

労災疾病臨床研究事業

ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する
職業因子ならびに発症を予測するバイオマーカーと
自律神経バランスに関する研究
(課題番号:160701)

平成29年度総括・分担研究報告書

研究代表者

国際医療福祉大学

教授

中田 光紀

平成30(2018)年 3月

目次

I. 総括研究報告	1
研究代表者 中田光紀		
II. 分担研究報告	6
1. 既存コホートデータの分析		
1) 睡眠・生活の規則性とストレス関連疾患との関連 :労働者 10 万人を対象とした大規模横断研究による検討 中田 光紀、永田 智久、塩田 直樹、大塚 泰正	7
2) 職場の心理社会的要因と肝疾患の生理学的危険因子 および飲酒との関連:既存コホートによる検討 大塚 泰正、中田 光紀、井上 彰臣、江口 尚	13
3) 職場の心理社会的要因とメタボリック症候群の診断基準の 該当数との関連:既存コホートによる検討 井上 彰臣、中田 光紀、大塚 泰正、江口 尚	17
4) 職場の心理社会的要因とストレス関連疾患(自己免疫疾患) との関連:既存コホートによる検討 江口 尚、中田 光紀	45
2. 参加型職場環境改善介入研究:特に自律神経バランスへの影響 柳原 延章、中田 光紀	53
3. ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する職業因子 ならびに発症を予測するバイオマーカーとしての血清自己抗体の研究 佐藤 実、中田 光紀	62
4. 職場環境における心理社会的ストレスと爪のコルチゾール 井澤 修平、中田 光紀	66
5. サイトカインならびに炎症マーカーの信頼性と妥当性: 電力系従業員を対象とした 3 年間のコホート研究 中田 光紀、永田 智久、塩田 直樹	70
6. 職場の心理社会的要因とサイトカインの関連:健康診断における 残血清を用いた横断研究(前向き研究 2 年目) 中田 光紀、永田 智久、塩田 直樹、井上 彰臣、大塚 泰正	74
7. 既存の縦断データによる職業性ストレスと疾病発生状況 との関連についての研究(2) 樋口 善之、中田 光紀	80

8. 定期健康診断に使用される問診票についての検討 大神 明、中田 光紀84
9. エクソソーム内包 microRNA の解析方法の検討 和泉 弘人、中田 光紀87
III. 研究成果の刊行に関する一覧表89

平成 29 年度労災疾病臨床研究事業

I. 総括研究報告書

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

研究代表者

国際医療福祉大学

教授

中田 光紀

平成 29 年度 厚生労働省 労災疾病臨床研究事業費補助金
ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する職業因子ならびに発症を予測する
バイオマーカーと自律神経バランスに関する研究 (160701)
総括研究報告書

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

研究代表者 中田 光紀 産業医科大学産業保健学部・教授

研究要旨 本研究の目的は、ストレス関連疾患ならびに作業関連疾患の (1) 発症や増悪に寄与する職業因子を特定することならびに (2) 早期発見・早期治療に役立つ精度が高いバイオマーカー (サイトカイン、疾患特異的蛋白質等) を特定し、併せて自律神経バランスを評価することである。3 年計画の 1 年目である今年度においては、主に以下の 3 つ柱で研究を進めた。1) 研究代表者・分担者が構築した既存コホートのデータを活用し、職業性ストレス簡易調査票等で測定した各種職業因子 (仕事の量的負担、仕事のコントロール、対人関係によるストレス等) と喘息、うつ病、胃・十二指腸潰瘍ならびに心疾患との関連を検討した。この際、生理学的危険因子 (高 LDL コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症等) についても併せて検討した。2) 早期発見・早期治療に役立つ精度が高いバイオマーカーの探索に関する研究では、2 つの企業コホートを立ち上げ、約 2000 名の従業員を対象に、職業因子に関する詳細な調査を実施するとともに、ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症と関連しうる多種のサイトカインの測定を行った。これらのデータを健診データとリンクさせ、全データのクリーニングを行った後、基礎的解析を行った。3) 喘息、アトピー性皮膚炎、胃・十二指腸潰瘍等を検出する疾患特異的蛋白質に関する研究では、特異抗原、抗体系を決定し、リコンビナント蛋白の準備、免疫測定法の条件を決めるための予備実験を行い、次年度以降のマス・スクリーニングの準備を整えた。4) 自律神経バランス測定に関する研究では、自動測定・解析ソフトを開発し、実際の現場での実証実験を実施した。

2 年目以降では、上記 1) ~ 4) を統合し、どの職業因子が当該疾患と関連するのか、またどのバイオマーカーが当該疾患を予測する上で役に立つのかを評価し、最終的には予防法の確立につながる精度の高い健診システムへの提言を行う。

A. はじめに

近年のわが国の労働人口の高齢化、急速な技術革新等によってストレス関連疾患や作業関連疾患が増加している。これらの疾患の予防の施策の一つとして、事業所は定期検診や特定健康診査を実施しているが、詳細な職業要因の把握や職業因子に反応性の高いバイオマーカーによるスクリーニングを実施していないため、現行の健診システムではこれらの疾患を予防するには限界がある。

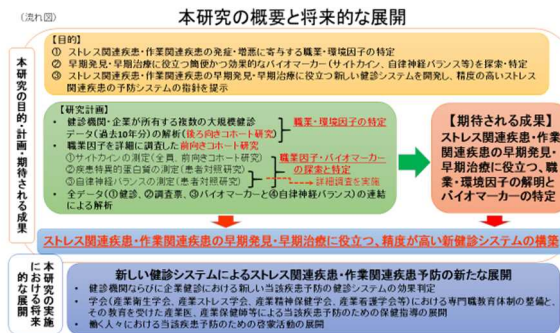
昨今、マルチプレックスサスペンションアレイ等の免疫測定技術の進歩により、微量血液で多様な蛋白質 (サイトカイン、疾患特異的蛋白質) を同時測定する方法が確立された。この方法により

当該疾患に反応性の高いマーカーを探索・特定でき、また健診においては残血液で測定が可能となったため、新たに被験者から追加で採血する必要がなくなった。さらに、当該疾患は自律神経機能とも密接に関連しうることから、疾患を有するものの特徴や回復過程を自律神経バランスの観点からも評価し、妥当性・信頼性を多角的に検証できる。

そこで、本研究では健診機関ならびに企業 (産業医) が所有する大規模健診データを分析し、当該疾患を予防する上で重要な職業因子を特定する。これを踏まえ、より幅広くかつ詳細に職業因子を測定する調査票を開発し、企業の健診とともに実施する前向きコホート研究を展開する。その

際、健診機関が取得する職業因子や生化学データと本研究データを連結する。同時に健診で使用済の血液を用いて、当該疾患との関連が疑われるサイトカインを測定する。その後、保存した血清を用いて、当該疾患あり・なし群間の詳細な職業因子に関する調査とともに、血清中に含まれる疾患特異的蛋白質の発現量を測定する。併せて、自律神経バランスを比較し、健診で利用可能な客観的マーカーを特定する。

本研究では、平成 28・29 年度に既存の健診データを分析し、どの職業因子が当該疾患と関連するかを精査する。同時に、2,000 人規模の職域前向きコホート研究により、職業・環境因子、バイオマーカー、自律神経バランスと当該関連疾患の関連を解析し、因果関係を推定する。平成 30 年度は、これまでの研究によって選定された職業因子、バイオマーカーと自律神経バランスの妥当性・信頼性を検証する。本研究により、当該疾患の職業因子ならびにそれを予測する鋭敏なバイオマーカーの特定し、さらに自律神経バランスの観点からも評価し、最終的には予防法の確立につながる精度の高い健診システムの指針を提示する。本研究の概要と将来的な展開を下図に示す。



B/C. 方法と結果

平成 29 年度の研究として、以下 12 の研究を展開した。

1) 「職場の心理社会的要因とストレス関連疾患との関連：労働者 10 万人を対象とした大規模横断研究による検討」では、研究代表者らが収集した大規模横断データに基づき、ストレス関連疾患(喘息、胃・十二指腸潰瘍、うつ病)の職業・非職業因子の関連を検討し

た。本年度は特に生活の不規則性・睡眠の不規則性に注目し、不規則に起床する者、不規則に就寝する者、休日にも不規則に生活する者では、喘息やうつ病を発症している者が多いことが示された。

2) 既存の 1 年間の前向き健診データに関して、ストレス調査(職業性ストレス簡易調査票)の回答データおよび定期健康診断データ(問診票の回答内容を含む)を解析した。本研究は心理社会的ストレス因子として、ストレスチェックの 11 項目と肝疾患の関連因子を検討した。生化学的データとして、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP の測定値、および、飲酒の有無を用いた。その結果、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」「仕事の適性度」「身体的負担」「同僚の支援」「職場の支援」などの心理社会的因子が AST(GOT)、 γ -GTP の有所見と関連することが示された。

3) 同様に、既存の縦断データによる職業性ストレスとメタボリック症候群の診断基準の該当数との関連を検討した。メタボリック症候群の診断基準には、4 つの診断基準(①腹囲 $\geq 85\text{cm}$ [男性]、②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$ 、③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ 、④HbA1c [NGSP 値] $\geq 6.0\%$)を用いた。その結果、「仕事の量的負担(高)」「技能の活用度(低)」「対人関係によるストレス(高)」などがメタリック症候群の危険因子であることが判明した。一方、「身体的負担(高)」はメタボリック症候群の防御因子となっている可能性が認められた。

4) 同様に、既存の縦断データによる職業性ストレスと代表的な自己免疫性疾患である関節リウマチの疾患の有無を検討した。関節リウマチの罹患と心理社会的職業因子の関連については、「仕事の適性度(低)」のみが有意に関連していた。また、関節リウマチと心理的ストレス反応については、身体愁訴のみが、有意に関連していた。

- 5) 「自律神経バランスの自動測定・解析ソフトの開発と現場での実証実験による評価」では、開発した自律神経バランス測定の自動測定・解析ソフトを用いて、看護師を対象に職場環境改善対策によって変化するか否かを検討した。協力病院の看護師が自身の職場環境をどのように改善すればよいかグループで話し合い、その中から実現可能な項目について優先順位をつけ、方策を検討し実施した。方策は、①定時で帰る、②感謝の気持ちを伝える、③先取り看護を行う、の3つとなった。この介入の効果を主観的・客観的に評価するため、自記式のストレス調査に加えて、自律神経バランスならびに炎症性サイトカイン (IFN- γ 、IL-6、TNF- α 、IL-12/23、IL-15、IL-27、hs-CRP) を測定し、職場環境改善介入前、介入直後、介入3か月後での変化を比較した。その結果、介入前と比較して介入直後、介入3か月後の2時点において自律神経バランスに統計学的な有意差を認めなかった。また、調査票の結果についても変化は観察されなかった。しかし、介入後に IL-12、TNF- α および IL-15 に有意な低下を認めた。
- 6) 「ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する職業因子ならびに発症を予測するバイオマーカーとしての血清自己抗体の研究」では、予備実験ならびにマス・スクリーニングのためのシステムを確立した。現在、血清自己抗体を順次測定中である。
- 7) 「職場環境における心理社会的ストレスと爪のコルチゾールに関する研究」では、慢性ストレスの影響を爪のコルチゾールによって評価することを検討した。の毛髪中のコルチゾールによって測定する方法について検討した。学生服メーカーの労働者約 250 名を対象にストレス調査を2回実施し、同時に爪試料を収集した。その結果、努力報酬不均衡モデルの「高努力(=高ストレス)」が爪コルチゾールの増加とともに増加することが示された(多変量解析)。
- 8) 「サイトカインならびに炎症マーカーの信頼性と妥当性：3年間のコホート研究」に関する研究では、本研究開始1年前から行っていたサイトカイン測定値を3年間にわたってデータを比較し、検討した。炎症マーカーについては、日本人は欧米人比べて値が低いことから、サイトカイン自体がストレス関連疾患・作業関連疾患を予測する上で役に立ちうるかを検証する必要がある。3年間の追跡調査から測定値が大幅に変化するなどの、測定上のシステムティック・エラーが少ないことが確認された。また、測定値が検出限界以下が多いサイトカインは測定から除外する(翌年度)など工夫を行い、連続変数で扱えるようなサイトカインに絞った。
- 9) 「職場の心理社会的要因とサイトカインの関連：健康診断における残血清を用いた縦断研究(前向き研究2年目)」では、今年度2年目となる化学系メーカー社員 1600 名のデータについて検討した。1400 名が追跡可能であったことから、1年目の職業性ストレスデータと2年目のサイトカイン8種類(IL-5、IL-6、IL-8、IL-12.23p40、IL-15、IL-27、IFN- γ 、TNF- α)のほか高感度C反応蛋白(hs-CRP)を連結させ、前向きに解析を行った。その結果、IL-5、IL-6、IL-12.23p40、IL-15、IL-27、TNF- α 、CRPが心理社会的職業性ストレスと関連することが見出された。これらのサイトカインを組み合わせ、ストレス関連疾患・作業関連疾患の予測や診断に役に立ちうる可能性が見出された。今後は、これらについて人工知能による解析なども取り入れて、精度の高いバイオマーカーを検討する予定である。
- 10) 「既存の縦断データによる職業性ストレスと疾病発生状況との関連についての研究」では、企業において実施された職業性ストレスと疾病発生に関する既存データを解析し、職業性ストレスと疾病発生との関連性について追跡期間を考慮したCox回帰分析により検討した。その結果、精神疾患、呼吸器疾患の発症と職業性ストレスとの関連性が示唆された。
- 11) 「定期健康診断に使用される問診票に

についての検討」では、職域で得られる健康情報（一般健康診断又は特殊健康診断）ならびに作業管理状況及び作業環境管理状況に関する情報を把握するための方法について検討した。その結果、全国の企業外労働衛生機関より得た様々な問診票（70機関）では、必ずしも統一的なものが用いられていないことが判明した。今後、雇用の流動化に伴い生涯で複数の健診機関を受診するケースは増えると考えられ、個人の健康記録を統一して管理していくためにも標準的な問診票の作成が望まれた。

- 1 2) 本年度より新たに加わった領域として、「エクソソーム内包 microRNA の解析方法の検討」を行った。近年、microRNA がストレス関連疾患と関連すること等が報告されるようになり、その有効性の検討するために予備実験を行った。本年度は、血液からエクソソームを抽出して、microRNA を精製し、これを使って microRNA アレイ解析が可能かどうか検討した。その結果、測定結果を得ることはできたが、必要な検討課題も見つかった。

倫理的配慮

なお、調査機関等から提供を受けたデータは、いずれも匿名化されたものであり、研究者らは個人同定可能な情報を保有していない。また、これらのデータの解析に当たっては、各組織体の倫理委員会の承認を得た上で実施された。

あらたに開始した2つの職域コホート研究に関しては、参加者に対して事前に十分な説明を行い、研究の目的、方法、予測しうる危険性について理解を求める説明を行った。参加者は本人の自由意思によって研究に参加し、いつでも自らの意思で本研究への参加を中止することができ、そのことによって被験者本人が不利益を被ることはないことも説明した。なお、本研究に関して開示すべき利益相反事項に該当するものはない。

E. 結語

3年計画の2年目である今年度は、既存データの解析と職域コホートのデータの整備と予備的な解析を行った。追跡も9割程度可能であったため、予定していた計画通りに研究は順調に進んでいる。平成30年度は、因果関係を推定するために引き続きコホート研究を実施し、これらの結果の全てを統合・整理し、当該疾患の早期発見・早期治療に役立つ精度の高い健診システムを構築する予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

代表、各分担研究者の発表を参照

2. 学会発表

代表、各分担研究者の発表を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当せず

I. 引用文献

なし

Ⅱ. 分担・協力者研究報告書

睡眠・生活の規則性とストレス関連疾患との関連： 労働者 10 万人を対象とした大規模横断研究による検討

研究代表者	中田 光紀	国際医療福祉大学大学院医学研究科・教授
研究分担者	永田 智久	産業医科大学産業生態科学研究所・講師
研究分担者	塩田 直樹	産業医科大学医学部小児科・非常勤助教
研究分担者	大塚 泰正	筑波大学人間系・准教授
研究協力者	井上由紀子	産業医科大学大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	頓所つく実	国際医療福祉大学大学院医学研究科・大学院生

研究要旨 本研究の目的は、ストレス関連疾患ならびに作業関連疾患（喘息、胃・十二指腸潰瘍、うつ病）の発症や増悪に寄与する職業因子・生活習慣因子を特定することである。3 年計画の 2 年目である今年度は、研究代表者らが構築した、10 万人規模の大規模疫学データをさらに分析し、上記 3 つの疾患と関連する睡眠習慣の規則性との関連を明らかにした。睡眠は長時間労働や仕事のストレス等の労働要因の影響を大きく受け、疲労からの回復や日中の活力と直接関連することから、本解析は必須と考えた。データ解析により以下のことが明らかとなった（解析対象は日勤者のみ）。1）毎朝不規則に起床する者ではそうでない者に比べ、喘息（調整オッズ比(aOR) 1.10; 95%CI 0.97-1.27) ならびにうつ病(OR 2.11; 95%CI 1.80-2.49) のオッズ比は有意に高かった。一方、胃・十二指腸潰瘍 (aOR 1.04; 95%CI 0.87-1.24) は関連が認められなかった。2）毎夜不規則に就寝する者ではそうでない者に比べ、喘息 (aOR 1.18; 95%CI 1.08-1.31) のオッズ比は有意に高かった。一方、うつ病(aOR 1.10; 95%CI 0.95-1.26) ならびに胃・十二指腸潰瘍 (aOR 1.08; 95%CI 0.96-1.21) は有意な関連が認められなかった。3）休日に不規則に生活する者ではそうでない者に比べ、喘息 (aOR 1.17; 95%CI 1.06-1.29) ならびにうつ病(OR 1.29; 95%CI 1.12-1.48) のオッズ比は有意に高かった。一方、胃・十二指腸潰瘍 (aOR 0.99; 95%CI 0.88-1.10) は関連が認められなかった。これらの結果から、喘息の者は睡眠の不規則性が関連し、うつ病はうつ病によって睡眠が不規則である可能性が考えられた。これらの関連は多数の交絡因子を調整した上でも強固であった。一方、胃・十二指腸潰瘍と睡眠規則性は関連が認められなかった。喘息の現病歴が有る者では、規則性のある睡眠を心掛ける必要があると推察された。今後、これらの知見を活かして、疾患別の対策を構築する必要があると考えられた。

A. はじめに

ここ 20 年の間に我が国において、職業起因の脳血管疾患（脳内出血、くも膜下出血、脳梗塞、高血圧性脳症）、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症、心停止、解離性大動脈瘤）ならびにメンタル不調（うつ病・自殺等）が急増し、大きな社会問題となっている。こうした実情から、2014 年に過労死等防止対策推進法が制定され、国や職場において急ピッチで対策が進められている。

一方、喘息、アトピー性皮膚炎、胃・十二指腸潰瘍等のストレス関連疾患も、一部は職業起因と考えられつつある。しかし、仕事上の要因がこれらの疾患の発症にどの程度関与するのか、同じく、仕事外の要因や個人の素因がどの程度疾患の発症に寄与するのか、判別することは困難である。

これまでにこれらの疾患と職業要因について本格的に研究が進んでこなかった理由は、これらの疾患は過労死や過労自殺を引き起こすほどに重篤ではないことや、例えばこれらの疾患を抱えていても継続して働いている人が多数いるからである。しかし、これらの疾患は慢性化しやすく、その結果、個人の職業生活の質を低め、生産性を低下させるプレゼンテイズムに結び付くため、早急に解決すべき課題であると考えられるようになった。

そこで本研究では、長時間労働や仕事のストレス等の労働要因の影響を大きく受け、疲労からの回復や日中活力と直接関連する睡眠とこれらの疾患との関連を明らかにする。特に、今回は睡眠そのものに焦点を当てるのではなく、予防可能か

つより労働と密接に関連する睡眠・生活リズムの規則性（朝起きる時間は規則的だ、夜寝る時間は規則的だ、休日にも規則正しく生活するようにしている）と喘息、胃・十二指腸潰瘍とうつ病の関連を明らかにする。なお、本研究では、睡眠が不規則性に影響する交代勤務の影響を除外するため、日勤労働者のみに焦点を当てた。

本研究により、これらの疾患に寄与する生活リズム要因を明確化することができれば、これらの疾患毎にどのような対策を講じればよいかの方向性が提示できると考えられる。

B. 研究の方法

1. 対象

本研究は株式会社フィスメックが2007年11月から2012年12月の5年の間に行った「メンタルヘルス&ライフスタイル調査」のデータを用いた。この調査は国内の227の企業や組織が参加し、調査票は合計120,978名に配布され108,055名から回答が得られた（有効回答率89.3%）。また、倫理的配慮として、調査票の表紙に、調査の趣旨、協力への自由意思の尊重、プライバシーの保護などについて記載し、調査票への回答をもって研究に同意したとみなすと明記した。対象者は、1) 無回答等の欠損データの存在、2) 70歳以上の者は定年退職後の再雇用者等の可能性があることの2点を考慮し、日勤労働者72,679名を最終分析対象とした（男性54,008名、女性18,671名）。

2. 調査項目

1) 曝露指標（各種職業・生活習慣因子）

年齢、性別、飲酒頻度、睡眠時間、運動習慣、喫煙状況、体格指数（Body Mass Index、以下「BMI」）等の基本属性・生活習慣のほか、職業性ストレス簡易調査票の下位尺度のうち、「仕事のストレス要因」および「修飾要因（緩衝要因）」に該当するもの（「仕事の量的負担」「身体的負担」「仕事のコントロール」「対人関係によるストレス」「職場環境によるストレス」「仕事の適性度」「働きがい」「上司の支援」「同僚の支援」）を曝露指標とした。「仕事の量的負担」「仕事の質的負担」「仕事のコントロール」「社会的支援」については、各下位尺度得点を算出した後、各下位尺度得点の三分位点で対象者を3群（高群、中群、低群）に分類した。

その他の職業要因として、月残業時間数（「15時間未満」「15時間以上～30時間未満」「30時間以上～45時間未満」「45時間以上～60時間未満」「60時間以上～80時間未満」「80時間以上」）、役職（「役員」「管理職」「一般職」）、雇用形態（「正社員」「契約社員」「派遣社員（パート、アルバイト

を含む）」）、勤務形態（「出勤による日勤」「在宅ワークを含む日勤」「交代勤務（夜勤を含む）」）ならびに業種（日本標準産業分類に基づき分類）も曝露指標とした。季節の影響も考慮し、調査実施季節（春、夏、秋、冬）も曝露指標に含めた。

また、睡眠・生活不規則性は a) 朝起きる時間は規則的だ、b) 夜寝る時間は規則的だ、c) 休日にも規則正しく生活するようにしている、に対して「はい・いいえ」の2択で回答させる質問も曝露指標として含めた。

2) 結果指標（既往症及び現疾病）

本調査では、現在治療中の病気について、以下の29種類の疾患：「高血圧、狭心症、心筋梗塞・心不全、不整脈、脳梗塞・脳出血、高脂血症、痛風、糖尿病、肝臓病、喘息、肺炎・気管支炎、腰痛、甲状腺機能亢進症、腎臓病、がん・腫瘍、胃・十二指腸潰瘍、神経症、うつ病、自律神経失調症、パニック障害、心因性嘔吐、過敏性腸症候群、摂食障害、過呼吸症候群、心因性頻尿、肩こり、筋緊張性頭痛、貧血、その他」を調査した。その内、研究テーマと関連のある「喘息」「胃・十二指腸潰瘍」「うつ病」を対象疾患とした。

3) 交絡因子

交絡因子は「1) 曝露指標」で挙げた調査項目の全てを段階的（変数選択的ステップワイズ）に検討した。

3. 解析方法

「2. 調査項目」の「1) 曝露指標」で挙げた睡眠・生活不規則性を独立変数、「喘息」「胃・十二指腸潰瘍」「うつ病」の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。なお、その他の現有疾患は疾患数としてカウントし、交絡因子として調整した。

独立変数については、a) 朝起きる時間は規則的だ、b) 夜寝る時間は規則的だ、c) 休日にも規則正しく生活するようにしている、に対して「はい」と回答した者を参照(reference group)群とした。

解析に際しては、年齢、生活習慣（喫煙状況、飲酒習慣、運動習慣、睡眠時間）、BMI、職場の心理社会的因子、職位、勤務形態、残業時間、現病歴疾患数を同時に投入し、相互調整した。

4. 倫理的配慮

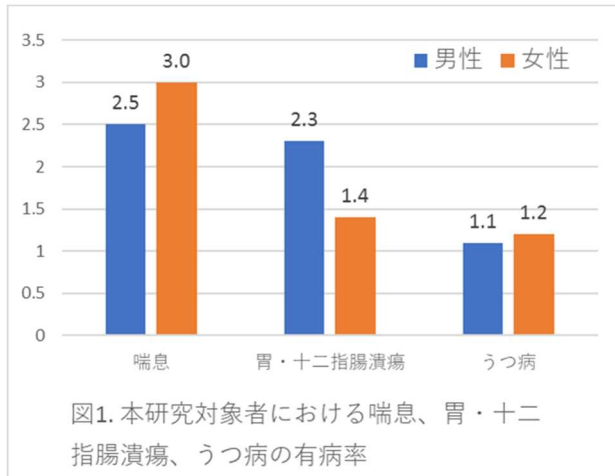
本研究の実施にあたり、産業医科大学倫理委員会の承認を得た（第H26-029号）。尚、調査機関から提供を受けたデータはいずれも匿名化されたものであり、研究者らは個人同定可能な情報を保有していない。また、本研究に関して開示すべ

き利益相反事項に該当するものはない。

C. 結果

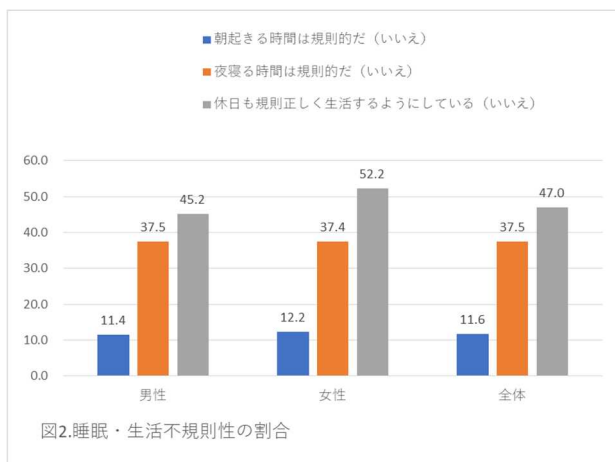
1. 有病率

「喘息」「胃・十二指腸潰瘍」「うつ病」の男女別の有病率を図1に示す。それぞれにおいて男女差が認められたため、その後の解析は男女合算ならびに性別に行った（「うつ病」は有意傾向、その他は有意な差あり）。



2. 睡眠・生活不規則性の割合

睡眠・生活不規則性の割合に関する結果を図2に示す。a) 朝起きる時間は規則的だ、b) 夜寝る時間は規則的だ、c) 休日も規則正しく生活するようにしている、に対して「いいえ」と回答した者の割合は、全体でそれぞれ 11.6%、37.5%、47.0%であった。男性はそれぞれ 11.4%、37.5%、45.2%、女性はそれぞれ 11.4%、37.4%、52.2%であった。

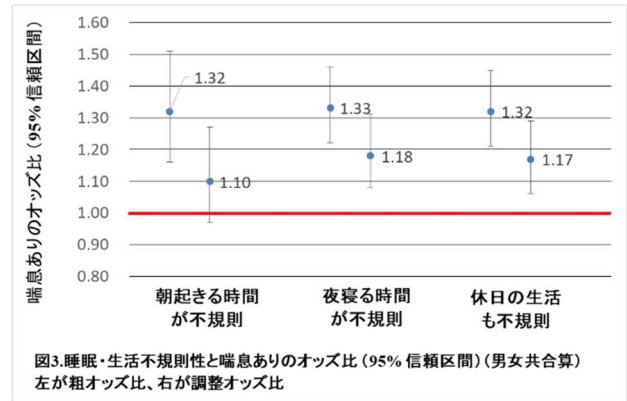


3. 「喘息」「胃・十二指腸潰瘍」「うつ病」と睡眠・生活不規則性の関連

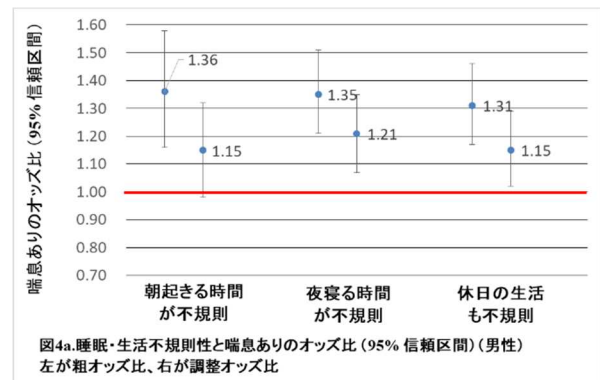
1) 喘息と睡眠・生活不規則性の関連

喘息と睡眠・生活不規則性の関連の男女合算の

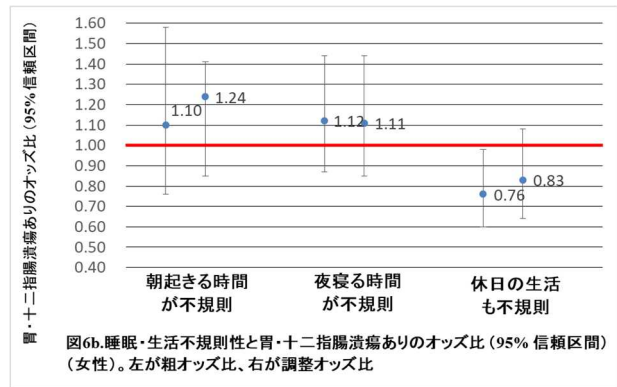
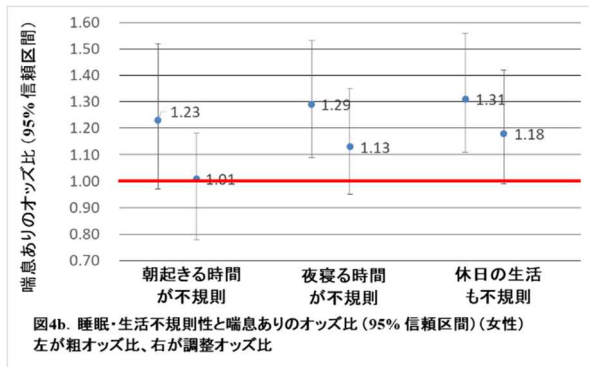
関連を図3に示す。「朝起きる時間は規則的だ」、「夜寝る時間は規則的だ」ならびに「休日も規則正しく生活するようにしている」に対して「いいえ」である場合、喘息ありの粗オッズ比は全て有意に上昇した。交絡因子をすべて調整後は「夜寝る時間は規則的だ」ならびに「休日も規則正しく生活するようにしている」のみ有意に上昇することが明らかとなった。



次に男女別の結果を示す (図 4a,b)。男性においても、「朝起きる時間は規則的だ」、「夜寝る時間は規則的だ」ならびに「休日も規則正しく生活するようにしている」に対して「いいえ」である場合、喘息ありの粗オッズ比は全て有意に上昇した (図 4a)。交絡因子をすべて調整後は「夜寝る時間は規則的だ」ならびに「休日も規則正しく生活するようにしている」のみ有意に上昇した。



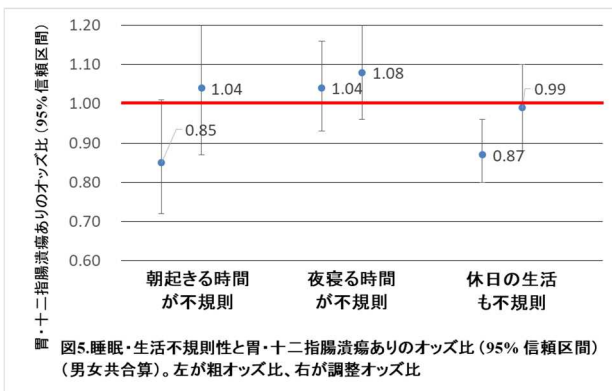
一方、女性では、「夜寝る時間は規則的だ」ならびに「休日も規則正しく生活するようにしている」に対して「いいえ」である場合、喘息ありの粗オッズ比は全て有意に上昇した (図 4b)。しかし、交絡因子調整後は全て有意ではなくなった。



