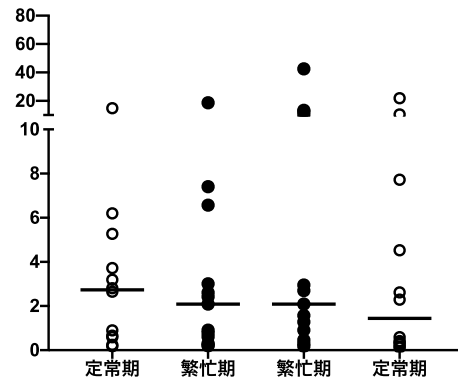


図10 事業場A 職員の唾液中 8-OHGua レベル(調査2回目、調査時期：平成30年1月～2月)

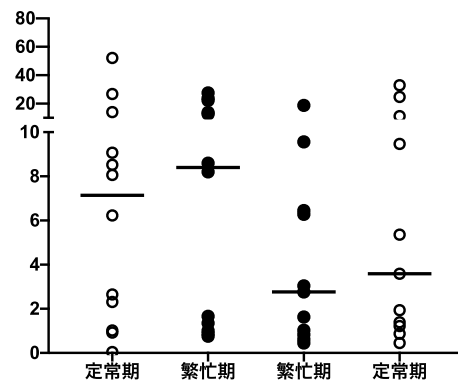


図11 事業場B 職員の唾液中 8-OHGua レベル(調査時期：平成30年8月～9月)

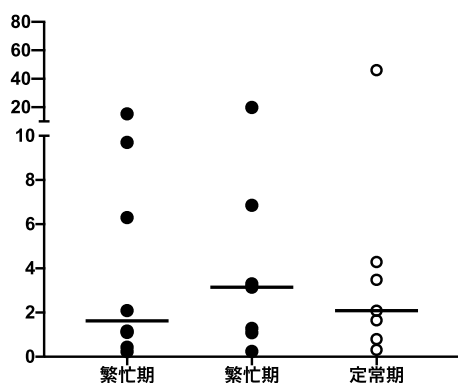


図 12 事業場 C 職員の唾液中 8-OHGua レベル（調査時期：平成 30 年 4 月～6 月）

#### D. 考察

尿中酸化ストレスマーカー 8-OHdG について、事業場 A において異なる時期に実施した 2 回の調査では、繁忙期後半に値が高くなると共に、その後の定常期で低下する傾向が見られた。繁忙期が続く事によるストレスの蓄積と、その後の回復を示している可能性がある。事業場 C の事務職員を対象とした調査においても同様の傾向を示し、尿中 8-OHdG 値は、勤務負荷によるストレスを反映するバイオマーカーとして有用と考えられる。しかし、事業場 B の調査では、繁忙期の変化が見られなかった。同じ繁忙期でも、職場によって勤務負荷が異なっている可能性がある。これまでの研究では、繁忙期の勤務負荷について定量的な評価を行っていない。今後、ストレスの原因となる勤務負荷の状況を定量的に評価する指標についても検討する必要がある。また、酸化ストレスマーカー 8-OHdG は、喫煙によって増加することが知られており、喫煙はストレスを評価する際の交絡因子の 1 つとなりえる。そこで、喫煙に伴う DNA のメチル化を評価する目的で 7-mG 測定を合わせて行った。本研究の被験者には、喫煙者が少数しか含まれていないにも

かわらず、尿中 7-mG の変動パターンが、8-OHdG の結果と類似していた事は興味を持たれる。受動喫煙の影響を考慮する必要があるが、7-mG の生成メカニズムを含めてストレスバイオマーカーとしての有用性に期待したい。唾液中 8-OHGua については、測定値の変動幅が大きく、その原因の解明が必要と考える。これまでに、食事の影響が示唆されていることから、検体採取時の条件について考慮する必要がある。これまでのところ、何れの指標においても統計的な有意差は得られていないが、被験者を増やして調査が進行中であることから、引き続き検討する。

#### E. 結論

生体内酸化ストレスのバイオマーカーである尿中 8-OHdG は、繁忙期に高い傾向を示した。尿中 7-mG についても、8-OHdG と同様の変動パターンを示した。過重労働による生体影響のバイオマーカーとしての有用性について、さらに例数を増やして検討を続けたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Kawai K, Kasai H, Li Y-S, Kawasaki Y, Watanabe S, Ohta M, Honda T, Yamato H. Measurement of 8-hydroxyguanine as an oxidative stress biomarker in saliva by HPLC-ECD. Genes and environment 2018;40(5) doi:10.1186/s41021-018-0095-2
2. Kasai H, Kawasaki Y, Kawai K. Pyrimidine Ring-Opened Product from Oxidative DNA Damage of

5-Formyl-2'-deoxyuridine.  
Chemical Research in Toxicology  
2019 (in press)

2) 学会発表

Kawai K, Li Y-S, Kawasaki Y,  
Kasai H, Watanabe S, Yamato H,  
Honda T, Ohta M. Salivary  
oxidative stress biomarker:8-  
Hydroxyguanosine. The 32<sup>nd</sup>  
International Congress on  
Occupational Health(ICOH2018) .  
Dublin. 2018年4-5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

1. Li YS, Song MF, Kasai H, Kawai K. 8-  
hydroxyguanine in urine and serum

as an oxidative stress marker: effects  
of diabetes and aging. J UOEH.  
2013;35(2):119-27.

2. Kawai K, Li Y-S, Kasai H. Accurate  
Measurement of 8-OH-dG and 8-OH-  
Gua in Mouse DNA, Urine and  
Serum: Effects of X-ray Irradiation.  
Genes and Environment.  
2007;29(3):107-14.

3. Kawai K, Kasai H, Li Y-S, Kawasaki  
Y, Watanabe S, Ohta M, Honda T,  
Yamato H. Measurement of 8-  
hydroxyguanine as an oxidative stress  
biomarker in saliva by HPLC-ECD.  
Genes and Environment. 2018;40(5):  
<https://doi.org/10.1186/s41021-018-0095-2>



## 過重労働とヒトヘルペスウイルス

宮崎洋介<sup>1</sup>、和泉弘人<sup>2</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学ストレス関連疾患予防センター 特任助教、

<sup>2</sup>産業医科大学呼吸病態学研究室 准教授

### 研究要旨

本研究では、2つの事業場において、業務の繁忙期・非繁忙期が明確であり、身体活動をほぼ伴わない医事業務従事者を対象として、業務負荷と唾液中のヒトヘルペスウイルス(HHV)6型(HHV-6)および7型(HHV-7)のDNAコピー数の関連を2つの事業場にて検討した。唾液中のHHV-6については、業務量の増加や睡眠時間の減少により増加する可能性が示唆された一方、HHV-7については測定期間中に有意な変化はみられなかった。今後はより対象者を増やし、業務内容や生活時間を精査しながら検討する必要がある。

### A. 研究目的

先行研究では疲労とHHV-6,7の関連が示唆されており、客観的に疲労を評価するバイオマーカーとして期待されている<sup>1)</sup>。HHV-6,7は幼少期に初感染後、潜伏感染するとされており<sup>2)</sup>、疲労により再活性化され、唾液中に放出されることが知られている。近年の研究では、HHV-6,7 DNA量の増加は身体的疲労を反映する可能性があることを示唆するという報告や<sup>3)</sup>、長時間労働によりHHV-6,7が増加したという報告もあるが<sup>4)</sup>、業務による過重な負荷によって唾液中のHHV-6,7が変動するかどうかといった報告はまだない。本研究では、業務の繁閑が明確である業種を対象として、業務の繁閑とHHV-6,7の関連を検討した。

### B. 研究方法

#### 1. 対象者

総合病院である事業場A(約700床)および事業場B(約200床)において毎月1日から10日にかけて診療報酬明細書を作成する業務を行う医療事務従事者25名(A:13名、B:12名)を対象とした。

#### 2. 測定方法

定常的な業務の時期(非繁忙期)と業務量が増大する月初めの時期(繁忙期)における唾液中のHHV-6とHHV-7のDNA量を比較するため、事業場Aにおいては、2018年1月31日(非繁忙期、測定日1)、2月2日(繁忙期前半、測定日2)、2月8日(繁忙期後半、測定日3)、2月15日(非繁忙期、測定日4)の定時勤務時間後に、事業場Bにおいては、2018年8月30日(非繁忙期、測定日1)、9月3日(繁忙期前半、測定日2)、9月6日(繁忙期後半、測定日3)、9月13日(非繁忙期、測定日4)の定時勤務時間後に唾液を採取した。採取した唾液検体は2mLスクリーキャップチューブに分注し、解析までの間-80℃で凍結保存した。唾液検体よりDNAを精製後、HHV-6とHHV-7のプライマーを使用して唾液中の再活性化したHHV-6とHHV-7のDNA定量をReal-time PCR法で行なった。

#### 3. 統計解析

測定間隔が事業場Aおよび事業場Bで異なるため、それぞれの群で統計解析を行った。全4回のHHV-6およびHHV-7の

DNA 量を比較するため、事業場 A については、HHV-6 は反復測定分散分析、HHV-7 は Friedman 検定を行ない、事業場 B については HHV-6,7 共に Friedman 検定を行い、 $p < 0.05$  を統計学的有意とし、 $0.05 \leq p < 0.1$  を有意傾向とした。HHV コピー数が検出限界以下であった場合、便宜上コピー数は 0 (copy/ $\mu$ L)とした。

#### 4. 倫理的配慮

本研究にあたり、産業医科大学倫理委員会の承認を得た (H29-203 号)。

### C. 研究結果

#### <事業場 A>

測定日に抗ウイルス薬を内服していた 1 名、測定日に欠勤していた 2 名を除く 10 名を解析対象とした。平均年齢は  $33.3 \pm 6.5$  歳で、全員女性であった。HHV-6 において、測定日 1 および測定日 2 の DNA コピー数が、測定日 3 および測定日 4 と比べ有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (図 1)。HHV-7 の DNA コピー数においては、全測定日間で有意な差は見られなかった (図 2)。

#### <事業場 B>

測定日に欠勤していた 2 名を除く 10 名を解析対象とした。平均年齢は  $34.4 \pm 9.4$  歳で、1 名男性、9 名女性であった。HHV-6 については Friedman 検定で有意であった ( $p < 0.05$ ) (図 3)。多重比較においては、有意差が見られた測定日のペアはみられなかったものの、測定日 1 と 3 ( $p = 0.055$ ) および測定日 3 と 4 ( $p = 0.086$ ) で有意傾向が見られた。HHV-7 の DNA コピー数においては、全測定日間で有意な差は見られなかった (図 4)。

### D. 考察

事業場 A については、診療報酬明細書を作成する業務を行う期間では特に前半が繁忙であり、測定日 2 の前日の睡眠時間が有意に短いことが明らかになっている (図 5)。また、測定日 2 の前日や当日については全員残業があり、測定日 3 については残業がなかった。また、診療報酬明細書作成業務の準備期間が月末にあり、業務量がやや増加することも確認している。HHV-6 の再活性化率が就業中と比べると連休後休息中で大きく減少する一方 HHV-7 は HHV-6 ほど顕著な影響を受けないという報告があり<sup>5)</sup>、HHV-6 は疲労による即時的な影響を反映している可能性がある。事業場 B においては、睡眠時間については有意な変化はなかったものの (図 6)、測定日 2、3 は 1 日 2 時間程度の残業があるほどの業務量であることを確認している。また、事業場 A、B 共に診療報酬明細書業務期間終了後 3~5 日間経過後に測定日 4 を設定したが、HHV-6 コピー数は繁忙期と比べ低い傾向がある。これらのことを考慮すると、睡眠時間や業務量の負荷の増減がストレス反応の結果として HHV-6 の増減に寄与している可能性がある。そのため、即時的なストレスマーカーとして HHV-6 は有用である可能性がある。その一方 HHV-7 は事業場 A、B の対象者においては有意な変化はみられなかった。HHV-6 の潜伏感染部位はマクロファージと考えられており、潜伏感染からの再活性化においては、中間状態や再活性化のマクロファージが唾液腺に侵入し、ウイルスを産生すると考えられているが<sup>6)</sup>、HHV-7 の潜伏感染部位についてはまだ不明な点が多い。HHV-7 の増加は 1 ヶ月以上の疲労の蓄積を反映するという報告もあり<sup>6)</sup>、今後より長期にわたって観察する必要がある。

今回は医事業務従事者のみを対象としているため、今後はより対象業種や対象者数

を増やし、かつ業務以外の生活時間を考慮しながら解析を進める必要がある。

#### E. 結論

事業場 A および事業場 B の医事業務従事者計 25 名を対象とした研究における唾液中の HHV-6 および HHV-7 コピー数測定について、事業場 A では測定日 1,2 の HHV-6 コピー数が測定日 3,4 と比べ有意に高かった。事業場 B においては測定日 3 の HHV-6 コピー数が測定日 1,4 と比べ高い有意な傾向が見られた。HHV-7 については事業場 A,B 共に有意な増減は見られなかった。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

第 92 回日本産業衛生学会にて発表予定。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

#### I. 引用文献

1. K. Kondo, Methods for assessing fatigue level and applications thereof, in: U.P.A. publication (Ed.) US patent application publicationUS, 2011.