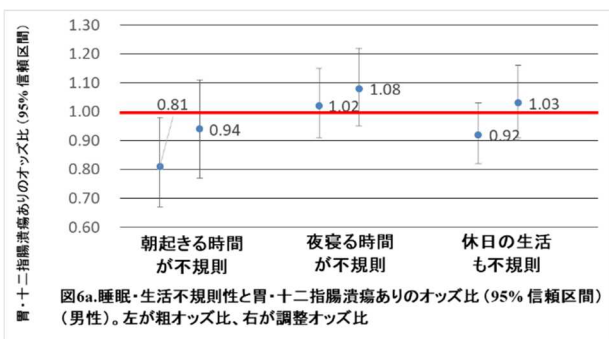
2) 胃・十二指腸潰瘍

図1より、男性は女性に比べ1.6倍程度「胃・十二指腸潰瘍」の有病率が高いことから、こちらも全体での解析と男女別の解析を行った。

胃・十二指腸潰瘍と睡眠・生活不規則性の関連の男女合算の関連を図5に示す。「休日も規則正しく生活するようにしている」に対して「いいえ」である場合、胃・十二指腸潰瘍ありの粗オッズ比は有意に低下した。交絡因子をすべて調整後は有意な上昇は認められなかった。



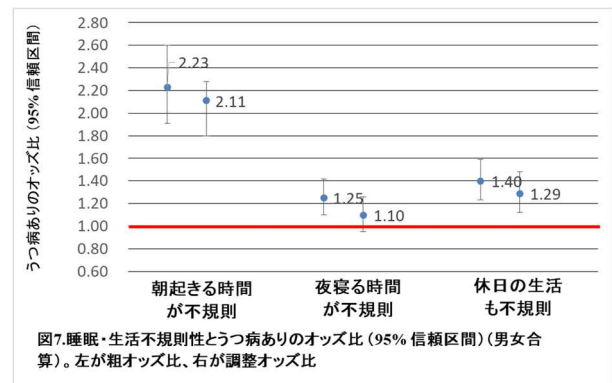
次に男女別の結果を示す (図 6a,b)。男性においては、胃・十二指腸潰瘍ありと睡眠・生活不規則性との関連は見いだされなかった (図 6a)。



また、女性においても、男性同様に胃・十二指腸潰瘍ありと睡眠・生活不規則性との関連は見いだされなかった (図 6b)。

3) うつ病

うつ病と睡眠・生活不規則性の関連の男女合算の関連を図7に示す。「朝起きる時間は規則的だ」、「夜寝る時間は規則的だ」ならびに「休日も規則正しく生活するようにしている」に対して「いいえ」である場合、うつ病ありの粗オッズ比は全て有意に上昇した。交絡因子調整後は「朝起きる時間は規則的だ」と「休日も規則正しく生活するようにしている」のみ有意に上昇することが判明した。



次に男女別の結果を示す (図 8a,b)。男性においても、「朝起きる時間は規則的だ」、「夜寝る時間は規則的だ」ならびに「休日も規則正しく生活するようにしている」に対して「いいえ」である場合、うつ病ありの粗オッズ比は全て有意に上昇した (図 8a)。交絡因子をすべて調整後は朝起きる時間は規則的だ」ならびに「休日も規則正しく生活するようにしている」のみ有意に上昇した。

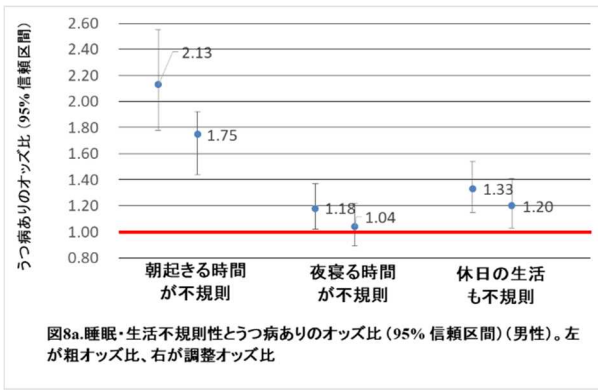


図8a.睡眠・生活不規則性とうつ病ありのオッズ比 (95% 信頼区間) (男性)。左が粗オッズ比、右が調整オッズ比

同じく、女性においても、「朝起きる時間は規則的だ」、「夜寝る時間は規則的だ」ならびに「休日にも規則正しく生活するようにしている」に対して「いいえ」である場合、うつ病ありの粗オッズ比は全て有意に上昇した (図 8b)。交絡因子をすべて調整後は朝起きる時間は規則的だ」ならびに「休日にも規則正しく生活するようにしている」のみ有意に上昇した。

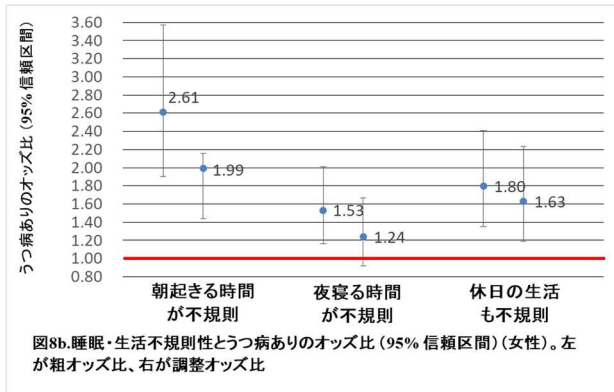


図8b.睡眠・生活不規則性とうつ病ありのオッズ比 (95% 信頼区間) (女性)。左が粗オッズ比、右が調整オッズ比

D. 考察

本研究から、「喘息」「胃・十二指腸潰瘍」「うつ病」と関連する睡眠・生活不規則性の因子は異なることが判明した。本研究は大規模な労働集団から得られた結果ではあるが、あくまでも横断研究から導き出されたものであるため、因果関係については言及できず、さらに言えば、因果の逆転が起こっている可能性も十分考慮して解釈しなければならないことをあらかじめ述べておく。

さて、喘息に着目すると、男女ともに睡眠・生活不規則性と喘息は関連があることが判明した。喘息辞退によって睡眠・生活不規則性が引き起こされるのか、睡眠・生活不規則性が喘息の発症や増悪の誘因となるのかは不明であるが、睡眠・生活に規則性を持たせることによって緩解する可能性は考えられる。男女別の解析によって性差が認められ、男性の方が睡眠・生活不規則性との関連は強固であった。

睡眠・生活不規則性と胃・十二指腸潰瘍の関連は本研究では認められなかった。この点について

はさらに研究が積み重ね慣れる必要がある。

睡眠・生活不規則性とうつ病の関連は「朝起きる時間が規則的ではないこと」との関連が男女ともに最も強かった。うつ病患者は朝、規則的に起きることに困難を感じていると考えられ、うつ病が緩解すると生活も規則的になるものと考えられる。しかしながら、睡眠を規則的に調整することでうつ病が緩解されることも考えられるので、朝の起床時間を一定させることも重要と思われる。

全体を通して結果を解釈すると、喘息とうつ病は生活リズムの影響を強く受け、胃・十二指腸潰瘍は睡眠・生活不規則性と関連が認められないと考えられた。

今後、これらの関連の違いを前向き研究によって詳細に調査する必要があると考えられる。さらに、本研究のオリジナリティーであるサイトカインや疾患特異的蛋白質等のバイオマーカーを絡めて検討する予定である。

E. 健康危険情報

該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表

Lincoln JE, Birdsey J, Sieber WK, Chen GX, Hitchcock EM, Nakata A, Robinson CF. A pilot study of healthy living options at 16 truck stops across the United States. *Am J Health Promot*, 2018, 32, 546-553. 査読有

Nakata A. Long working hours, job satisfaction, and depressive symptoms: a community-based cross-sectional study among Japanese employees in small- and medium-scale businesses. *Oncotarget*. 2017, 8, 53041-53052. 査読有

Nagata T, Nakata A, Mori K, Maruyama T, Kawashita F, Nagata M. Occupational safety and health aspects of corporate social responsibility reporting in Japan from 2004 to 2012. *BMC Public Health*. 2017, 17, 381.

中田光紀. 職業性ストレスの免疫学的指標—細胞性免疫とサイトカインを中心に—産業ストレス研究 2017; 24: 197-204. 査読有

Nakata A. Work to live, to die, or to be happy? *Ind Health*. 2017; 55: 93-94. 査読無

中田光紀. 免疫指標, NTS 出版, 「商品開発・評価のための整理計測とデータ解析ノウハウ」, 2017, 133-150.

2. 学会発表

中田光紀, 永田智久, 塩田直樹, 大和浩. 喫煙行

動の変容に伴う生理学的指標の変化:1年間の追跡研究より,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

中田光紀,大塚泰正,永田智久.労働者における睡眠・生活の不規則性と自殺念慮の関連:労働者10万人を対象とした大規模疫学調査,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

石橋理恵,頓所つく実,中田光紀.職業性ストレスと自覚的体重増加の関連,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

井上由貴子.中田光紀.日本における幸福感に関する研究の動向,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

緒方友登.中田光紀.冠危険因子と免疫・ストレスの関連性に関する文献レビュー,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

川崎幹子,中田光紀,井澤修平.爪試料コルチゾールを用いた職業性ストレス評価の文献的考察,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

木村公宣,中田光紀.ポリオ罹患患者の精神的QOLと身体機能,生活満足感との関連,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

田中朝美,秋吉葉月,中田光紀.働く人々における睡眠とワーク・エンゲージメントの関連,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

頓所つく実,中田光紀.働く人々の頭痛の有症率—性別,年齢,業種別解析—,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

花田佑季,藤本朱音,中田光紀.残業時間と多様な睡眠の動態との関連,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

柳原延章,豊平由美子,佐藤教昭,中田光紀,中尾智,浅海洋,Influence of Occupational Stress on Autonomic Nervous Balance: Development of Software for Automatic Assay System and its Evaluation,第35回産業医科大学学会,2017年10月,産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

中田光紀.労働者における喫煙・受動喫煙と自殺

企図の関連,第90回産業衛生学会,2017年5月11日~13日,東京ビッグサイト(東京都江東区)

頓所つく実,中田光紀.働く人々における睡眠と頭痛の関連,第90回産業衛生学会,2017年5月11日~13日,東京ビッグサイト(東京都江東区)

中田光紀.労働者コホートを利用した精神神経免疫学的研究:研究1年後の成果,第23回精神神経内分泌免疫学研究会「共同研究企画セッション」,2017年3月4日,愛知県名古屋市

中田光紀.幸福感・肯定感情、睡眠と健康、第23回日本行動医学会学術総会「シンポジウム2:睡眠と行動医学-睡眠時無呼吸症候群を中心に-」,2016年3月17日~2016年3月18日,沖縄県国頭郡恩納村

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)該当せず。

H. 引用文献なし

職場の心理社会的要因と肝疾患の生理学的危険因子および飲酒との関連： 既存コホートによる検討

研究分担者 大塚 泰正 筑波大学人間系・准教授
研究分担者 中田 光紀 国際医療福祉大学医学研究科・教授
研究分担者 井上 彰臣 北里大学医学部・講師
研究分担者 江口 尚 北里大学医学部・講師
研究協力者 櫻井 研司 日本大学経済学部・准教授

研究要旨 本研究は、ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症や増悪に寄与する職場の心理社会的要因（以下、職業因子）を詳細に把握するとともに、これらの職業因子に強く反応するバイオマーカー（サイトカインや疾患特異的蛋白質など）を明らかにし、当該疾患の早期発見・早期治療に有用な新しい定期健康診断システムを構築することを目的とする。3年計画の2年目である今年度は、研究代表者らが構築した既存コホートのデータを活用し、職業性ストレス簡易調査票（下光ら，2000）で測定した各種職業因子（「仕事の量的負担」、「仕事の質的負担」、「身体的負担」、「仕事のコントロール」、「技能の活用度」、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」、「仕事の適性度」、「働きがい」、「上司の支援」、「同僚の支援」、「仕事のストレイン」、「職場の支援」）と定期健康診断の結果に基づいて判定した肝疾患の生理学的危険因子および飲酒との関連を検討することを目的とした。今年度の研究結果は、肝疾患の危険因子である古典的なバイオマーカーと関連する職業因子を把握するとともに、今後、新たに検討すべき職業因子やバイオマーカーを明らかにしていくための基礎資料となることが期待される。

A. はじめに

平成 27 年都道府県別年齢調整死亡率（厚生労働省，2017）によると、肝疾患による死亡率（人口 10 万対）は男性 9.8%、女性 3.5%であるといわれている。日本肝臓学会（2012）が 25,020 の肝硬変例を検討した結果によると、症例のほとんどは C 型（60.9%）であり、次いで非 B 非 C は（26.0%）、B 型（12.0%）、B + C 型（1.1%）の順に多いことが報告されている。このことから、肝疾患による死亡者のほとんどはウイルス性肝炎によるものであることが推察されるが、そうではない肝疾患症例も少なからず存在する可能性が考えられる。

日本肝臓学会（2012）の肝硬変症例の検討によると、非 B 非 C 群のうち、特に男性では、アルコール性のものが 73.4%と大多数を占めていることが明らかにされている。アルコールと職業性ストレスとの関連は多くの研究から指摘されているため（例えば Virtanen et al., 2015 ; Siegrist & Rödel, 2006）、肝疾患の一部も職業性ストレス因子に起因して惹起している可能性がある。しかしながら、従来の国内外の研究では、職業性ストレスと肝疾患やその生理学的危険因子との関連を

検討した研究は見当たらない。そこで本研究では、肝疾患の生理学的危険因子や飲酒に関連する職業因子を把握することを目的とする。

B. 研究の方法

1. 対象

公益社団法人全国労働衛生団体連合会に加盟している単一の労働衛生機関に対し、平成 24~25 年度に単一製造業で実施したストレス調査（職業性ストレス簡易調査票）の回答データおよび定期健康診断データ（問診票の回答内容を含む）の提供を依頼した。

平成 24 年度（以下、ベースライン時）にストレス調査に回答し、定期健康診断を受診したのは 4,625 名（男性 4,085 名、女性 540 名）であり、このうち、平成 25 年度（以下、フォローアップ時）も定期健康診断を受診したのは 4,314 名（男性 3,841 名、女性 473 名）であった。このうち、解析に使用する変数に欠損値がなく、フォローアップ時の定期健康診断を受診していたのは 4,073 名（男性 3,648 名、女性 425 名）であった。本研究では、女性の対象者数が少なかったことから、男性 3,648 名のみを解析対象とした。

2. 調査項目

1) 曝露指標 (各種職業因子)

ベースライン時に実施した職業性ストレス簡易調査票の下位尺度のうち、「仕事のストレス要因」および「修飾要因(緩衝要因)」に該当するもの(「仕事の量的負担」、「仕事の質的負担」、「身体的負担」、「仕事のコントロール」、「技能の活用度」、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」、「仕事の適性度」、「働きがい」、「上司の支援」、「同僚の支援」)を曝露指標とした。東京医科大学公衆衛生学分野のホームページで公開されている素点換算表(<http://www.tmu-ph.ac/topics/pdf/sotenkansan.pdf>)に従って各下位尺度得点を算出した後、各下位尺度得点の三分位点で対象者を3群(高群、中群、低群)に分類した。また、「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除した「仕事のストレイン」(Landsbergis et al., 1994)、「上司の支援」と「同僚の支援」を合計した「職場の支援」も曝露指標に含め、同様の手順で対象者を3群(高群、中群、低群)に分類した。

2) 結果指標 (肝疾患の生理学的危険因子および飲酒の有無)

フォローアップ時の定期健康診断データのうち、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の測定値、および、飲酒の有無を用いた。肝疾患の生理学的危険因子については、AST(GOT)>40IU/L、ALT(GPT)>35IU/L、 γ -GTP>70IU/Lを「所見あり」とした。また、飲酒については、時々飲む、毎日飲む(1合未満~3合以上)を「飲酒あり」とした。

3) 交絡因子

ベースライン時の定期健康診断の間診票で尋ねている基本属性(年齢、現病歴)および生活習慣(喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、睡眠時間、BMI)を交絡因子とした。現病歴については、①急性肝炎、②慢性肝炎、③その他肝疾患の4つを対象疾患とし、これらの疾患に「放置」、「治療中」、「観察中」のいずれかであると回答した者を「現病歴あり」とした。

3. 解析方法

「2. 調査項目」の「1) 曝露指標」で挙げたベースライン時の各種職業因子(高群、中群、低群の3群に分類したもの)を独立変数、フォローアップ時の肝疾患の生理学的危険因子の所見の有無および飲酒の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。

独立変数については、尺度得点が高いほどスト

レス度が高いことを表す指標(「仕事の量的負担」、「仕事の質的負担」、「身体的負担」、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」、「仕事のストレイン」)は低群を、尺度得点が低いほどストレス度が高いことを表す指標(「仕事のコントロール」、「技能の活用度」、「仕事の適性度」、「働きがい」、「上司の支援」、「同僚の支援」、「職場の支援」)は高群を参照群とした。

解析に際しては、最初にベースライン時の基本属性(年齢、現病歴の有無)を調整し(モデル1)、次にベースライン時の生活習慣(喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、睡眠時間、BMI)を追加で調整し(モデル2)、最後に各種職業因子を同時に投入し、相互調整した(モデル3)。但し、モデル3で「仕事のストレイン」および「職場の支援」の検討を行う際は、多重共線性の影響を考慮し、これらの指標の算出元である「仕事の量的負担」、「仕事のコントロール」、「上司の支援」、「同僚の支援」は独立変数から除外した。

4. 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た(第H25-120号)。尚、労働衛生機関から提供を受けたデータはいずれも匿名化されたものであり、研究者らは個人同定可能な情報を保有していない。

C. 結果

ベースライン時の各種職業因子とフォローアップ時のAST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの有所見、および、飲酒との関連を表2~表5にそれぞれまとめた。ここでは、種々の交絡因子と各種職業因子を相互調整したモデル3の結果を中心に記述する。

「仕事の質的負担」が高い群では、 γ -GTPの有所見のオッズ比が有意に高かった。また、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」が高い群では、 γ -GTPの有所見のオッズ比が高い傾向にあった。「仕事の適性度」が低い群では、 γ -GTPの有所見のオッズ比が有意に高かった。「身体的負担」が高い群では、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの有所見のオッズ比が有意に低かった。また、「同僚の支援」が低い群では、AST (GOT)の有所見のオッズ比が、「職場の支援」が低い群では、AST (GOT)、 γ -GTPの有所見のオッズ比が有意に低かった。「仕事の量的負担」が高い群では、 γ -GTPの有所見のオッズ比が有意に低かった。「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除した「仕事のストレイン」については、高群において、 γ -GTPの有所見のオッズ比が有意に低かった。

飲酒については、「仕事の適性度」中群に有意に飲酒が多いことが認められ、「仕事の質的負担」中群、「仕事のコントロール」高群、「仕事の適性度」高群に飲酒が多い傾向が認められた。

D. 考察

本研究結果から、「仕事の質的負担」が高いこと、および、「仕事の適性度」が低いことは、1年後の γ -GTPの有所見を高めることが明らかになった。 γ -GTPは、飲酒や肥満などによって高まることから、「仕事の質的負担」や「仕事の適性度」は、飲酒や、過食による肥満を通して、 γ -GTPを高めるリスク要因になる可能性がある。ただし、「仕事の質的負担」や「仕事の適性度」と飲酒との関連は本研究では明確に示されなかった。特に、「仕事の適性度」においては、高群に飲酒が多い傾向が認められた。以上のことから、「仕事の質的負担」や「仕事の適性度」は、主に過食による肥満を通して、 γ -GTPを高めている可能性が示唆される。この点を明らかにするためには、今後3時点異常で各変数の測定を行い、媒介分析などを行うことが必要であるといえる。

一方、「身体的負担」が高い群や、「同僚の支援」、「職場の支援」が低い群では、有意に肝疾患の整理学的危険因子に関する有所見が低いことが明らかになった。一般に、「身体的負担」の高さや、「同僚の支援」、「職場の支援」の低さは、ストレス反応の増加と関連する。しかしながら、これら曝露要因と肝疾患の生理学的危険因子との関連は、ストレス反応との間に想定される関連とは逆の関連を示した。本研究結果では、「身体的負担」、「同僚の支援」、「職場の支援」と飲酒との有意な関連は示されていない。他方、「身体的負担」とメタボリック症候群の診断基準との関連は、井上ら(2018)によって報告されている。これらのことから、特に「身体的負担」と肝疾患の生理学的危険因子との関連については、肥満との関連が媒介している可能性が示唆される。しかしながら、この点については想定範囲を超えないため、今後3時点以上の縦断データを用いた媒介分析による検討を要するといえる。

E. 健康危険情報

該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
該当せず。

H. 引用文献

- 1) 井上彰臣, 中田光紀, 大塚泰正, 江口尚, 櫻研司. 職場の心理社会的要因とメタボリック症候群の診断基準の該当数との関連: 既存コホートによる検討. 平成29年度厚生労働省 労災疾病臨床研究事業費補助金 ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する職業因子ならびに発症を予測するバイオマーカーと自律神経バランスに関する研究 分担研究報告書. 東京: 厚生労働省, 2018.
- 2) 厚生労働省. 人口動態統計特殊報告 平成27年都道府県別年齢調整死亡率. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&stat_infid=000031588409&lid=000001183803. 2017
- 3) Landsbergis PA, Schnall PL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Association between ambulatory blood pressure and alternative formulations of job strain. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1994; 20(5): 349-363.
- 4) 日本肝臓学会. 我が国における非B非C肝硬変の実態調査2011. 札幌: 響文社, 2012
- 5) 下光輝一, 原谷隆史, 中村賢, 川上憲人, 林剛司, 廣尚典, 荒井稔, 宮崎彰吾, 古木勝也, 大谷由美子, 小田切優子. 主に個人評価を目的とした職業性ストレス簡易調査票の完成. 班長 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: 126-164.
- 6) Siegrist J, Rödel A. Work stress and health risk behavior. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 2006; 473-481.
- 7) Virtanen M, Jokela M, Nyberg ST, Madsen IE, Lallukka T, Ahola K, Alfredsson L, Batty GD, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Erbel R, Ferrie JE, Fransson EI, Hamer M, Heikkilä K, Jöckel KH, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Ladwig KH, Lunau T, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pejtersen JH, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Schupp J, Siegrist J, Singh-Manoux A, Steptoe A, Suominen SB, Theorell T,

Vahtera J, Wagner GG, Westerholm PJ, Westerlund H, Kivimäki M. Long working hours and alcohol use: systematic review and meta-analysis of published studies and unpublished individual participant data. *BMJ* 2015; 350: g7772.

職場の心理社会的要因とメタボリック症候群の診断基準の該当数との関連： 既存コホートによる検討

研究分担者 井上 彰臣 北里大学医学部・講師
研究分担者 中田 光紀 国際医療福祉大学医学研究科・教授
研究分担者 大塚 泰正 筑波大学人間系・准教授
研究分担者 江口 尚 北里大学医学部・講師
研究協力者 櫻井 研司 日本大学経済学部・准教授

研究要旨 本研究は、ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症や増悪に寄与する職場の心理社会的要因（以下、職業因子）を詳細に把握するとともに、これらの職業因子に強く反応するバイオマーカー（サイトカインや疾患特異的蛋白質など）を明らかにし、当該疾患の早期発見・早期治療に有用な新しい定期健康診断システムを構築することを目的とする。3年計画の2年目である今年度は、研究代表者らが構築した既存コホートのデータを活用し、職業性ストレス簡易調査票（下光ら，2000）で測定した各種職業因子（「仕事の量的負担」、「仕事の質的負担」、「身体的負担」、「仕事のコントロール」、「技能の活用度」、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」、「仕事の適性度」、「働きがい」、「上司の支援」、「同僚の支援」、「仕事のストレイン」、「職場の支援」）と定期健康診断の結果に基づいて判定したメタボリック症候群の4つの診断基準（①腹囲 ≥ 85 cm [男性]、②トリグリセライド ≥ 150 mg/dL かつ/または HDL コレステロール < 40 mg/dL、③収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg、④HbA1c [NGSP 値] $\geq 6.0\%$ ）の該当数との関連を検討することを目的とした。今年度の研究結果は、虚血性心疾患および脳血管疾患の危険因子である古典的なバイオマーカーと関連する職業因子を把握するとともに、今後、新たに検討すべき職業因子やバイオマーカーを明らかにしていくための基礎資料となることが期待される。

A. はじめに

これまでに、「NIOSH 職業性ストレスモデル」（Hurrell & McLaney, 1988）をはじめとする様々な職業性ストレスの理論モデルに基づき、職場における心理社会的要因（以下、職業因子）が労働者の心身の健康に及ぼす影響に関する知見が数多く報告されている。

これらの先行研究のうち、重度の精神的健康アウトカムに着目した研究では、「自殺」や「(医師による診断や構造化面接に基づく) うつ病 (大うつ病性障害) の発症」を主要なアウトカム指標として用いているが (Woo & Postolache, 2008)、「抑うつ状態」や「心理的ストレス反応」など、軽度の精神的健康アウトカムを指標とした先行研究の多くは、自記式評価尺度 (労働者の主観的な評価) に基づいてアウトカムを測定しているため (Stansfeld & Candy, 2006; Bonde 2008)、(とくに横断研究では) 共通方法バイアス (common method bias) の影響を受けて、職業因子との関連が正確に評価できていない (過大評価されている)

可能性がある (Podsakoff et al., 2003)。このような共通方法バイアスの問題は、平成 27 年 12 月 1 日より常時 50 人以上の労働者を使用する事業場で実施が義務付けられた「ストレスチェック制度」においても生じ得るものであり、自記式評価尺度のみで職業因子と労働者の精神的健康との関連を正確に評価するには限界がある。

また、重度の身体的健康アウトカムに着目した研究では、「虚血性心疾患の発症」や「虚血性心疾患による死亡」を主要なアウトカム指標として用いており (Kivimäki et al., 2006)、その生理学的危険因子である高血圧、脂質異常症 (高 LDL コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症、高トリグリセライド血症)、糖尿病などをアウトカム指標とした研究も数多く報告されている (Spruill, 2010; Cosgrove et al., 2012; Sohail & Rehman, 2015)。しかしながら、その他のストレス関連疾患・作業関連疾患の発症を高い精度で予測することができるバイオマーカーについては十分に検討されていないため、事業場で実施され

ている現行の定期健康診断システムによって、これらの疾患を予防するには限界がある。

そこで本研究では、うつ病を含むストレス関連疾患・作業関連疾患の発症や増悪に寄与する職業因子を詳細に把握するとともに、これらの職業因子に強く反応するバイオマーカーを明らかにし、事業場における当該疾患の早期発見・早期治療に有用な新しい定期健康診断システムを構築することを目的とする。3年計画の2年目である今年度は、昨年度に引き続き、本研究の目的に資するための予備的な検討として、研究代表者らが構築した既存コホートのデータの二次解析を行った。今回は、職業性ストレス簡易調査票(下光ら, 2000)で測定した各種職業因子と定期健康診断の結果に基づいて判定したメタボリック症候群の4つの診断基準の該当数との関連を検討することを目的とした。

B. 研究の方法

1. 対象

公益社団法人全国労働衛生団体連合会に加盟している単一の労働衛生機関に対し、平成24~25年度に単一製造業で実施したストレス調査(職業性ストレス簡易調査票)の回答データおよび定期健康診断データ(問診票の回答内容を含む)の提供を依頼した。

平成24年度(以下、ベースライン時)にストレス調査に回答し、定期健康診断を受診したのは4,625名(男性4,085名、女性540名)であり、このうち、平成25年度(以下、フォローアップ時)も定期健康診断を受診したのは4,314名(男性:3,841名、女性473名)であった。このうち、解析に使用する変数に欠損値がなく、食前(空腹時)にフォローアップ時の定期健康診断を受診していたのは2,608名(男性:2,342名、女性266名)であった。本研究では、女性の対象者数が少なかったことから、男性2,342名のみを解析対象とした。尚、データの提供を依頼した労働衛生機関では、腹囲を測定する対象年齢が35歳以上となっているため、ベースライン時の対象者の年齢は全員が34歳以上である。

2. 調査項目

1) 曝露指標(各種職業因子)

ベースライン時に実施した職業性ストレス簡易調査票の下位尺度のうち、「仕事のストレス要因」および「修飾要因(緩衝要因)」に該当するもの(「仕事の量的負担」、「仕事の質的負担」、「身体的負担」、「仕事のコントロール」、「技能の活用度」、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」、「仕事の適性度」、「働きがい」、「上司の

支援」、「同僚の支援」)を曝露指標とした。東京医科大学公衆衛生学分野のホームページで公開されている素点換算表(<http://www.tmu-ph.ac/topics/pdf/sotenkansan.pdf>)に従って各下位尺度得点を算出した後、各下位尺度得点の三分位点で対象者を3群(高群、中群、低群)に分類した。また、「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除した「仕事のストレイン」(Landsbergis et al., 1994)、「上司の支援」と「同僚の支援」を合計した「職場の支援」も曝露指標に含め、同様の手順で対象者を3群(高群、中群、低群)に分類した。

2) 結果指標(メタボリック症候群の診断基準の該当数)

フォローアップ時の定期健康診断データのうち、腹囲、トリグリセライド、HDLコレステロール、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c(NGSP値)

(※)の測定値を用い、日本肥満学会ほか7学会によって策定されたメタボリック症候群の4つの診断基準(下記)の該当数を求めた。

- ① 腹囲 ≥ 85 cm(男性)
- ② トリグリセライド ≥ 150 mg/dL かつ/または HDLコレステロール < 40 mg/dL
- ③ 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg
- ④ HbA1c $\geq 6.0\%$ (※)

尚、「メタボリック症候群」と診断されるには、①に該当することが必須であり、その上で、②~④のうち2項目以上に該当する必要がある。

(※)通常、メタボリック症候群の診断にはHbA1cではなく、空腹時血糖値(≥ 110 mg/dL)を用いるが、空腹時血糖値が適切に得られない場合は、HbA1cが用いられる。本研究では、空腹時血糖値のデータが得られなかったため、HbA1cを診断基準に用いた。

3) 交絡因子

ベースライン時の定期健康診断の問診票で尋ねている基本属性(年齢、現病歴)および生活習慣(喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、睡眠時間、BMI)を交絡因子とした。現病歴については、①高血圧、②脂質異常症、③糖尿病、④心疾患・脳血管疾患(心筋梗塞、狭心症、その他心疾患、脳出血・脳梗塞)の4つを対象疾患とし、これらの疾患に「放置」、「治療中」、「観察中」のいずれかであると回答した者を「現病歴あり」とした。

3. 解析方法

「2. 調査項目」の「1) 曝露指標」で挙げたベースライン時の各種職業因子（高群、中群、低群の3群に分類したもの）を独立変数、フォローアップ時のメタボリック症候群の4つの診断基準の該当数およびメタボリック症候群の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。

独立変数については、尺度得点が高いほどストレス度が高いことを表す指標（「仕事の量的負担」、「仕事の質的負担」、「身体的負担」、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」、「仕事のストレイン」）は低群を、尺度得点が低いほどストレス度が高いことを表す指標（「仕事のコントロール」、「技能の活用度」、「仕事の適性度」、「働きがい」、「上司の支援」、「同僚の支援」、「職場の支援」）は高群を参照群とした。

従属変数については、いずれの診断基準も満たさない者と比較した場合のオッズ比を算出するため、診断基準の該当数に応じて解析対象の絞り込みを行った（例えば、「診断基準の該当数1項目」を従属変数とした解析では、診断基準の該当数2~4項目の者は除外した。同様に、「診断基準の該当数2項目」を従属変数とした解析では、診断基準の該当数1、3、4項目の者は除外した）。尚、メタボリック症候群の有無を従属変数とした解析では、2,342名全員を対象とした。

解析に際しては、最初にベースライン時の基本属性（年齢、現病歴の有無）を調整し（モデル1）、次にベースライン時の生活習慣（喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、睡眠時間、BMI）を追加で調整し（モデル2）、最後に各種職業因子を同時に投入し、相互調整した（モデル3）。但し、モデル3で「仕事のストレイン」および「職場の支援」の検討を行う際は、多重共線性の影響を考慮し、これらの指標の算出元である「仕事の量的負担」、「仕事のコントロール」、「上司の支援」、「同僚の支援」は独立変数から除外した。

また、感度分析として、ベースライン時に現病歴のない1,989名を対象に、上記と同様の解析を行った。

4. 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た（第H25-120号）。尚、労働衛生機関から提供を受けたデータはいずれも匿名化されたものであり、研究者らは個人同定可能な情報を保有していない。

C. 結果

ベースライン時の各種職業因子とフォローア

ップ時のメタボリック症候群の4つの診断基準の該当数との関連を表2~表5に、メタボリック症候群との関連を表6にそれぞれまとめた。ここでは、種々の交絡因子と各種職業因子を相互調整したモデル3の結果を中心に記述する。

メタボリック症候群の4つの診断基準の該当数との関連において、一貫して有意な関連が認められたのは「身体的負担」であり、いずれの解析においても、「身体的負担」の高群では、診断基準該当のオッズ比が有意に低かった。また、このオッズ比は、診断基準の該当数が増えるほど小さくなる傾向にあった。「職場環境によるストレス」においても、診断基準の該当数が増えるほど、高群のオッズ比が小さくなる傾向が認められたが、統計学的に有意なオッズ比が認められたのは診断基準の該当数4項目の場合のみであり、その95%信頼区間も非常に広がった。また、「対人関係によるストレス」においては、診断基準の該当数が増えるほど、高群のオッズ比が大きくなる傾向が認められたが、統計学的に有意なオッズ比は認められなかった（但し、一部の解析においては有意傾向が認められた）。その他の職業因子については、診断基準の該当数との間に明確な関連は認められなかった。

メタボリック症候群の有無を従属変数とした解析では、「仕事のストレイン」などの一部の例外を除き、診断基準の該当数を従属変数とした解析と概ね同様の傾向が認められた。とくに「身体的負担」の高群では、メタボリック症候群の有所見のオッズ比が有意に低かった。

ベースライン時に現病歴のない1,989名を対象とした感度分析の結果を表7~表11にまとめた。オッズ比の推定値や95%信頼区間に多少の差はあるものの、2,342名を対象としたメインの解析と概ね同様の傾向が認められた。とくに「対人関係によるストレス」においては、高群におけるメタボリック症候群の有所見のオッズ比が有意に高く、一部、有意傾向が認められたメインの解析よりも明確な関連が認められた。

D. 考察

3年計画の2年目である今年度は、研究代表者らが構築した既存コホートのデータを活用し、職業性ストレス簡易調査票で測定した各種職業因子と定期健康診断の結果に基づいて判定したメタボリック症候群の4つの診断基準の該当数との関連を検討した。今回使用したデータは、学術研究を目的として収集されたものではないため、測定している職業因子やバイオマーカーの種類に限りがあるものの、産業保健の実践および研究に有用な様々な知見を見出すことができている。

まず特筆すべき点は、「身体的負担」の高群では、メタボリック症候群の診断基準該当および有所見のオッズ比が有意に低く、この関連は、診断基準の該当数が増えるほど、より明確になった点である。「身体的負担」が高いと回答した労働者は、勤務時間中の身体活動量が多く、結果としてメタボリック症候群の主症状である高血圧、脂質異常症、糖尿病の発症に対して予防的に機能した可能性がある。今後、「仕事の要求度」に分類される職業因子の中から、ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する因子だけでなく、当該疾患の発症に対して予防的に機能する因子についても明らかにしていく必要がある。

また、「対人関係によるストレス」の高群では、有意傾向ではあるものの、メタボリック症候群の有所見のオッズ比が高かったことも特筆すべきである。この関連は、ベースライン時に現病歴のない人のみを対象とした感度分析において、より明確に再現されたことから、「対人関係によるストレス」はメタボリック症候群の発症に寄与している可能性が高いと考えられる。但し、本研究で測定した「対人関係によるストレス」は、「職場内の対人関係」と「職場間の対人関係」の2つの要素を含んでいるため、今後、メタボリック症候群およびその診断基準の該当数をより強く予測する要素を明らかにしていく必要がある。

従属変数によって異なる知見が得られた職業因子として、「仕事のストレイン」が挙げられる。とくに、診断基準の該当数4項目を従属変数とした解析では、高群のオッズ比が高かったのに対し、メタボリック症候群の有無を従属変数とした解析では、高群のオッズ比が低く、互いに相反する関連が認められた（但し、いずれも有意傾向）。この理由を明確にすることは難しいが、可能性の1つとして、従属変数の比較対象となっている者が解析間で異なっていることが挙げられる。診断基準の該当数4項目を従属変数とした解析では、「いずれの診断基準も満たさない者」と比較した場合のオッズ比が算出されているのに対し、メタボリック症候群の有無を従属変数とした解析では、「メタボリック症候群の所見がない者」（すなわち、いずれの診断基準も満たさない者だけでなく、診断基準に1~2項目該当する者や、診断基準に3項目該当する者の一部を含む）と比較した場合のオッズ比が算出されているため、今回のような一見すると矛盾した関連が認められたと考えられる。今後、メタボリック症候群やその診断基準の該当数を従属変数とする解析を実施する際には、比較対象を考慮しながら、結果の解釈に細心の注意を払う必要がある。

最後に、本研究の限界点について述べる。まず、

ストレス調査への回答は任意のため、職業性ストレスに関心がない人や、健康状態が極めて悪い人はストレス調査に回答しにくく、解析対象から除外されやすかった可能性がある。また、今回使用したデータには、教育歴、婚姻状況、職種、職位、雇用形態などの基本属性に関する情報が含まれておらず、これらの交絡因子が解析結果に影響を及ぼしている可能性がある。次に、測定精度に関する限界として、職業性ストレス簡易調査票には、単項目で構成されている下位尺度や、3項目で構成されていても内的一貫性が十分でない下位尺度（クロンバック $\alpha < 0.80$ ）が多く含まれているため、職業因子を正確に測定できていない可能性があり、結果の解釈には注意が必要である。また、前述の通り、今回使用したデータは、男性が大きな割合を占める単一製造業の労働者を対象としたものであり、測定している職業因子やバイオマーカーの種類も限られている。今後、女性を含む、より多くの業種の労働者を対象に、努力・報酬不均衡（Siegrist, 1996）、組織的公正（Greenberg, 1987）、職場のソーシャル・キャピタル（Kawachi, 1999）など、職業性ストレス簡易調査票では測定していない様々な職業因子と虚血性心疾患や脳血管疾患を含むストレス関連疾患・作業関連疾患の発症を高い精度で予測することができるバイオマーカーとの関連を検討する必要がある。

E. 健康危険情報

該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表

日野亜弥子, 井上彰臣. 上司のサポートが減ると、インスリン抵抗性の発生リスクが2倍に!? 産業保健と看護 2017; 9(5): 446-447.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当せず。

H. 引用文献

1) Bonde JPE. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occupational and Environmental Medicine*. 2008; 65(7): 438-445.

2) Cosgrove MP, Sargeant LA, Caleyachetty R, Griffin SJ. Work-related stress and Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Occupational Medicine* 2012; 62(3): 167-173.

3) Greenberg J. A taxonomy of organizational

justice theories. *Academy of Management Review* 1987; 12(1): 9–22.

4) Hurrell JJ Jr, McLaney MA. Exposure to job stress— a new psychometric instrument. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1988; 14(Suppl 1): 27–28.

5) Kawachi I. Social capital and community effects on population and individual health. *Annals of the New York Academy of Science* 1999; 896: 120–130.

6) Kivimäki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvonen A, Väänänen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease—a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 2006; 32(6): 431–442.

7) Landsbergis PA, Schnall PL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Association between ambulatory blood pressure and alternative formulations of job strain. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1994; 20(5): 349–363.

8) Podsakoff PM, MacKenzie SB, Lee JY, Posakoff NP. Common method biases in behavioral research: a critical review of the literature and recommended remedies. *Journal of Applied Psychology* 2003; 88(5): 879–903.

9) 下光輝一, 原谷隆史, 中村賢, 川上憲人, 林剛司, 廣尚典, 荒井稔, 宮崎彰吾, 古木勝也, 大谷由美子, 小田切優子. 主に個人評価を目的とした職業性ストレス簡易調査票の完成. 班長 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: 126–164.

10) Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *Journal of Occupational Health Psychology* 1996; 1(1): 27–41.

11) Sohail M, Rehman CA. Stress and health at the workplace—a review of the literature. *Journal of Business Studies Quarterly* 2015; 6(3): 94–121.

12) Spruill TM. Chronic psychosocial stress and hypertension. *Current Hypertension Reports* 2010; 12(1): 10–16.

13) Stansfeld S, Candy B. Psychosocial work environment and mental health—a meta-analytic review. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 2006; 32(6): 443–462.

14) Woo JM, Postolache TT. The impact of work environment on mood disorders and suicide. *International Journal on Disability and Human Development* 2008; 7(2): 185–200.

表 1. 対象者の特徴（男性 2,342 名）

基本属性（ベースライン時）	平均（標準偏差）	n（%）
年齢	43.5 (7.67)	
30 歳代		929 (39.7)
40 歳代		859 (36.7)
50 歳代		496 (21.2)
60 歳代		58 (2.5)
高血圧の現病歴 †		
あり		201 (8.6)
なし		2,141 (91.4)
脂質異常症の現病歴 †		
あり		92 (3.9)
なし		2,250 (96.1)
糖尿病の現病歴 †		
あり		99 (4.2)
なし		2,243 (95.8)
心疾患・脳血管疾患の現病歴 †‡		
あり		36 (1.5)
なし		2,306 (98.5)
職業因子（ベースライン時）	平均（標準偏差）	クロンバック α
仕事の量的負担（3-12）	8.68 (1.98)	0.76
仕事の質的負担（3-12）	8.26 (1.79)	0.70
身体的負担（1-4）	2.41 (1.01)	—
仕事のコントロール（3-12）	8.00 (1.78)	0.66
技能の活用度（1-4）	2.86 (0.69)	—
対人関係によるストレス（3-12）	6.26 (1.72)	0.66
職場環境によるストレス（1-4）	1.91 (0.84)	—
仕事の適性度（1-4）	2.83 (0.74)	—
働きがい（1-4）	2.80 (0.78)	—
上司の支援（3-12）	7.72 (2.17)	0.83
同僚の支援（3-12）	8.35 (1.91)	0.79
仕事のストレイン（0.25-4.00）§	1.17 (0.51)	—
職場の支援（6-24）	16.1 (3.70)	0.86

† 現病歴：当該疾患に「放置」「治療中」「観察中」のいずれかであると回答した者。

‡ 心疾患・脳血管疾患：心筋梗塞，狭心症，その他心疾患，脳出血・脳梗塞を合わせたもの。

§ 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの。

|| 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの。

表 1. 対象者の特徴 (男性 2,342 名) (続き)

生活習慣 (ベースライン時)	平均 (標準偏差)	n (%)
喫煙習慣		
以前から吸わない		680 (29.0)
1 ヶ月以上やめている		370 (15.8)
時々吸う		31 (1.3)
毎日吸う (19 本以下)		591 (25.2)
毎日吸う (20 本以上)		670 (28.6)
飲酒習慣		
以前から飲まない		238 (10.2)
ほとんど飲まない (飲めない)		360 (15.4)
今はやめている		39 (1.7)
時々飲む		721 (30.8)
毎日飲む (1 合未満)		356 (15.2)
毎日飲む (1~2 合未満)		423 (18.1)
毎日飲む (2~3 合未満)		167 (7.1)
毎日飲む (3 合以上)		38 (1.6)
運動習慣		
運動していない		1,177 (50.3)
軽度の運動をしている (散歩、ゴルフ等)		1,015 (43.3)
強度の運動をしている (スポーツ、競技等)		150 (6.4)
睡眠時間		
6 時間未満		838 (35.8)
6~8 時間未満		1,458 (62.3)
8 時間以上		46 (2.0)
BMI		
	24.1 (3.54)	
低体重 (18.5 未満)		59 (2.5)
標準 (18.5~25.0 未満)		1,473 (62.9)
肥満 (25.0 以上)		810 (34.6)
メタボリック症候群の診断関連変数 (フォローアップ時)	平均 (標準偏差)	n (%)
腹囲 (cm)	84.5 (9.46)	
トリグリセライド (mg/dL)	129.1 (114.5)	
HDL コレステロール (mg/dL)	58.3 (15.1)	
収縮期血圧 (mmHg)	125.2 (14.9)	
拡張期血圧 (mmHg)	78.7 (10.7)	
HbA1c (% : NGSP 値)	5.62 (0.69)	

表 1. 対象者の特徴（男性 2,342 名）（続き）

メタボリック症候群の診断基準該当状況（フォローアップ時）	n (%)
診断基準①（腹囲 \geq 85cm）	
該当	1,049 (44.8)
非該当	1,293 (55.2)
診断基準②-1（トリグリセライド \geq 150mg/dL）	
該当	573 (24.5)
非該当	1,769 (75.5)
診断基準②-2（HDL コレステロール $<$ 40mg/dL）	
該当	161 (6.9)
非該当	2,181 (93.1)
診断基準②（診断基準②-1 かつ/または②-2 に該当）	
該当	627 (26.8)
非該当	1,715 (73.2)
診断基準③-1（収縮期血圧 \geq 130mmHg）	
該当	851 (36.3)
非該当	1,491 (63.7)
診断基準③-2（拡張期血圧 \geq 85mmHg）	
該当	670 (28.6)
非該当	1,672 (71.4)
診断基準③（診断基準③-1 かつ/または③-2 に該当）	
該当	999 (42.7)
非該当	1,343 (57.3)
診断基準④（HbA1c \geq 6.0%）	
該当	315 (13.5)
非該当	2,027 (86.5)
診断基準①, ②, ③, ④の該当数	
0 項目	713 (30.4)
1 項目	706 (30.1)
2 項目	558 (23.8)
3 項目	292 (12.5)
4 項目	73 (3.1)
メタボリック症候群 †	
該当	351 (15.0)
非該当	1,991 (85.0)

† 診断基準①に該当し、かつ診断基準②, ③, ④のうち、2 項目以上に該当する者。

表 2. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 1 項目との関連

(男性 1,419 名 : 該当数 0 項目 713 名 + 該当数 1 項目 706 名) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群 (10-12)	460	211 (45.9)	0.98 (0.76-1.26)	0.97 (0.74-1.28)	1.00 (0.72-1.38)
中群 (9)	369	197 (53.4)	1.20 (0.92-1.57)	1.33 (0.99-1.77) †	1.39 (1.02-1.90) *
低群 (3-8)	590	298 (50.5)	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群 (10-12)	345	171 (49.6)	0.98 (0.74-1.31)	1.04 (0.77-1.41)	1.14 (0.79-1.65)
中群 (8-9)	613	300 (48.9)	0.90 (0.70-1.15)	0.89 (0.68-1.17)	0.86 (0.64-1.15)
低群 (3-7)	461	235 (51.0)	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群 (3-4)	719	317 (44.1)	0.74 (0.56-1.00) *	0.74 (0.54-1.01) †	0.72 (0.51-1.00) *
中群 (2)	435	245 (56.3)	1.03 (0.75-1.41)	1.01 (0.72-1.41)	0.97 (0.68-1.37)
低群 (1)	265	144 (54.3)	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群 (9-12)	591	312 (52.8)	1.00	1.00	1.00
中群 (8)	325	164 (50.5)	0.92 (0.70-1.22)	0.94 (0.70-1.26)	0.89 (0.65-1.21)
低群 (3-7)	503	230 (45.7)	0.79 (0.62-1.01) †	0.74 (0.57-0.97) *	0.70 (0.52-0.95) *
技能の活用度					
高群 (4)	211	99 (46.9)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	831	427 (51.4)	1.19 (0.87-1.62)	1.20 (0.86-1.67)	1.42 (0.99-2.03) †
低群 (1-2)	377	180 (47.7)	1.06 (0.75-1.49)	1.02 (0.71-1.48)	1.35 (0.88-2.07)
対人関係によるストレス					
高群 (7-12)	569	289 (50.8)	1.14 (0.87-1.48)	1.11 (0.84-1.47)	1.24 (0.89-1.73)
中群 (6)	437	216 (49.4)	1.08 (0.82-1.43)	0.98 (0.73-1.32)	0.99 (0.71-1.36)
低群 (3-5)	413	201 (48.7)	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群 (3-4)	288	137 (47.6)	0.84 (0.62-1.13)	0.93 (0.67-1.28)	0.97 (0.68-1.39)
中群 (2)	634	318 (50.2)	0.98 (0.77-1.25)	0.99 (0.77-1.28)	1.01 (0.76-1.33)
低群 (1)	497	251 (50.5)	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群 (4)	201	107 (53.2)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	837	408 (48.7)	0.85 (0.62-1.17)	0.76 (0.54-1.06)	0.70 (0.45-1.08)
低群 (1-2)	381	191 (50.1)	0.89 (0.62-1.26)	0.80 (0.55-1.16)	0.84 (0.50-1.40)
働きがい					
高群 (4)	230	123 (53.5)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	755	379 (50.2)	0.90 (0.66-1.21)	0.97 (0.70-1.34)	1.15 (0.75-1.75)
低群 (1-2)	434	204 (47.0)	0.80 (0.58-1.11)	0.81 (0.57-1.15)	0.91 (0.56-1.50)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準 : ①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ / または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$, ③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ / または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢および現病歴 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患) の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

表 2. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 1 項目との関連

(男性 1,419 名 : 該当数 0 項目 713 名 + 該当数 1 項目 706 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	531	273 (51.4)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	402	194 (48.3)	0.81 (0.62-1.06)	0.88 (0.66-1.17)	0.94 (0.68-1.29)
低群 (3-6)	486	239 (49.2)	0.88 (0.68-1.14)	0.92 (0.70-1.20)	1.02 (0.72-1.45)
同僚の支援					
高群 (10-12)	367	189 (51.5)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	548	265 (48.4)	0.85 (0.65-1.12)	0.87 (0.65-1.16)	0.90 (0.66-1.24)
低群 (3-7)	504	252 (50.0)	0.83 (0.63-1.10)	0.88 (0.65-1.19)	0.95 (0.65-1.39)
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	474	219 (46.2)	0.91 (0.70-1.19)	0.91 (0.68-1.21)	0.92 (0.65-1.29)
中群 (0.91-1.25)	498	256 (51.4)	1.11 (0.85-1.44)	1.15 (0.87-1.52)	1.15 (0.85-1.55)
低群 (0.25-0.90)	447	231 (51.7)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ‡‡					
高群 (18-24)	499	257 (51.5)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	414	200 (48.3)	0.84 (0.64-1.10)	0.92 (0.69-1.23)	0.96 (0.71-1.29)
低群 (6-14)	506	249 (49.2)	0.84 (0.65-1.08)	0.89 (0.68-1.17)	0.96 (0.70-1.33)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準 : ①腹囲 ≥ 85 cm, ②トリグリセライド ≥ 150 mg/dL かつ/または HDL コレステロール < 40 mg/dL, ③収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢および現病歴 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患) の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

表 3. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 2 項目との関連

(男性 1,271 名 : 該当数 0 項目 713 名 + 該当数 2 項目 558 名) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群 (10-12)	410	161 (39.3)	0.86 (0.65-1.14)	0.97 (0.68-1.38)	0.97 (0.64-1.48)
中群 (9)	305	133 (43.6)	0.92 (0.68-1.24)	1.00 (0.69-1.45)	1.00 (0.67-1.49)
低群 (3-8)	556	264 (47.5)	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群 (10-12)	305	131 (43.0)	0.97 (0.71-1.34)	1.06 (0.71-1.57)	1.20 (0.74-1.94)
中群 (8-9)	559	246 (44.0)	0.96 (0.73-1.26)	0.98 (0.70-1.38)	1.01 (0.70-1.46)
低群 (3-7)	407	181 (44.5)	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群 (3-4)	618	216 (35.0)	0.58 (0.42-0.80) *	0.43 (0.29-0.64) *	0.42 (0.28-0.64) *
中群 (2)	401	211 (52.6)	1.09 (0.78-1.52)	0.80 (0.53-1.21)	0.76 (0.50-1.16)
低群 (1)	252	131 (52.0)	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群 (9-12)	520	241 (46.3)	1.00	1.00	1.00
中群 (8)	273	112 (41.0)	0.80 (0.58-1.10)	0.75 (0.50-1.10)	0.77 (0.51-1.17)
低群 (3-7)	478	205 (42.9)	0.89 (0.69-1.17)	0.79 (0.56-1.09)	0.83 (0.56-1.22)
技能の活用度					
高群 (4)	186	74 (39.8)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	759	335 (46.8)	1.29 (0.91-1.81)	1.58 (1.03-2.43) *	1.97 (1.23-3.16) *
低群 (1-2)	326	129 (39.6)	0.97 (0.66-1.43)	1.14 (0.69-1.86)	1.66 (0.94-2.92) †
対人関係によるストレス					
高群 (7-12)	491	211 (43.0)	1.13 (0.84-1.51)	1.23 (0.85-1.77)	1.49 (0.96-2.31) †
中群 (6)	419	198 (47.3)	1.25 (0.92-1.69)	1.25 (0.86-1.83)	1.29 (0.85-1.95)
低群 (3-5)	361	149 (41.3)	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群 (3-4)	251	100 (39.8)	0.78 (0.55-1.09)	0.73 (0.48-1.12)	0.82 (0.52-1.31)
中群 (2)	579	263 (45.4)	0.99 (0.76-1.29)	0.99 (0.71-1.37)	0.96 (0.67-1.38)
低群 (1)	441	195 (44.2)	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群 (4)	185	91 (49.2)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	755	326 (43.2)	0.81 (0.58-1.14)	0.74 (0.48-1.13)	0.60 (0.35-1.03) †
低群 (1-2)	331	141 (42.6)	0.77 (0.52-1.13)	0.76 (0.47-1.23)	0.70 (0.36-1.33)
働きがい					
高群 (4)	195	88 (45.1)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	692	316 (45.7)	1.01 (0.72-1.41)	1.02 (0.67-1.54)	1.26 (0.75-2.13)
低群 (1-2)	384	154 (40.1)	0.80 (0.55-1.15)	0.77 (0.49-1.22)	0.96 (0.50-1.82)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準 : ①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$, ③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢および現病歴 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患) の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

表 3. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 2 項目との関連

(男性 1,271 名 : 該当数 0 項目 713 名 + 該当数 2 項目 558 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	453	195 (43.0)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	384	176 (45.8)	1.01 (0.75-1.35)	0.97 (0.68-1.38)	1.12 (0.74-1.69)
低群 (3-6)	434	187 (43.1)	0.87 (0.66-1.16)	0.80 (0.56-1.14)	1.07 (0.68-1.70)
同僚の支援					
高群 (10-12)	325	147 (45.2)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	500	217 (43.4)	0.82 (0.61-1.10)	0.77 (0.53-1.11)	0.69 (0.46-1.04) †
低群 (3-7)	446	194 (43.5)	0.73 (0.54-0.99) *	0.70 (0.48-1.03) †	0.68 (0.42-1.12)
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	430	175 (40.7)	0.87 (0.65-1.16)	0.94 (0.65-1.35)	1.01 (0.65-1.59)
中群 (0.91-1.25)	427	185 (43.3)	0.94 (0.70-1.26)	1.08 (0.75-1.55)	1.09 (0.74-1.60)
低群 (0.25-0.90)	414	198 (47.8)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ‡‡					
高群 (18-24)	435	193 (44.4)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	367	153 (41.7)	0.79 (0.59-1.07)	0.74 (0.51-1.06)	0.76 (0.51-1.12)
低群 (6-14)	469	212 (45.2)	0.85 (0.64-1.13)	0.80 (0.56-1.14)	0.93 (0.61-1.41)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準 : ①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ / または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$,

③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ / または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢および現病歴 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患) の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

表 4. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 3 項目との関連

(男性 1,005 名 : 該当数 0 項目 713 名 + 該当数 3 項目 292 名) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群 (10-12)	319	70 (21.9)	0.75 (0.52-1.09)	0.82 (0.48-1.41)	0.59 (0.30-1.18)
中群 (9)	245	73 (29.8)	0.95 (0.65-1.38)	1.07 (0.63-1.82)	0.96 (0.52-1.79)
低群 (3-8)	441	149 (33.8)	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群 (10-12)	252	78 (31.0)	1.10 (0.74-1.63)	1.03 (0.58-1.85)	1.44 (0.68-3.02)
中群 (8-9)	424	111 (26.2)	0.77 (0.54-1.11)	0.61 (0.36-1.03) †	0.59 (0.33-1.05) †
低群 (3-7)	329	103 (31.3)	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群 (3-4)	486	84 (17.3)	0.42 (0.28-0.63) *	0.32 (0.17-0.58) *	0.35 (0.18-0.68) *
中群 (2)	320	130 (40.6)	1.14 (0.76-1.69)	0.81 (0.45-1.43)	0.77 (0.42-1.41)
低群 (1)	199	78 (39.2)	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群 (9-12)	410	131 (32.0)	1.00	1.00	1.00
中群 (8)	229	68 (29.7)	0.93 (0.63-1.37)	1.05 (0.61-1.83)	0.93 (0.50-1.71)
低群 (3-7)	366	93 (25.4)	0.75 (0.53-1.06)	0.78 (0.47-1.29)	0.82 (0.45-1.48)
技能の活用度					
高群 (4)	157	45 (28.7)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	580	176 (30.3)	1.06 (0.69-1.62)	1.32 (0.72-2.43)	1.41 (0.70-2.83)
低群 (1-2)	268	71 (26.5)	0.75 (0.46-1.22)	0.95 (0.47-1.92)	1.32 (0.57-3.04)
対人関係によるストレス					
高群 (7-12)	406	126 (31.0)	1.25 (0.86-1.81)	1.39 (0.82-2.35)	1.87 (0.94-3.72) †
中群 (6)	304	83 (27.3)	0.95 (0.64-1.42)	0.88 (0.49-1.58)	0.81 (0.41-1.60)
低群 (3-5)	295	83 (28.1)	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群 (3-4)	212	61 (28.8)	0.96 (0.62-1.49)	0.76 (0.41-1.42)	0.79 (0.38-1.63)
中群 (2)	459	143 (31.2)	1.29 (0.91-1.82)	1.34 (0.82-2.20)	1.26 (0.70-2.24)
低群 (1)	334	88 (26.3)	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群 (4)	134	40 (29.9)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	598	169 (28.3)	0.83 (0.52-1.30)	1.10 (0.55-2.20)	0.81 (0.31-2.12)
低群 (1-2)	273	83 (30.4)	0.96 (0.58-1.57)	1.42 (0.67-2.99)	1.49 (0.50-4.50)
働きがい					
高群 (4)	145	38 (26.2)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	549	173 (31.5)	1.24 (0.79-1.95)	2.06 (1.05-4.07) *	2.64 (1.02-6.80) *
低群 (1-2)	311	81 (26.0)	0.93 (0.57-1.52)	1.17 (0.56-2.43)	1.13 (0.38-3.41)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準 : ①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$, ③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢および現病歴 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患) の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

表 4. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 3 項目との関連

(男性 1,005 名 : 該当数 0 項目 713 名 + 該当数 3 項目 292 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	377	119 (31.6)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	293	85 (29.0)	0.76 (0.53-1.10)	0.66 (0.39-1.12)	0.66 (0.35-1.25)
低群 (3-6)	335	88 (26.3)	0.66 (0.45-0.95) *	0.60 (0.36-1.01) †	0.58 (0.28-1.20)
同僚の支援					
高群 (10-12)	270	92 (34.1)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	377	94 (24.9)	0.60 (0.41-0.88) *	0.68 (0.40-1.18)	0.63 (0.33-1.23)
低群 (3-7)	358	106 (29.6)	0.61 (0.41-0.89) *	0.63 (0.36-1.09) †	0.77 (0.36-1.66)
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	327	72 (22.0)	0.64 (0.43-0.94) *	0.70 (0.40-1.24)	0.63 (0.31-1.28)
中群 (0.91-1.25)	347	105 (30.3)	1.03 (0.72-1.47)	1.42 (0.85-2.37)	1.25 (0.70-2.23)
低群 (0.25-0.90)	331	115 (34.7)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ‡‡					
高群 (18-24)	361	119 (33.0)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	286	72 (25.2)	0.62 (0.43-0.92) *	0.64 (0.37-1.11)	0.55 (0.30-1.01) †
低群 (6-14)	358	101 (28.2)	0.65 (0.45-0.92) *	0.61 (0.37-1.02) †	0.61 (0.32-1.15)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準 : ①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ / または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$,

③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ / または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢および現病歴 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患) の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

表 5. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 4 項目との関連

(男性 786 名 : 該当数 0 項目 713 名 + 該当数 4 項目 73 名) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群 (10-12)	273	24 (8.8)	0.90 (0.45-1.78)	1.46 (0.51-4.14)	0.73 (0.15-3.46)
中群 (9)	185	13 (7.0)	0.62 (0.27-1.41)	1.13 (0.33-3.83)	3.06 (0.57-16.3)
低群 (3-8)	328	36 (11.0)	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群 (10-12)	191	17 (8.9)	1.44 (0.67-3.12)	1.77 (0.50-6.35)	1.24 (0.17-8.87)
中群 (8-9)	343	30 (8.7)	0.83 (0.40-1.71)	0.53 (0.17-1.68)	0.45 (0.10-2.05)
低群 (3-7)	252	26 (10.3)	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群 (3-4)	419	17 (4.1)	0.40 (0.18-0.88) *	0.26 (0.08-0.84) *	0.28 (0.07-1.18) †
中群 (2)	225	35 (15.6)	0.87 (0.41-1.81)	0.61 (0.18-2.07)	0.86 (0.19-3.92)
低群 (1)	142	21 (14.8)	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群 (9-12)	313	34 (10.9)	1.00	1.00	1.00
中群 (8)	177	16 (9.0)	0.71 (0.32-1.55)	0.60 (0.17-2.14)	0.74 (0.14-3.87)
低群 (3-7)	296	23 (7.8)	0.65 (0.33-1.29)	0.64 (0.23-1.77)	0.57 (0.14-2.32)
技能の活用度					
高群 (4)	125	13 (10.4)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	446	42 (9.4)	1.00 (0.44-2.27)	4.31 (1.12-16.6) *	9.86 (1.41-68.8) *
低群 (1-2)	215	18 (8.4)	0.72 (0.28-1.87)	1.83 (0.40-8.36)	3.06 (0.42-22.2)
対人関係によるストレス					
高群 (7-12)	308	28 (9.1)	1.55 (0.69-3.48)	2.15 (0.63-7.37)	3.86 (0.73-20.5)
中群 (6)	246	25 (10.2)	1.93 (0.86-4.33)	2.43 (0.69-8.51)	1.90 (0.38-9.46)
低群 (3-5)	232	20 (8.6)	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群 (3-4)	159	8 (5.0)	0.39 (0.15-1.01) †	0.14 (0.03-0.60) *	0.10 (0.02-0.73) *
中群 (2)	347	31 (8.9)	0.64 (0.34-1.23)	0.44 (0.16-1.22)	0.15 (0.03-0.67) *
低群 (1)	280	34 (12.1)	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群 (4)	105	11 (10.5)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	471	42 (8.9)	0.56 (0.25-1.25)	1.01 (0.27-3.83)	4.40 (0.38-51.4)
低群 (1-2)	210	20 (9.5)	0.53 (0.21-1.34)	1.11 (0.25-4.92)	5.37 (0.30-96.6)
働きがい					
高群 (4)	122	15 (12.3)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	408	32 (7.8)	0.48 (0.22-1.07) †	0.54 (0.16-1.91)	0.58 (0.10-3.61)
低群 (1-2)	256	26 (10.2)	0.75 (0.34-1.69)	0.69 (0.20-2.42)	0.90 (0.10-8.13)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準 : ①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$, ③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢および現病歴 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患) の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

表 5. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 4 項目との関連

(男性 786 名 : 該当数 0 項目 713 名 + 該当数 4 項目 73 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	287	29 (10.1)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	225	17 (7.6)	0.40 (0.17-0.93) *	0.73 (0.21-2.49)	1.10 (0.17-7.13)
低群 (3-6)	274	27 (9.9)	0.89 (0.45-1.74)	0.48 (0.16-1.43)	0.43 (0.07-2.75)
同僚の支援					
高群 (10-12)	195	17 (8.7)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	315	32 (10.2)	0.72 (0.34-1.52)	0.82 (0.28-2.34)	0.81 (0.18-3.69)
低群 (3-7)	276	24 (8.7)	0.54 (0.24-1.20)	0.86 (0.26-2.84)	1.57 (0.25-9.82)
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	280	25 (8.9)	0.86 (0.42-1.75)	1.73 (0.60-4.97)	5.51 (0.97-31.4) †
中群 (0.91-1.25)	260	18 (6.9)	0.71 (0.33-1.51)	1.49 (0.47-4.76)	3.68 (0.75-18.0)
低群 (0.25-0.90)	246	30 (12.2)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ‡‡					
高群 (18-24)	267	25 (9.4)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	235	21 (8.9)	0.80 (0.38-1.69)	1.27 (0.41-3.95)	1.94 (0.43-8.65)
低群 (6-14)	284	27 (9.5)	0.76 (0.37-1.57)	0.70 (0.24-2.08)	1.29 (0.26-6.39)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準 : ①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$,

③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢および現病歴 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患) の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

表 6. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群との関連（男性 2,342 名）‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比（95%信頼区間）		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群（10-12）	715	92（12.9）	0.84（0.63-1.13）	0.87（0.63-1.19）	0.77（0.53-1.12）
中群（9）	588	84（14.3）	0.86（0.64-1.16）	0.94（0.68-1.30）	0.90（0.63-1.27）
低群（3-8）	1,039	175（16.8）	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群（10-12）	571	92（16.1）	1.08（0.80-1.48）	1.19（0.85-1.68）	1.40（0.94-2.10）
中群（8-9）	1,000	138（13.8）	0.85（0.65-1.12）	0.86（0.63-1.16）	0.85（0.61-1.18）
低群（3-7）	771	121（15.7）	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群（3-4）	1,036	95（9.2）	0.49（0.36-0.68）*	0.49（0.35-0.70）*	0.53（0.37-0.77）*
中群（2）	811	160（19.7）	1.04（0.77-1.39）	0.97（0.70-1.34）	1.00（0.71-1.41）
低群（1）	495	96（19.4）	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群（9-12）	997	161（16.1）	1.00	1.00	1.00
中群（8）	521	79（15.2）	0.92（0.68-1.24）	0.94（0.67-1.32）	0.94（0.66-1.34）
低群（3-7）	824	111（13.5）	0.83（0.63-1.09）	0.81（0.60-1.09）	0.81（0.57-1.14）
技能の活用度					
高群（4）	343	58（16.9）	1.00	1.00	1.00
中群（3）	1,404	211（15.0）	0.84（0.60-1.16）	0.81（0.56-1.17）	0.84（0.56-1.25）
低群（1-2）	595	82（13.8）	0.76（0.52-1.11）	0.65（0.43-0.99）*	0.70（0.44-1.12）
対人関係によるストレス					
高群（7-12）	934	145（15.5）	1.10（0.83-1.47）	1.17（0.85-1.61）	1.46（0.99-2.16）†
中群（6）	743	105（14.1）	0.97（0.72-1.33）	0.88（0.63-1.23）	0.95（0.66-1.38）
低群（3-5）	665	101（15.2）	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群（3-4）	457	65（14.2）	0.94（0.67-1.32）	1.00（0.68-1.46）	1.18（0.78-1.80）
中群（2）	1,071	116（15.5）	1.07（0.82-1.40）	1.06（0.79-1.42）	1.12（0.81-1.55）
低群（1）	814	120（14.7）	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群（4）	343	51（14.9）	1.00	1.00	1.00
中群（3）	1,374	202（14.7）	1.02（0.72-1.44）	0.93（0.64-1.37）	0.88（0.54-1.44）
低群（1-2）	625	98（15.7）	1.06（0.72-1.55）	1.06（0.70-1.62）	1.24（0.69-2.21）
働きがい					
高群（4）	371	57（14.3）	1.00	1.00	1.00
中群（3）	1,276	200（15.7）	1.11（0.79-1.55）	1.20（0.83-1.73）	1.48（0.91-2.40）
低群（1-2）	695	98（14.1）	0.98（0.68-1.43）	0.98（0.65-1.47）	1.18（0.65-2.12）

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ ①腹囲 ≥ 85 cm, ②トリグリセライド ≥ 150 mg/dL かつ/または HDL コレステロール < 40 mg/dL, ③収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目において, ①に該当し, かつ ②~④のうち, 2 項目以上に該当する者.