2. K. Kondo, K. Yamanishi, HHV-6A, 6B, and 7: molecular basis of latency and reactivation, in: A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P.S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, K. Yamanishi (Eds.), Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis, Cambridge, 2007

3. R. Aoki, et al., Human herpes virus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue, Biochemical and biophysical communications 478 (2016) 424-430

4. 柳澤裕之. 疲労の分子機構の解明による健康の維持と増進を目的とする医学研究拠点の形成. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業研究成果報告書. 東京: 文部科学省, 2017

5. 近藤一博. ヘルペスウイルス感染と疲労. ウイルス. 2005. 55(1); 9-18

6. 近藤一博. 疲労誘発因子と抗疲労因子: うつ病の疲労による誘発機構. 日本生物学的精神医学会誌. 2013. 24(4); 218-221

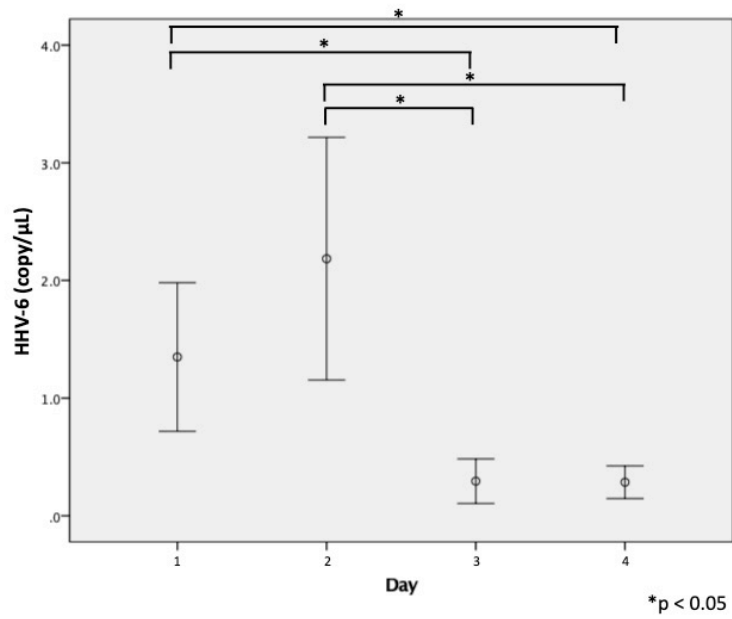


図 1 HHV-6 コピー数 (事業場 A)

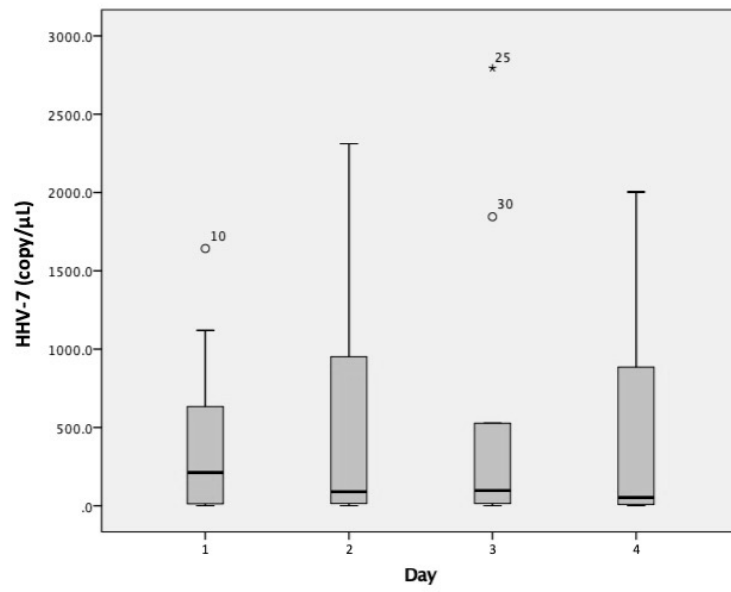


図 2 HHV-7 コピー数 (事業場 A)

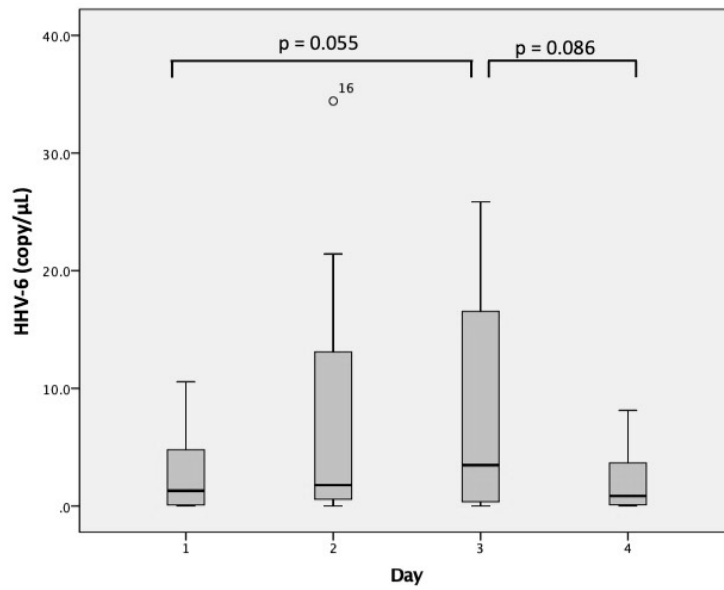


図 3 HHV-6 コピー数 (事業場 B)

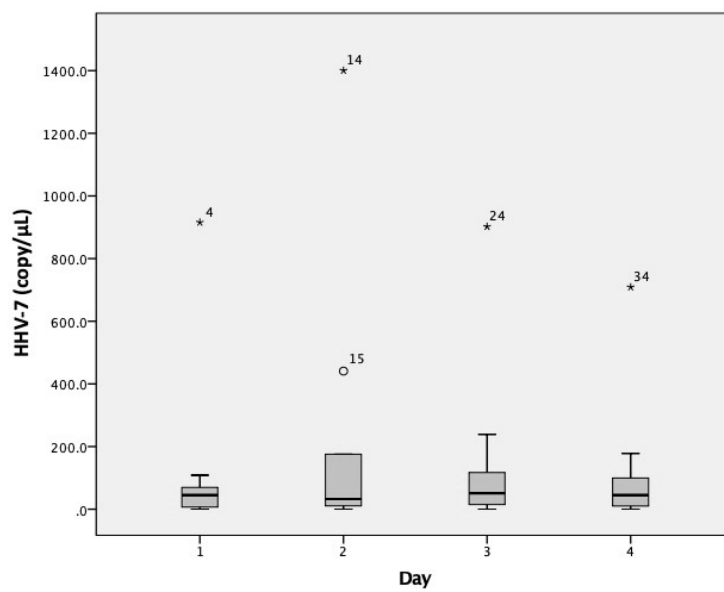


図 3 HHV-7 コピー数 (事業場 B)

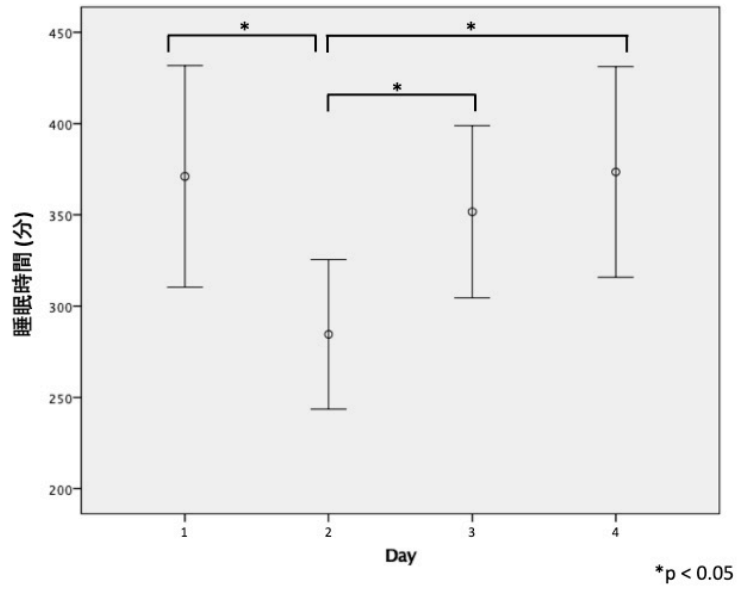


図 5 睡眠時間（事業場 A）

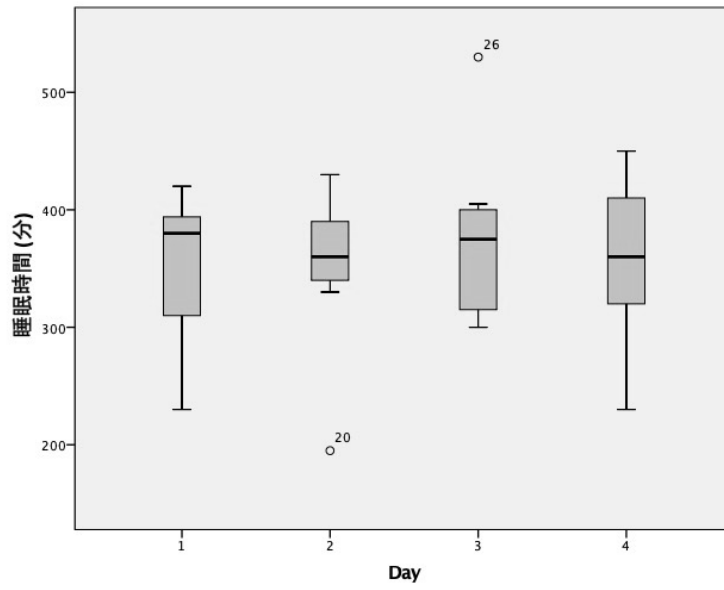


図 6 睡眠時間（事業場 B）

## 過重労働とエクソソーム内包 miRNA

和泉弘人

産業医科大学ストレス関連疾患予防センター 副センター長  
産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学研究室 准教授