§ ベースライン時の年齢および現病歴（高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患）の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

表 6. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群との関連 (男性 2,342 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	874	145 (16.6)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	680	101 (14.9)	0.84 (0.63-1.11)	0.83 (0.61-1.14)	0.82 (0.57-1.19)
低群 (3-6)	788	105 (13.3)	0.69 (0.52-0.92) *	0.66 (0.48-0.90) *	0.67 (0.45-1.01) †
同僚の支援					
高群 (10-12)	623	107 (17.2)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	891	122 (13.7)	0.72 (0.54-0.97) *	0.72 (0.53-1.00) *	0.78 (0.55-1.12)
低群 (3-7)	828	122 (14.7)	0.70 (0.52-0.94) *	0.69 (0.49-0.95) *	0.82 (0.54-1.26)
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	746	95 (12.7)	0.75 (0.56-1.01) †	0.77 (0.55-1.06)	0.70 (0.47-1.03) †
中群 (0.91-1.25)	806	117 (14.5)	0.87 (0.66-1.16)	0.92 (0.67-1.24)	0.87 (0.62-1.21)
低群 (0.25-0.90)	790	139 (17.6)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ††					
高群 (18-24)	836	142 (17.0)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	660	89 (13.5)	0.73 (0.54-0.98) *	0.77 (0.56-1.07)	0.72 (0.51-1.02) †
低群 (6-14)	846	120 (14.2)	0.70 (0.53-0.93) *	0.66 (0.49-0.90) *	0.62 (0.43-0.90) *

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ ①腹囲 ≥ 85 cm, ②トリグリセライド ≥ 150 mg/dL かつ/または HDL コレステロール < 40 mg/dL, ③収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目において, ①に該当し, かつ②~④のうち, 2 項目以上に該当する者.

§ ベースライン時の年齢および現病歴 (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 心疾患・脳血管疾患) の有無を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

表 7. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 1 項目との関連

(ベースライン時に現病歴のない男性 1,316 名 : 該当数 0 項目 684 名 + 該当数 1 項目 632 名) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群 (10-12)	438	193 (44.1)	0.93 (0.72-1.21)	0.93 (0.70-1.23)	0.96 (0.69-1.34)
中群 (9)	348	181 (52.0)	1.18 (0.90-1.56)	1.30 (0.97-1.75) †	1.38 (1.00-1.89) †
低群 (3-8)	530	258 (48.7)	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群 (10-12)	319	151 (47.3)	0.93 (0.69-1.25)	0.99 (0.72-1.36)	1.10 (0.75-1.60)
中群 (8-9)	574	270 (47.0)	0.88 (0.68-1.14)	0.87 (0.66-1.15)	0.83 (0.62-1.12)
低群 (3-7)	423	211 (49.9)	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群 (3-4)	677	288 (42.5)	0.72 (0.53-0.97) *	0.71 (0.51-0.98) *	0.69 (0.49-0.97) *
中群 (2)	391	210 (53.7)	0.99 (0.71-1.36)	0.94 (0.67-1.33)	0.90 (0.63-1.28)
低群 (1)	248	134 (54.0)	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群 (9-12)	536	271 (50.6)	1.00	1.00	1.00
中群 (8)	307	151 (49.2)	0.93 (0.70-1.24)	0.95 (0.70-1.29)	0.90 (0.65-1.24)
低群 (3-7)	473	210 (44.4)	0.80 (0.63-1.03) †	0.76 (0.58-0.99) *	0.73 (0.54-0.99) *
技能の活用度					
高群 (4)	193	87 (45.1)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	766	378 (49.3)	1.19 (0.86-1.64)	1.20 (0.85-1.69)	1.41 (0.97-2.05) †
低群 (1-2)	357	167 (46.8)	1.09 (0.76-1.55)	1.06 (0.73-1.56)	1.41 (0.91-2.20)
対人関係によるストレス					
高群 (7-12)	529	258 (48.8)	1.14 (0.87-1.50)	1.12 (0.84-1.50)	1.27 (0.90-1.78)
中群 (6)	414	202 (48.8)	1.13 (0.85-1.50)	1.01 (0.75-1.38)	1.01 (0.73-1.41)
低群 (3-5)	373	172 (46.1)	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群 (3-4)	262	115 (43.9)	0.81 (0.59-1.10)	0.89 (0.64-1.24)	0.93 (0.64-1.34)
中群 (2)	593	292 (49.2)	1.02 (0.80-1.30)	1.03 (0.79-1.34)	1.04 (0.78-1.39)
低群 (1)	461	225 (48.8)	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群 (4)	184	91 (49.5)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	779	370 (47.5)	0.91 (0.66-1.26)	0.81 (0.58-1.15)	0.74 (0.47-1.16)
低群 (1-2)	353	171 (48.4)	0.94 (0.65-1.35)	0.84 (0.57-1.24)	0.88 (0.51-1.50)
働きがい					
高群 (4)	209	106 (50.7)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	701	342 (48.8)	0.92 (0.67-1.26)	1.01 (0.72-1.42)	1.14 (0.73-1.77)
低群 (1-2)	406	184 (45.3)	0.80 (0.57-1.12)	0.82 (0.57-1.18)	0.87 (0.52-1.46)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準 : ①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$, ③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

表 7. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 1 項目との関連

(ベースライン時に現病歴のない男性 1,316 名：該当数 0 項目 684 名+該当数 1 項目 632 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	499	247 (49.5)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	371	174 (46.9)	0.85 (0.65-1.12)	0.94 (0.70-1.25)	1.01 (0.72-1.40)
低群 (3-6)	446	211 (47.3)	0.89 (0.68-1.15)	0.92 (0.70-1.22)	1.06 (0.74-1.53)
同僚の支援					
高群 (10-12)	346	173 (50.0)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	513	242 (47.2)	0.88 (0.66-1.15)	0.89 (0.66-1.21)	0.89 (0.64-1.24)
低群 (3-7)	457	217 (47.5)	0.82 (0.62-1.09)	0.87 (0.64-1.19)	0.89 (0.60-1.31)
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	448	199 (44.4)	0.87 (0.66-1.15)	0.86 (0.64-1.17)	0.88 (0.62-1.25)
中群 (0.91-1.25)	471	234 (49.7)	1.05 (0.80-1.37)	1.08 (0.80-1.44)	1.08 (0.79-1.47)
低群 (0.25-0.90)	397	199 (50.1)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ‡‡					
高群 (18-24)	471	236 (50.1)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	383	180 (47.0)	0.87 (0.66-1.14)	0.96 (0.71-1.28)	0.98 (0.72-1.33)
低群 (6-14)	462	216 (46.8)	0.81 (0.62-1.06)	0.87 (0.65-1.15)	0.91 (0.66-1.27)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準：①腹囲 ≥ 85 cm, ②トリグリセライド ≥ 150 mg/dL かつ/または HDL コレステロール < 40 mg/dL, ③収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

表 8. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 2 項目との関連

(ベースライン時に現病歴のない男性 1,108 名：該当数 0 項目 684 名+該当数 2 項目 424 名) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群 (10-12)	374	129 (34.5)	0.81 (0.61-1.08)	0.92 (0.63-1.33)	0.93 (0.59-1.44)
中群 (9)	266	99 (37.2)	0.85 (0.62-1.16)	0.92 (0.62-1.36)	0.93 (0.61-1.42)
低群 (3-8)	468	196 (41.9)	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群 (10-12)	270	102 (37.8)	0.91 (0.65-1.26)	0.97 (0.64-1.48)	1.12 (0.67-1.86)
中群 (8-9)	481	177 (36.8)	0.86 (0.64-1.14)	0.84 (0.59-1.21)	0.84 (0.57-1.25)
低群 (3-7)	357	145 (40.6)	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群 (3-4)	554	165 (29.8)	0.55 (0.40-0.77) *	0.41 (0.27-0.63) *	0.40 (0.26-0.63) *
中群 (2)	345	164 (47.5)	1.06 (0.75-1.50)	0.78 (0.50-1.20)	0.74 (0.47-1.17)
低群 (1)	209	95 (45.5)	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群 (9-12)	447	182 (40.7)	1.00	1.00	1.00
中群 (8)	241	85 (35.3)	0.80 (0.57-1.11)	0.71 (0.47-1.07)	0.71 (0.46-1.10)
低群 (3-7)	420	157 (37.4)	0.88 (0.67-1.16)	0.74 (0.52-1.06)	0.80 (0.53-1.21)
技能の活用度					
高群 (4)	164	58 (35.4)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	656	268 (40.9)	1.28 (0.89-1.83)	1.59 (1.00-2.54) *	2.06 (1.25-3.41) *
低群 (1-2)	288	98 (34.0)	0.95 (0.63-1.43)	1.17 (0.69-2.00)	1.83 (1.00-3.35) *
対人関係によるストレス					
高群 (7-12)	436	165 (37.8)	1.08 (0.80-1.47)	1.19 (0.81-1.75)	1.46 (0.91-2.32)
中群 (6)	355	143 (40.3)	1.16 (0.85-1.59)	1.17 (0.78-1.75)	1.17 (0.75-1.82)
低群 (3-5)	317	116 (36.6)	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群 (3-4)	222	75 (33.8)	0.75 (0.53-1.06)	0.73 (0.47-1.14)	0.83 (0.51-1.36)
中群 (2)	498	197 (39.6)	0.98 (0.75-1.29)	1.00 (0.71-1.42)	1.02 (0.69-1.50)
低群 (1)	388	152 (39.2)	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群 (4)	159	66 (41.5)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	663	254 (38.3)	0.87 (0.61-1.24)	0.84 (0.53-1.33)	0.77 (0.43-1.37)
低群 (1-2)	286	104 (36.4)	0.79 (0.53-1.18)	0.80 (0.48-1.33)	0.83 (0.41-1.67)
働きがい					
高群 (4)	173	70 (40.5)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	598	239 (40.0)	0.99 (0.70-1.40)	0.99 (0.64-1.53)	1.07 (0.61-1.87)
低群 (1-2)	337	115 (34.1)	0.76 (0.52-1.11)	0.72 (0.44-1.17)	0.76 (0.38-1.51)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準：①腹囲 $\geq 85\text{cm}$ ，②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$ ，③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ ，④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣，飲酒習慣，運動習慣，睡眠時間，BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

表 8. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 2 項目との関連

(ベースライン時に現病歴のない男性 1,108 名：該当数 0 項目 684 名+該当数 2 項目 424 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	409	157 (38.4)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	328	131 (39.9)	1.01 (0.75-1.37)	0.98 (0.67-1.43)	1.20 (0.77-1.86)
低群 (3-6)	371	136 (36.7)	0.87 (0.65-1.17)	0.81 (0.56-1.18)	1.17 (0.72-1.90)
同僚の支援					
高群 (10-12)	296	123 (41.6)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	435	164 (37.7)	0.81 (0.60-1.10)	0.75 (0.51-1.10)	0.66 (0.43-1.02) †
低群 (3-7)	377	137 (36.3)	0.71 (0.51-0.98) *	0.67 (0.44-1.00) *	0.63 (0.38-1.07) †
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	385	136 (35.3)	0.79 (0.58-1.07)	0.82 (0.56-1.22)	0.90 (0.56-1.44)
中群 (0.91-1.25)	378	141 (37.3)	0.84 (0.62-1.14)	0.94 (0.64-1.38)	0.93 (0.62-1.41)
低群 (0.25-0.90)	345	147 (42.6)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ‡‡					
高群 (18-24)	396	161 (40.7)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	314	111 (35.4)	0.78 (0.57-1.07)	0.73 (0.49-1.08)	0.77 (0.51-1.16)
低群 (6-14)	398	152 (38.2)	0.81 (0.61-1.09)	0.75 (0.52-1.10)	0.90 (0.58-1.39)

* $p<0.05$, † $p<0.10$.

‡ 診断基準：①腹囲 $\geq 85\text{cm}$ ，②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$ ，③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ ，④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣，飲酒習慣，運動習慣，睡眠時間，BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

表 9. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 3 項目との関連

(ベースライン時に現病歴のない男性 895 名：該当数 0 項目 684 名+該当数 3 項目 211 名) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群 (10-12)	301	56 (18.6)	0.70 (0.48-1.02) †	0.79 (0.45-1.39)	0.48 (0.23-0.98) *
中群 (9)	220	53 (24.1)	0.88 (0.59-1.31)	0.94 (0.53-1.65)	0.78 (0.40-1.53)
低群 (3-8)	374	102 (27.3)	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群 (10-12)	224	56 (25.0)	1.02 (0.68-1.56)	1.03 (0.56-1.92)	1.67 (0.77-3.63)
中群 (8-9)	386	82 (21.2)	0.78 (0.53-1.14)	0.67 (0.39-1.16)	0.69 (0.38-1.27)
低群 (3-7)	285	73 (25.6)	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群 (3-4)	450	61 (13.6)	0.42 (0.27-0.65) *	0.31 (0.16-0.59) *	0.35 (0.17-0.70) *
中群 (2)	279	98 (35.1)	1.17 (0.77-1.78)	0.79 (0.43-1.44)	0.71 (0.37-1.36)
低群 (1)	166	52 (31.3)	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群 (9-12)	359	94 (26.2)	1.00	1.00	1.00
中群 (8)	205	49 (23.9)	0.90 (0.60-1.36)	0.96 (0.53-1.73)	0.90 (0.47-1.73)
低群 (3-7)	331	68 (20.5)	0.75 (0.52-1.08)	0.77 (0.45-1.32)	0.80 (0.43-1.49)
技能の活用度					
高群 (4)	142	36 (25.4)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	516	128 (24.8)	0.98 (0.63-1.53)	1.12 (0.59-2.12)	1.22 (0.58-2.54)
低群 (1-2)	237	47 (19.8)	0.72 (0.43-1.20)	0.92 (0.44-1.92)	1.35 (0.57-3.21)
対人関係によるストレス					
高群 (7-12)	366	95 (26.0)	1.28 (0.87-1.89)	1.29 (0.75-2.25)	1.82 (0.87-3.81)
中群 (6)	272	60 (22.1)	0.96 (0.63-1.47)	0.84 (0.45-1.54)	0.73 (0.35-1.50)
低群 (3-5)	257	56 (21.8)	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群 (3-4)	183	36 (19.7)	0.89 (0.56-1.42)	0.61 (0.31-1.21)	0.55 (0.25-1.22)
中群 (2)	413	112 (27.1)	1.35 (0.94-1.94)	1.40 (0.83-2.37)	1.24 (0.67-2.30)
低群 (1)	299	63 (21.1)	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群 (4)	122	29 (23.8)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	530	121 (22.8)	0.90 (0.56-1.45)	1.39 (0.66-2.95)	1.41 (0.49-4.05)
低群 (1-2)	243	61 (26.1)	1.04 (0.62-1.75)	1.82 (0.81-4.09)	3.00 (0.90-9.99) †
働きがい					
高群 (4)	133	30 (22.6)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	482	123 (25.5)	1.21 (0.76-1.92)	1.90 (0.94-3.85) †	1.93 (0.71-5.20)
低群 (1-2)	280	58 (20.7)	0.92 (0.55-1.53)	1.11 (0.52-2.38)	0.76 (0.24-2.40)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準：①腹囲 $\geq 85\text{cm}$ ，②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$ ，③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ ，④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目。

§ ベースライン時の年齢を調整。

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣，飲酒習慣，運動習慣，睡眠時間，BMI を調整。

¶ 追加で各職業因子を相互調整。

表 9. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 3 項目との関連

(ベースライン時に現病歴のない男性 895 名：該当数 0 項目 684 名+該当数 3 項目 211 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	342	90 (26.3)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	262	65 (24.8)	0.82 (0.56-1.20)	0.74 (0.42-1.30)	0.70 (0.36-1.38)
低群 (3-6)	291	56 (19.2)	0.64 (0.44-0.95) *	0.58 (0.33-1.00) †	0.49 (0.23-1.08) †
同僚の支援					
高群 (10-12)	243	70 (28.8)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	341	70 (20.5)	0.61 (0.41-0.90) *	0.70 (0.39-1.23)	0.63 (0.31-1.26)
低群 (3-7)	311	71 (22.8)	0.63 (0.42-0.93) *	0.70 (0.39-1.25)	0.94 (0.42-2.14)
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	301	52 (17.3)	0.58 (0.38-0.87) *	0.63 (0.35-1.16)	0.47 (0.22-1.01) †
中群 (0.91-1.25)	318	81 (25.5)	0.94 (0.65-1.37)	1.24 (0.72-2.13)	0.96 (0.51-1.79)
低群 (0.25-0.90)	276	78 (28.3)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ‡‡					
高群 (18-24)	326	91 (27.9)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	256	53 (20.7)	0.65 (0.44-0.98) *	0.66 (0.37-1.18)	0.57 (0.30-1.10) †
低群 (6-14)	313	67 (21.4)	0.64 (0.44-0.92) *	0.61 (0.35-1.05) †	0.63 (0.32-1.23)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準：①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$, ③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

表 10. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 4 項目との関連

(ベースライン時に現病歴のない男性 722 名：該当数 0 項目 684 名+該当数 4 項目 38 名) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群 (10-12)	257	12 (4.7)	0.75 (0.36-1.60)	1.03 (0.30-3.55)	0.30 (0.04-2.47)
中群 (9)	174	7 (4.0)	0.59 (0.24-1.44)	1.06 (0.28-3.99)	1.89 (0.28-12.7)
低群 (3-8)	291	19 (6.5)	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群 (10-12)	180	12 (6.7)	1.40 (0.60-3.27)	1.36 (0.33-5.54)	1.19 (0.11-13.1)
中群 (8-9)	319	15 (4.7)	0.93 (0.42-2.08)	0.49 (0.14-1.71)	0.47 (0.08-2.96)
低群 (3-7)	223	11 (4.9)	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群 (3-4)	401	12 (3.0)	0.35 (0.15-0.83) *	0.29 (0.08-1.08) †	0.47 (0.09-2.61)
中群 (2)	196	15 (7.7)	0.86 (0.38-1.94)	0.91 (0.23-3.63)	1.52 (0.22-10.3)
低群 (1)	125	11 (8.8)	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群 (9-12)	284	19 (6.7)	1.00	1.00	1.00
中群 (8)	164	8 (4.9)	0.70 (0.30-1.65)	0.76 (0.19-2.97)	0.61 (0.09-4.26)
低群 (3-7)	274	11 (4.0)	0.61 (0.28-1.31)	0.73 (0.23-2.32)	0.92 (0.18-4.65)
技能の活用度					
高群 (4)	113	7 (6.2)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	411	23 (5.6)	0.91 (0.38-2.19)	4.30 (0.98-18.9) †	6.83 (0.75-62.0) †
低群 (1-2)	198	8 (4.0)	0.66 (0.23-1.87)	1.99 (0.38-10.6)	1.85 (0.20-17.1)
対人関係によるストレス					
高群 (7-12)	288	17 (5.9)	2.45 (0.89-6.77) †	2.62 (0.64-10.8)	7.51 (0.96-59.1) †
中群 (6)	228	16 (7.0)	2.88 (1.03-8.04) *	2.78 (0.65-11.8)	1.74 (0.25-12.3)
低群 (3-5)	206	5 (2.4)	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群 (3-4)	151	4 (2.6)	0.35 (0.11-1.04) †	0.15 (0.03-0.76) *	0.07 (0.01-0.71) *
中群 (2)	317	16 (5.0)	0.70 (0.35-1.40)	0.62 (0.21-1.84)	0.14 (0.02-0.90) *
低群 (1)	254	18 (7.1)	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群 (4)	100	7 (7.0)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	431	22 (5.1)	0.67 (0.28-1.63)	1.74 (0.40-7.49)	17.8 (0.92-345) †
低群 (1-2)	191	9 (4.7)	0.62 (0.22-1.74)	1.37 (0.27-7.04)	17.0 (0.55-521)
働きがい					
高群 (4)	112	9 (8.0)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	375	16 (4.3)	0.52 (0.22-1.20)	0.58 (0.15-2.25)	0.29 (0.04-2.27)
低群 (1-2)	235	13 (5.5)	0.68 (0.28-1.64)	0.73 (0.19-2.87)	0.39 (0.03-4.54)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準：①腹囲 $\geq 85\text{cm}$ ，②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$ ，③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ ，④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣，飲酒習慣，運動習慣，睡眠時間，BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

表 10. 各職業因子と 1 年後のメタボリック症候群の診断基準の該当数 4 項目との関連

(ベースライン時に現病歴のない男性 722 名：該当数 0 項目 684 名+該当数 4 項目 38 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	269	17 (6.3)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	203	6 (3.0)	0.42 (0.16-1.09) †	0.81 (0.20-3.30)	0.84 (0.10-7.24)
低群 (3-6)	250	15 (6.0)	0.89 (0.43-1.83)	0.48 (0.15-1.59)	0.35 (0.04-2.85)
同僚の支援					
高群 (10-12)	186	13 (7.0)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	285	14 (4.9)	0.65 (0.30-1.42)	0.78 (0.25-2.46)	0.50 (0.08-2.96)
低群 (3-7)	251	11 (4.4)	0.55 (0.24-1.27)	0.74 (0.21-2.66)	1.29 (0.16-10.1)
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	262	13 (5.0)	0.78 (0.36-1.71)	1.63 (0.49-5.47)	8.57 (1.12-65.7) *
中群 (0.91-1.25)	248	11 (4.4)	0.68 (0.30-1.53)	1.60 (0.46-5.60)	5.43 (0.83-35.5) †
低群 (0.25-0.90)	212	14 (6.6)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ‡‡					
高群 (18-24)	249	14 (5.6)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	215	12 (5.6)	0.98 (0.44-2.17)	2.15 (0.59-7.88)	1.85 (0.35-9.82)
低群 (6-14)	258	12 (4.7)	0.75 (0.34-1.67)	0.66 (0.19-2.25)	1.04 (0.18-5.96)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ 診断基準：①腹囲 $\geq 85\text{cm}$, ②トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$, ③収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の 4 項目.

§ ベースライン時の年齢を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

表 11. 各職業因子と1年後のメタボリック症候群との関連（ベースライン時に現病歴のない男性 1,989 名） ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
仕事の量的負担					
高群 (10-12)	635	67 (10.6)	0.79 (0.57-1.10)	0.83 (0.58-1.18)	0.72 (0.48-1.10)
中群 (9)	507	59 (11.6)	0.83 (0.59-1.17)	0.92 (0.63-1.33)	0.86 (0.58-1.27)
低群 (3-8)	847	116 (13.7)	1.00	1.00	1.00
仕事の質的負担					
高群 (10-12)	489	65 (13.3)	1.08 (0.76-1.54)	1.21 (0.82-1.79)	1.45 (0.91-2.30)
中群 (8-9)	848	96 (11.3)	0.88 (0.64-1.21)	0.90 (0.64-1.28)	0.91 (0.63-1.33)
低群 (3-7)	652	81 (12.4)	1.00	1.00	1.00
身体的負担					
高群 (3-4)	915	70 (7.7)	0.51 (0.35-0.74) *	0.48 (0.32-0.72) *	0.52 (0.34-0.79) *
中群 (2)	668	110 (16.5)	1.08 (0.77-1.52)	0.89 (0.61-1.29)	0.89 (0.60-1.32)
低群 (1)	406	62 (15.3)	1.00	1.00	1.00
仕事のコントロール					
高群 (9-12)	831	111 (13.4)	1.00	1.00	1.00
中群 (8)	449	54 (12.0)	0.88 (0.62-1.25)	0.92 (0.63-1.34)	0.90 (0.60-1.34)
低群 (3-7)	709	77 (10.9)	0.81 (0.59-1.11)	0.79 (0.56-1.11)	0.76 (0.51-1.13)
技能の活用度					
高群 (4)	294	43 (14.6)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	1,185	147 (12.4)	0.83 (0.58-1.20)	0.79 (0.53-1.18)	0.79 (0.51-1.24)
低群 (1-2)	510	52 (10.2)	0.67 (0.44-1.05) †	0.63 (0.39-1.02) †	0.66 (0.39-1.12)
対人関係によるストレス					
高群 (7-12)	806	108 (13.4)	1.33 (0.95-1.87)	1.31 (0.91-1.91)	1.65 (1.05-2.59) *
中群 (6)	633	75 (11.8)	1.12 (0.78-1.61)	0.97 (0.65-1.43)	1.04 (0.67-1.62)
低群 (3-5)	550	59 (10.7)	1.00	1.00	1.00
職場環境によるストレス					
高群 (3-4)	377	39 (10.3)	0.90 (0.60-1.35)	1.04 (0.67-1.62)	1.17 (0.72-1.91)
中群 (2)	918	124 (13.5)	1.19 (0.88-1.61)	1.24 (0.89-1.73)	1.30 (0.90-1.89)
低群 (1)	694	79 (11.4)	1.00	1.00	1.00
仕事の適性度					
高群 (4)	286	36 (12.6)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	1,176	140 (11.9)	0.95 (0.64-1.41)	0.95 (0.62-1.46)	0.87 (0.50-1.52)
低群 (1-2)	527	66 (12.5)	1.00 (0.65-1.56)	1.07 (0.66-1.74)	1.19 (0.61-2.30)
働きがい					
高群 (4)	318	39 (12.3)	1.00	1.00	1.00
中群 (3)	1,079	137 (12.7)	1.07 (0.73-1.56)	1.23 (0.81-1.86)	1.43 (0.82-2.48)
低群 (1-2)	592	66 (11.1)	0.93 (0.61-1.42)	1.02 (0.65-1.62)	1.14 (0.58-2.22)

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ ①腹囲 ≥ 85 cm, ②トリグリセライド ≥ 150 mg/dL かつ/または HDL コレステロール < 40 mg/dL, ③収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の4項目において, ①に該当し, かつ②~④のうち, 2項目以上に該当する者.

§ ベースライン時の年齢を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

表 11. 各職業因子と1年後のメタボリック症候群との関連
(ベースライン時に現病歴のない男性 1,989 名) (続き) ‡

	n	該当者数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			モデル 1 §	モデル 2	モデル 3 ¶
上司の支援					
高群 (9-12)	763	105 (13.8)	1.00	1.00	1.00
中群 (7-8)	573	70 (12.2)	0.84 (0.60-1.16)	0.85 (0.60-1.22)	0.83 (0.54-1.26)
低群 (3-6)	653	67 (10.3)	0.71 (0.51-0.99) *	0.71 (0.50-1.01) †	0.71 (0.45-1.12)
同僚の支援					
高群 (10-12)	552	82 (14.9)	1.00	1.00	1.00
中群 (8-9)	761	83 (10.9)	0.69 (0.50-0.96) *	0.70 (0.49-1.00) †	0.73 (0.49-1.10)
低群 (3-7)	676	77 (11.4)	0.69 (0.49-0.97) *	0.74 (0.51-1.07)	0.85 (0.53-1.36)
仕事のストレイン ††					
高群 (1.26-4.00)	649	64 (9.9)	0.71 (0.50-1.01) †	0.74 (0.50-1.08)	0.64 (0.40-1.00) †
中群 (0.91-1.25)	704	90 (12.8)	0.92 (0.67-1.27)	0.97 (0.68-1.38)	0.89 (0.61-1.30)
低群 (0.25-0.90)	636	88 (13.8)	1.00	1.00	1.00
職場の支援 ‡‡					
高群 (18-24)	737	104 (14.1)	1.00	1.00	1.00
中群 (15-17)	559	63 (11.3)	0.76 (0.54-1.07)	0.81 (0.56-2.16)	0.73 (0.49-1.09)
低群 (6-14)	693	75 (10.8)	0.71 (0.52-0.98) *	0.73 (0.52-1.03) †	0.69 (0.46-1.05) †

* $p < 0.05$, † $p < 0.10$.

‡ ①腹囲 ≥ 85 cm, ②トリグリセライド ≥ 150 mg/dL かつ/または HDL コレステロール < 40 mg/dL, ③収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg, ④HbA1c $\geq 6.0\%$ の4項目において, ①に該当し, かつ②~④のうち, 2項目以上に該当する者.

§ ベースライン時の年齢を調整.

|| 追加でベースライン時の喫煙習慣, 飲酒習慣, 運動習慣, 睡眠時間, BMI を調整.

¶ 追加で各職業因子を相互調整.

†† 「仕事の量的負担」を「仕事のコントロール」で除したもの.

‡‡ 「上司の支援」と「同僚の支援」を合計したもの.

職場の心理社会的要因とストレス関連疾患（自己免疫疾患）との関連： 既存コホートによる検討

研究分担者 江口 尚 北里大学医学部・講師
研究代表者 中田 光紀 国際医療福祉大学医学研究科・教授

研究要旨 本研究は、ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症や増悪に寄与する職場の心理社会的要因（以下、職業因子）を詳細に把握するとともに、これらの職業因子に強く反応するバイオマーカー（サイトカインや疾患特異的蛋白質など）を明らかにし、当該疾患の早期発見・早期治療に有用な新しい定期健康診断システムを構築することを目的とする。3年計画の2年目である今年度は、研究代表者らが構築した既存コホートのデータを活用し、定期健康診断時に聴取した既往症及び現病名から代表的な自己免疫性疾患である関節リウマチと、職業性ストレス簡易調査票（下光ら、2000）で測定した各種職業因子（「心理的な仕事の負担（量）」、「心理的な仕事の負担（質）」、「身体的負担」、「仕事のコントロール」、「技能の活用度」、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」、「仕事の適性度」、「働きがい」、「上司の支援」、「同僚の支援」とストレス反応（活気、イライラ感、疲労感、不安感、抑うつ感、身体愁訴）との関連を、探索的に検討することを目的とした。また、American Occupational Health Conferenceに参加し、米国におけるストレス関連疾患に対する職場での対応方法について情報収集を行った。今年度の研究結果は、関節リウマチの罹患と、職業因子とストレス反応との関連については、仕事の適性度と身体愁訴について認めた。職業因子として、組織風土に着目する必要性を認識できた。このことにより、職業因子とストレス関連疾患との発症との関連を説明するための複雑なメカニズムを検討するための、基礎資料を提供することができた。今年度得られた結果をもとに、最終年度である次年度は、新たに検討すべき職業因子や、それらの疾患の発症に関連するバイオマーカーを明らかにしていくだけではなく、疾患への罹患そのものが、職業因子やストレス反応に影響するメカニズムについても検討する。

A. はじめに

「NIOSH 職業性ストレスモデル」では、ストレス要因が大きくなると、個々の労働者の内部に生じるストレス反応も大きくなり、過剰なストレス状態やストレス反応にうまく対処できない状態になると、様々な心身の不調が生じるストレス関連疾患が生じることがモデル化されている

(Hurrell & McLaney, 1988)。特に、職場における心理社会的要因（以下、職業因子）が、心血管疾患(Backé 2012)、うつ病(Bonde 2008)、糖尿病(Eriksson 2013)、筋骨格系疾患(Kraatz 2013)、やメタボリックシンドローム(Chandola 2006)、アブセンティーズム(Head 2007)や障害(Blekesaune and Solem 2005)、関節リウマチなどの自己免疫系疾患の発症、増悪(Gross 2017)など、労働者の心身の健康に幅広く影響を及ぼすことが指摘されている。

関節リウマチは代表的な自己免疫性疾患である。我が国におけるリウマチの患者数は、リウマチの年間発症数や罹患している患者数等に関する情

報は、十分には把握されていないが、一般的に約70～80万人と推定されている（厚生労働省2011）。自己免疫性疾患の中では最も患者数が多い疾患である。リウマチは、聞き慣れた病名ではあるが、その病因・病態は未だ十分に解明されたとはいえないが、ストレスの関連が指摘されている(Gross 2017)。効果的な対症療法はあるものの、根治的な治療法が確立されていない。かつては、リウマチの症状は継続的に悪化し、患者によっては、強い疼痛や変形・拘縮などによる上下肢の機能障害などによってQOLの低下が生じていた。しかし、近年、リウマチの早期診断・早期治療が可能となり、メトトレキサート(MTX)や生物学的製剤等の治療薬の効果的な選択により、リウマチの診療は飛躍的な進展を遂げている。特に新規にリウマチを発症した患者においては、早期から積極的な治療を開始することで、リウマチによる関節破壊の完全な阻止を期待できる治療方法が確立されつつある(厚生労働省 2011)。それに伴って、治療を受けながら仕事を続けられる関節

リウマチ患者が増加している。仕事の継続は、関節リウマチの治療の費用も高額であることから、患者からの要望が強い。

関節リウマチの症状は、関節のこわばりや痛みであり、大きく関節の症状と関節以外の症状に分けられる。関節の症状としては、朝起きたときの手足のこわばり、複数の関節の腫れや痛みがあり、病気が進行すると、関節に変形がみられるようになる。関節以外の症状には、微熱や全身のだるさ、疲労感などがある。関節リウマチ患者の症状には幅があるが、このように、筋骨格系の負担への配慮など、職場での就業上の配慮が必要なことが多い。一方で、リウマチ患者を含めた難病患者では、職場に対して配慮を求めることができない者が60%程度いるとの報告がある。自己免疫性疾患において、もっとも患者数の多い関節リウマチ患者の、職業因子や心理的ストレスの状況を把握することは、ストレス関連疾患の発症のメカニズムを検討する上で、別の視点を提供できる。

そこで本研究では、ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する職業因子を詳細に把握するために、事業場における当該疾患の早期発見・早期治療に有用な新しい定期健康診断システムを構築することを目的とする。3年計画の2年目である今年度は、本研究の目的に資するための検討として、研究代表者らが構築した既存コホートのデータを活用し、定期健康診断時に収集した関節リウマチの既往歴及び現病歴と、職業性ストレス簡易調査票（下光ら、2000）で測定した各種職業因子とストレス反応との関連を検討することを目的とした。

B. 研究の方法

1. 既存データベースの解析

1-1. 対象

公益社団法人全国労働衛生団体連合会に加盟している単一の労働衛生機関に対し、平成25年度に単一製造業で実施したストレス調査（職業性ストレス簡易調査票）の回答データおよび定期健康診断データ（問診票の回答内容を含む）の提供を依頼した。

平成25年度にストレス調査に回答し、定期健康診断を受診したのは4,476名（男性3,954名、女性521名）を解析対象とした。

1-2. 調査項目

1) 曝露指標（既往症及び現疾病）

定期健康診断時の調査票の既往症及び現疾病名の中から、「25慢性関節リウマチ」を選択した。受検者は、該当する場合には、それぞれの選択肢について、1 放置、2 治療中、3 観察中、4 手術、

5 治癒を選択した。そのうち、1から4を「既往及び現病歴有」とし、5 治癒及び選択肢の記載のないものを「既往歴及び現病歴無」とした。そのうえで、いずれかを選択していた者を、関節リウマチ罹患群とした。

1) 結果指標（各種職業因子、心理的ストレス反応）

平成25年に収集した職業性ストレス簡易調査票の下位尺度のうち、「仕事のストレス要因」および「修飾要因（緩衝要因）」に該当するもの（「仕事の量的負担」、「仕事の質的負担」、「身体的負担」、「仕事のコントロール」、「技能の活用度」、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」、「仕事の適性度」、「働きがい」、「上司の支援」、「同僚の支援」）、ストレスによっておこる心身の反応（活気、イライラ感、疲労感、不安感、抑うつ感、身体愁訴）を結果指標とした。東京医科大学公衆衛生学分野のホームページで公開されている素点換算表（<http://www.tmu-ph.ac/topics/pdf/sotenkansan.pdf>）に従って各下位尺度得点を算出した後、各下位尺度得点の二分位点で対象者を2群（高群、低群）に分類した。本研究では、対象とした疾患の発症者数が少なかったことから、2群の分類を採用した。

1-3. 解析方法

「2. 調査項目」の「1) 曝露指標」で挙げた関節リウマチへの罹患の有無を独立変数、ベースライン時の各種職業因子（高群、低群の2群に分類したもの）を従属変数として χ^2 二乗検定を行った。

1-4. 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た（第H25-120号）。尚、労働衛生機関から提供を受けたデータはいずれも匿名化されたものであり、研究者らは個人同定可能な情報を保有していない。

2. 第102回 American Occupational Health Conferenceへの参加

アメリカ合衆国コロラド州デンバーで開催された American Occupational Health Conference に、平成29年年4月22日（土）—26日（水）の5日間の予定で参加した。

C. 結果

1. 既存データベースの解析

関節リウマチの罹患の有無と、各種職業因子と心理的ストレス要因との関連を表1、表2にそれ

ぞれまとめた。

関節リウマチの罹患の有無と、各種職業因子との関連については、関節リウマチに罹患している群において、仕事の適性度が有意に高かった。その他の、職業因子については、有意な差を認めなかった。(表1)

関節リウマチと心理的ストレス反応の関連については、関節リウマチに罹患している群において、身体的愁訴が有意に高かった。その他の、心理的ストレス反応については、有意な差を認めなかった。(表2)

2. 第102回 American Occupational Health Conference への参加

ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する職業因子として、組織風土に着目し、Dr. Sudha P. Pandalai と Dr. L. Casey Chosewood のセミナーに参加した。その後、意見交換を行い、今後、共同研究に向けて、情報交換を行っていくことを申し合わせた。

全米の産業医の自由集會に参加して、世界銀行や米国海軍などの米国における産業医活動の実情について情報収集を行うことが出来た。日本の森先生、永田先生(産業医科大学)が発表を行っており、日本の健康経営の取り組みにも関心が高いことが認識できた。

「Psychosocial factors and co-worker perceptions of return-to-work opportunities for workers with a mental health issue: A Japanese population-based study」というテーマで学会発表を行い、ストレス関連疾患や作業関連疾患としても関心が高まっているメンタルヘルス不調者の復職支援に関するポスター発表を行い、米国の産業医と意見交換を行った。

Harvard 大学の Occupational health doctor のレジデントコースのプログラムコーディネーターの Dr. Stefanos N. Kales とも、米国の産業医養成プログラムについて意見交換を行った。

米国の活動度の高い産業医として表彰を受けた産業医の講演を拝聴した。活動内容は日本とあまり変わらない印象を持った。

今回初めて参加したが、ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する要因について、多くの有用な情報を収集できた。

D. 考察

3年計画の2年目である今年度は、本研究の目的に資するための検討として、研究代表者が構築した既存コホートのデータを活用し、定期健康診断時に収集した関節リウマチの既往歴及び現病歴と、職業性ストレス簡易調査票(下光ら, 2000)

で測定した各種職業因子とストレス反応との関連を検討した。今回使用したデータは、学術研究を目的として収集されたものではなく、測定している職業因子や心理的ストレス反応について限りがあり、今回の解析結果から、今後の研究の展開を考える上での新たな視点や、産業保健の現場に有用な様々な知見を見出すことができている。

関節リウマチの罹患と職業因子の関連については、仕事の適性度のみが有意に関連していた。その他の因子(「仕事の量的負担」、「仕事の質的負担」、「身体的負担」、「仕事のコントロール」、「技能の活用度」、「対人関係によるストレス」、「職場環境によるストレス」、「働きがい」、「上司の支援」、「同僚の支援」)については関連を認めなかった。関節リウマチの症状は、関節のこわばりや痛みであり、関節の症状として、朝起きたときの手足のこわばり、複数の関節の腫れや痛みがあり、病気が進行すると、関節に変形がみられるようになり、関節以外の症状には、微熱や全身のだるさ、疲労感などがあることから、健常者と比較して、仕事の量的負担や質的な負担、身体的負担が大きいと考えられたが、今回の結果では、有意な関係は認められなかった。一方で、仕事の適性度については、関節リウマチへの罹患の方が、より高い結果であった。このことは、今回の集団においては、関節リウマチ患者が、職場で適切な配慮を受けていることが示唆された。一方で、職場で適切な配慮を受けるには、上司や同僚の支援、仕事の裁量度のある職場の方が望ましいとされているが(Eguchi 2017a, Eguchi 2017b)、関節リウマチの罹患者が、関節リウマチに罹患していない同僚と比較して、上司や同僚の支援を受けていること言うことは示されなかった。今回用いたデータベースでは、関節リウマチの罹患率が約0.2%しかいなかった。今回測定した職業因子に代表される職場の心理社会的要因は、関節リウマチに代表される自己免疫疾患の発症、増悪に関連していると考えられることから、関節リウマチの罹患の有無が、職場の心理的要因に与える影響についても、より大きなサンプル数を用いて、一次予防だけではなく、二次予防、三次予防の視点からの検討も必要であろう。

関節リウマチと心理的ストレス反応については、身体愁訴のみが、有意に関連していた。このことは、前述のように、筋骨格器系の症状が出る関節リウマチ患者にとっては、当然と考えられた。ただ、前段で議論したように、ストレス要因である職業因子の多くは、健常者と差がなかったにも関わらず、身体愁訴については、有意な関係が認められていたことから、自覚的には仕事の負担は大きくなくても、身体的な負担は感じるものが示

唆された。この点からも、一次予防だけではなく、二次予防、三次予防の視点も取り入れて、今後研究を進める必要があるだろう。また、前述のように、今回のデータベースはサンプル数が少なかったことから、より多くのサンプル数を用いた検討も必要であろう。

AOHCに参加して、組織風土への関心の高さ、産業保健職の組織風土へのコミットの必要性を認識した。組織風土は、今回、測定した職業因子とも重複する概念である。今回の検討は、自己免疫性疾患の代表である関節リウマチについてのみ取り上げたが、本研究を進めるにあたって、組織風土の概念を取り入れることは、本研究の結果を、応用する際に、関節リウマチだけではなく、作業関連疾患全般、さらに、育児や介護などの病気以外の理由で両立支援が必要な労働者など、より広く応用ができることにつながると考えられた。

最後に、本研究の限界点について述べる。第1点目として、ストレス調査への回答は任意のため、職業性ストレスに関心がない人や、健康状態が極めて悪い人はストレス調査に回答しにくく、解析対象から除外されやすかった可能性がある。第2点目として、関節リウマチの罹患については、本人からの申し出に基づいたものであり、会社に対して自分の健康状況を知られたくないとする労働者は、申し出をしていない可能性がある。より正確な検討を行うためには、健康保険組合が持っているレセプト情報をもとにした検討が必要であろう。第3点目として、今回の結果は、単に関節リウマチへの罹患の有無と、職業要因や心理的ストレス反応の状況を検討したものであり、今後、年齢、性別、教育歴、婚姻状況、職種、職位、雇用形態などの交絡因子を考慮した解析が必要である。第4点目として、今回の調査では、職業要因と心理的ストレス反応を2群にしか分けられず、量反応関係を検討できていない点があげられる。発症数が限られることから、調査企業の拡大などにより、研究対象者数を増やす必要がある。第5点目として、測定精度に関する限界として、職業性ストレス簡易調査票には、単項目で構成されている下位尺度や、3項目で構成されていても内の一貫性が十分でない下位尺度（クロンバック $\alpha < 0.80$ ）が多く含まれているため、職業性ストレス因子を正確に測定できていない可能性があり、結果の解釈には注意が必要である。第6点目として、前述の通り、今回使用したデータは、男性が大きな割合を占める単一製造業の労働者を対象としたものであり、測定している職業性ストレス因子も限られている。次年度以降は、女性を含む、より多くの業種の労働者を対象に、努力・報

酬不均衡（Siegrist, 1996）、組織的公正（Greenberg, 1987）、職場のソーシャル・キャピタル（Kawachi, 1999）など、職業性ストレス簡易調査票では測定していない様々な職業性ストレス因子とストレス関連疾患・作業関連疾患の発症との関連を検討する必要がある。

E. 結語

3年間の研究期間の2年目の今年度は、職業性ストレス簡易調査票の結果を用いて、疾患と職業因子と心理的ストレス反応の関係を検討するために、関節リウマチを取り上げて、探索的にそれらの関連を検討した。今年度の研究結果は、今年度の研究結果は、関節リウマチの罹患と、職業因子とストレス反応との関連については、仕事の適性度と身体愁訴について認めた。職業因子として、組織風土に着目する必要性を認識できた。このことにより、職業因子とストレス関連疾患との発症との関連を説明するための複雑なメカニズムを検討するための、基礎資料を提供することができた。今年度得られた結果をもとに、最終年度である次年度は、新たに検討すべき職業因子や、それらの疾患の発症に関連するバイオマーカーを明らかにしていくだけではなく、疾患への罹患そのものが、職業因子やストレス反応に影響するメカニズムについても検討する。次年度以降、新たに検討すべき職業因子や、それらの疾患の発症に関連するバイオマーカーを明らかにしていくための基礎資料を提供できた。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当せず。

2. 学会発表
該当せず。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当せず。

I. 引用文献

- 1) Backé EM, Seidler A, Latza U, Rosnagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012; 85(1):67–79.
- 2) Blekesaune M, Solem P. Working conditions and early retirement: a prospective study

- of retirement behavior. 2005; *Res Aging* 27(6): 3–30
- 3) Bonde JP. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med.* 2008; 65(7):438–445.
 - 4) Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ.* 2006; 332(7540): 521–525.
 - 5) Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2008; 70(1): 102–116.
 - 6) Eguchi H, Wada K, Higuchi Y, Smith DR. Co-worker perceptions of return-to-work opportunities for Japanese cancer survivors. *Psychooncology.* 2017; 26(3): 309–315.
 - 7) Eguchi H, Wada K, Higuchi Y, Smith DR. Psychosocial factors and colleagues' perceptions of return-to-work opportunities for workers with a psychiatric disorder: a Japanese population-based study. *Environ Health Prev Med.* 2017;22(1):23.
 - 8) Eriksson AK, van den Donk M, Hilding A, Ostenson CG. Work stress, sense of coherence, and risk of type 2 diabetes in a prospective study of middle-aged Swedish men and women. *Diabetes Care.* 2013; 36(9): 2683–2689.
 - 9) Gross J, Oubaya N, Eymard F, Hourdille A, Chevalier X, Guignard S. Stressful life events as a trigger for rheumatoid arthritis onset within a year: a case-control study. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(6):507–508.
 - 10) Head J, Kivimaki M, Siegrist J, Ferrie JE, Vahtera J, Shipley MJ, Marmot MG. Effort-reward imbalance and relational injustice at work predict sickness absence: the Whitehall II study. 2007; *J Psychosom Res* 63(4): 433–440.
 - 11) Hurrell JJ Jr, McLaney MA. Exposure to job stress—a new psychometric instrument. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1988; 14(Suppl 1): 27–28.
 - 12) Jones MP. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond Helicobacter pylori and NSAIDs. *J Psychosom Res.* 2006; 60(4): 407–12.
 - 13) Kawachi I. Social capital and community effects on population and individual health. *Annals of the New York Academy of Science* 1999; 896: 120–130.
 - 14) 厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会リウマチ・アレルギー対策委員会報告書. 平成 23 年 8 月.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001nfao-att/2r9852000001nfdx.pdf>
 - 15) Kraatz S, Lang J, Kraus T, Munster E, Ochsmann E. The incremental effect of psychosocial workplace factors on the development of neck and shoulder disorders: a systematic review of longitudinal studies. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013; 86(4):375–395
 - 16) Landsbergis PA, Schnall PL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Association between ambulatory blood pressure and alternative formulations of job strain. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1994; 20(5): 349–363.
 - 17) 下光輝一, 原谷隆史, 中村賢, 川上憲人, 林剛司, 廣尚典, 荒井稔, 宮崎彰吾, 古木勝也, 大谷由美子, 小田切優子. 主に個人評価を目的とした職業性ストレス簡易調査票の完成. 班長 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: 126–164.
 - 18) Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *Journal of Occupational Health Psychology* 1996; 1(1): 27–41.

表1 関節リウマチの罹患の有無と職場環境

	関節リウマチ			p 値*
	総数 (%)	有 (%)	無 (%)	
心理的な仕事の負担 (量)				
低 (3-9)	2958 (66.4)	2953 (66.4)	5 (71.4)	0.779
高 (10-12)	1496 (33.6)	1494 (33.6)	2 (28.6)	
心理的な仕事の負担 (質)				
低 (3-8)	2562 (57.6)	2557 (57.56)	5 (62.5)	0.778
高 (9-12)	1888 (42.4)	1885 (42.44)	3 (37.5)	
自覚的な身体的負担度				
低 (1-3)	3284 (73.4)	3279 (73.5)	5 (62.5)	0.483
高 (4)	1188 (26.6)	1185 (26.6)	3 (37.5)	
職場の対人関係でのス トレス				
低 (3-6)	2656 (59.7)	2652 (59.68)	4 (50.0)	0.577
高 (7-12)	1796 (40.3)	1792 (40.32)	4 (50.0)	
職場環境によるストレ ス				
低 (1-2)	3437 (77.0)	3430 (77.0)	7 (87.5)	0.481
高 (3-4)	1025 (23.0)	1024 (23.0)	1 (12.5)	
仕事のコントロール度				
低 (3-8)	2586 (58.1)	2582 (58.1)	4 (50.0)	0.644
高 (9-12)	1869 (42.0)	1865 (41.9)	4 (50.0)	
技能の活用度				
低 (1-3)	3990 (89.4)	3983 (89.4)	7 (87.5)	0.863
高 (4)	474 (10.6)	473 (10.6)	1 (12.5)	
仕事の適性度				
低 (1-3)	3853 (86.3)	3849 (86.3)	4 (50.0)	0.003
高 (4)	613 (13.7)	609 (13.7)	4 (50.0)	
働きがい				
低 (1-3)	3818 (85.6)	3813 (85.7)	5 (62.5)	0.062
高 (4)	640 (14.4)	637 (14.3)	3 (37.5)	

※ χ^2 二乗検定

表1 関節リウマチの罹患の有無と職場環境（続き）

	総数（ % ）	関節リウマチ		p値※
		有（ % ）	無（ % ）	
上司の支援				
低（3-7）	2253（ 50.7 ）	2247（ 50.7 ）	6（ 75.0 ）	0.169
高（8-12）	2191（ 49.3 ）	2189（ 49.4 ）	2（ 25.0 ）	
同僚の支援				
低（3-8）	2249（ 50.6 ）	2243（ 50.6 ）	6（ 75.0 ）	0.167
高（9-12）	2194（ 49.4 ）	2192（ 49.4 ）	2（ 25.0 ）	

※ χ^2 二乗検定

表2 関節リウマチの罹患の有無と心理的・身体的ストレス反応

		関節リウマチ			p 値※
		総数 (%)	有 (%)	無 (%)	
活気					
	低 (3-6)	2352 (52.8)	2349 (52.9)	3 (37.5)	0.385
	高 (7-12)	2100 (47.2)	2095 (47.1)	5 (62.5)	
イライラ感					
	低 (3-6)	2566 (57.6)	2560 (57.6)	6 (75.0)	0.318
	高 (7-12)	1890 (42.4)	1888 (42.5)	2 (25.0)	
疲労感					
	低 (3-6)	2466 (55.2)	2462 (55.2)	4 (50.0)	0.766
	高 (7-12)	1999 (44.8)	1995 (44.8)	4 (50.0)	
不安感					
	低 (3-6)	2629 (59.0)	2623 (59.0)	6 (75.0)	0.357
	高 (7-12)	1828 (41.0)	1826 (41.0)	2 (25.0)	
抑うつ感					
	低 (6-10)	2502 (56.3)	2498 (56.3)	4 (57.1)	0.964
	高 (11-24)	1942 (43.7)	1939 (43.7)	3 (42.9)	
身体愁訴					
	低 (11-17)	2235 (50.5)	2234 (50.6)	1 (12.5)	0.031
	高 (18-44)	2187 (49.5)	2180 (49.4)	7 (87.5)	

※ χ^2 二乗検定

参加型職場環境改善介入研究：特に自律神経バランスへの影響

研究分担者 柳原 延章 九州栄養福祉大学食物栄養学部食物栄養学科薬理学研究室・教授
研究代表者 中田 光紀 国際医療福祉大学大学院医学研究科・教授
研究協力者 頓所 つく実 国際医療福祉大学医学研究科医学専攻・大学院生
研究協力者 川崎 幹子 国際医療福祉大学医学研究科医学専攻・大学院生
研究協力者 児玉 裕美 産業医科大学産業保健学部基礎看護学・助教
研究協力者 阿南 あゆみ 産業保健学部成人・老年看護学・教授
研究協力者 佐藤 教昭 産業医科大学共同利用研究センター・助教

研究要旨 本研究は、看護師の職場環境の改善を目指した参加型職場環境改善介入研究である。協力病院の看護師が自身の職場環境をどのように改善すればよいかグループで話し合い、その中から実現可能な項目について優先順位をつけ、方策を検討し実施した。方策は、①定時で帰る、②感謝の気持ちを伝える、③先取り看護を行う、の3つとなった。この介入の効果を主観的・客観的に評価するため、自記式のストレス調査に加えて、自律神経バランスを測定し、職場環境改善介入前、介入直後、介入3か月後での変化を比較した。その結果、介入前と比較して介入直後、介入3か月後の2時点において自律神経バランスに統計学的な有意差を認めなかった。また、調査票の結果についても変化は観察されなかった。

A. 研究目的

本研究は、看護師の過重労働の低減を目指した参加型職場環境改善を行い、協力病院の看護師の職場環境が現在よりも働きやすく改善されることを科学的根拠に基づいて証明することを目的とした。Lamontagne らが行った職業ストレスに対する介入研究のレビューでは個人への介入は個人レベルにのみ効果的であった一方、グループレベルでの介入は組織、個人ともに効果的であった

(Lamontagne et al. 2007)¹⁾。また、Kobayashi らが行った参加型職場環境改善の比較対照介入研究では、介入群のホワイトカラーの女性は、技能の活用度、上司や同僚からのサポート、心理的ストレス、職務満足感がコントロールグループと比較し、介入後に有意に改善したとの報告(Kobayashi et al., 2008)²⁾ や従業員参加型の職場環境改善介入は心理的ストレスに有効であり、労働生産性を向上させるとの報告(Tsutsumi et al., 2009)³⁾ がある。組織レベルで職業性ストレスの軽減を図る参加型の職場環境改善介入は有用であると推察され

る。そこで本研究においても過重労働を低減させる効果的な対策の提案、メンタルヘルス悪化の予防、離職・病欠の減少、患者へのより質の高い医療の提供、労災の減少等を期待し、その方策として参加型職場改善介入を行い、自記式ストレス調査（主観的評価）と自律神経バランス測定（客観的評価）を検討した。

B. 研究の方法

1. 調査対象単一の総合病院（約 150 床）で働く看護師女性 32 名（年齢 36±13 歳）を対象とした。

2. 調査時期

測定は、介入前（2017 年 8 月 28 日～9 月 1 日）、介入直後（2017 年 12 月 4 日～12 月 7 日）、介入約 3 か月後の（2018 年 2 月 19 日～22 日）、の計 3 時点で行った。

3. 介入方法

協力病院の看護部に協力をいただき、看護師全

員に無記名で「どんな職場にしたいか」、「そのような職場にするにはどうしたらよいか」のアンケートを取った。その後、6部署から各2名、12名の看護師が参加するグループワーク（フォーカスグループ）を2回行った。アンケートの結果をさらに具体化するため、各回4名構成の3グループを編制し、話し合いを行った。その際、2名のファシリテーターが各グループを回り、必要であればグループワークが円滑に進むよう仲介役となった。グループワークではアンケート結果をから実現可能な項目について優先順位をつけ、方策を検討した。最終的に方策は、①定時で帰る、②感謝の気持ちを伝える、③先取り看護を行う、の3つとなった。この3つの介入を2か月間、部署毎に全員で取り組んでいただいた。

4. 調査機器

自律神経バランスの評価には、2014年にTOSHIBA社から発売された「Silme™ Bar type (TOSHIBA社)」(以下Silme)を使用した(写真1)⁴⁾。

Silmeは、約64mm(幅)×28mm(奥行)×9.6mm(最厚部)、質量は約14.6gの小型のウェアラブル生体センサである。ゲルパッドで胸部に貼りつけることで、心電位・脈波・体動等の生体情報を同時に連続計測でき、計測したデータを元に、心拍間隔、脈波間隔、体動量、姿勢を算出する。Bluetooth通信を介して、タブレットに結果が表示・保存される。⁴⁾

5. 測定方法

自記式のストレス調査に加えて、Silmeでの測定を行い、職場環境改善介入前、介入直後、介入3か月後での変化を検討した。

日勤の看護師を対象に14時～17時30分の間にSilmeによる自律神経バランスの測定・記録を行った。測定は静かな環境で照明の調整や安静臥位が可能な病院内の当直室2部屋を使用した。筆者らが開発した自律神経バランス自動測定・解析用アプリケーションソフト⁵⁾をインストールしたタブレットを各部屋につき1台用い、その音声に従い測定・記録を行った。

まず、対象者の心窩部にSilmeを貼付し、ベッドに抑臥位にて閉眼させ、減灯し安静状態を保つよう指示した。測定前に1秒で吸気、3秒の呼気の4秒毎の呼吸をリラックスした状態で行うよう説明した。測定中はタブレットのアナウンスに合わせ、可能な限り自然にその呼吸を継続させた。約60秒間の抑臥位測定後、タブレット音声とともに開眼、速やかに起立させ、起立した状態で引き続

き4秒毎の呼吸をするよう指示した。起立での測定は約90秒間行った。測定は各人2回行い、2回の平均値を測定値とした。正確な測定が出来なかった際は、3回目の測定を追加した。測定後はアプリケーションソフトに内蔵されている疲労度に関するアンケートを被検者自身で行って終了とした。

Silme測定時の有害事象は認めなかった。

6. 分析方法

測定したデータを心拍変動周波数スペクトル解析法に基づき、交感神経3項目及び副交感神経3項目の合計6項目からなるレーダーチャートを表示した(図1)^{6,7)}。6項目は、①相対的交感神経機能(LF/Total)、②交感神経の瞬時反応性 mRR(sup)-RRmin(std)、③活性化持続 mRR(sup-std)、④安静時平均心拍 mRR(sup)、⑤相対的副交感神経機能 HF/Total、⑥内在活力 SDRR(sup)である。これら6つの項目を正六角形からなる標準値と比較することで逸脱が一目でわかる。また、交感神経と副交感神経の活動比(S/P ratio)も評価した。

統計解析にはSPSS Statistics V25 (IBM)の解析ソフトを用い、まずShapiro-Wilk検定による正規分布を確認した。その後、正規性が確認された項目において分散分析(Bonferroni法)を行った。

7. 倫理的配慮

本研究は産業医科大学倫理委員会の承認(H29-049号)を得て実施した。本研究を開始する前に、被験者への本研究の説明を行い、測定の同意書を得た。データは匿名化されており、その対応表やその他、個人情報を含むものは鍵のかかる保管庫に保管され、安全管理措置が取られている。

C. 結果

対象者36名のうち、病欠や妊娠、忌引きを理由とした4名を除外し、最終的に32名が解析対象となった。介入前の自律神経バランスの6項目のパラメーター及びS/P ratioの平均値の結果を1として、その後の経時的変化を表した(図2、3及び表1)。

分散分析を行うため、シルミー6項目およびS/P ratioの正規性の検定(Shapiro-Wilk検定)を行った。④安静時平均心拍(mRR(sup))、およびS/P ratioは3時点全てで $p>.05$ となり、正規分布を認めた。

④安静時平均心拍(mRR(sup))、およびS/P ratio以外の項目を正規分布に近づけるため、対数変換を行ったところ、②交感神経の瞬時反応性(mRR(sup)-RRmin(std))と⑥内在活力(SDRR(sup))は $p>.05$ 正規分布に近づいた。

正規性が確認できたこの4項目において分散分

析を行い平均値を比較したが、④安静時平均心拍: $p=.924$ 、S/P ratio: $p=.257$ 、②交感神経の瞬時反応性(対数変換後): $p=.482$ 、⑥内在活力(対数変換後) $p=.693$ となり有意差を認めなかった(表 1~2 及び図 2)。また、ストレス調査結果においても変化は見られなかった。

D. 考察

看護師の職場環境改善を目的に参加型介入を行い、介入前後の効果を自律神経バランス測定にて検証した。職場環境改善の介入直後や3か月後には自律神経系は安定し、S/P ratio の平均は正六角形に近づくと予測した。しかしながら、介入による統計学的な有意差は見られなかった。

変化を認めなかった要因として考えられるのは、介入期間が短かったこと、部署により勤務体制、業務内容が大きく異なること、前日の勤務状況を確認できていないことが挙げられる。

介入期間が短かった理由については、協力病院との協議の結果、新人や異動者の教育が落ち着く、6月から介入を開始し、人事異動前の年度内に研究を終了させる必要があった。期間が限られていたため、2回のみフォーカスグループを行ったが、より多くのフォーカスグループを設けてより深く話し合いを行うことで異なる方策や結果がでていたかもしれない。

今回、職場環境改善のための3つの方策を実施したが、協力病院は総合病院であり、病棟、外来、訪問看護、手術室など部署により勤務体制、勤務内容が大きく異なる。3つの介入を行うことで選択肢はあったが、真にその部署に適切な方策であったかは定かではない。

今回の介入では、Silmee 測定当日に日勤の者と限定したが、自律神経は個人差が大きく、前日の勤務や疲労・ストレス状態は確認できていない。今後、交代勤務の影響を見るため、数日間の継続した自律神経バランスを併せて測定する必要がある。

E. 健康危険情報 該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ogoshi T, Tsutsui M, Kido T, Naito K, Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Wang K-Y, Toyohira Y, Izumi H, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. Prospective roles of myelocytic nitric oxide synthase against hypoxic pulmonary hypertension in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, in

press. (査読有)

Kina-Tanada M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina S, Sunakawa H, Omura J, Satoh K, Shimokawa H, Yanagihara N, Maeda S, Ohya Y, Matsushita H, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrate deficiency causes the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular death in mice. *Diabetologia* 2017; 60: 1138-51. (査読有)

柳原延章, 李曉佳, 豊平由美子, 佐藤教昭. 植物性フラボノイドによる交感神経—副腎髄質機能への作用. *神経内科* 2017; 87(1): 29-34. (査読有)

柳原延章, 佐藤教昭, 豊平由美子, 李曉佳, 石兼真, 石明寛, 後藤幸生. 自律神経調節の基礎と臨床: 植物由来フラボノイドと更年期障害について. *日本女性医学学会雑誌* 2017; 24(2): 232-9. (査読有)

Li X, Horishita T, Toyohira Y, Shao H, Bai J, Bo H, Song X, Ishikane S, Yoshinaga Y, Satoh N, Tsutsui M, Yanagihara N. Inhibitory effects of pine nodule extract and its component, SJ-2, on acetylcholine-induced catecholamine secretion and synthesis in bovine adrenal medullary cells. *J Pharmacol Sci* 2017; 133: 268-75. (査読有)