### 研究要旨

microRNA (以下 miRNA) は、小分子ノンコーディング RNA の 1 種で約 22 塩基からなる一本鎖 RNA である。ヒトではゲノム上に 1000 以上の miRNA がコードされていると考えられており、2500 種類以上の miRNA が登録されている。miRNA は、発生、細胞増殖および細胞分化、アポトーシスまたは代謝など生物学的重要なプロセスに関わっている。一方、エクソソームは直径が 100 nm 程度で miRNA を含む small RNA やタンパク質を内包して細胞から分泌される。エクソソームが標的細胞に融合するとこれらの RNA やタンパク質が標的細胞に送り込まれる。送り込まれた miRNA は標的細胞内で特定の mRNA の量を減少させ、細胞の機能を制御することからエクソソーム内包 miRNA は病態解明や診断、さらに治療標的への応用が期待されている。しかしながら、血液にはエクソソーム内包 miRNA 以外に遊離 miRNA が循環しており、機能を持つ miRNA を解析するにはエクソソームを精製する必要がある。現在、エクソソームの精製には、超遠心法、ゲルろ過法、捕獲法が考案されており、特に捕獲法では粒子の大きさで分離するメンブレン法やエクソソームの膜に存在する物質と結合する磁気ビーズを使う方法など、いくつかのキットが販売されている。また、エクソソームから miRNA を抽出する方法に関してもいくつかのキットが販売されている。昨年度は全血漿から精製した総 RNA を使ってマイクロアレイ解析を行ったが、本年度は、血清からエクソソーム内包 miRNA を精製し、miRNA アレイ解析を実施した。本年度の成果として、①エクソソーム内包 miRNA 解析における標準化方法の確立し、②事務系労働者において繁忙期を予測するエクソソーム内包 miRNA を同定した。これらの成果から、エクソソーム内包 miRNA の発現解析は事務系労働者におけるストレス反応を評価することに利用できる可能性があると考えられる。

### A. 研究目的

ヒトの体は、神経系、内分泌系、免疫系が正常に機能することによって恒常性が保たれているが、様々なストレス要因によって高ストレス反応が持続すると恒常性が維持できなくなり、やがて疾病を発症し、死に至るリスクが高まると考えられている。そのため、ストレス反応状態を評価する様々な方法が提唱されているが、評価方法として認定されたものはない。本研究では、血清より精製したエクソソーム内包 miRNA の発現量を高ストレス状態の評価

に利用することを最終目的とする。そのために、本年度の研究では、①血清を使ってエクソソーム内包 miRNA を精製する方法を確立すること、②エクソソーム内包 miRNA の発現解析から内部標準となる miRNA を選定すること、③事務系労働者において繁忙期を予測するエクソソーム内包 miRNA を同定することを目的とする。

### B. 研究方法

#### 1. 調査対象

総合病院（約 700 床）で毎月 1 日から 10 日間診療報酬明細書を作成する業務を行う医療従事者 13 名を対象とした。

## 2. 調査時期

調査は 2017 年の 10 月 31 日（Survey Date 1: SD1）、11 月 2 日（SD2）、11 月 8 日（SD3）、11 月 15 日（SD4）に行った。本年度報告の「過重労働とヒトヘルペスウイルス」から、SD1 と SD3、SD4 を非繁忙期、SD2 を繁忙期と判定して以下の解析を進めた。

## 3. 試料の採取、保存方法

残業の有無に関わらず、17 時から 18 時の間に採血を行った。凝固剤入りの採血管を使い、2 時間以内に遠心分離して血清を 80°C に保存した。

## 4. エクソソーム内包 miRNA の精製

血清から ExoMir™ Kit (Bioo Scientific 社) を使ってエクソソーム内包 RNA を溶出し、NucleoSpin® miRNA Plasma Kit (Macherey-Nagel 社) を使って miRNA を精製した。簡単には、ExoMir™ Kit のプロトコール通りに RNA をフェノールで溶出し、イソアミルアルコールを加えて遠心した。上清を新しいチューブに移し、イソプロパノールを加えたのち、NucleoSpin® miRNA Plasma Kit のプロトコール通りに RNA を抽出した。抽出した RNA はエタノール沈殿を行った後、適当量の H<sub>2</sub>O で溶解した。

予備検討を行うため 5 mL の血清からエクソソーム内包 miRNA を精製し、Agilent Small RNA Kit と Bioanalyzer 2100 (Agilent 社) を使って解析した。マイクロアレイ解析には 500 µL の血清から精製した miRNA の全量を使った。

## 5. エクソソーム内包 miRNA のマイクロアレイ解析

対象者 13 名のうち、1 名は SD1 に参加していなかったため除外した。12 名の対

象者（004-01～004-12）の 48 種類の血清から精製したエクソソーム内包 miRNA を 2 µL の H<sub>2</sub>O に溶解し、プロトコール通りにマイクロアレイ解析（Human miRNA Oligo chip・4 plex と 3D-Gene（東レ社））を行った。miRNA Oligo chip には 2565 種類の miRNA が固定され、マイクロアレイ解析で得られた各 miRNA の発現量は、中央値が自動的に 25 になるように設定されている。この時の数値を初期値と定義した。また、初期値が 100 以上であれば十分に発現していると考えられている。

## 5. 内部標準の選定

各試料において miRNA の発現量の平均値を求め、各 miRNA の発現量を平均値で割った。この値を使って、各 miRNA における 48 種類の試料の平均値と標準偏差を求めた。平均値に正規性を認め、変動係数（標準偏差を平均値で割った値）が最も小さい miRNA を内部標準として選定した。

## 6. 内部標準による miRNA の補正と繁忙期を予測する miRNA の選定

各試料において miRNA の発現量を内部標準となる miRNA で補正した値を求めた。次に、統計解析ソフト JMP Pro14 で繁忙期（SD2）を”1”、非繁忙期（SD1 と SD3、SD4）を”0”と入力し、繁忙期

（SD2）を予測（スクリーニング）する miRNA を選定した。このうち、上位の miRNA について ROC 曲線（receiver operating characteristic curve）の解析を行った。具体的には、目的変数に「繁忙期」、説明変数に「各 miRNA」を指定した。二変量の分析結果から、次の式を使って非繁忙期[0]の確率（p）を求めた。
$$\log(p/(1-p)) = [\text{傾き}] \times [\text{miRNA (比率値 B)}] + [\text{切片}]$$

非繁忙期[0]の確率（p）を使ってストレスマーカーとしての miRNA の有用性を検証した。



## C. 研究結果

### 1. エクソソーム内包 miRNA の精製と確認

500  $\mu$ L の血清から精製した総 RNA を Bioanalyzer 2100 で解析したが有意なシグナルは観察されなかった（非表示）。そこで、5 mL（10 倍量）の血清を使ってエクソソーム内包 miRNA を精製し、1/3 量を Bioanalyzer 2100 で解析した結果、有意なシグナルを観察した（図 1）。以降のマイクロアレイ解析では 500  $\mu$ L の血清から精製した総 RNA を濃度測定せずに使用することに決定した。

### 2. 内部標準に使用する miRNA の選定

マイクロアレイの結果から得られた miRNA の数値（初期値）を使って各試料の平均値を求めた。平均値のヒストグラムを図 2 に示す。Shapiro-Wilk の W 検定よって正規分布であることを確認した。

各試料において miRNA の数値をその試料の平均値で割った比を算出した（比率値 A）。得られた比率値 A を使って各 miRNA の平均値、標準偏差、変動係数（標準偏差／平均値）を算出した。48 試料のすべてに比率値 A が存在した miRNA は 2565 種類のうち 847 種類（33.0%）あった。変動係数が低い順に 5 種類の miRNA を表 1 に示す。5 種類の miRNA のうち比率値 A が正規分布を示した 3 種類の miRNA（hsa-miR-4463、hsa-miR-1231、hsa-miR-1343-5p）は内部標準の候補と考えられる。3 種類の中で変動係数が最も低い hsa-miR-4463 の初期値の平均は 672.1 であり、十分に発現していることから本研究ではこの miRNA を内部標準として使用した（図 3）。

### 3. 繁忙期を予測するエクソソーム内包 miRNA の選定

48 試料のすべてに miRNA の数値が存在する 847 種類の miRNA のうち初期値の最大値が 100 以上の 527 種類の miRNA を hsa-miR-4463 の値が 1 になるように補正した（比率値 B）。JMP Pro14 の応答のスクリーニング解析を行うため、応答変数に「繁忙期を”1”、非繁忙期を”2”」を指定した。FDR (False Discovery Rate; 偽発見率) P Value (p 値) が 0.01 より小さい miRNA は 92 種類あった。そのうち、上位の 20 種類の結果を表 2 に示す。次に、JMP Pro14 の二変数の関係解析を行うため、目的変数に「繁忙期を[1]、非繁忙期を[2]」を、説明変数に各 miRNA（比率値 B）を指定した。ROC 曲線解析の結果から、二変数の適合度が良い上位 5 種類の miRNA は表 2 の上位 5 種類と一致していた（表 3）。

### 4. 検証解析

二変数の適合度で選定した適合度の高い 5 種類の miRNA に対するパラメーター推定値を JMP Pro14 を使って算出した（表 3）。「傾き」と「切片」から各「miRNA（比率値 B）」が予測した被験者の繁忙期 [1] と非繁忙期 [0] を表 4 に示す。JMP Pro14 では 0.5 未満を「繁忙期」、0.5 以上を「非繁忙期」と判定する。表 5 には 0.4 から 0.6 を繁忙期と非繁忙期のグレーゾーンと仮定して判定した結果を示す。

### 5. 先行研究との比較

これまでストレスとエクソソーム内包 miRNA の関連を解析した報告は見当たらない。慢性疲労症候群患者の血漿から全 miRNA を抽出し解析した結果を Brenu らが報告している。彼らは、慢性疲労症候群で増加している miRNA として hsa-miR-127-3p、hsa-miR-142-5p および hsa-miR-143-3p の 3 種類を同定した<sup>1)</sup>。これら 3 種類の miRNA の発現量を今回の結果と比較した結果、hsa-miR-127-3p と hsa-miR-

143-3p はエクソソーム内にはほとんど発現しておらず、hsa-miR-142-5p は 37 試料に発現が確認できたが、その初期値のほとんどは中央値が 25 以下であり繁忙期との関連を検討することは困難であると考えられる。

#### D. 考察

昨年度は血漿から全 miRNA を抽出して網羅的発現解析を実施した。しかしながら、エクソソーム内包 miRNA は生体内の生理現象や病気の発症原因になる可能性があり、診断や治療に向けた研究ががんを中心に勢力的に行われている<sup>2),3)</sup>ことから、ストレス研究においてもエクソソーム内包 miRNA を解析することが重要であると考えられる。そこで、血清からエクソソーム内包 miRNA を抽出する方法を検討した。その結果、エクソソームを捕捉し、RNA を溶出する方法として 50 nm のメンブレンフィルターとフェノールを使った方法が簡便であるためエクソソーム内包 miRNA の抽出に採用した。また、miRNA の精製においては純度を高めるためカラム精製を採用した。血清 500  $\mu$ L からこれらの方法で精製したエクソソーム内包 miRNA を核酸解析装置 Bioanalyzer 2100 で解析したが、miRNA の存在は確認できなかった。しかしながら、血清を 3.3 倍に増量した試料では miRNA の存在が確認できたため、マイクロアレイ解析には 500  $\mu$ L から精製したエクソソーム内包 miRNA を使用することにした。