柳原延章, 佐藤教昭. 交感神経—副腎髄質系のカテコールアミン動態に及ぼす植物フラボノイドの影響と自律神経バランス測定の意義. *New Diet Therapy* 2017; 33: 41-5. (査読有)

2. 学会発表

柳原延章, 佐藤教昭, 後藤幸生, 石明寛. 病態生理学および薬理学研究における自律神経バランスの新しい評価システム, 第90回日本薬理学会年会, 2017年3月15日~17日, 長崎県長崎市

柳原延章. 交感神経—副腎髄質系のカテコールアミン動態に及ぼすフラボノイドの影響について, 臨床栄養協会主催 NR・サプリメントアドバイザー「レベルアップセミナー」, 2017年5月, 福岡県福岡市

柳原延章. 加齢による体調不良の裏に、性ホルモンと自律神経バランスの崩れあり, 第13回日本抗加齢医学会北海道研究会-市民公開講座, 2017年11月, 北海道札幌市

柳原延章, 豊平由美子, 佐藤教昭, 中田光紀, 中尾智, 浅海洋. 職場ストレスによる自律神経バランスへの影響について: 特に自動測定ソフトの開発とその実証実験, 第35回産業医科大学学会総会, 2017年10月, 福岡県北九州市

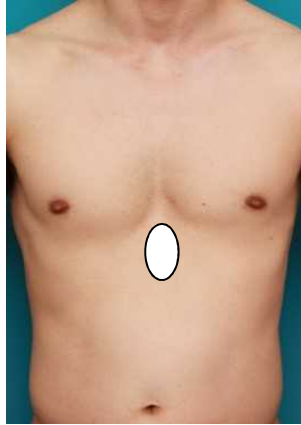
柳原延章. 自律神経バランスの健康管理と抗ストレス食品について, 第70回日本薬理学会西部会主催市民公開講座, 2017年11月, 鹿児島県鹿児島市

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許：第 6281892 号 柳原延章、他 1 名 更年期障害評価装置およびそのためのプログラム（平成 30 年 2 月 2 日）

H. 引用文献

- 1) Kobayashi, Y, Kaneyoshi, A, Yokota, A, Kawakami, N. Effects of a worker participatory program for improving work environments on job stressors and mental health among workers: a controlled trial. J. Occup. Health., 2008, 50, 6, 455-470, Japan
- 2) Lamontagne, A.D, Keegel, T, Louie, A.M, Ostry, A, Landsbergis, P.A. A systematic review of the job-stress intervention evaluation literature, 1990-2005. Int. J. Occup. Environ. Health, 2007, 13, 3, 268-280, England
- 3) Tsutsumi, A, Nagami, M, Yoshikawa, T, Kogi, K, Kawakami, N. Participatory intervention for workplace improvements on mental health and job performance among blue-collar workers: a cluster randomized controlled trial. J. Occup. Environ. Med. 2009, 51, 5, 554-563
- 4) 東芝ホームページ
https://www.toshiba.co.jp/about/press/2014_07/pr_j0902.htm
- 5) 柳原延章, 佐藤教昭, 豊平由美子, 李曉佳, 石兼真, 石明寛, 後藤幸生. 自律神経調節の基礎と臨床：植物由来フラボノイドと更年期障害について. 日本女性医学学会雑誌 2017; 24(2): 232-9.
- 6) 後藤幸生, 柳本政浩, 安田善一：レーダーチャート表示による自律神経機能評価法. 自律神経 31 巻：660-667 頁, 1994 年
- 7) 後藤幸生：心身自律神経バランス学 真興交易株式会社医書出版部, 2011 年



心電位を計測するため導電性ゲルパッドを付けて胸部に装着します。



写真1 Silmee Bar Type (TOSHIBA 社)

**6つのパラメータからなる
自律神経系のバランスと歪み判定用 Radar Chart 基準図**

(後藤幸生：自律神経；1994.31:660-667)

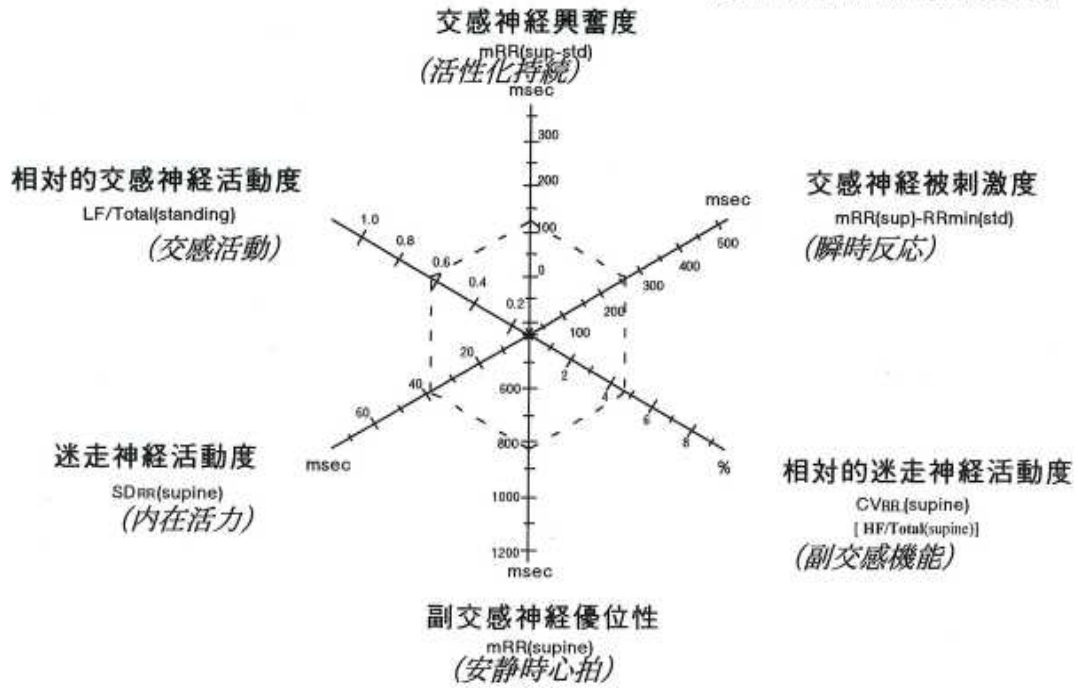


図1 自律神経系のバランスと歪み判定用 Radar Chart 基準図⁶⁾

表1 介入前、直後、3か月後における自律神経バランスの平均値と標準偏差 (n=32)

	介入前		介入直後		介入3か月後	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
①LF/Total	32.5625	±12.4014	34.8771	±16.8456	34.6453	±14.2427
②mRR (sup)- mRRmin(std)	225.3794	±70.1722	236.5660	±74.2042	232.5050	±73.0846
③mRR (sup - std)	0.7008	±0.1216	0.7166	±0.1280	0.7252	±0.1372
④mRR(sup)	842.8169	±110.8031	840.3469	±110.1763	835.6716	±104.4423
⑤HF/Total	155.8131	±65.5652	166.9077	±70.1548	162.0501	±67.6397
⑥SDRR(sup)	0.6270	±0.1425	0.6089	±0.1839	0.6315	±0.1636
自律神経バランス(S/P)	1.0237	±0.2569	1.0777	±0.2711	1.0556	±0.2485

表2 介入前を1とした際の介入直後、3か月後における自律神経バランスの平均および標準偏差

	介入前		介入直後		介入3か月後	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
③mRR (sup - std)	1.00	±0.00	1.15	±0.33	1.17	±0.70
②mRR (sup)-mRRmin(std)	1.00	±0.00	1.10	±0.29	1.06	±0.27
⑤HF/Total	1.00	±0.00	0.97	±0.26	1.02	±0.24
④mRR(sup)	1.00	±0.00	1.00	±0.13	1.00	±0.11
⑥SDRR(sup)	1.00	±0.00	1.12	±0.44	1.15	±0.57
①LF/Total	1.00	±0.00	1.04	±0.16	1.04	±0.18
自律神経バランス(S/P)	1.00	±0.00	1.09	±0.22	1.05	±0.19

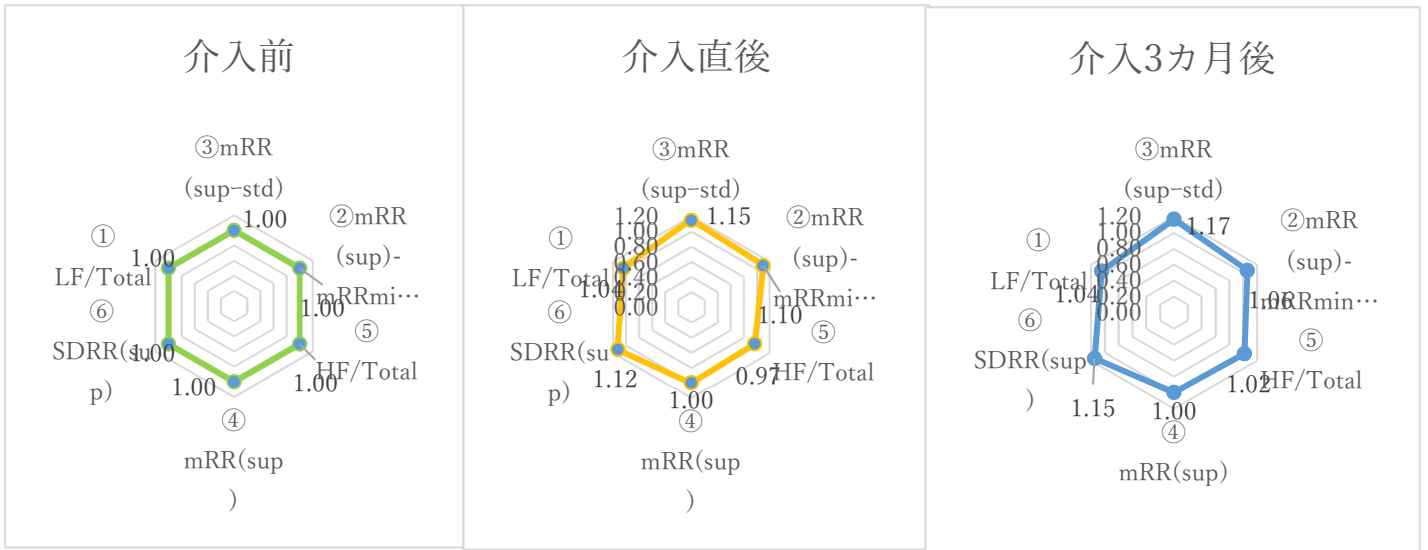


図2 交感及び副交感領域と自律神経バランス比の経時的変化 (n=32)

ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する職業因子ならびに発症を予測する バイオマーカーとしての血清自己抗体の研究

研究分担者 佐藤 実 産業医科大学産業保健学部・教授
研究代表者 中田 光紀 国際医療福祉大学大学院医学研究科・教授

研究要旨 自己抗体は特定の疾患、症状と密接に関連し、症状に先行して産生される臨床的に重要なバイオマーカーである。ストレスおよびそれに関連して産生されるサイトカイン、ケモカインなどの液性因子も、自己抗体の産生、およびその特異性に深く関与していると考えられる。本研究ではストレス環境と関連することが考えられるアレルギー、免疫疾患に検出される自己抗体の測定を行う。核の dense fine speckled 70 (DFS70, lens epithelium-derived growth factor (LEDGF)) に対する抗体は一般健常者の抗核抗体陽性者の 30-70%をしめるとされ、アレルギー性疾患との関連も報告されている。本年度は dense fine speckled 70 (DFS70) に対する自己抗体を 2 種類のリコンビナント蛋白(全長アミノ酸 1-435、アミノ酸 349-435)を用いて ELISA で測定する系を確立して結果を比較検討するとともに、蛍光抗体法での DFS70 に特徴的な染色パターンとの関連を検討した。

A. はじめに

蛍光抗体法による抗核抗体の検査は自己免疫疾患など免疫学的異常を伴う疾患、病態のスクリーニング検査に広く用いられる。抗核抗体陽性というのは自己免疫現象が存在するという臨床的に重要な情報であるが、実際には細胞内に発現されている数千の蛋白質(多くは蛋白複合体あるいは蛋白-核酸複合体として存在)のうちどの蛋白を認識するかが、特定の疾患や臨床症状と密接に関連し臨床的に重要である[1]。疾患標識抗体と呼ばれる抗 dsDNA, U1,2, 4-6, 5UsnRNPs (Sm 抗原)は全身性エリテマトーデス、topoisomerase I, RNA polymerase III は強皮症、Jo-1(ヒスチジン tRNA 合成酵素)は疾患特異的で、それぞれの対応する疾患の分類基準にも含まれている。抗核抗体は膠原病の自己免疫を特徴づけるが実際には膠原病ではない一般人でも 5-15%に検出される[2]。一般人に検出される抗核抗体の意義は不明であるが、最近DFS70 (dense fine speckled 70, lens epithelium-derived growth factor (LEDGF)) と呼ばれる核蛋白が一般人に見られる抗核抗体の 30 - 70%をしめ[3]、膠原病と関連する特異抗体とは負の相関があることから、「膠原病を除外できる可能性のある抗核抗体」として注目されている。さらにアレルギー性疾患であるアトピー性皮膚炎で抗DFS70抗体が高頻度であることも報告されている[4, 5]。抗DFS70抗体がアトピー性皮膚炎患者の30%, 喘息の16%に検出されたとする報告もあるが[6]、抗DFS70抗体の産生機

序、病的意義に関しては不明である。また喘息患者で抗核抗体の頻度が高いことが報告され、抗核抗体が重症喘息の危険因子とした報告もあるが[7]、その詳細な特異性についての研究はない。抗DFS70 抗体はストレスに関連したアレルギー疾患全般あるいは発症前のアレルギー状態を反映するバイオマーカーになる可能性がある。また、サイトカインバランスをはじめとしたストレス環境が抗DFS70抗体産生を刺激するのであれば、ストレスに応じて抗体価が変化する可能性も考えられる。アトピー性皮膚炎、喘息で検出したとする報告はあるが、アレルギー疾患の診断されていないストレス環境での研究をサイトカインなどの他のバイオマーカーと組み合わせた研究はなく、斬新な研究となる。環境の側から考えると、抗DFS70抗体の賛成は、アレルギー環境のマーカーとなる可能性も考えられる。本研究では、DFS70, S100A7, A8, A9, A10 蛋白に対する自己抗体を測定し、ストレス環境のバイオマーカーとなる可能性を追求する。コントロールの自己抗体として膠原病に関係するが、一般人でも 0.5-1%に検出されることが報告されている抗 Ro60, Ro52 抗体[2]を酵素免疫測定法(ELISA)で測定する。陽性血清については蛍光抗体法による抗核抗体、免疫沈降法などにより特異性を確認する。本年度は DFS70 に対する自己抗体を 2 種類のリコンビナント蛋白(全長蛋白, アミノ酸 1-435、部分蛋白, アミノ酸 349-435)を

用いて ELISA で測定する系を確立して結果を比較検討するとともに、蛍光抗体法での DFS70 に特徴的な染色パターンとの関連を検討した。

B. 研究の方法

1. 対象

予備実験のため該当せず

2. 調査項目

1) 曝露指標 (各種職業因子)

予備実験のため該当せず

2) 結果指標 (既往症及び現疾病)

予備実験のため該当せず

3) 交絡因子

予備実験のため該当せず

3. 解析方法

血清の免疫学的検査のうち健常人で頻度が高くアレルギー性疾患との関連も報告されて、本研究で最も有用と考えられる抗 DFS70 抗体の特異性の検討を行った。2種類のリコンビナント蛋白(全長蛋白, アミノ酸 1-435、部分蛋白, アミノ酸 349-435)を用いて 120 例の健常人血清で ELISA による測定を行った。

1) 酵素免疫測定法(ELISA)

血清中の抗 DFS70 抗体をリコンビナント蛋白を用いて測定するための条件を検討した。2種類のリコンビナント蛋白は 0.5microgram/ml の濃度で蛋白の lysine, cysteine 部位を介した共有結合によりプレートに吸着する Nunc Immobilizer Amino プレートをを用いた。血清は 1/250 希釈を用い、スタンダードは 1/250 希釈から段階希釈し、得られた希釈曲線をもとに各サンプルの抗 DFS70 抗体レベルをユニットに換算した。

2) 蛍光抗体法による抗核抗体の測定

市販の標準的抗核抗体用の HEp-2 細胞スライド (MBL 社)を用いて 80 倍希釈血清でスクリーニングを行った。オールインワン蛍光顕微鏡で観察、写真撮影し、蛍光染色の有無、パターン、強さを記録した。

4. 倫理的配慮

予備実験のために用いられた試料はすべて、倫理審査を受けて採取されたものである。

C. 結果

血清中の抗 DFS70 抗体を 2 種類のリコンビナント蛋白を用いて測定するシステムを確立した。各抗体の半定量のための希釈曲線を作成する標準血清を決定し、自己抗体の測定結果をユニットとし

て換算した。2 種の DFS70 リコンビナント蛋白を用いた ELISA による抗 DFS70 抗体の結果の相関を示す(図 1)。2 種の ELISA の結果の相関は 120 例全体で $R^2=0.4965$, $p<0.0001$ であり、抗体価の高い例(~5 ユニット以上)では、さらに強い相関が見られたが、結果が解離する例も見られた。蛍光抗体法では ELISA 高力価陽性例の多くは典型的な DFS70 の染色パターン(図 2)を示し、細かい斑紋型の核染色と分裂期染色体が強く染まる像が観察された。しかし、共存する他の抗核抗体のために、DFS70 の染色パターンが確認できない例や、分裂期の染色体が染色されずに、抗 DFS70 抗体が明らかに陰性と判断せざるを得ない例もあり、ウエスタンブロットなどの結果と合わせて、何をもちいて抗 DFS70 抗体陽性とするかについては、今後、さらに検討が必要である。

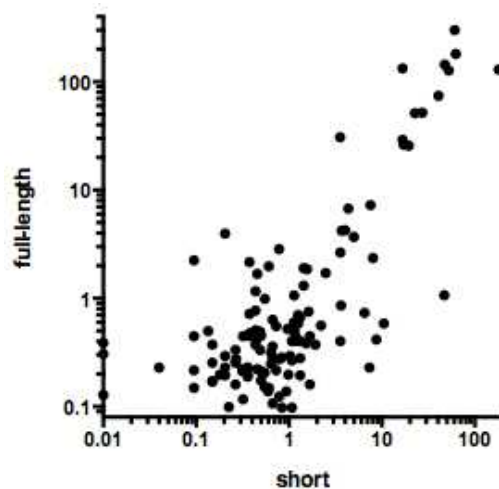


図 1. 全長(full-length)と一部のフラグメント(short)を用いた ELISA 結果の相関。 $R^2=0.4965$, $p<0.0001$

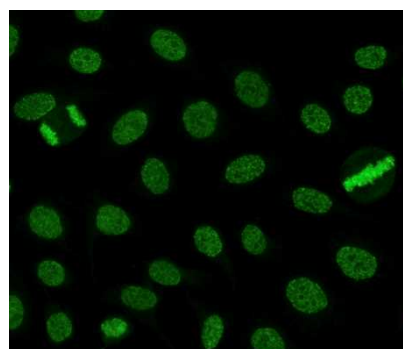


図 2. 蛍光抗体法による抗 DFS70 抗体陽性例の染色パターン：中間期の細胞核の細かい斑紋型の染色と分裂期細胞の染色体の強い染色が特徴的である

D. 考察

予備実験のため該当せず

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, Generali E, Satoh M, Selmi C. Detection of anti-mitochondrial antibodies by immunoprecipitation in patients with systemic sclerosis. *J Immunol Methods* 452:1-5, 2018
- Amlani A, Hazlewood GS, Hamilton L, Satoh M, Fritzier MJ. Autoantibodies to the Survival of Motor Neuron (SMN) Complex in a patient with necrotizing autoimmune myopathy. *Rheumatology* 57: 199-200, 2018
- Jotatsu T, Oda K, Kawanami T, Kido T, Satoh M, Yatera K. Immune-mediated thrombocytopenic purpura and hypothyroidism in a lung cancer patient treated with nivolumab. *Immunotherapy* 10: 85-91, 2018
- S. Calise J, Zheng B, Hasegawa T, Satoh M, Isailovic N, Ceribelli A, Andrade LEC, Boylan K, Cavazzana I, Fritzier MJ, de la Torre IG, Hiepe F, Kohl K, Selmi C, Shoenfeld Y, Tincani A, Chan EKL, and the IUIS Autoantibody Standardization Committee. Reference standards for the detection of anti-mitochondrial and anti-rods/rings autoantibodies. *Clin Chem Lab Med* (In Press), 2018
- Herold M, Klotz W, Andrade LEC, Conrad K, Damoiseaux J, Fritzier MJ, von Muhlen, Satoh M, Chan EKL and the other members of the Executive Committee of ICAP. International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns on defining negative results and recommendation in reporting unidentified patterns. *Clin Chem Lab Med* (In Press), 2018
- Sakamoto N, Ishimoto H, Kakugawa T, Satoh M, Hasegawa T, Tanaka S, Hara A, Nakashima S, Yura H, Miyamura T, Koyama H, Morita T, Nakamichi S, Obase Y, Ishimatsu Y, Mukae H. Elevated α -defensin levels in plasma and bronchoalveolar lavage fluid from patients with myositis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulmonary Medicine* 18:44, 2018
- Andrade LEC, Klotz W, Herold M, Conrad K, Rönnelid Y, Fritzier MJ, von Mühlen CA, Satoh M, Damoiseaux J, de Melo Cruvinel W, Chan EKL, on behalf of the Executive Committee of ICAP. International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clin Chem Lab Med* (In Press) 2018
- Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Chan EKL. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: New and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 52: 1-19, 2017
- Oda K, Kawaguchi T, Satoh M, Yatera K. Spontaneous improvement of interstitial pneumonia in a patient with autoimmune features. *Internal Med* 56:1607-1608, 2017
- Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, Generali E, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, Satoh M, Selmi C. Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 6:469-475, 2017
- Fredi M, Bartoli F, Cavazzana I, Ceribelli A, Carabellese N, Tincani A, Satoh M, Franceschini F. Calcinosis in poly-dermatomyositis: clinical and laboratory predictors and treatment options. *Clin Exp Rheumatol* 35:303-308, 2017
- Dwivedi N, Hedberg A, Zheng YY, Neeli I, Satoh M, Morel L, Rekvig OP, Radic M. Immunological tolerance to deiminated histones in BALB/c and autoimmune-prone mouse strains. *Frontiers Immunol* 8:32, 2017
- Dinse GE, Jusko TA, Whitt IZ, Co CA, Parks CG, Satoh M, Chan EKL, Rose KM, Walker NJ, Birnbaum LS, Zeldin DC, Weinberg CR, Miller FW. Associations between Selected Xenobiotics and Antinuclear Antibodies in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Environ Health Perspect* 124: 426-36, 2016
- Yamasaki Y, Satoh M, Mizushima M, Okazaki T, Nagafuchi H, Ooka S, Shibata T, Nakano H, Ogawa H, Azuma K, Maeda A, Ito H, Mitomi H, Kiyokawa T, Tsuchida K, Matsushita H, Mikage H, Murakami Y, Chan JYF, Ozaki S, Yamada H. Clinical implication of anti-aminoacyl transfer RNA synthetase (ARS)-positive inflammatory myopathies in association with anti-Ro52 antibodies: analysis of 97 patients from a single-center. *Mod Rheumatol* 26: 403-9, 2016
- Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Carballo OG, de Melo Cruvinel W, Carvalho Franciscantonio PL, Fritzier MJ, Herold M, Mimori T, Satoh M, Andrade LEC, Chan EKL, Conrad K. International Consensus on ANA Patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Autoimmun Highlights* 7:1, 2016
- Chan EKL, Damoiseaux J, de Melo Cruvinel W, Carballo OG, Conrad K, Carvalho Franciscantonio PL, Fritzier MJ, Garcia-De La Torre I, Herold M, Mimori T, Satoh M, von Mühlen CA, Andrade LEC. Report on the second International Consensus on ANA Pattern (ICAP) workshop in Dresden 2015. *Lupus* 25: 797-804, 2016
- Cavazzana I, Fredi M, Ceribelli A, Mordenti C, Ferrari F, Carabellese N, Tincani A, Satoh M, Franceschini F. Testing for myositis specific autoantibodies: Comparison between line blot and immunoprecipitation assays in 57 myositis sera. *J Immunol Methods* 433: 1-5, 2016
- Chukkapalli S, Rivera-Kweh M, Gehlot P, Velsko I, Bhattacharyya I, Calise JS, Satoh M, Chan EKL,

- Holoshitz J, Kesavalu L. Periodontal bacterial colonization in synovial tissues exacerbates collagen-induced arthritis in B10.RIII mice. *Arthritis Res Ther* 18: 161, 2016
- Nandiwada SN, Peterson LK, Mayes MD, Jaskowski TD, MalMBERG E, Assassi S, Satoh M, Tebo AE. Ethnic Differences in Autoantibody Diversity and Hierarchy: More Clues from a US Cohort of Systemic Sclerosis Patients. *J Rheumatol* 43: 1816-24, 2016
- Calise SJ, Bizzaro N, Nguyen T, Bassetti D, Porcelli B, Almi P, Barberio G, Pesce G, Satoh M, Chan EKL. Anti-rods/rings autoantibody seropositivity does not affect response to telaprevir treatment for chronic hepatitis C infection. *Autoimmun Highlights* 7: 15, 2016
- Satoh M, Ceribelli A, Hirakata M, Chan EKL. Immunodiagnosis of autoimmune myopathies. In "Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology", 8th edition, Rose NR, Hamilton RG, Detrick B, Reeves WH, Editors. American Society of Microbiology Press: Washington, D.C. pp878-887, 2016
- Satoh M, Fritzler MJ, Chan EKL. Anti-histone and spliceosomal antibodies. In "Systemic Lupus Erythematosus". Tsokos G, Editor, Elsevier, Amsterdam, pp213-221, 2016
- 佐藤 実 自己抗体産生機序の新展開. はじめに医学のあゆみ, 256: 1186, 2016
- 永松有紀, 佐藤 実, 樗木 晶子 経口抗がん剤治療の服薬アドヒアランス評価に関する研究の動向と課題 インターナショナル Nursing Care Research 15: 43-53, 2016
- 5) Watanabe K, Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. High-avidity IgG Autoantibodies against DFS70/LEDGF in Atopic Dermatitis. *Clin Cell Immunol* 2013, 4:170.
- 6) Ochs RL, Muro Y, Si Y, Ge H, Chan EK, Tan EM. Autoantibodies to DFS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000, 105:1211-1220.
- 7) Agache I, Duca L, Anghel M, Pamfil G Antinuclear antibodies in asthma patients- a special asthma phenotype? *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2009, 8:49-52.

2. 学会発表 該当せず。

引用文献

- 1) Satoh M, Chan EKL, Sobel ES, Kimpel DL, Yamasaki Y, Narain S, Mansoor R, Reeves WH. Clinical implication of autoantibodies in patients with systemic rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2007, 3:721-738.
- 2) Satoh M, Chan EK, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, Jusko TA, Walker NJ, Germolec DR, Whitt IZ *et al*: 2012. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum* 64:2319-2327.
- 3) Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, Tomita Y, Muro Y. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum*, 2004, 50:892-900.
- 4) Muro Y. Autoantibodies in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2001, 25:171-178.

職場環境における心理社会的ストレスと爪のコルチゾール

研究分担者 井澤 修平 労働安全衛生総合研究所・上席研究員
研究代表者 中田 光紀 国際医療福祉大学大学院医学研究科・教授
研究協力者 川崎 幹子 宇部フロンティア大学・講師

研究要旨 職場環境における心理社会的ストレスのバイオマーカーとして爪に含まれるコルチゾールに注目し、爪のコルチゾールと職業性ストレスの関連について学生服メーカーの労働者を対象に調査を行った。その結果、努力—報酬不均衡尺度における努力の得点が高いと爪のコルチゾール値が高くなることが示された。今後は別の労働者サンプルを対象にするなどして、この分野でのバイオマーカーとしての価値を検討していく必要がある。

A. はじめに

職場環境における心理社会的ストレスが健康を阻害することが欧米では多く報告されている。それとあわせて、職業性ストレスと健康を結びつける生物学的メカニズムについても多くの研究がおこなわれている。そのうち、有力なものの一つにコルチゾールをあげることができる。コルチゾールは副腎皮質から放出されるステロイドホルモンであり、急性のストレスは血中や唾液中のコルチゾール濃度を増加させることが一般的に知られている¹⁾。また、それと同時にコルチゾールは、免疫系、血管系、中枢神経系に対して様々な生理的作用を有すことも知られており、また、うつ病、心疾患、アトピー性皮膚炎、喘息、慢性関節リウマチとの関わりも報告されている²⁾。そのようなことから、コルチゾールはストレスと病気を結びつけるホルモンとして注目されてきている。

近年では爪に含まれるコルチゾールに注目が集まっている。ステロイドなどのホルモンが爪母基に受動拡散によって輸送され、ケラチンが形成される際に取り込まれると考えられている³⁾。手指の爪は 10 日間で約 1 mm 伸びるため、例えば、1 mm の爪であれば、過去の 10 日間に蓄積されたコルチゾールを表すと考えられている。ただし、手指の爪は根元から先端までに伸びるのに数か月を要するため、先端の爪のコルチゾールは数か月前のものを反映していると考えられている。この点について検討した最近の研究⁴⁾では、爪のコルチゾールは 4 か月前に評価した唾液中コルチゾールと中程度の相関があることが報告されている。コルチゾールは従来は血液や唾液から測定されることが多かったが、これらの試料のコルチゾールは“その時点”でのホルモン値を強く反映し、

例えば、日内変動や急性ストレスの影響を大きく受ける。一方で、爪試料は、そのような影響は受けにくいことが予想される。また、急性のストレスよりは慢性的なストレスが病気の発症に寄与することを考えると、爪試料の比較的長期的なホルモン動態を把握できるという特徴はこの分野の研究を進めるにあたって非常に有用なバイオマーカーとなりうる。しかしながら、爪コルチゾールと職場の心理社会的ストレスの関連はわずかにしか行われていない。Izawa ら⁵⁾は 123 名のホワイトカラー労働者を対象に爪のコルチゾールと職業性ストレスや職場のライフイベント（例えば、配置転換）の関連を検討している。その結果、爪のコルチゾールとライフイベントの関連は認められたが、職業性ストレスとの関連は認められなかった。この研究では調査票の記入と爪の採取を同時に行っており、前述したような爪の先端までに伸びる時間差を考慮していないため、関連が認められなかったことが予想される。

これらのことを受けて、本研究では爪の時間差を考慮して、職業性ストレスと爪コルチゾールの関連について検討を行う。職業性ストレスとしては、努力—報酬不均衡モデルに基づくストレスをとりあげる。このモデルでは、高い努力（例えば、仕事の要求度）と低い報酬（例えば、賃金など）が組み合わさった時に最もストレスフルであり、健康に悪い影響を与えると考えられている⁶⁾。また、先行研究と同様に職場のライフイベントとして転勤・配置転換をとりあげて、爪のコルチゾールとの関連も検討した。

B. 研究の方法

対象者：学生服メーカーの労働者を対象に研究参加の募集を行い、239 名を対象とした。なお、

本研究は、産業医科大学の倫理委員会において実施を認められたものであった。

調査票：短縮版日本語版努力—報酬不均衡モデル調査票^{7,8)}を利用した。本尺度は努力を測定する3項目(e.g. 仕事の負担が重く、常に時間に追われている)、報酬を測定する7項目(e.g. 自分の努力と成果をすべて考えあわせると、私は仕事上ふさわしい評価と人望を受けている)からなり、4件法(全く違う~全くその通りだ)で実施した。また、努力・報酬得点から、努力—報酬比を算出した(努力/報酬×7/3)。

また、職場のライフイベントに関しては過去1年間における転勤・配置転換の有無をたずね、それとあわせて、業務内容の変化(1. 大きく変わった~4. 全く変わらなかった)をたずねた。本研究では、過去1年において転勤・配置転換を経験し、かつ、業務内容が変わった者(選択肢の1と2を選択した者)を、職場のライフイベントの体験があるとみなした。

手続き：調査は2017年9月と12月に2回実施した。2回の調査は調査票への記入と爪の採取を含んだ。爪の採取にあたっては、2週間、両手の10本の指の爪を伸ばし、爪をチャック袋の中で採取するように研究参加者に指示した。

生化学的測定：爪の cortisol の測定は、先行研究^{4,9)}を参考に実施した。爪検体を5mlのイソプロパノールで2回洗浄し、24時間乾燥させた。その後、爪検体を多検体細胞粉碎機(マルチビーズショッカー®、安井器械株式会社、日本)によって2分間粉碎し、得られた爪粉に1.5mlのメタノールを注入し、48時間室温で cortisol の抽出を行った。その後、1.0mlの抽出液をエバポレーターによって蒸発乾固した。cortisol の測定は酵素免疫学的測定法の原理に基づく分析キット(Cortisol EIA kit salivary, 1-3002, Salimetrics LLC, USA)を用いた。キットに付随している希釈液50μlを蒸発乾固したマイクロチューブに加えて、懸濁を行い、希釈液に含まれる cortisol 量をキットの指定する手順によって測定した。キットの測定内変動係数は5.2%、測定間変動係数は4.4%であった。測定値は爪1ミリグラム中に含まれる cortisol 量で表した(pg/mg)。

統計：うつ病の治療中である者、抗うつ薬・ステロイド薬を服用している者を除外し、また、調査票の欠損値を含むデータを除外し、最終的に219名(男性40名、女性179名)のデータが分析の対象となった。爪の cortisol 値は対数変換を施した。爪の cortisol と職業性ストレス(努力、報酬、努力—報酬比)、ライフイベント(転勤・配置転換)の関連を検討するために、重回帰分析を用いた。本研究では爪が先端に伸びるまで

の時間差を考慮して、1回目の調査時の職業性ストレス・ライフイベントと2回目の調査時に採取した爪の cortisol の関連を検討した。各重回帰分析では年齢、性別、肥満度(body mass index)、喫煙、職種(裁縫スタッフ、それ以外)、雇用形態(正規雇用、非正規雇用)を説明変数として同時に投入した。

C. 結果

対象者の背景：対象者の背景は表1に示すとおりである。女性が約8割を占めており、裁縫スタッフが多いことが特徴であった。

職業性ストレス・ライフイベントとの関連：重回帰分析の結果は、努力—報酬比と爪 cortisol の関連は有意でなかったが、構成概念の一つである努力は爪の cortisol の上昇に関与していた(表2)。ライフイベントと cortisol の関連は有意でなかった。また、一連の解析では、年齢と cortisol の間に負の関連が認められた。

表1 対象者の特徴(平均±標準偏差、度数(%))

年齢(歳)	41.0 ± 13.7
性別(女性), n(%)	179 (81.7)
肥満度(kg/m ²)	22.5 ± 4.2
喫煙習慣, n(%)	31 (14.2)
職種(裁縫スタッフ), n(%)	162 (74.0)
雇用形態(正社員), n(%)	203 (92.7)
努力	7.6 ± 2.0
報酬	17.0 ± 3.0
努力—報酬比	1.1 ± 0.5
職場のライフイベント, n(%)	32 (14.6)
爪 cortisol (pg/mg)	9.1 ± 13.8

表2 重回帰分析の結果

	回帰係数	標準誤差	標準化回帰係数	p
年齢	-0.003	.001	-.211	.002
性別	-.041	.044	-.076	.355
肥満度	-.005	.003	-.092	.168
喫煙習慣	-.037	.040	-.062	.362
職種(裁縫スタッフ)	-.026	.039	-.056	.500
雇用形態(正社員)	.025	.054	.031	.643
努力	.015	.007	.144	.046
報酬	.003	.005	.049	.489

D. 考察

本研究では、学生服メーカーの労働者を対象に、努力—報酬不均衡モデルに基づく職業性ストレスやライフイベントと爪の cortisol の関連を横断的に検討した。その結果、努力の得点が高

いほど爪の cortisol が高いことが示された。一方でライフイベント（転勤・配置転換）と爪の cortisol の関連は認められなかった。

努力報酬不均衡と cortisol の関連は過去にいくつかの研究で行われている。しかしながら、正の関連を認める結果、負の関連を認める結果、関連を認めない結果が報告されており、結果は一貫していない¹⁰⁻¹³⁾。これらの研究は血液や唾液のサンプルから cortisol を測定している。血液試料や唾液試料の cortisol は“その時点”でのホルモン値を強く反映し、例えば、日内変動や急性ストレスの影響を大きく受ける。本研究は爪試料によって比較的長期的な cortisol を評価しており、日内変動や急性ストレスによる誤差が少なかったため、有意な関連性を見出した可能性が考えられる。また、先行研究⁹⁾と違い、爪が先端までに伸びる時間差を考慮したことも、有意差を見出した1つの要因として考えることができる。

一方で、先行研究とは違い、本研究では、ライフイベント（職場の転勤や配置転換）と爪の cortisol の関連は認められなかった。転勤や配置転換はその職場によってその性質や影響性が異なる可能性が考えられる。今後は、ライフイベントの性質や影響性も含めた検討が必要であろう。

本研究の留意点としては何点かあげられる。1つ目に、本研究の対象者は女性が多く、結果の一般化は難しい。2つ目に、爪 cortisol と職業性ストレスの関連は横断的なものであり、因果関係は明らかでない。また、本調査で対象とした職場の繁忙期は1月から3月であり、本調査は繁忙期ではない、比較的ストレスの低いと思われる時期に行われたことも留意点の一つである。最後に、爪の cortisol と年齢の間に負の関連性が認められた。この点については年齢と相関する別の要因の交絡も予想され、今後、さらなる検討が必要である。

E. 健康危険情報
該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hakamata Y, Komi S, Moriguchi Y, Izawa S, Motomura Y, Sato E, Mizukami S, Kim Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Amygdala-centred functional connectivity affects daily cortisol concentrations: a putative link with anxiety. *Sci Rep*. 2017; 7: 8313.

Izawa S, Matsudaira K, Miki K, Arisaka M, Tsuchiya M. Psychosocial correlates of cortisol levels in fingernails among middle-aged workers. *Stress*. 2017; 20: 386-389.

大平雅子, 吉田怜楠, 山口歩, 井澤修平, 本多元, 野村収作. 毛髪に含まれるストレスバイオマーカー抽出量に及ぼす抽出時間および粉碎手法の影響. *生理人類学会誌* 2017; 22: 153-159.

井澤修平, 吉田怜楠, 大平雅子, 山口歩, 野村収作. 爪に含まれる cortisol の定量手法の検討—粉碎粒度と抽出時間の検討—. *生理心理学と精神生理学* (印刷中)

2. 学会発表

井澤修平, 三木圭一, 土屋政雄, 山田陽代, 長山雅俊. 中高年男性における毛髪および爪の cortisol と急性冠症候群の発症の関連. 第28回日本疫学会学術総会講演集 2018; 119.

Deno M, Tachikawa T, Izawa S, Fujisawa KK, Hanita K, Tanaka M. The effect of physiological response to acute stress on emotional attentional bias among Japanese adolescents. Preliminary Program Addendum, 46th Annual Meeting, The International Neuropsychological Society 2018; 24-25.

E. 引用文献

- 1) Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*. 2004; 130: 355-391.
- 2) McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuro psychopharmacology* 2000; 22: 108-124.
- 3) de Berker, DA, André J, Baran R. Nail biology and nail science. *Int J Cosmet Sci*. 2007; 29: 241-275.
- 4) Izawa S, Miki K, Tsuchiya M, Mitani T, Midorikawa T, Fuchu T, Komatsu T, Togo F. Cortisol level measurements in fingernails as a retrospective index of hormone production. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 54: 24-30.
- 5) Izawa S, Matsudaira K, Miki K, Arisaka M, Tsuchiya M. Psychosocial correlates of cortisol levels in fingernails among middle-aged workers. *Stress* 2017; 20: 386-389.
- 6) Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol*. 1996; 1:27-41.
- 7) Tsutsumi A, Nagami M, Morimoto K, Matoba T. Responsiveness of measures in the effort-reward imbalance questionnaire to organizational changes: a validation study. *J Psychosom Res*. 2002; 52: 249-256.
- 8) Tsutsumi A, Iwata N, Wakita T, Kumagai R, Noguchi H, Kawakami N. Improving the measurement accuracy of the effort reward imbalance scales. *Int J Behav Med*. 2008; 15: 109-119.
- 9) 井澤修平, 吉田怜楠, 大平雅子, 山口歩, 野村収作. 爪に含まれる cortisol の定量手法の検討—粉碎粒度と抽出時間の検討—. *生理*

心理学と精神生理学（印刷中）。

- 10) Eller NH, Netterstrøm B, Hansen AM. Psychosocial factors at home and at work and levels of salivary cortisol. *Biol Psychol.* 2006; 73: 280–287.
- 11) Izawa S, Tsutsumi A, Ogawa N. Effort-reward imbalance, cortisol secretion, and inflammatory activity in police officers with 24-h work shifts. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016; 89: 1147-1154.
- 12) Irie M, Tsutsumi A, Shioji I, Kobayashi F. Effort-reward imbalance and physical health among Japanese workers in a recently downsized corporation. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 409–417.
- 13) Ota A, Mase J, Howteerakul N, Rajatanun T, Suwannamong N, Yatsuya H, Ono Y. The effort-reward imbalance work-stress model and daytime salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) among Japanese women. *Sci Rep.* 2014; 4: 6402.

サイトカインならびに炎症マーカーの信頼性と妥当性： 電力系従業員を対象とした 3 年間のコホート研究

研究代表者 中田 光紀 国際医療福祉大学大学院医学研究科・教授
研究分担者 永田 智久 産業医科大学産業生態科学研究所・講師
研究分担者 塩田 直樹 産業医科大学医学部小児科・非常勤助教

研究要旨 本研究の目的は、ストレス関連疾患ならびに作業関連疾患（喘息、胃・十二指腸潰瘍、うつ病）の発症や増悪に寄与する職業因子・生活習慣因子を特定することである。3 年計画の 2 年目である今年度は、本研究開始 1 年前より行っていた炎症マーカーのデータを 3 年分（2015 年～2017 年）の経年比較を行うことによって、炎症マーカーの安定性や炎症マーカー間の相関を調べ、将来的に健診等への有効活用の可否の基礎資料とすることである。さらに、もう一つの目的として、日本人は欧米人と比べて炎症マーカーの測定値が低く検出限界以下のマーカーも認められることから、日本人特有の予測マーカーの候補となりえるかを検討するためである。なお、今回の研究では、調査対象である 2 企業の内、1 社のデータについて 3 年分を比較検討した。3 年間ですべてのデータがそろっている 213 名分について対応のある 3 群のノンパラメトリック検定（Friedman Test）を行ったところ、総白血球数以外は全て有意差が認められた。しかし、炎症マーカーの平均値に大きなばらつきはなかった。また、2015 年に 309 名分について 10 種類のサイトカイン（高感度）を測定したところ、IL-1 β は 89.5% が検出限界値以下、IL-2 は 40.1% が検出限界値以下、IL-4 は 30.2% が検出限界値以下であったため 2017 年以降の測定から除外した。一方、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- γ については、検出限界値以下はほぼ認められなかった。経年の相関関係について、全てのマーカーで中等度以上の相関係数を示した（スピアマンの順位相関係数）。以上から、炎症マーカーの経年的な相関は比較的安定しており、これらを組み合わせて予測マーカーの候補となるか可能性が示された。

A. はじめに

これまでの国内外の多数の疫学研究によって、脳血管疾患（脳内出血、くも膜下出血、脳梗塞、高血圧性脳症）、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症、心停止、解離性大動脈瘤）、糖尿病などの発症や進展の病態基盤として全身性の軽微な慢性炎症（systemic low grade inflammation）が関与することが指摘されてきた¹⁻³。これらの生活習慣病を予測する指標として、これまでは健康診断のスクリーニングにおいて血圧、コレステロール値、血糖値、尿酸値等に加え、従来から炎症マーカーとして測定されてきた白血球 5 分画や C 反応タンパク質（CRP）などのマーカーが活用されてきたが、最近になって血液中の微量たんぱく質であるサイトカインが注目されるようになった。サイトカインは細胞間相互作用に関与する生理活性物質で、その過剰・過少産生は様々な疾患の発症や増悪と関連することが知られている。

最近になってサイトカインが微量の血清から測定可能となり、さらに多種類のサイトカインが同時測定可能となったことにより、健康診断の際

の測定項目として有用である可能性が指摘されている。また、最近では生活習慣病ばかりでなく、メンタルヘルス（うつ病や自殺）の悪化の予測や自己免疫疾患やアレルギー疾患などの重症度やリスク予測にも役に立ちうる可能性があることから^{4,5}、今後、健診の測定項目の候補となりえると考えられる。

本研究では、過去 3 年間に於いて健康診断で測定した値をもとに測定値の安定性や測定値間の関連性を確認し、健診等に有効活用の可否の基礎資料とすること目的とした。

2. 対象と方法

1) 対象

本研究では、電力系企業の従業員で 3 年間（2015 年～2017 年）の測定に参加した従業員 213 名を対象とした。なお、サイトカイン値の日内変動による影響を除外するため、採血は全て午前中に行った。

2) 健診項目

必須項目として尿酸、HbA1c、コレステロール値 (HDL、LDL)、血圧、尿糖、肝機能指標、クレアチニン、血糖値、血球数等の各指標を測定したデータの提供を受けた。

3) サイトカイン

本研究では、健康診断で活用した血液の残血清を用いて以下の 15 種類のサイトカイン (IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-12.23p40、IL-13、IL-15、IL-17A、IL-27、TNF- α 、IFN- γ) を Luminex マルチプレックスサスペンションアレイシステムによって測定した。さらに、CRP 値も測定項目に加えた。

3. 解析方法

サイトカイン測定値はほとんどが正規分布しないため、ノンパラメトリック検定にて各年における比較を行った (Friedman 検定)。また、相関関係はスピアマンの順位相関係数ならびにピアソンの積率相関係数を計算した。

4. 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た (第 H26-029 号)。尚、調査機関から提供を受けたデータはいずれも匿名化されたものであり、研究者らは個人同定可能な情報を保有していない。また、本研究に関して開示すべき利益相反事項に該当するものはない。

C. 結果

1. 炎症マーカーの経年比較

過去 3 年間の各年の炎症マーカーの平均値を表 1 に示す。3 年間ですべてのデータがそろっている 213 名分について対応のある 3 群のノンパラメトリック検定 (Friedman Test) を行ったところ、総白血球数以外は全て有意差が認められた。しかし、炎症マーカーの平均値に大きなばらつきは認められなかった。

また、2015 年に 309 名分について 10 種類のサイトカイン (高感度) を測定したところ、IL-1 β は 89.5% が検出限界値以下、IL-2 は 40.1% が検出限界値以下、IL-4 は 30.2% が検出限界値以下であったため 2017 年以降の測定から除外した。一方、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- γ については、検出限界値以下はほぼ認められなかった。

なお、表中の「-」で示された項目は測定していない。

表1. 炎症マーカーの経年比較

炎症マーカーの種類	2015年 平均(標準偏差)	2016年 平均(標準偏差)	2017年 平均(標準偏差)	p
IL-1 β (pg/ml)	0.231 (0.173)	0.076 (0.091)	-	<.001
IL-2 (pg/ml)	0.135 (0.255)	0.079 (0.189)	-	<.001
IL-4 (pg/ml)	0.023 (0.174)	0.019 (0.171)	-	<.001
IL-5 (pg/ml)	-	0.319 (0.321)	0.433 (0.406)	<.001
IL-6 (pg/ml)	1.730 (16.36)	1.910 (17.87)	2.057 (16.96)	0.105
IL-8 (pg/ml)	17.23 (17.18)	20.29 (16.19)	27.17 (23.10)	<.001
IL-10 (pg/ml)	0.348 (1.674)	0.548 (4.260)	-	0.009
IL-12p70 (pg/ml)	0.123 (0.167)	0.060 (0.248)	-	<.001
IL-12.23p40 (pg/ml)	-	78.65 (33.66)	91.57 (40.06)	<.001
IL-13 (pg/ml)	1.203 (1.186)	0.520 (0.603)	-	<.001
IL-15 (pg/ml)	-	-	2.794 (0.620)	
IL-17A (pg/ml)	-	1.086 (1.080)	-	
IL-27 (pg/ml)	-	-	1213 (1901)	
TNF- α (pg/ml)	2.141 (0.578)	2.315 (0.569)	2.580 (1.542)	<.001
IFN- γ (pg/ml)	7.377 (14.11)	5.268 (14.11)	7.676 (6.713)	<.001
CRP (mg/dL)	0.123 (0.259)	0.094 (0.133)	0.110 (0.166)	<.001
白血球数 (個/mm ³)	6095(1500)	5923(1542)	5932(1536)	0.598

統計解析は対応のある3群のノンパラメトリック検定 (Friedman Test) を行った。

2. 炎症マーカーの相関関係

炎症マーカーの各年の測定値の相関関係を表 2 に示す。上段がピアソンの積率相関係数 (参考用)、下段がスピアマンの順位相関係数である。スピアマンの順位相関係数の結果をみると、IFN- γ 以外は各年におけるサイトカイン値の全てにおいて中等度以上の相関係数が認められた。相関係数の値としては、白血球数が最も高く ($r>.65$)、続いて IL-6、CRP、TNF- α 、IL-8、IFN- γ であったが大きな差は認められなかった。

また、炎症マーカー (CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 、白血球数) 間も正の相関が認められ、炎症・抗炎症の両者の作用を持つ IFN- γ とは概ね無相関あるいは負の相関が認められた。

D. 考察

本研究から、炎症マーカーの経年変化と相関について、これまで 3 年間のデータを結合して疫学的に調べた。その結果、測定年間で有意差は認められたものの測定値に 10 倍の開きがあるなどの大幅な変化は認められなかった。

また、3 年間に於いて、同一のサイトカインでは相関係数が高く、安定性や信頼性が示された。異なるサイトカイン間の相関係数も予測通りの方向性であり、妥当性も確認された。

今後、ストレス関連疾患ならびに作業関連疾患を予測する上でこれらのサイトカインが単独あるいは組み合わせで役に立つかを検証する必要がある。

表2. 炎症マーカーの各年の測定値の相関関係

	Pearson's product moment correlation coefficient																	
	IL-6	IL-6	IL-6	IL-8	IL-8	IL-8	TNF- α	TNF- α	TNF- α	IFN- γ	IFN- γ	IFN- γ	CRP	CRP	CRP	白血球数	白血球数	白血球数
	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017
IL-6 2015	-	.998**	.991**	.060	.006	.004	-.024	.034	.046	.005	-.006	.079	.038	.026	.048	-.039	-.067	-.038
IL-6 2016	.559**	-	.987**	.051	.003	.001	-.034	.035	.139	-.003	.001	.075	.023	.034	.053	-.049	-.056	-.035
IL-6 2017	.508**	.507**	-	.053	.000	-.001	-.035	.028	.039	-.006	-.009	.071	.019	.033	.050	-.048	-.074	-.033
IL-8 2015	.216**	.001	.087	-	.479**	.211**	.013	.099	.025	.027	-.035	-.011	.040	-.050	.036	.127*	.076	.083
IL-8 2016	.218**	.153*	.176*	.551**	-	.392**	-.032	.146*	.141*	-.014	-.005	.084	.011	-.009	.035	.034	.063	.139*
IL-8 2017	.206**	.096	.340**	.470**	.520**	-	-.005	.069	.097	.040	-.008	.120	.149*	.088	.161*	.099	.028	.143*
TNF- α 2015	.235**	.079	.06	.205**	.014	.100	-	.584**	.717**	.001	.028	.008	.099	.005	.048	.135*	.152*	.176**
TNF- α 2016	.181**	.224**	.153*	.213**	.144*	.132	.547**	-	.443**	.004	.299**	.060	.059	.202**	.170*	.193**	.184**	.215**
TNF- α 2017	.211**	.078	.226**	.183**	.119	.375**	.440**	.478**	-	.028	-.049	.152*	.021	-.018	.060	-.016	.133	.094
IFN- γ 2015	.136*	.082	.183**	.081	.053	.111	.211**	.078	.150*	-	.027	.193**	.140*	.008	.150*	.007	.002	-.062
IFN- γ 2016	.001	.249**	.114	-.059	.004	-.083	-.058	.195**	-.016	.353**	-	.104	-.033	.246**	-.017	.028	.008	.033
IFN- γ 2017	.088	.118	.248**	-.050	.044	.138*	-.036	.073	.238**	.558**	.452**	-	-.045	-.052	.112	-.111	-.094	-.084
CRP 2015	.451**	.383**	.267**	.167**	.114	.215**	.225**	.176**	.097	.135*	-.045	-.060	-	.240**	.130	.245**	.016	-.018
CRP 2016	.247**	.502**	.295**	.054	.003	.060	.059	.214**	.077	.032	.094	.009	.558**	-	.421**	.238**	.317**	.336**
CRP 2017	.234**	.344**	.460**	.086	.028	.140*	.086	.234**	.174*	.095	.062	.015	.466**	.636**	-	.122	.158*	.265**
白血球数 2015	.276**	.212**	.165*	.073	.133*	.141*	.228**	.244**	.176**	-.077	-.054	-.150*	.361**	.238**	.207**	-	.709**	.621**
白血球数 2016	.123	.337**	.148*	.057	.090	.075	.158*	.246**	.167*	-.114	.002	-.071	.227**	.368**	.263**	.700**	-	.732**
白血球数 2017	.104	.235**	.357**	.034	.128	.184**	.192**	.255**	.188**	-.139*	-.005	-.080	.154*	.235**	.355**	.651**	.716**	-

E. 健康危険情報
該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表

Lincoln JE, Birdsey J, Sieber WK, Chen GX, Hitchcock EM, Nakata A, Robinson CF. A pilot study of healthy living options at 16 truck stops across the United States. *Am J Health Promot*, 2018, 32, 546-553. 査読有

Nakata A. Long working hours, job satisfaction, and depressive symptoms: a community-based cross-sectional study among Japanese employees in small- and medium-scale businesses. *Oncotarget*. 2017, 8, 53041-53052. 査読有

Nagata T, Nakata A, Mori K, Maruyama T, Kawashita F, Nagata M. Occupational safety and health aspects of corporate social responsibility reporting in Japan from 2004 to 2012. *BMC Public Health*. 2017, 17, 381.

中田光紀. 職業性ストレスの免疫学的指標—細胞性免疫とサイトカインを中心に—産業ストレス研究 2017; 24: 197-204. 査読有

Nakata A. Work to live, to die, or to be happy? *Ind Health*. 2017; 55: 93-94. 査読無

中田光紀. 免疫指標, NTS 出版, 「商品開発・評価のための整理計測とデータ解析ノウハウ」, 2017, 133-150.

2. 学会発表

中田光紀, 永田智久, 塩田直樹, 大和浩. 喫煙行動の変容に伴う生理学的指標の変化: 1年間の追跡研究より, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

中田光紀, 大塚泰正, 永田智久. 労働者における睡眠・生活の不規則性と自殺念慮の関連: 労働者 10 万人を対象とした大規模疫学調査, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

石橋理恵, 頓所つく実, 中田光紀. 職業性ストレスと自覚的体重増加の関連, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

井上由貴子. 中田光紀. 日本における幸福感に関する研究の動向, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

緒方友登. 中田光紀. 冠危険因子と免疫・ストレスの関連性に関する文献レビュー, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

川崎幹子, 中田光紀, 井澤修平. 爪試料コルチゾールを用いた職業性ストレス評価の文献的考察, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九

州市)

木村公宣, 中田光紀. ポリオ罹患患者の精神的 QOL と身体機能, 生活満足感との関連, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

田中朝美, 秋吉葉月, 中田光紀. 働く人々における睡眠とワーク・エンゲージメントの関連, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

頓所つく実, 中田光紀. 働く人々の頭痛の有症率一性別, 年齢, 業種別解析一, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

花田佑季, 藤本朱音, 中田光紀. 残業時間と多様な睡眠の動態との関連, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

柳原延章, 豊平由美子, 佐藤教昭, 中田光紀, 中尾智, 浅海洋, Influence of Occupational Stress on Autonomic Nervous Balance: Development of Software for Automatic Assay System and its Evaluation, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

中田光紀. 労働者における喫煙・受動喫煙と自殺企図の関連, 第 90 回産業衛生学会, 2017 年 5 月 11 日~13 日, 東京ビッグサイト(東京都江東区)

頓所つく実, 中田光紀. 働く人々における睡眠と頭痛の関連, 第 90 回産業衛生学会, 2017 年 5 月 11 日~13 日, 東京ビッグサイト(東京都江東区)

中田光紀. 労働者コホートを利用した精神神経免疫学的研究: 研究 1 年後の成果, 第 23 回精神神経内分泌免疫学研究会「共同研究企画セッション」, 2017 年 3 月 4 日, 愛知県名古屋市

中田光紀. 幸福感・肯定感情、睡眠と健康, 第 23 回日本行動医学会学術総会「シンポジウム 2: 睡眠と行動医学-睡眠時無呼吸症候群を中心に-」, 2016 年 3 月 17 日~2016 年 3 月 18 日, 沖縄県国頭郡恩納村

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) 該当せず。

H. 引用文献

- 1) Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. Clin Chem. 2001; 47(3): 403-11.
- 2) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352(16): 1685-95.
- 3) Danesh J, Collins P, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998; 279(18): 1477-82.
- 4) Duvis HE, Kupper N, Penninx BW, Na B, de Jonge P, Whooley MA. Depressive symptoms and white blood cell count in coronary heart disease patients: Prospective findings from the Heart and Soul Study. Psychoneuroendocrinology 2013; 38(4): 479-87.
- 5) Isung J, Aeinehband S, Mobarrez F, Nordström P, Runeson B, Åsberg M, Piehl F, Jokinen J. High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. Transl Psychiatry 2014; 4(10): e470.

平成 29 年度 厚生労働省 労災疾病臨床研究事業費補助金
ストレス関連疾患・作業関連疾患の発症に寄与する職業因子ならびに発症を予測する
バイオマーカーと自律神経バランスに関する研究
(160701) 研究代表者：中田光紀
分担研究報告書

**職場の心理社会的要因とサイトカインの関連：
健康診断における残血清を用いた横断研究（前向き研究 2 年目）**

研究代表者 中田 光紀 産業医科大学産業保健学部・教授
研究分担者 永田 智久 産業医科大学産業生態科学研究所・講師
研究分担者 塩田 直樹 産業医科大学医学部小児科・非常勤助教
研究分担者 井上 彰臣 産業医科大学産業生態科学研究所・助教
研究分担者 大塚 泰正 筑波大学人間系・准教授

研究要旨 本研究の目的は、ストレス関連疾患（喘息、胃・十二指腸潰瘍、うつ病等）ならびに作業関連疾患の発症や増悪に寄与する職業因子を特定し、早期発見・早期治療に役立つ精度が高いバイオマーカー（サイトカイン、疾患特異的蛋白質等）を特定することである。3 年計画の 2 年目である今年度は、研究代表者らが収集した 2000 人規模の企業従業員 2 社の内、1 社を対象に縦断的に分析し、上記の疾患と関連しうる心理社会的職業要因と免疫指標（サイトカイン、C 反応蛋白、白血球数）の関連を明らかにする。縦断的解析の結果、労働負荷や努力・報酬不均衡は血清中の複数の炎症性マーカー（IL-5、IL-6、TNF- α 、C 反応蛋白（hs-CRP）を増加させ、職務満足感、社会的支援やワークエンゲージメント等のポジティブ要因は炎症性マーカーを抑制する効果があることが示された。昨年度同様、ストレスチェックに含まれる項目も炎症性マーカーと相関することが判明し、炎症マーカーが客観的な指標として役立つ可能性が示された。これらの結果は 1 年間とコホート研究としては期間が短い、前向きデータでも確認されたため健診等でも有効利用される可能性が今後期待される。

A. はじめに

ここ数十年の急速な技術革新や高度情報化、グローバル化の進展によって日本人労働者が抱える仕事のストレスは増大している。厚生労働省が 2012 年に発表した労働者の健康状況調査によると、「強い不安、悩み、ストレス」がある労働者は再び 6 割を越え、下方硬直性がうかがえる。このような現状の慢性化は労働者のうつ病や自殺者の増加に拍車をかけ、結果的に労働生産性の低下の遠因となっている。

国内では、これまでに職業性ストレス対策を講じたうつ病の第一次予防等が活発に行われてきたが、これらは自記式もしくは聞き取り式問診調査の結果が主要なアウトカムとして用いられたために客観性が高いとは言いがたい。それ故に、職業性ストレス曝露やメンタルヘルス、ストレス関連疾患や作業関連疾患の悪化を未然に検出する客観的なシステムの開発が必要であると考えられるようになった。

労働の現場では、仕事のストレス、メンタルヘルスの悪化を未然に検知し、深刻な状態に陥る前にそのような者をあらかじめ検出できる客観的

かつ簡便なシステムの構築が求められている。

一方、職場ストレス・過重労働を客観的に評価する物差しとして、血中ホルモン濃度、各種免疫指標、神経画像手法、自律神経機能などの指標の開発が行われてきたが、コストや手間の観点から、労働の現場で日常的に活用するには至っていない。

例えば、我々の研究では過重労働、長時間残業及び職業性ストレスがナチュラル・キラー（NK）細胞活性やヘルパー T リンパ球数を低下させること¹や職場の上司の社会的支援が少ないと炎症性サイトカインの一種であるインターロイキン（IL）-6 を増加させること²、職務満足感が低いと NK 細胞活性ならびに NK 細胞数を低下させること³、生活満足感よりも職務満足感の方が NK 細胞に対する影響が強く表出すること⁴、ストレスにより NK 細胞活性が低下した者では風邪の罹患や病欠が多いこと⁵等が判明し、仕事のストレスの影響を客観的に評価できたが（図 1）、こうした測定には被験者から 5~10ml の血液を採取しなければならぬなどの被験者の負担や測定コストが比較的高額であるなどのマイナス面もある。

このようなトレード・オフの関係はあるものの、客観性の高い指標によって職業性ストレスの影響やストレス関連疾患・作業関連疾患を評価・予測することは極めて重要である。

そこで、可能な限り被験者への負担が少なくかつ鋭敏で正確な指標を開発・考案する必要がある。この作業を職域で行う策として、健康診断の際に追加のアンケート調査を行い、同時に余った血液を用いて鋭敏な免疫指標を網羅的に探索する、という方法がある。もう少し詳しく述べると、定期健診では健診必須項目測定のため採血を行うが、血液の全てが使用されるわけではなく、ある程度(3ml)残血液が発生する。その残血液を研究目的に有効利用すれば被験者の負担も少なく、追加の採血もないため参加者も多くなり、新しい職業性ストレス、ストレス関連疾患・作業関連疾患の免疫指標の開発に至ると考えられた。

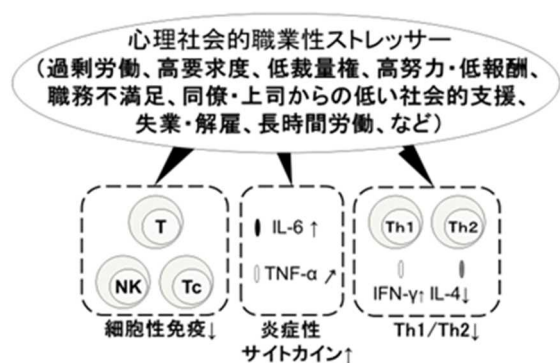


図1 職業性ストレスと免疫系の関連を示す模式図

一方、近年の免疫測定技術の進歩によって、微量の血清(50 μ l程度)で多種類のサイトカインを網羅的に同時測定できるシステム(マルチプレックスサスペンションアレイ)が開発された。このシステムの導入によって、より血液量が微量で済むために探索的研究が可能となる。

このような方法によって同定されたマーカーが有用になれば、労働者の過重労働・職場ストレスを客観的に予測でき、将来的に健診等においても活用される可能性もある。さらに、この指標によって過重労働やストレス対策、種々の生活習慣病の予防への貢献、主観的査定からの脱却による裁判等の司法上の諸問題の解決等、現在、社会問題となっている多くの重要な事項の解決の糸口が見いだされる可能性がある。

そこで本研究では、約2000名の労働集団を対象に、職場における多様な心理社会的因子を測定し、同時に種々の免疫指標・疾患特異的蛋白質を測定することを検討した。3年計画の2年目である本年度は、縦断的にストレスデータと免疫データの解析結果を報告する。

B. 研究の方法

1. 対象

初年度は調査対象企業の選定と交渉、健診機関との調整、調査票の完成、サイトカインの測定系の準備を行った。2名の産業医の協力により、最終的に化学系メーカーの企業従業員1,578名と電子系企業従業員289名からの協力が得られた(合計1,867名)。調査は、平成28年4月~7月にかけて行われた。なお、本報告では、化学系メーカーの企業従業員1,578名を1年間フォローアップし追跡可能であった約1,400名についての解析結果を報告する。

2. 調査項目

1) 曝露指標(各種職業因子)