48 種類の血清を使って各々エクソソーム内包 miRNA を精製し、マイクロアレイ解析を行った結果、チップに固定された 33.0% (847 種類) の miRNA に発現が確認できた。自動で算出される miRNA の初期値から各試料の平均値を求めた結果、最小値は 123.7、最大値は 280.9、最大値/最

小値は 2.27 であり平均値には大きな差はなかった。一方、個々の miRNA の最大値/最小値を算出した結果、最も高い値が 51 倍で、10 倍以上が 87 種類、5 倍以上が 344 種類あった。逆に 2 倍以下は 6 種類のみであった。これらの結果から、エクソソーム内包 miRNA の発現は生体内で大きく変動していることが示唆される。

本研究で得られたエクソソーム内包 miRNA の解析を進めるにあたり、内部標準となる miRNA を選定した。その理由として、ストレスマーカーの候補となる miRNA の発現量を調べるためには今回のマイクロアレイ解析よりリアルタイム PCR がより簡便で経済的であると考えられる。しかしながら、リアルタイム PCR で正確に miRNA を定量するには内部標準が必須となる。マイクロアレイの初期値は全体の中央値を 25 にするグローバルノーマライゼーションが実施されており、各試料の miRNA の総和に正規性の変動が見られたため、本解析では miRNA の初期値を各試料の総和で割り、各 miRNA (比率値 A) の変動係数を算出した。そのうえで、比率値 A が正規性を示し、かつ、比率値 A の変動係数が最も低い hsa-miR-4463 を内部標準に選定した。将来的にエクソソーム内包 miRNA から特定の miRNA の発現比を解析する場合、hsa-miR-4463 が内部標準の 1 つとして利用できると考えられる。

次に、今回内部標準に選定した hsa-miR-4463 を使って各 miRNA の比を算出した (比率値 B)。これらの数値をもとに、繁忙期をスクリーニングできる miRNA を解析したところ 92 種類が有意性をもってスクリーニングできる可能性が示唆された。そこで、上位 5 つの miRNA に対して個々に繁忙期を予測できるか検討した。このうち、hsa-miR-30c-1-3p の AUC が 0.9653 とすべての miRNA の中で

最も適合度が高かった。そこで、表 3 のパラメーターを使って、各被験者の繁忙期と非繁忙期を予測した。その結果、hsa-miR-30c-1-3p は 36 被験者の非繁忙期のうち 2 被験者を繁忙期と判定し、12 被験者の繁忙期のうち 2 被験者を非繁忙期と誤判定したが、おおむね良好な判定が可能であった。一方、繁忙期と非繁忙期の間グレーゾーンを想定して判定した結果、hsa-miR-30c-1-3p の誤判定が 4 つから 3 つへ減少したが、4 被験者がグレーゾーンに判定された。今後は、被験者数を追加して同様の解析を進め、内部標準が hsa-miR-4463 で良いか検証する。また、繁忙期の確率を高める miRNA の同定をそれらの組み合わせを考慮しながら進め、繁忙期と非繁忙期の 2 つに分けるのが良いのか、あるいはグレーゾーンを想定するのが良いのかを検討してストレスマーカーとしての miRNA の有用性を検証していきたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

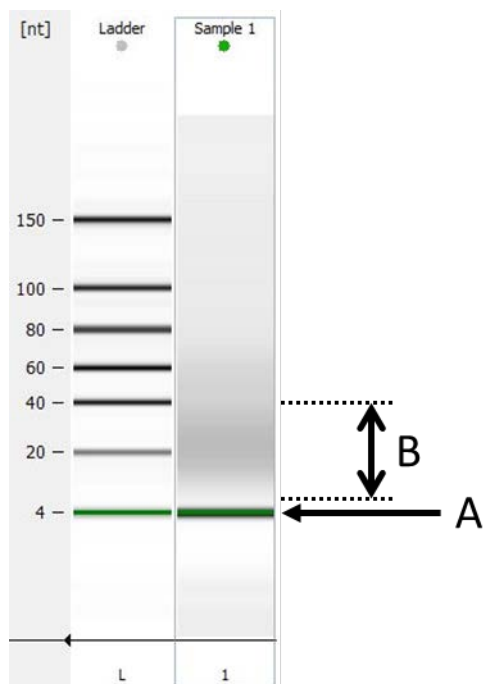
#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 引用文献

1. Brenu EW, Ashton KJ, Batovska J, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM. High-throughput sequencing of plasma microRNA in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *PLoS One*. 2014; 9(9): e102783.
2. Gorji-Bahri G, Hashemi A, Moghimi HR. ExomiRs: A Novel Strategy in Cancer Diagnosis and Therapy. *Curr Gene Ther*. 2018;18(6):336-350.
3. Sun Z, Shi K, Yang S, Liu J, Zhou Q, Wang G, Song J, Li Z, Zhang Z, Yuan W. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications. *Mol Cancer*. 2018;17(1):147.

a) ゲル



b) 電気泳動図

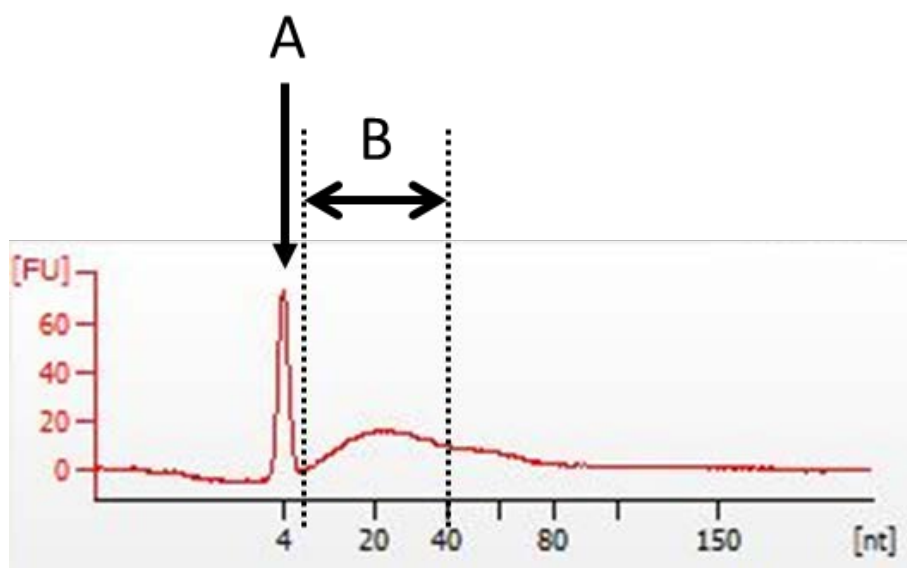
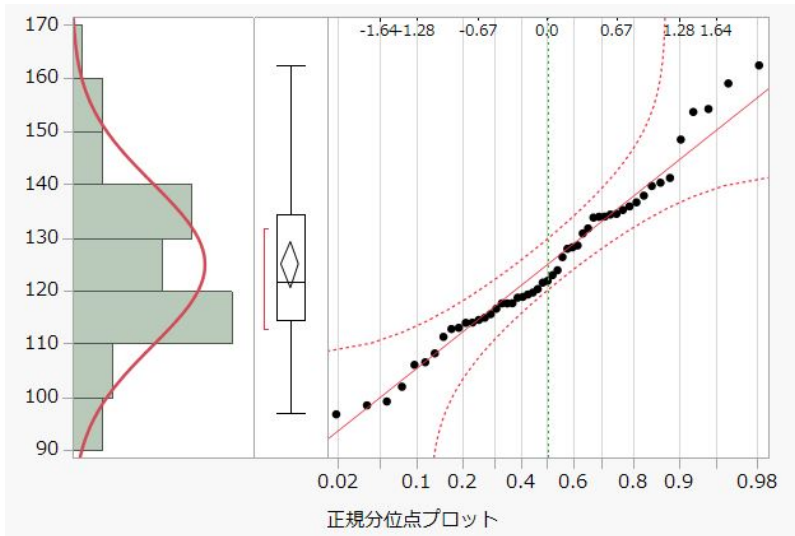


図1 RNAのBioanalyzer 2100による解析結果  
Aはマーカー、BはmiRNAの領域を示す。



**要約統計量**

平均	124.97216
標準偏差	15.650358
平均の標準誤差	2.2589347
平均の上側95%	129.51655
平均の下側95%	120.42777
N	48

**正規のあてはめ**

**パラメータ推定値**

種類	パラメータ	推定値	下側95%信頼限界	上側95%信頼限界
位置	$\mu$	124.97216	120.42777	129.51655
ばらつき	$\sigma$	15.650358	13.028435	19.603332

**指標**

(-2)*対数尤度	399.26551
AICc	403.53217
BIC	407.00791

**適合度検定**

Shapiro-WilkのW検定

W	p値(Prob<W)
0.973504	0.3446

図2 マイクロアレイの結果から得られた miRNA 平均値の正規性確認

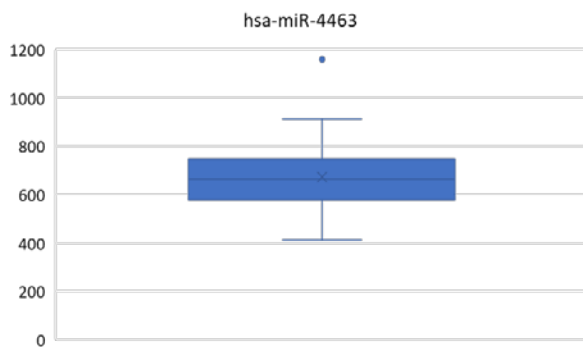


図3 hsa-miR-4463 初期値の分布

表 1 内部標準になる miRNA の選定

miRNA	平均値	標準偏差	変動係数 (標準偏差/平均値)	W *	P 値 * (Prob<W)
hsa-miR-6752-5p	5.819	0.516	0.089	0.942159	0.0197
hsa-miR-6088	8.318	0.909	0.109	0.938964	0.0148
hsa-miR-4463	5.350	0.636	0.119	0.976959	0.4592
hsa-miR-1231	0.560	0.068	0.122	0.975322	0.4018
hsa-miR-1343-5p	7.027	0.861	0.123	0.972145	0.3063

\*: W と p 値は Shapiro-Wilk の適合度検定の結果を示す。

表 2 応答のスクリーニング解析の結果による上位 20 種類の miRNA

miRNA	Count	FDR PValue	FDR LogWorth
hsa-miR-30c-1-3p	48	9.28721E-06	5.032114563
hsa-miR-4476	48	0.000532395	3.273765698
hsa-miR-6510-5p	48	0.000532395	3.273765698
hsa-miR-6762-5p	48	0.002212961	2.655026302
hsa-miR-6124	48	0.002538831	2.595366168
hsa-miR-204-3p	48	0.002572875	2.589581318
hsa-miR-4258	48	0.002572875	2.589581318
hsa-miR-423-5p	48	0.002572875	2.589581318
hsa-miR-92b-5p	48	0.002595065	2.585851711
hsa-miR-658	48	0.002595065	2.585851711
hsa-miR-885-3p	48	0.002595065	2.585851711
hsa-miR-3187-5p	48	0.002595065	2.585851711
hsa-miR-652-5p	48	0.002747235	2.561104221
hsa-miR-3197	48	0.003011151	2.521267501
hsa-miR-4430	48	0.003253087	2.487704262

hsa-miR-4497	48	0.005502681	2.259425677
hsa-miR-4516	48	0.005647401	2.248151384
hsa-miR-6743-5p	48	0.005647401	2.248151384
hsa-miR-6777-5p	48	0.005647401	2.248151384
hsa-miR-3190-3p	48	0.005647401	2.248151384

表 3 ROC 曲線による二変量の適合度解析

hsa-miR-30c-1-3p				
項	推定値	標準誤差	カイ 2 乗	p 値 (Prob>ChiSq)
切片	6.28035432	1.7185614	13.35	0.0003
傾き	-53.183277	15.471747	11.82	0.0006

hsa-miR-6510-5p				
項	推定値	標準誤差	カイ 2 乗	p 値 (Prob>ChiSq)
切片	7.29709616	2.104322	12.02	0.0005
傾き	-45.299128	14.472926	9.8	0.0017

hsa-miR-4476				
項	推定値	標準誤差	カイ 2 乗	p 値 (Prob>ChiSq)
切片	6.70316178	1.8962912	12.5	0.0004
傾き	-30.055183	9.7016454	9.6	0.0019

hsa-miR-6762-5p				
項	推定値	標準誤差	カイ 2 乗	p 値 (Prob>ChiSq)
切片	-5.1106082	2.4783827	4.25	0.0392
傾き	35.9188391	16.184791	4.93	0.0265

hsa-miR-6124				
項	推定値	標準誤差	カイ 2 乗	p 値 (Prob>ChiSq)
切片	5.26997133	1.4407097	13.38	0.0003
傾き	-17.442362	5.4619759	10.2	0.0014

表 4-1 繁忙期と非繁忙期の予測結果 (1)

	ID	繁忙期[1] vs 非繁忙期[0]	hsa- miR- 30c-1-3p	hsa- miR- 6510-5p	hsa- miR- 4476	hsa- miR- 6762-5p	hsa- miR- 6124
SD1	004-01	0	0	0	0	0	0
	004-02	0	0	0	0	1	0
	004-03	0	0	0	0	1	0
	004-04	0	1	1	1	1	1
	004-05	0	0	0	0	0	0
	004-06	0	0	0	0	0	0
	004-07	0	0	0	0	0	0
	004-08	0	0	0	0	0	0
	004-09	0	0	0	0	0	0
	004-10	0	0	0	0	0	0
	004-11	0	1	0	0	0	0
	004-12	0	0	0	0	0	0
SD2	004-01	1	1	0	1	1	0
	004-02	1	0	0	0	0	0
	004-03	1	1	1	0	1	1
	004-04	1	1	1	1	0	1
	004-05	1	1	0	0	0	1
	004-06	1	0	1	0	0	0
	004-07	1	1	1	1	1	0
	004-08	1	1	1	1	1	1
	004-09	1	1	1	0	0	0
	004-10	1	1	0	1	1	0
	004-11	1	1	1	1	1	1
	004-12	1	1	1	0	0	1

誤判定のカラムを黒で示す。



表 4-2 繁忙期と非繁忙期の予測結果 (1)

	ID	繁忙期[1] vs 非繁忙期[0]	hsa- miR- 30c-1-3p	hsa- miR- 6510-5p	hsa- miR- 4476	hsa- miR- 6762-5p	hsa- miR- 6124
SD3	004-01	0	0	0	1	0	0
	004-02	0	0	0	0	0	0
	004-03	0	0	0	0	0	0
	004-04	0	0	0	0	0	0
	004-05	0	0	0	0	0	0
	004-06	0	0	0	0	1	0
	004-07	0	0	0	0	0	0
	004-08	0	0	0	0	0	0
	004-09	0	0	0	0	0	0
	004-10	0	0	0	0	0	0
	004-11	0	0	0	0	0	0
	004-12	0	0	0	0	0	0
SD4	004-01	0	0	0	0	0	0
	004-02	0	0	0	0	0	0
	004-03	0	0	0	0	0	0
	004-04	0	0	0	0	0	0
	004-05	0	0	0	0	1	0
	004-06	0	0	0	0	0	0
	004-07	0	0	0	0	0	0
	004-08	0	0	0	0	0	0
	004-09	0	0	0	0	0	0
	004-10	0	0	0	0	0	0
	004-11	0	0	0	0	0	0
	004-12	0	0	0	0	0	0

誤判定のカラムを黒で示す。

表 5-1 繁忙期と非繁忙期の予測結果 (2)

	ID	繁忙期[1] vs 非繁忙期[0]	hsa- miR- 30c-1-3p	hsa- miR- 6510-5p	hsa- miR- 4476	hsa- miR- 6762-5p	hsa- miR- 6124
SD1	004-01	0	0.706	0.890	0.983	0.579	0.944
	004-02	0	0.963	0.972	0.949	0.435	0.959
	004-03	0	0.965	0.918	0.932	0.473	0.627
	004-04	0	0.062	0.008	0.324	0.353	0.017
	004-05	0	0.979	0.925	0.988	1.000	0.929
	004-06	0	0.980	0.965	0.953	1.000	0.947
	004-07	0	0.960	0.924	0.860	1.000	0.930
	004-08	0	0.985	0.794	0.937	1.000	0.936
	004-09	0	0.983	0.953	0.936	0.672	0.942
	004-10	0	0.873	0.906	0.885	0.920	0.909
	004-11	0	0.241	0.550	0.587	0.775	0.711
	004-12	0	0.578	0.588	0.860	0.895	0.668
SD2	004-01	1	0.043	0.557	0.323	0.371	0.694
	004-02	1	0.848	0.823	0.823	0.747	0.582
	004-03	1	0.111	0.430	0.563	0.288	0.215
	004-04	1	0.000	0.003	0.008	0.607	0.087
	004-05	1	0.360	0.511	0.636	0.572	0.278
	004-06	1	0.555	0.335	0.884	0.840	0.804
	004-07	1	0.299	0.444	0.202	0.416	0.515
	004-08	1	0.013	0.108	0.054	0.334	0.182
	004-09	1	0.442	0.389	0.862	0.574	0.640
	004-10	1	0.474	0.720	0.037	0.341	0.853
	004-11	1	0.009	0.230	0.018	0.443	0.269
	004-12	1	0.187	0.069	0.681	0.567	0.306

誤判定のカラムを黒、グレーゾーンを灰色で示す。

表 5-2 繁忙期と非繁忙期の予測結果 (2)

	ID	繁忙期[1] vs 非繁忙期[0]	hsa- miR- 30c-1-3p	hsa- miR- 6510-5p	hsa- miR- 4476	hsa- miR- 6762-5p	hsa- miR- 6124
SD3	004-01	0	0.901	0.941	0.310	1.000	0.927
	004-02	0	0.951	0.962	0.899	0.998	0.926
	004-03	0	0.964	0.968	0.831	0.999	0.970
	004-04	0	0.849	0.877	0.655	0.995	0.958
	004-05	0	0.960	0.992	0.993	1.000	0.938
	004-06	0	0.932	0.816	0.659	0.460	0.856
	004-07	0	0.964	0.990	0.972	0.939	0.928
	004-08	0	0.902	0.692	0.800	1.000	0.887
	004-09	0	0.961	0.957	0.910	1.000	0.931
	004-10	0	0.981	0.997	0.721	0.998	0.970
	004-11	0	0.974	0.916	0.874	0.998	0.980
	004-12	0	0.990	0.986	0.927	1.000	0.967
SD4	004-01	0	0.994	0.987	0.985	1.000	0.973
	004-02	0	0.960	0.953	0.923	0.893	0.785
	004-03	0	0.983	0.891	0.979	0.817	0.610
	004-04	0	0.995	0.987	0.982	1.000	0.949
	004-05	0	0.973	0.837	0.976	0.331	0.732
	004-06	0	0.987	0.883	0.937	0.727	0.859
	004-07	0	0.946	0.658	0.814	0.773	0.593
	004-08	0	0.995	0.989	0.976	0.999	0.981
	004-09	0	0.991	0.944	0.950	0.978	0.912
	004-10	0	0.994	0.962	0.750	0.757	0.970
	004-11	0	0.975	0.925	0.907	0.518	0.710
	004-12	0	0.980	0.876	0.984	0.618	0.746

誤判定のカラムを黒、グレーゾーンを灰色で示す。



## 過重労働とストレス関連生体物質

和泉弘人

産業医科大学ストレス関連疾患予防センター 副センター長  
産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学研究室 准教授

### 研究要旨

ストレスの評価指標としてコルチゾールやアドレナリンなどが提案されている。「ストレスとエクソソーム内包 microRNA (以下 miRNA) に関する研究」の章ではストレスバイオマーカーとしての可能性について報告した。そこで、本章では、事務系労働者の生体試料を使って、①各種ストレス関連生体物質を測定し、互いに値が相関するか検討すること、②各種ストレス関連生体物質の値と相関する miRNA を選定すること、③繁忙期を予測できるか検討することを目的とする。

### A. 研究目的

ヒトの体は、神経系、内分泌系、免疫系が正常に機能することによって恒常性が保たれているが、様々なストレス要因によって高ストレス反応が持続すると恒常性が維持できなくなり、やがて疾病を発症し、死に至るリスクが高まると考えられている。そのため、ストレス反応状態を評価する様々な方法が提唱されているが、評価方法として認定されたものはない。既知の報告ではストレスラーによって変動する神経系、内分泌系、免疫系に関わる生体物質が提唱されている。そこで、事務系労働者の生体試料を使って、①各種ストレス関連生体物質を測定し、互いに値が相関するか検討すること、②各種ストレス関連生体物質の値と相関する miRNA を選定すること、③繁忙期を予測できるか検討することを目的とする。

### B. 研究方法

#### 1. 調査対象

総合病院 (約 700 床) で毎月 1 日から 10 日間診療報酬明細書を作成する業務を行う医療従事者 13 名を対象とした。

#### 2. 調査時期

調査は 2017 年の 10 月 31 日 (Survey Date 1: SD1)、11 月 2 日 (SD2)、11 月 8 日 (SD3)、11 月 15 日 (SD4) に行った。本年度報告の「過重労働とヒトヘルペスウイルス」から、SD1 と SD3、SD4 を非繁忙期、SD2 を繁忙期と判定して以下の解析を進めた。

#### 3. 試料の採取、保存方法

残業の有無に関わらず、17 時から 18 時の間に採血および採尿を行った。血液は血清および血漿分離の採血管を使い、2 時間以内に遠心分離して血清・血漿および尿を  $-80^{\circ}\text{C}$  に保存した。

4. 血漿 Cortisol、血漿 IL-6、血漿 CRP (C-reactive protein)、SAA (Serum amyloid A protein)、血漿  $\text{H}_2\text{O}_2$  (換算値)、尿 Serotonin、尿 Adrenaline、尿 Dopamine、尿 Noradrenaline の測定

血清・血漿および尿は遠心後に各種プロトコールに従って解析を行った。各種キットは表 1 に記載した。尿中の各種生体物質は昨年度報告の「尿中 8-ヒドロキシデオキシグアニン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (7-mG) に関する研究」の章で報告した尿中クレアチニンの値で補正した。

5. 尿中 8-ヒドロキシデオキシグアニン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (7-mG)

尿中 8-OHdG および尿中 7-mG 測定は昨年度報告の「尿中 8-ヒドロキシデオキシグアニン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (7-mG) に関する研究」の章で記載した値を使用した。

6. 唾液中 HHV-6 (Human herpesvirus 6)、HHV-7 の測定

唾液中の HHV-6 および HHV-7 の測定は昨年度報告の「ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) とヒトヘルペスウイルス 7 型 (HHV-7)」の章で記載した値を使用した。

6. エクソソーム内包 miRNA の精製とマイクロアレイ解析

血清からエクソソームの抽出とエクソソーム内包 miRNA の精製は「ストレスと miRNA に関する研究」章に記載した。

7. 統計解析

繁忙期を予測するストレス評価指標の選定

統計解析ソフト JMP Pro14 で繁忙期 (SD2) を予測するストレス評価指標を ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve) で評価した。具体的には、繁忙期 (SD2) を”1”、非繁忙期 (SD1 と SD3、SD4) を”0”と入力し、目的変数に「繁忙期」、説明変数に「各ストレス評価指標」を指定した。二変量の分析設定から AUC (area under the curve) を求めた。

8. 各種ストレス評価指標の値および miRNA の相関解析

統計解析ソフト JMP Pro14 を用いて、外れ値、相関関係、応答スクリーニングの解析を行った。相関係数の値から、0.7~1 は「強い正の相関あり」、0.4~0.7 は「正の相関あり」、-0.7~-0.4 は「負の

相関あり」、-1~-0.7 は「強い負の相関あり」と評価した。

C. 研究結果

1. 解析を実施した測定値

対象者 13 名のうち、1 名は SD1 に参加していなかったため除外した。また、12 名の対象者 (004-01~004-12) のうち SD4 で風邪により内服薬を服用した解析結果を除いたため全 47 の測定値を解析に使用した。また、各測定値の上測分位点と下側分位点から、裾の分位点の 0.1 の 3 倍を超えた点を外れ値と定義した。その結果、IL-6 に 4 個、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (換算値) に 1 個の外れ値が認められたため、これらの値を削除して以下の解析を実施した。

2. 測定日における各ストレス関連生体物質の平均値と標準偏差

Cortisol (血漿)、IL-6 (血漿)、CRP (C-reactive protein) (血漿)、SAA (Serum amyloid A protein) (血清)、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (血漿)、Serotonin (尿)、Adrenaline (尿)、Dopamine (尿)、Noradrenaline (尿)、8-OHdG (尿)、7-mG (尿)、HHV-6 (Human herpesvirus 6) (唾液)、HHV-7 (唾液) の値を各々試料から測定した (8-OHdG、7-mG、HHV-6、HHV-7 は昨年度の結果を利用した)。各解析の平均値と標準偏差を表 2 に示す。これらのうち、繁忙期である SD2 で値が最も高いのは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (換算値) と HHV-6 の 2 つあり、SD2 で最も低いのは Serotonin、Dopamine の 2 つがあった。

3. ストレス関連生体物質間の相関解析

2. で測定したストレス関連物質同士の相関係数を求めた (表 3)。その結果、正の相関を 7 組に、負の相関を 3 組に見出した。

#### 4. ストレス関連生体物質と相関するエクソソーム内包 miRNA

エクソソーム内包 miRNA の解析は、今年度報告の「ストレスと miRNA に関する研究」の項に記載した。そのうち、47 の試料の全てで発現が確認できた 527 種類のエクソソーム内包 miRNA と 2. のストレス関連生体物質との間で相関係数を求めた

(表 4)。強い正の相関及び強い負の相関は見いだせなかったが、正の相関及び負の相関がいくつかのストレス関連生体物質で見出された。

#### 5. ストレス関連生体物質と繁忙期 SD2 の予測

応答スクリーニングの解析から FDR LogWorth が最も高い値は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (換算値) の 0.54 であり、2 以上のストレス関連生体物質はなかった。また、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (換算値) の AUC (area under the curve) は 0.684 であった。

### D. 考察

ストレス関連生体物質のうち、尿の解析で得られた Dopamine、Noradrenaline、Adrenaline に正の相関が見出された。

Dopamine は脳内の重要な神経伝達物質であり、Dopamine から Noradrenaline へ代謝され、さらに Adrenaline に代謝される [1, 2]。これらが互いに正に相関することから解析が良好に行われていると考えられる。

生体にストレッサー加わると 2 つの経路でストレス反応が起こる。1 つは脳の神経から Noradrenaline や Dopamine などの神経伝達物質が放出され、もう 1 つは視床下部からコルチコトロピン放出ホルモン

(CRH: corticotropin releasing hormone) が放出される。CRH は下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン (ACTH: adrenocorticotrophic hormone) を分泌さ

せ、ACTH は副腎皮質から Cortisol を分泌させる。Noradrenaline と Cortisol はストレスホルモンと呼ばれ、ともに増加すると扁桃体を介して恐怖などの情動に関わる記憶を強めることがある。一般に、Cortisol は、午前中は高く、夕方に向けて低下していく。午前中に測定した場合の Cortisol の基準値は、4.5~21.1 µg/dL であるが、本研究での最高値は 14.3 あり、平均値からも異常高値になった被験者はいなかった。一方、Serotonin は感情や気分コントロール、精神の安定に深く関わる神経伝達物質であり、Serotonin 不足は、ストレス障害やうつ、睡眠障害などの原因になることが示唆されている。本研究では、繁忙期に Dopamine、Noradrenaline、Adrenaline、Cortisol は非繁忙期と比べて総じて低い傾向であり、Serotonin は繁忙期である SD2 で最も低くなっていた (表 2)。これらの結果から、事務系労働における量的負荷は脳に対して大きなストレッサーになっていない可能性や、これらの生体物質がこれらのストレス状態を評価することに適していない可能性がある。

生体では呼吸や外部からのストレッサーによって常に活性酸素が生じているが、活性酸素の障害を防ぐために生体は様々な防御機構を有している。しかしながら、防御できないほどの活性酸素が発生すると高酸化状態になり、生体分子や細胞を傷害することでがんなどの生活習慣病を発症する可能性がある。このように生体内において酸化反応が優位になっている状態を酸化ストレスと呼ぶ。Richards らは、ストレッサーによる Cortisol の上昇はグルコース代謝と活性酸素の産生を促進することを報告している [3]。また、炎症性疾患では酸化ストレスは病態生理を構成する重要な要因であることはよく知られている。そこで、炎症

状態を評価するため CRP（血漿）、SAA（血清）、8-OHdG（尿）、7-mG（尿）、炎症性サイトカインとして知られる IL-6（血漿）の濃度や産生量を測定した。さらに、血液内の活性酸素量を測定するため、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（換算値）（血漿）を測定した。その結果、繁忙期では、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（換算値）と 7-mG（尿）が高くなる傾向があった。これらの結果から事務系労働者の量的負荷では酸化が亢進していると考えられるが、酸化ストレス状態であるかはさらなる解析が必要である。

疲労やストレスによる herpesvirus の再活性化は比較的知られた現象である<sup>1)</sup>。Herpesvirus の中でも HHV-6 や HHV-7 の解析が進んでおり、特に慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome : CFS）と HHV-6 の再活性化が注目されている。本研究でも HHV-6 は繁忙期である SD2 で最も高くなっており、事務系労働者の量的負荷が再活性化に関与している可能性がある。

ストレス関連生体物質間の相関解析では、前述のように Dopamine、Noradrenaline、Adrenaline が互いに正に相関することを見出した（表 3）。酸化ストレス関連物質では、IL-6（血漿）は CRP（血漿）と正に相関したが、7-mG（尿）と負に相関した。IL-6（血漿）と 7-mG（尿）が負の相関を示した原因として、7-mG が血液から尿へ移行するのに時間がかかることが考えられる。また、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（換算値）（血漿）は繁忙期で高くなる傾向があったが、他の酸化ストレス関連物質とは相関しなかったことから本研究で推測している活性酸素の発生源と異なる発生源が存在する可能性があると考えられる。herpesvirus の再活性化については HHV-6 と HHV-7 に正の相関を認めた。これらの結果はストレスサーによって

herpesvirus の再活性化が同時に起こっていることを示唆している。

ストレス関連生体物質が事務系労働者の量的負荷、すなわち繁忙期を予測（スクリーニング）できるか検討した。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（換算値）は繁忙期において平均値が最も高くなり、ROC 曲線解析から ROC が最も高い値（0.684）になるが繁忙期を予測することが難しいという結論になった。

次に、血清エクソソーム内包 miRNA の中からストレス関連生体物質と相関する miRNA を解析した。強い正の相関あるいは強い負の相関を示す miRNA は見いだせなかったが、正の相関あるいは負の相関は、炎症関連の物質にいていくつか見出された（表 4）。miRNA は標的分子が存在し、遺伝子発現に影響することから標的遺伝子の探索と標的遺伝子とストレス反応の関連を明らかにしていきたい。

現在、被験者を追加して同様の解析を進めており、繁忙期を予測するストレス関連生体物質の同定を進めていく予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 引用文献

1. Cosentino M, Marino F, Maestroni GJ. Sympathoadrenergic modulation of hematopoiesis: a review of available evidence and of therapeutic perspectives. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 302.
2. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF.



- (eds). (1997). "Catecholamines," in Principles of neuropsychopharmacology, (Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates Inc.), 277–344.
3. Richards RS, Nwose EU, Bwititi P. Biochemical basis of circadian rhythms and diseases: with emphasis on post-traumatic stress disorder. *Med Hypotheses*. 2011; 77: 605–609.
  4. 近藤一博 ヘルペスウイルス感染と疲労 ウイルス 2005; 55: 9-18.

表 1：本解析で使用した測定キット

測定項目	試料	キット名	販売元
Cortisol	血漿	DetectX COLTISOL Enzyme Immunoassay Kit	ArborAssays
IL-6	血漿	IL-6 (human), high sensitivity ELISA Kit	Enzo Life Sciences Inc.
CRP*	血漿	Human C-Reactive Protein (CRP) Immunoperoxidase Assay for Determination of C-Reactive Protein in Human Samples	Immunology consultants laboratory
SAA**	血清	invitrogen ELISA Kit Human SAA	invitrogen
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (換算値)	血漿	OxiSelect™ In Vitro ROS/RNS Assay Kit (Green Fluorescence)	Cell Biolabs, Inc.
Serotonin	尿	Serotonin ELISA	ImmuSmol
Adrenaline	尿	Adrenaline ELISA	ImmuSmol
Dopamine	尿	Dopamine ELISA	ImmuSmol
Noradrenaline	尿	Noradrenaline ELISA	ImmuSmol

\*CRP: C-reactive protein

\*\*SAA: Serum amyloid A protein

表 2：測定日におけるストレス関連生体物質の平均（平均の標準誤差）

	試料	SD1	SD2	SD3	SD4
IL-6 [pg/mL]	血漿	10.9 (5.63)	10.3 (4.81)	12.2 (5.24)	9.2 (4.67)
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> （換算値） [uM]	血漿	4.04 (0.44)	6.51 (1.61)	3.66 (0.28)	4.55 (0.52)
Cortisol [ug/dL]	血漿	4.33 (0.80)	4.38 (0.42)	4.57 (0.93)	4.69 (0.50)
CRP** [mg/dL]	血漿	0.075 (0.028)	0.064 (0.022)	0.044 (0.008)	0.031 (0.009)
SAA [mg/dL]	血清	0.628 (0.139)	0.433 (0.120)	0.416 (0.124)	0.512 (0.161)
Serotonin [ng/mg]	尿	189 (18.9)	159 (10.7)	161 (13.2)	246 (40.5)
Adrenaline [ng/mg]	尿	18.0 (3.62)	13.8 (2.11)	13.8 (2.16)	17.8 (3.44)
Dopamine [ng/mg]	尿	322 (30.5)	258 (31.6)	300 (37.0)	294 (35.4)
Noradrenaline [ng/mg]	尿	66.0 (8.99)	60.6 (6.60)	68.6 (7.32)	60.1 (7.35)
8OHdG [ng/mg]	尿	4.33 (0.80)	4.56 (0.55)	4.99 (0.86)	5.03 (0.95)
7-methylguanine [ng/mg]	尿	10.4 (1.45)	11.4 (1.90)	11.2 (1.58)	11.3 (1.58)
HHV-6 [copy/uL]	唾液	0.829 (0.252)	0.914 (0.295)	0.730 (0.236)	0.787 (0.452)
HHV-7 [copy/uL]	唾液	192 (120)	246 (170)	325 (245)	384 (255)

\*CRP: C-reactive protein

\*\*SAA: Serum amyloid A protein

表 3：相関が認めれたストレス関連生体物質

測定物質	正の相関 (相関係数)	負の相関 (相関係数)
IL-6 (血漿)	CRP (0.53)	7-methylguanine (-0.45)
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (換算値) (血漿)	-	-
Cortisol (血漿)	-	Dopamine (-0.50) Noradrenaline (-0.42)
CRP* (血漿)	IL-6 (0.53)	-
SAA** (血清)	-	-
Serotonin (尿)	7-methylguanine (0.49)	-
Adrenaline (尿)	Dopamine (0.59) Noradrenaline (0.64) 8OHdG (0.46)	-
Dopamine (尿)	Adrenalin (0.59) Noradrenaline (0.64)	Cortisol (-0.50)
Noradrenaline (尿)	Adrenalin (0.64) Dopamine (0.64)	Cortisol (-0.42)
8OHdG (尿)	Adrenalin (0.46)	-
7-methylguanine (尿)	Serotonin (0.49)	IL-6 (-0.45)
HHV-6*** (唾液)	HHV7 (0.52)	-
HHV-7*** (唾液)	HHV6 (0.52)	-

\*CRP: C-reactive protein

\*\*SAA: Serum amyloid A protein

\*\*\*HHV-6, HHV-7: Human herpesvirus 6, 7

表 4：ストレス評価物質間と相関が認められたエクソソーム内包 miRNA の数

測定物質	正の相関		負の相関	
	$\geq 0.7$	$0.7 >, \geq 0.4$	$\leq -0.7$	$-0.7 <, \leq -0.4$
IL-6 (血漿)	-	1	-	-
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (換算値) (血漿)	-	-	-	-
Cortisol (血漿)	-	-	-	-
CRP* (血漿)	-	1	-	-
SAA** (血清)	-	17	-	2
Serotonin (尿)	-	3	-	-
Adrenalin (尿)	-	1	-	-
Dopamine (尿)	-	-	-	-
Noradrenaline (尿)	-	1	-	-
8OHdG (尿)	-	-	-	-
7-methylguanine (尿)	-	-	-	-
HHV-6*** (唾液)	-	3	-	-
HHV-7*** (唾液)	-	10	-	1

\*CRP: C-reactive protein

\*\*SAA: Serum amyloid A protein

\*\*\*HHV-6, HHV-7: Human herpesvirus 6, 7



## 過重労働に関するバイオリジカルモニタリング指標のまとめ

堀江正知<sup>1,2)</sup>

河井一明<sup>1)</sup>、和泉弘人<sup>1,2)</sup>、真船浩介<sup>1)</sup>、永野千景<sup>1)</sup>、宮崎洋介<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>産業医科大学産業生態科学研究所、<sup>2)</sup>産業医科大学ストレス関連疾患予防センター

### 研究概要

過重労働による生体影響のバイオリジカルモニタリング指標候補として、先行研究による知見のある自律神経機能検査 (HRV)、血液検査 (CRP、SAA、 $H_2O_2$  (換算値)、IL-6、Cortisol)、尿検査 (Dopamine、Noradrenaline、Adrenaline、Serotonin、8-OHdG、7-mG)、唾液検査 (8-OHGua、HHV-6、HHV-7) の有用性について検討すること、そして、新たにエクソソーム内包 miRNA の分析法を確立して、繁忙期に変化する miRNA を探索することを目的とした。全体を 6 つの課題に分けて検討した。

本年度は、6 事業所で時間外労働に従事する 137 名から血液、尿、唾液等の検体を採取したが、年度内に 2 つの医療機関の医療事務職 25 名の検体について詳細な分析を実施した。一部、財務の業務に従事する 8 名についても分析を実施した。診療報酬を請求する毎月初めの 1 週間が繁忙であることから、その前後を含む 4 日間に、自律神経機能検査を実施し、生体試料を採取して、業務の繁忙による影響を分析した。なお、研究の実施にあたり、産業医科大学倫理委員会の承認を得た (H29-203 号)。

交感神経の緊張を反映するとされる LF/HF は、非繁忙期の午前中に午後よりも有意に高い日を認めたほか 1 事業所で午前中に LF/HF $\geq 4$  となる時間帯が繁忙期のほうが少なくなるなど予想に反する結果となった。尿中の 8-OHdG と 7-mG は、繁忙期に高くなる傾向が認められ、初年度と同様の結果となり再現性が確認された。唾液中 8-OHGua は変動幅が大きく、尿中の指標とは異なる動態を示した。唾液中の HHV-6 は、業務量の増加や睡眠時間の減少により増加する可能性が示唆されたが、HHV-7 は、測定期間中に有意な変化を認めなかった。また、血清からエクソソーム内包 miRNA を精製する方法は確立することができた。そこで、繁忙期に増加するエクソソーム内包 miRNA を探索して同定することができた。尿中の Dopamine、Noradrenaline、Adrenaline、Serotonin、Cortisol は繁忙期にむしろ低下する傾向を認めたが、その理由は明らかではない。血漿  $H_2O_2$  (換算値) は繁忙期に上昇する傾向を認め、医療事務の量的負荷により酸化ストレスが亢進する可能性があり、指標として有用である可能性がある。ただし、他の酸化ストレス関連物質との相関が認められず、さらなる解析が必要と考えた。さらに、携帯型の電気生理計測装置を利用して作業中の脳波を測定することができたことから、今後、繁忙による作業中の  $\beta$  波や  $\alpha$  波への影響を評価したい。

以上より、繁忙期には血中の  $H_2O_2$  (換算値)、尿中の 8-OHdG と 7-mG、唾液中の HHV-6 が上昇することが示唆された。また、エクソソーム内包 miRNA にも繁忙期に変化するものが含まれていることが明らかとなった。

## A. 目的

### 1. 心拍変動 (HRV)

就業を含む精神的な緊張状態を客観的に把握する生理機能検査として、心拍変動 (Heart Rate Variability, HRV) から交感神経と副交感神経のバランスを推定する方法が知られている。HRV のパワースペクトル解析により LF/HF 比が高値であると緊張状態と判断される。近年は計測センサーやウェアラブル端末の発達に伴って簡単に測定できる手法が開発されてきたことから、業務の繁忙に伴う生理的なストレス反応を評価する方法となる可能性を検討した。

### 2. 8-ヒドロキシデオキシグアニン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (7-mG)

生体内酸化ストレスのバイオロジカルモニタリング指標として、最も広く分析されている 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) と関連化合物が知られている。喫煙の生体影響マーカーである尿中 7-メチルグアニン (7-mG) とともに、業務の繁忙に伴う変動を評価した。

### 3. HHV-6 と HHV-7

小児期の突発性発疹への罹患から潜伏感染している HHV-6 や HHV-7 の唾液への放出は、疲労との関連が報告されていることから、業務の繁忙と唾液で検出される HHV-6 や HHV-7 との関連を評価した。

### 4. エクソソーム内包 miRNA

microRNA (以下 miRNA) は、22 塩基からなるノンコーディング一本鎖 RNA で、2,500 種類以上が登録され、細胞から分泌されるエクソソームに内包されて標的細胞に送り込まれ、特定の mRNA 量を減少させて、発生、細胞増殖、細胞分化、アポトーシス、代謝に関わるとされているが、個別の機能は未解明である。そこで、エクソソーム内包 miRNA の精製法を確立し、内部標準となる miRNA を選定し、業

務の繁忙によって変化する miRNA を同定することを目的とした。

### 5. ストレス関連生体物質

既知のストレス関連生体物質 (コルチゾール、アドレナリン、IL-6、HHV-6 など) 相互の相関を検討するとともに、これらと相関するエクソソーム内包 miRNA を選定し、業務の繁忙を判別する条件を探索することを目的とした。

### 6. 脳波

作業中の脳波を把握して作業内容による違いを評価することを目的とした。

## B. 方法

### 1. 心拍変動 (HRV)

心拍変動 (HRV) は、医療事務の業務に従事する 25 名を対象に、ウェアラブル心拍センサー WHS-1 'myBeat' (ユニオンツール) を装着させ、5 秒間隔で LF/HF 値を測定し、定常的な業務の時期 (非繁忙期) と業務量が増大する月初めの時期 (繁忙期) の変動を比べた。また、日内変動を考慮して、8:30-10:30 (午前)、14:00-16:00 (午後) に分けて評価した。LF/HF 値は測定値に大きな偏差と個人差があることから、休憩時間帯の中央値を基準値とした。そして、就業中の単位時間当たりの値と基準値との比を代表値 (Representative Value: RV) と定義して、安静状態と比べて何倍の緊張状態であったかを推定した。また、 $LF/HF \geq 4$  であった割合も評価した。

### 2. 8-ヒドロキシデオキシグアニン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (7-mG)

医療事務の業務に従事する 25 名と財務の業務に従事する 8 名を対象に、非繁忙期と繁忙期の尿中 8-OHdG、尿中 7-mG、唾液中 8-OHGua のレベルを測定し、尿はクレアチニンで濃度を補正した。

### 3. HHV-6 と HHV-7



医療事務の業務に従事する 25 名を対象に、繁忙期と非繁忙期の定時勤務時間後に唾液を採取し、DNA を精製後、HHV-6 と HHV-7 のプライマーを使用して唾液中で再活性化した HHV-6 と HHV-7 の DNA 定量を Real-time PCR 法により測定した。

#### 4. エクソソーム内包 miRNA

1 つの医療機関の医療事務に従事する労働者 13 名を対象に、血清からエクソソーム内包 RNA を溶出し、miRNA を精製し、マイクロアレイ解析を行い、2,565 種類の miRNA について発現量を調べた。ここで得られる値は中央値を 25 にするグローバルノーマライゼーションが実施されており、本研究では miRNA の数値をその試料の平均値で割った比を算出した。miRNA ごとに 4 回分の繰り返し検査で得られた比の平均値と標準偏差を求め、変動係数が最も小さい miRNA を内部標準として選定した。各試料における miRNA の発現量を内部標準 miRNA で補正した値を求め、繁忙期（第 2 日目）を判別する ROC 曲線を求め、過重労働のバイオロジカルモニタリング指標として有用と考えられる miRNA を探索した。

#### 5. ストレス関連生体物質

1 つの医療機関の医療事務に従事する労働者 13 名を対象に、血漿の Cortisol、IL-6、CRP、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（換算値）の値、血清の SAA の値、尿の Serotonin、Adrenaline、Dopamine、Noradrenaline、8-OHdG、7-mG の尿中クレアチニン補正值、唾液の HHV-6、HHV-7 の値について、相互の相関を調べた。また、エクソソーム内包 miRNA との相関を調べ、ROC 曲線から、繁忙期（第 2 日目）を判別する AUC（area under the curve）を求めた。相関係数の値が 0.7～1.0 は「強い正の相関あり」、0.4～0.7 は「正の相関あり」、-0.7

～-0.4 は「負の相関あり」、-1.0～-0.7 は「強い負の相関あり」と評価した。

#### 6. 脳波

研究協力者である被験者 3 名を対象に、携帯型電気生理計測装置（intercross-413、インタークロス）を用いて、前頭部・頭頂部・後頭部の正中部位における脳波を測定しながら、クレペリン検査、落語視聴、タイピングを各 30 分ずつ計 90 分間に渡り実施させた。同時に、心拍変動の低周波成分（LF 成分）と高周波変動成分（HF）の比（LF/HF）、 $\beta/\theta$ 、 $\alpha/\beta$  の幾何平均値を測定した。

### C. 結果

#### 1. 心拍変動（HRV）

測定データの欠損が 15%未満の対象者 14 名を解析したところ、非繁忙期の午前中に LF/HF の RV が午後より有意に高い日があった。また、1 つの事業所においては、午前中に LF/HF $\geq 4$  であった時間帯の割合が繁忙期のほうが少なかった。

#### 2. 8-ヒドロキシデオキシグアニン（8-OHdG）と 7-メチルグアニン（7-mG）

初年度の調査で繁忙期に尿中 8-OHdG と尿中 7-mG がともに高くなる傾向を認めた事業所において、今年度、再調査を行ったところ、いずれについても同様の結果が得られ、再現性が確認された。定常状態に戻るといずれの値とも回復する傾向を認めた。また、財務の職場においても、尿中 8-OHdG と尿中 7-mG が繁忙期に高くなり定常期にやや低下する傾向を認めた。一方、唾液中 8-OHGua は変動幅が大きく、尿中の指標とは異なる動態を示した。

#### 3. HHV-6 と HHV-7

測定日に抗ウイルス薬を内服していた 1 名と測定日に欠勤していた 4 名を除く 20 名を解析対象とした。HHV-6 は、1 つの医療機関では、最初の測定と 2 日目の測定

における DNA コピー数が 3 日目と 4 日目と比べて有意に高かった。別の医療機関においては測定日 3 の HHV-6 コピー数が測定日 1,4 と比べ高い有意な傾向が見られた。HHV-7 は、いずれの医療機関でも全測定日間では有意差を認めなかった。

#### 4. エクソソーム内包 miRNA

医療事務に従事する 12 名（第 1 日目が欠損の 1 名を除外）の 4 回分 48 試料のすべてで比を求めることができた miRNA は 2,565 種類のうち 847 種（33.0%）であった。このうち比が正規分布し変動係数が最も低かった hsa-miR-4463 を内部標準とした。miRNA のうちマイクロアレイ解析で得られた初期値の最大値が 100 以上であった 527 種類の miRNA を hsa-miR-4463 の値が 1 になるように補正して使用した。第 2 日を繁忙期として判別する解析を行ったところ、FDR (False Discovery Rate; 偽発見率) P-Value (p 値) が 0.01 より小さい miRNA は 92 種類あった。このうち上位 5 種類は、ROC 曲線解析の結果から適合度が良かった上位 5 種類の miRNA は一致していた。hsa-miR-30c-1-3p の AUC が 0.9653 とすべての miRNA の中で最も適合度が高かった。これら 5 種類の miRNA を使用すれば、繁忙期、非繁忙期、繁忙期と非繁忙期のグレーゾーンを判定することができた。

#### 5. ストレス関連生体物質

対象者 12 名のうち感冒薬を内服した 1 回分の解析結果を除く 47 の測定値を解析に使用し、外れ値を除外して解析した。繁忙期に最も高い値を示した指標は  $H_2O_2$  (換算値) と HHV-6 の 2 つで、繁忙期に最も低い値を示した指標は Serotonin と Dopamine の 2 つであった。午前中に測定した場合の Cortisol の基準値は、4.5~21.1  $\mu\text{g}/\text{dL}$  であるが、本研究での最高値は 14.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$  で異常高値は認めなかった。ス

トレス関連物質同士の相関係数から、正の相関が 7 組、負の相関が 3 組に検出された。尿の Dopamine、Noradrenaline、Adrenaline には正の相関を認めた。HHV-6 と HHV-7 に正の相関を認めた。酸化ストレス関連物質である IL-6 と CRP は正の相関を認めた。しかし、IL-6 と 7-mG は負の相関を認めた。エクソソーム内包 miRNA のうちストレス関連生体物質との間で「強い正の相関」及び「強い負の相関」を認めたものはなかったが、「正の相関」及び「負の相関」を認めたものは認められた。ROC 曲線の AUC は 最大で  $H_2O_2$  (換算値) の 0.684 にとどまり、第 2 日目を判別する良い条件式は作成できなかった。

#### 6. 脳波

携帯型電気生理計測装置を利用して、作業中の脳波を測定することができた。タイピングや落語視聴では安静時に比して  $\beta$  波が 1.2~2.2 倍程度活発であった。落語視聴時は安静時に比して  $\alpha$  波が 1.1~2.3 倍程度活発だった。一方、LF/HF は、クレペリン検査、落語視聴、タイピングのいずれの作業中にも一定の傾向を認めなかった。

### D. 考察

#### 1. 心拍変動 (HRV)

日内変動や繁忙期の変動について、午前や午後の時間帯を平均した指標によれば、繁忙期に非繁忙期と比べて LF/HF の RV は高くなり、LF/HF  $\geq 4$  の割合がむしろ減る場合があった理由は、明らかではない。繁忙期には交感神経そのものが疲労し、刺激に対する自律神経の反応が鈍化していた可能性のほか、業務量が増加したものの業務の内容や性質が均一化したり対人業務が減ったりするなどして、実際に緊張が和らいでいた可能性もある。HRV はス

トレスを瞬時に反映する指標であることから、分や秒の単位で業務内容と照らし合わせた解析を行う必要がある。

## 2. 8-ヒドロキシデオキシグアニン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (7-mG)

最近、精神障害と酸化ストレスに関する報告も増えつつあり、本研究では、尿中 8-OHdG と尿中 7-mG が仕事の繁忙期に増加する傾向を認め、再現性も確認されたことから、新たな過重労働のバイオマーカーとして期待される。8-OHdG は喫煙による増加が知られており、喫煙が交絡因子の 1 つとなっていた可能性もあるが、対象者には喫煙者はほとんど含まれていない。さらに、喫煙に伴う DNA のメチル化を評価する 7-mG も 8-OHdG と類似した動態を示した機序は、今後、解明する必要がある。唾液中 8-OHGua は、食事の影響が示唆されることから、今後、検体採取時の条件について考慮する必要がある。

## 3. HHV-6 と HHV-7

HHV-6 は疲労による即時的な影響を反映している可能性がある。睡眠時間や業務量の負荷の増減がストレス反応の結果として HHV-6 の増減に寄与している可能性がある。一方 HHV-7 は今回の対象者では有意な変化はみられなかった。HHV-6 の再活性化に関してはマクロファージが唾液腺に侵入し、ウイルスを産生する機序が考えられている。HHV-7 の増加は 1 ヶ月以上の疲労の蓄積を反映するという報告もあり、今後より長期にわたって観察する必要がある。

## 4. エクソソーム内包 miRNA

本研究は過重労働によるストレスとエクソソーム内包 miRNA の関連を初めて解析した報告と考える。本研究では、エクソソーム内包 miRNA を抽出する方法として、50 nm のメンブレンフィルターとフェノールを使った方法が簡便であるためエクソソ

ーム内包 miRNA の抽出に採用した。また、エクソソーム内包 miRNA の発現は生体内で大きく変動していることが示唆され、miRNA の発現量を調べるにはマイクロアレイ解析よりリアルタイム PCR がより簡便で経済的であると考えられるため、内部標準を設定した。また、本研究で得られた miRNA は、慢性疲労症候群で増加した miRNA を分析した先行研究が同定した miRNA とは異なっていた。今後、内部標準と過重労働の判別のそれぞれに利用する miRNA について、さらに検体数を増やして検討する必要がある。

## 5. ストレス関連生体物質

本研究では、繁忙期に Dopamine、Noradrenaline、Adrenaline、Cortisol は非繁忙期と比べて総じて低い傾向であり、Serotonin は第 2 日目に最も低かった。これらの結果から、医療事務の量的負荷は脳に大きな負担を生じていないか、これらの生体物質がストレスの評価に適していない可能性があると考えた。ストレス要因により生じた活性酸素量を評価する H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (換算値) と炎症の状態を評価するために測定した CRP、SAA、8-OHdG、7-mG、IL-6 のうち、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (換算値) と 7-mG は繁忙期に上昇する傾向を認め、医療事務の量的負荷により酸化が亢進している可能性があるものの、他の酸化ストレス関連物質とは相関しなかったことから、さらなる解析が必要と考えた。HHV-6 は慢性疲労症候群 (CFS) で再活性化する可能性が指摘されており本研究でも繁忙期に最も高くなっており、医療事務の量的負荷が再活性化に関与している可能性があると考えた。IL-6 と 7-mG が負の相関を示した理由は、7-mG が血液から尿へ移行するのに時間がかかったためと考えた。

## 6. 脳波

作業中に  $\beta$  波の成分が増加した理由は、高度な神経活動が必要な作業で覚醒度が上昇したためと考えた。LF/HF に一定の傾向が出現しなかった理由は、単純作業であったことから交感神経の緊張は伴わなかったためと考えた。今後、測定数を増やすことや事象関連電位も測定することなどによって、過重労働に従事する労働者の特徴を定量的に分析したい。

## E. 結論

HRV については、午前や午後の時間帯を平均した指標によれば、繁忙期に LF/HF の RV が高くなり、LF/HF  $\geq 4$  の割合がむしろ減る場合を認めた。長時間労働の内容がむしろ緊張の少ない単純作業であった可能性がある。

生体内酸化ストレスのバイオマーカーである尿中 8-OHdG は、繁忙期に高い傾向を示した。尿中 7-mG についても、8-OHdG と同様の変動パターンを示した。過重労働による生体影響のバイオマーカーとしての有用性について、さらに例数を増やして検討を続けたい。

HHV-6 と HHV-7 は、1つの事業場では初日と第2日目の繁忙期に HHV-6 コピー数が有意に高かった。HHV-7 については両事業場ともに有意な増減を認めなかった。

血清からエクソソーム内包 miRNA を精製する方法は確立できた。miRNA 2,565 種類のうち 847 種 (33.0%) が同定され、正規分布し変動係数が最も低かった hsa-miR-4463 を内部標準として、第2日を繁忙期として判別する解析を行い、ROC 曲線解析の結果から最も適合度が良かったものは hsa-miR-30c-1-3p であった。

既知の生体内ストレス関連物質のうち、繁忙期に最も高い値を示した指標は  $H_2O_2$  (換算値) と HHV-6 の2つであった。

Cortisol は繁忙期に高値を示さなかった。尿の Dopamine、Noradrenaline、Adrenaline、唾液の HHV-6 と HHV-7、血漿の IL-6 と CRP のそれぞれに正の相関を認めた。エクソソーム内包 miRNA のうちストレス関連生体物質との間で強い相関は認められなかった。

## 6. 脳波

携帯型の脳波計測機器により事務作業中の脳波と LF/HF を測定することができた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 引用文献

なし



労災疾病臨床研究事業費補助金  
過重労働による生体影響のバイオリジカルモニタリング  
指標の開発（170701-01）  
平成 30 年度 総括研究報告書  
発行者 堀江 正知  
産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健管理学的研究室  
平成 31（2019）年 3 月

不許複製