年齢、性別、飲酒頻度、睡眠時間、運動習慣、喫煙状況、体格指数(Body Mass Index、以下「BMI」)等の基本属性・生活習慣のほか、職業性ストレス簡易調査票の下位尺度のうち、「仕事のストレス要因」および「修飾要因(緩衝要因)」に該当するもの(「仕事の量的負担」「身体的負担」「仕事のコントロール」「対人関係によるストレス」「上司の支援」「同僚の支援」)のほか、「職務満足感」「ワークエンゲージメント」等)、労働時間、休日出勤回数、通勤時間等を曝露指標とした。サンプリングにあたっては、2年の間に異動によって対象者の自然減が起きないように企業・部署を選定した。

2) 結果指標(既往症及び現疾病)

結果指標には、サイトカイン8種類(IL-5、IL-6、IL-8、IL-12.23p40、IL-15、IL-27、IFN- γ 、TNF- α)のほか高感度C反応蛋白(hs-CRP)を測定した。昨年度測定したIL-4、IL-10、IL-7は検出限界値以下が3割以上であったため、2017年の測定から除外した。また、健診項目である、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライド、HbA1c(NGSP値)、血圧等のデータも免疫指標データと結合した。

3) 交絡因子

交絡因子は「1)曝露指標」で挙げた調査項目の内、職業因子ではないものを取り上げた。なお、本調査では、現在治療中の病気について、以下の29種類の疾患:「高血圧、狭心症、心筋梗塞・心不全、不整脈、脳梗塞・脳出血、高脂血症、痛風、糖尿病、肝臓病、喘息、肺炎・気管支炎、腰痛、甲状腺機能亢進症、腎臓病、がん・腫瘍、胃・十二指腸潰瘍、神経症、うつ病、自律神経失調症、パニック障害、心因性嘔吐、過敏性腸症候群、摂

食障害、過呼吸症候群、心因性頻尿、肩こり、筋緊張性頭痛、貧血、その他」を別途調査票に含めた。そのほか、健診の間診で得られた疾患データについてもデータを取得し、上記データと結合した。さらに、薬剤使用の有無、採血時間、前日の体調等の、免疫指標に影響しうるデータも調査票に含めた。

3. 解析方法

本報告では、2016年に測定した職業性ストレスと2017年のサイトカインの関連を検討した(表1)。解析にはピアソンの積率相関係数を計算した。サイトカイン等の測定値は正規分布していなかったため、正規化に最も強い Blom's normal score による正規化を行った。

4. 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た。また、本研究に関して開示すべき利益相反事項に該当するものはない。

C. 結果

2016年の職業性ストレスと2017年の免疫指標の関連を表1に示す。

2016年の職業性ストレス調査から、量的労働負荷(この場合、得点が少ないほど負荷が高い)は2017年のIL-6と負の相関を示した。質的負荷に関しては、2017年のTNF- α と正の相関が認められた。労働負荷全体(量的と質的を合算した合計値)はIL-6と負の相関、TNF- α と正の相関が認められた。

仕事のコントロールはIL-5と負の相関、hs-CRPと負の相関が認められた。

努力・報酬不均衡モデルにおける努力はいずれの炎症マーカーとも関連が認められず、報酬のみIL-5、IL-6、TNF- α ならびに高感度CRP(hs-CRP)値と負の相関が認められた。

職務満足感(得点が高いほど職務満足感が低い)は高感度CRP値と正の相関を示した。

上司の社会的支援はIL-6、IL-12.23p40と負の相関、IL-27と正の相関を示した、一方、同僚の社会的支援はIL-6ならびにIL-15と負の相関を示した。部下の社会的支援と免疫指標には関連が認められなかった。家族・友人の社会的支援はIL-6ならびにIL-15と負の相関、IL-12.23p40と正の相関を示した。

ワークエンゲージメントの「活力」はIL-6、IL-15ならびにTNF- α と負の相関が認められ、「没頭」はTNF- α と負の相関、「熱意」はIL-12.23p40と負の相関を示した。

なお、うつ症状を測定するK6はhs-CRPとの

み有意な正の相関を示した。

D. 考察

本研究から、単相関の結果ではあるものの職業性ストレスが1年後の血清中のサイトカイン値と関連することが明らかとなった。ストレスチェック項目で用いられているストレス指標や仕事のポジティブな側面であるワークエンゲージメントならびに職務満足感、さらに社会的支援や努力・報酬不均衡とも種々のサイトカイン測定値が関連することが見出された。健診で採血され、使用済の残血液でもサイトカイン10種類を安定的に測定できることも明らかとなった。全体を通して、これまでの研究結果とも一致しており⁵、ストレスが高いと炎症マーカーが増加することが示された。

本研究では、データのクリーニングが不完全なため、交絡因子についての調整は行っていない。例えば、年齢等の基本属性、喫煙、運動、飲酒、睡眠などの生活習慣、疾患への罹患の有無、薬剤使用の有無、体格指数、調査当日の体調等、サイトカインや炎症マーカーと関連する因子は多数あり、これらの因子を統計学的に調整すればより精度の高いマーカーを同定することが可能と考えられる。また、サイトカインの比などのバランスの観点から解析を加える必要がある。

ストレスと炎症マーカーの関連は欧米では数多く報告されている。しかし、日本人などの東洋系の人種は白人系の人種に比べ、炎症マーカーの値が低いことが示されている⁶。従って、白人系で同定されているストレスの炎症マーカーが、日本人においてそのまま当てはまるという保証はない。その点を今回の研究では考慮し、多種類のサイトカインを探索的に測定した。また、重回帰分析などの統計的解析に当てはめる際には、サイトカイン測定値が正規分布することが前提である。一般的な対数変換では正規化は望めないため、今回は特殊な方法(Blom's normal score)を用いて正規化を試みた結果、サイトカイン測定値は正規分布に適合した。このように、欧米の研究手法や解析方法をそのまま当てはめることもできない点を十分に考慮して解析に臨む必要があると考えられる。

E. 健康危険情報

該当せず。

F. 研究発表

1. 論文発表

Lincoln JE, Birdsey J, Sieber WK, Chen GX, Hitchcock EM, Nakata A, Robinson CF. A

pilot study of healthy living options at 16 truck stops across the United States. *Am J Health Promot*, 2018, 32, 546-553. 査読有

Nakata A. Long working hours, job satisfaction, and depressive symptoms: a community-based cross-sectional study among Japanese employees in small- and medium-scale businesses. *Oncotarget*. 2017, 8, 53041-53052. 査読有

Nagata T, Nakata A, Mori K, Maruyama T, Kawashita F, Nagata M. Occupational safety and health aspects of corporate social responsibility reporting in Japan from 2004 to 2012. *BMC Public Health*. 2017, 17, 381.

中田光紀. 職業性ストレスの免疫学的指標—細胞性免疫とサイトカインを中心に—産業ストレス研究 2017; 24: 197-204. 査読有

Nakata A. Work to live, to die, or to be happy? *Ind Health*. 2017; 55: 93-94. 査読無

中田光紀. 免疫指標, NTS 出版, 「商品開発・評価のための整理計測とデータ解析ノウハウ」, 2017, 133-150.

2. 学会発表

中田光紀, 永田智久, 塩田直樹, 大和浩. 喫煙行動の変容に伴う生理学的指標の変化: 1年間の追跡研究より, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

中田光紀, 大塚泰正, 永田智久. 労働者における睡眠・生活の不規則性と自殺念慮の関連: 労働者 10 万人を対象とした大規模疫学調査, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

石橋理恵, 頓所つく実, 中田光紀. 職業性ストレスと自覚的体重増加の関連, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

井上由貴子. 中田光紀. 日本における幸福感に関する研究の動向, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

緒方友登. 中田光紀. 冠危険因子と免疫・ストレスの関連性に関する文献レビュー, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

川崎幹子, 中田光紀, 井澤修平. 爪試料コルチゾールを用いた職業性ストレス評価の文献的考察, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

木村公宣, 中田光紀. ポリオ罹患患者の精神的

QOL と身体機能, 生活満足感との関連, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

田中朝美, 秋吉葉月, 中田光紀. 働く人々における睡眠とワーク・エンゲージメントの関連, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

頓所つく実, 中田光紀. 働く人々の頭痛の有症率—性別, 年齢, 業種別解析—, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

花田佑季, 藤本朱音, 中田光紀. 残業時間と多様な睡眠の動態との関連, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

柳原延章, 豊平由美子, 佐藤教昭, 中田光紀, 中尾智, 浅海洋, *Influence of Occupational Stress on Autonomic Nervous Balance: Development of Software for Automatic Assay System and its Evaluation*, 第 35 回産業医科大学学会, 2017 年 10 月, 産業医科大学ラマツィーニホール(福岡県北九州市)

中田光紀. 労働者における喫煙・受動喫煙と自殺企図の関連, 第 90 回産業衛生学会, 2017 年 5 月 11 日~13 日, 東京ビッグサイト(東京都江東区)

頓所つく実, 中田光紀. 働く人々における睡眠と頭痛の関連, 第 90 回産業衛生学会, 2017 年 5 月 11 日~13 日, 東京ビッグサイト(東京都江東区)

中田光紀. 労働者コホートを利用した精神神経免疫学的研究: 研究 1 年後の成果, 第 23 回精神神経内分泌免疫学研究会「共同研究企画セッション」, 2017 年 3 月 4 日, 愛知県名古屋市

中田光紀. 幸福感・肯定感情、睡眠と健康, 第 23 回日本行動医学会学術総会「シンポジウム 2: 睡眠と行動医学—睡眠時無呼吸症候群を中心に—」, 2016 年 3 月 17 日~2016 年 3 月 18 日, 沖縄県国頭郡恩納村

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) 該当せず。

H. 引用文献

- 1) Nakata A, Takahashi M, Irie M. Association of overtime work with cellular immune markers among healthy daytime white-collar employees. *Scand J Work Environ Health*. 2012; 38(1): 56-64.
- 2) Nakata A, Irie M, Takahashi M.

- Source-specific social support and circulating inflammatory markers among white-collar employees. *Ann Behav Med.* 2014; 47(3): 335-46.
- 3) Nakata A, Takahashi M, Irie M, Swanson NG. Job satisfaction is associated with elevated natural killer cell immunity among healthy white-collar employees. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(8): 1268-75.
 - 4) Nakata A, Irie M, Takahashi M. A single-item global job satisfaction measure is associated with quantitative blood immune indices in white-collar employees. *Ind Health.* 2013; 51(2): 193-201.
 - 5) Nakata A. Psychosocial job stress and immunity: a systematic review. *Methods Mol Biol.* 2012; 934: 39-75.
 - 6) Coe CL, Love GD, Karasawa M, Kawakami N, Kitayama S, Markus HR, Tracy RP, Ryff CD. Population differences in proinflammatory biology: Japanese have healthier profiles than Americans. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(3): 494-502.

表1. 男性労働者における各種職業性ストレス指標(2016年)と免疫指標(2017年)の関連(単変量解析)(n=1,345)

		IFN- γ	IL-5	IL-6	IL-8	IL-12.23p40	IL-15	IL-27	TNF- α	hsCRP
量的労働負荷	r	-.020	-.027	-.060	-.021	-.009	-.024	-.006	.042	.026
	p	.458	.323	.027	.433	.730	.376	.816	.120	.334
質的労働負荷	r	-.017	-.010	-.034	.020	-.006	-.001	.003	.066	.018
	p	.524	.717	.216	.458	.818	.974	.923	.015	.520
労働負荷	r	-.021	-.021	-.054	-.002	-.009	-.015	-.003	.061	.025
	p	.432	.436	.048	.946	.756	.582	.924	.026	.357
仕事のコントロール	r	-.017	-.046	-.051	.044	-.030	-.018	-.005	-.014	-.079
	p	.537	.096	.061	.106	.278	.500	.854	.614	.004
努力	r	-.002	.027	-.007	-.013	.017	.002	.011	.034	.058
	p	.939	.321	.791	.628	.540	.929	.677	.209	.035
報酬	r	-.040	-.090	-.090	.025	-.025	-.045	.011	-.051	-.061
	p	.151	.001	.001	.360	.354	.101	.687	.066	.026
努力・報酬不均衡	r	.005	.058	.048	-.022	.015	.023	-.004	.049	.075
	p	.853	.034	.084	.420	.594	.403	.898	.073	.006
職務満足感	r	.019	-.034	.023	.013	-.026	-.006	-.010	.015	.054
	p	.481	.208	.399	.630	.340	.815	.717	.596	.047
上司の社会的支援	r	.007	-.006	-.046	.013	-.062	-.005	.056	-.026	-.027
	p	.805	.835	.095	.636	.023	.841	.039	.343	.331
同僚の社会的支援	r	-.024	-.022	-.068	.014	-.022	-.053	-.022	-.040	-.024
	p	.373	.418	.014	.610	.419	.053	.420	.143	.382
部下の社会的支援	r	-.015	-.002	-.005	.024	-.033	.036	.016	-.042	-.030
	p	.586	.950	.869	.396	.229	.199	.555	.131	.286
家族・友人の社会的支援	r	-.013	-.030	-.060	.016	.060	-.077	.008	-.033	-.042
	p	.645	.275	.028	.552	.030	.005	.758	.228	.127
職場の社会的支援	r	-.014	-.006	-.044	.017	-.045	-.010	.016	-.048	-.036
	p	.627	.835	.117	.535	.109	.722	.557	.087	.199
ワークエンゲージメント(活力)	r	-.009	-.037	-.046	.015	-.062	-.003	-.018	-.066	-.021
	p	.739	.170	.089	.587	.023	.905	.517	.016	.447
ワークエンゲージメント(没頭)	r	.005	-.014	-.022	.014	-.029	-.004	-.024	-.049	.008
	p	.865	.604	.432	.613	.284	.898	.390	.071	.772
ワークエンゲージメント(熱意)	r	.013	-.024	-.024	.022	-.048	-.007	-.026	-.042	-.004
	p	.638	.379	.379	.432	.077	.805	.349	.126	.886
うつ症状(K6)	r	-.020	.028	.026	-.029	.031	.014	-.008	.020	.045
	p	.471	.300	.340	.284	.256	.622	.768	.460	.099

既存の縦断データによる職業性ストレスと疾病発生状況との関連についての研究（2）

研究分担者 樋口 善之 福岡教育大学教育学部・准教授
研究代表者 中田 光紀 国際医療福祉大学大学院医学研究科・教授

研究要旨 企業において実施された職業性ストレスと疾病発生に関する既存データを解析し、職業性ストレスと疾病発生との関連性について追跡期間を考慮した Cox 回帰分析により検討した。その結果、精神疾患、呼吸器疾患の発症と職業性ストレスとの関連性が示唆された。

A. はじめに

本研究は、職業性ストレスと疾病発生との関連性を検討することを目的としている。関連性を検討するに際しては、時間的關係（Temporal Relationship）を考慮する必要があり、縦断データを解析することが望まれる。そこで本研究では、ストレスチェック制度が始まる以前から従業員のストレス評価に取り組んでいた製造系企業のデータを用い、時間的關係を考慮した関連性を検討することとした。

B. 研究の方法

1. 対象としたデータ

国内大手製造機器企業の一事業所で行われているメンタルヘルス不調対策のための社内取組において取得された質問紙調査データのうち、職業性ストレス簡易調査票（BJSQ）が用いられている 2010~2016 年の男性従業員データ（n=1079）を分析対象とした。なお、男性のみを分析対象とした理由はデータの 9 割が男性であったため、今回は女性のデータを割愛した。

2. 分析項目

1) 職業性ストレス指標（暴露要因）

職業性ストレス指標として、BJSQ およびストレスチェック制度における「高ストレス者判定（素点換算方）」の用いた¹⁾。

2) 疾病発生情報（結果変数）

結果変数として、2010~2016 年の間における次の各種疾病の発生、心血管疾患、呼吸器疾患、精神疾患、神経感覚器疾患、消化器系疾患、泌尿器科疾患、皮膚疾患、腫瘍（がん）、内分泌疾患、血液疾患の有無とした。なお、本指標の測定においては各年のアンケート調査によって“現在までの既往歴”として収集したため、健康診断結果や

医師等の診断による裏付けがあるものではない。各疾患に対応する実際のアンケート項目（回答者向けの説明）は表 1 の通りである。

表 1 アンケート調査における各疾患の例示

心血管疾患	高血圧、冠動脈疾患、狭心症などの運動時の胸痛、心筋梗塞、心不全、など
呼吸器疾患	呼吸器系の感染症の繰り返し、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、気管支喘息、肺気腫、肺結核、など
精神疾患	うつ病、軽度の精神健康上の問題
消化器疾患	胆石症または胆のう症、肝臓または膵臓の疾患、胃または十二指腸潰瘍、胃または十二指腸の炎症、大腸の痛み、炎症、など
泌尿器生殖器疾患	尿路感染症、腎臓疾患、生殖器疾患、など
皮膚疾患	アレルギー性の発疹および湿疹（アトピー性皮膚炎・接触性皮膚炎を含む）、など
腫瘍	良性腫瘍、悪性腫瘍（がん）、など
内分泌疾患	肥満（医師に指摘されたことのある）、糖尿病、甲状腺腫用またはほかの甲状腺の疾患、など
血液疾患	貧血など

3. 解析方法

今回の分析では、時間的關係を考慮するため、生存時間分析のための手法の一つである Cox 回帰分析を用いた。

状態変数として、2010~2016年度の間に上述の疾病発生情報に「該当」と応答した場合に「疾病発生」とした。アンケートの手続きとしては“既往歴”として調査しているが、2010年時点で“該当なし”と回答したケースのみを分析対象とすることにより、2011年度以降の“該当”は「疾病発生」として取り扱うことができると考えた。状態変数として「疾病発生」とされたケース数を表2に示した。

生存時間変数として、2011年から2016年までの「疾病発生」までの期間とした。なお、本データは1年単位での調査であり、生存時間変数の最大値は「6」年である。

共変量として、2010年度の「高ストレス者判定」および年齢とした。高ストレス者として判定された者は、107名（9.9%）であった。

表2 疾病発生の状況（2011~2016）

疾病	度数	パーセント
心血管疾患	88	8.2%
呼吸器疾患	60	5.6%
精神疾患	65	6.0%
神経疾患	53	4.9%
消化器疾患	71	6.6%
生殖器 泌尿器疾患	26	2.4%
皮膚疾患	93	8.6%
腫瘍	16	1.5%
内分泌疾患	82	7.6%
血液疾患	32	3.0%

4. 倫理的配慮

当該データを保有する企業に対し、疫学研究を目的とした趣旨を本研究の趣旨を説明し、連結不可能匿名化された状態で当該データの提供を受けた。また所属機関における倫理審査を受け、承認された。

C. 結果

1) 心血管疾患

2011~2016年における心血管疾患の疾病発生者（n=91）に対して、高ストレス者では7.1%

（7/98）、それ以外では9.7%（84/865）であった。Cox回帰分析における高ストレス者要因のハザード比（HR）有意ではなかった（HR=1.026、95%信頼区間（95%CI）：0.472-2.232）。一方、年齢におけるHRは1.091であった（95%CI：1.067-1.115）。

2) 呼吸器疾患

2011~2016年における呼吸器疾患の疾病発生者（n=61）に対して、高ストレス者では14.2%（15/106）、それ以外では4.8%（46/957）であった。Cox回帰分析における高ストレス者要因のHRは有意であった（HR=3.574、95%CI：1.974-6.472、図1）。また、年齢におけるHRは1.034であった（95%CI：1.010-1.059）。

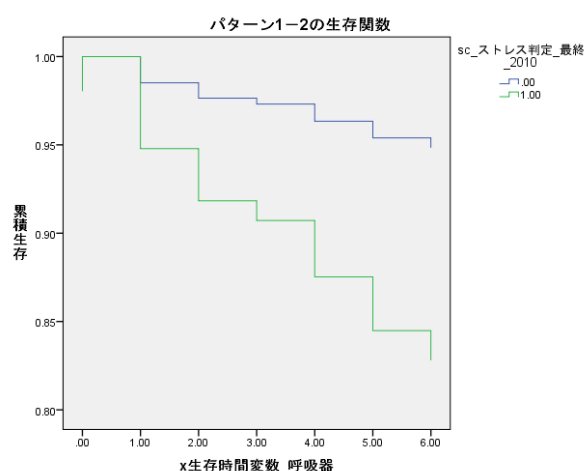


図1. 呼吸器疾患における累積生存曲線

3) 精神疾患

2011~2016年における精神疾患の疾病発生者（n=68）に対して、高ストレス者では18.4%（18/98）、それ以外では5.3%（50/949）であった。Cox回帰分析における高ストレス者要因のHRは有意であった（HR=4.138、95%CI：2.390-7.163、図2）。また、年齢におけるHRは1.009であった（95%CI：0.987-1.032）。

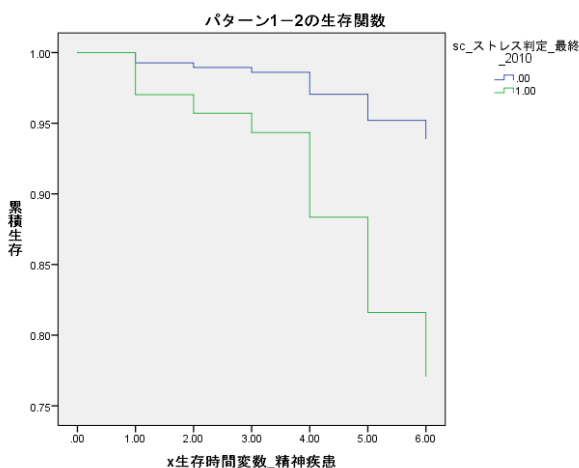


図 2. 精神疾患における累積生存曲線

4) 神経疾患

2011~2016 年における神経疾患の疾病発症者 (n=56) に対して、高ストレス者では 5.9% (6/102)、それ以外では 5.3% (50/949) であった。Cox 回帰分析における高ストレス者要因のハザード比は有意ではなかった (HR=0.866、95% CI : 0.311-2.414)。一方、年齢における HR は 1.036 であった (95%CI : 1.010-1.062)。

5) 消化器疾患

2011~2016 年における消化器疾患の疾病発症者 (n=74) に対して、高ストレス者では 10.5% (11/105)、それ以外では 6.7% (63/938) であった。Cox 回帰分析における高ストレス者要因のハザード比は有意ではなかった (HR=1.491、95%CI : 0.737-3.017)。一方、年齢における HR は 1.034 であった (95%CI : 1.012-1.056)。

6) 泌尿器生殖器疾患

2011~2016 年における泌尿器生殖器疾患の疾病発症者 (n=26) に対して、高ストレス者では 3.7% (4/107)、それ以外では 2.3% (22/960) であった。Cox 回帰分析における高ストレス者要因のハザード比は有意ではなかった (HR=2.795、95%CI : 0.939-8.322)。一方、年齢における HR は 1.091 であった (95%CI : 1.071-1.176)。

7) 皮膚疾患

2011~2016 年における皮膚疾患の疾病発症者 (n=96) に対して、高ストレス者では 13.3% (13/98)、それ以外では 9.1% (83/916) であった。Cox 回帰分析における高ストレス者要因のハザード比は有意ではなかった (HR=1.397、95% CI : 0.760-2.567)。一方、年齢における HR は 1.003 であった (95%CI : 0.985-1.022)。

8) 腫瘍

2011~2016 年における腫瘍の疾病発症者 (n=16) に対して、高ストレス者では 0.9% (1/106)、それ以外では 1.5% (15/968) であった。Cox 回帰分析における高ストレス者要因のハザード比は有意ではなかった (HR=0.913、95% CI : 0.118-7.052)。一方、年齢における HR は 1.091 であった (95%CI : 1.067-1.155)。

9) 内分泌疾患

2011~2016 年における内分泌疾患の疾病発症者 (n=88) に対して、高ストレス者では 5.0% (5/100)、それ以外では 9.2% (83/907) であった。Cox 回帰分析における高ストレス者要因のハザード比は有意ではなかった (HR=0.529、95% CI : 0.193-1.450)。一方、年齢における HR は 1.091 であった (95%CI : 1.020-1.062)。

10) 血液疾患

2011~2016 年における血液疾患の疾病発症者 (n=33) に対して、高ストレス者では 1.9% (2/105)、それ以外では 3.2% (31/958) であった。Cox 回帰分析における高ストレス者要因のハザード比は有意ではなかった (HR=0.710、95%CI : 0.168-2.991)。一方、年齢における HR は 1.091 であった (95%CI : 1.013-1.081)。

D. 考察

本稿では、既存の職業性ストレス及び疾病発生に関する縦断データを時間的關係に考慮して解析した。その結果、呼吸器疾患、精神疾患と職業性ストレスの状況との関連性が示唆された。

精神疾患において、高ストレス者ほどその後精神疾患を発症しやすいことが明らかとなった。高ストレス判定の HR は 4.138 と高いことから、強固性の観点からも強い因果関係が推察される。

呼吸器疾患における高ストレス判定の HR は 3.574 であり、また 95%信頼区間の下限は 1.974 と 2 倍に推定値が得られた。気管支喘息等の呼吸器疾患は以前よりストレスとの関連性が指摘されている²⁾。また精神的ストレスや疲労の蓄積に伴い、免疫力が低下し、呼吸系感染症への罹患リスクが高まる可能性が指摘されている³⁾。

本研究で用いたデータは、質問紙調査により得られたものであるため、疾病発生情報についての“確からしさ”については疑念が残ることは否定できない。信頼性を確保するためには、健康診断データや診断書等の他のデータソースとの検証が今後の課題である。

E. 結論

疾病発生と職業性ストレスとの関係について時間的關係および年齢を考慮して解析を行った結果、高ストレス状態後に精神疾患あるいは呼吸器疾患を発症する可能性があることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

該当せず。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

I. 引用文献

- 1) 厚生労働省：数値基準に基づいて「高ストレス者」を判定する方法。
www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei12/pdf/150803-1.pdf
- 2) 真島一郎、村松芳幸ほか：ストレスと呼吸器疾患. *Current Therapy* 30 (2) 26-30, 2012年
- 3) 田中喜秀, 脇田慎一：ストレスと疲労のバイオマーカー. *日本薬理雑誌* 137 185-188, 2011年

定期健康診断に使用される問診票についての検討

研究分担者 大神 明 産業医科大学産業生態科学研究所・教授
研究分担者 中田 光紀 国際医療福祉大学大学院医学研究科・教授
研究協力者 安藤 肇 産業医科大学産業生態科学研究所・助教

研究要旨 本邦では労働安全衛生法に基づき、労働者に対して定期健康診断を行うことが義務付けられている。その項目については労働安全衛生規則に規定されているものの、特定健康診査のような標準的な問診票は示されておらず、各健診機関において独自に作成されているのが現状である。定期健康診断の目的は単に病気を早期発見するだけではなく、産業医が就業適性を判定する基礎資料として使用することが意図されている。産業医が就業適性を判定する上では問診票より得られる情報が重要であることから、今回全国で使用されている問診票の現状を明らかにし、問題点を検討することを目的に研究を実施した。【方法】全国の企業外労働衛生機関より問診票（未記入のもの）を入手した。入手に当たっては公益社団法人全国労働衛生団体連合会の協力を得た。収集された問診票について、項目の有無や選択肢の内容などを集計した。【結果】全国 70 健診機関より問診票を入手した。うち、同一グループ内で重複したケースを除外し、64 問診票について解析を行った。全ての問診票に共通する質問項目は存在しなかった。主要な項目については自覚症状 61、既往歴 62、家族歴 26、業務歴 26 であった。特定健康診査に関わる問診項目については 61 問診票において含まれており、うち 55 問診票においては厚生労働省による標準的な問診票が改変なく使用されていた。【考察】標準的な問診票がないため、問診項目については差異が大きいことが明らかとなった。中には特定健康診査の標準問診票のみという健診機関も見受けられた。業務歴については法定項目であるが聴取率が低く、就業判定に用いるという労働安全衛生法における健康診断の意義が十分に理解されていないことが示唆された。今後、雇用の流動化に伴い生涯で複数の健診機関を受診するケースは増えると考えられ、個人の健康記録を統一して管理していくためにも標準的な問診票の作成が望まれる。

A. 緒論

本邦では労働安全衛生法（以下、安衛法）に基づき、労働者に対して定期健康診断を行うことが義務付けられている。定期健康診断の実施項目については労働安全衛生規則第 44 条に規定されており、それに基づいた健康診断が全国で実施されている。実施項目の中には「既往歴及び業務歴の調査」ならびに「自覚症状及び他覚症状の有無の検査」が含まれており、これらのうち他覚症状以外については問診票において聴取されることが一般的である。特定健康診査においては厚生労働省より標準的な問診票が示されており、統一した内容で健診が実施されている一方、定期健康診断についてはこのような標準的な問診票として示されたものは存在しない。従って、定期健康診断における問診票については各健診機関において独自に作成されているのが現状である。健診機関によって項目や聴取の方法が異なるため、複数の健診機関のデータを統一的に管理することが困

難であるという問題がある。近年は雇用の流動化により同一の事業場内で同一の健診機関によって健康診断を受ける労働者は減少し、生涯のうちに複数の健診機関で健康診断を受診する労働者が増加するものと考えられる。また、定期健康診断の目的は単に病気を早期発見するだけではなく、産業医が就業適性を判定する基礎資料として使用することが意図されている。産業医が就業適性を判定する上では問診票より得られる情報が重要であるが、健診機関によって得られる情報が異なる現状では、判定の精度に影響することが危惧される。

B. 目的

本研究は、全国の健診機関で実際に使用されている問診票を収集・分析することで、問診票の現状と問題点を明らかとすることを目的とした。

C. 方法

全国の健診機関に依頼し問診票を収集した。調査は 2016 年に実施した。問診票については個人別に印刷する等で内容を補完するケースも想定されるが、今回は何も追加の印刷がされていないものを入手した。収集に当たっては公益社団法人全国労働衛生団体連合会（以下、全衛連）の協力を得た。同団体には職域の健康診断を実施している 167 の機関が加盟しており、加盟機関全体で年間におよそ 1200 万件の定期健康診断を実施している。収集された問診票について、問診の項目ならびに聴取方法（記述式、選択式など）について集計分析を行った。

D. 結果

全国の 70 の健診機関より問診票を入手した。そのうち同一法人で全く同じ問診票フォーマットを使用しているものを除外し、64 の問診票を解析対象とした。全ての問診票に共通する質問項目は存在しなかった。主要な項目については自覚症状 61、既往歴 62、家族歴 26、業務歴 26 であった。特定健康診査に関わる問診項目については 61 問診票において含まれており、うち 55 問診票においては厚生労働省による標準的な問診票が改変なく使用されていた。業務に関連した項目として、業務歴については 26 問診票で聴取されていた。労働時間について記載している問診票は労働時間 4、残業時間 3、休日出勤 3 であった。勤務シフト関係については単身赴任 1、勤務シフト 2、通勤手段 2 であった。

E. 考察

今回の結果より、問診票があまりにも多種多様な状況となっていることが明らかとなった。氏名などの個人属性については全ての問診票に共通するものと想定していたが、記載のない問診票もあったほか、記載があったものについても漢字、カタカナ、旧姓の有無などのパターンが認められた。このような表記の不一致は複数の健診機関でのデータの突合を困難にする一因となりうる。過去には厚生労働省のレセプト情報・特定健康診査等情報データベース（以下、NDB）において、レセプト情報と特定健康診査の結果が突合できないという事案があった。こちらの原因は保険者番号等の全角・半角や桁数による処理の違いなどによって同一人物にも関わらず一致したハッシュ値が生成されなかったこととされている。定期健康診断においては同一企業内であればデータの突合が完全に不可能となることはないものと想定されるが、健診データをビックデータとして研究利用する場合などについては同様の問題が発

生する可能性はあり、データ形式の統一が望まれる。

緒論に示したように、既往歴や業務歴、自覚症状は法定の必須項目となっているにも関わらず問診票に記載のない健診機関が見受けられた。特に業務歴についてはほとんど聴取されていないことが明らかとなった。業務歴は健康診断で発見されやすい生活習慣病などの診断に直接かわることは少ないため、その扱いが軽視されている可能性が示唆される。しかし、職域における健康診断については職場の適正配置を目的としており、業務歴は非常に重要な項目となる。今回の調査は全衛連の協力をもとに行ったものであるため、日常的に職域の健康診断を実施している機関が対象となっていると考えられるにも関わらず、ほとんど業務歴が調査されていないという結果となった。産業医学の観点から業務歴が重要であることを訴えていく必要があるものと考えられた。

職域における定期健康診断で所見を認めた場合については安衛法第 66 条の 4 に基づき就業に関する医師の意見を聴取することが必要になる。産業医が選任されている企業においてはこの業務は産業医が担当することが一般的である。産業医が就業に関する意見を述べるにあたっては単に健診結果の異常値の程度によって判断されるのではなく、当該労働者が行っている業務の内容、残業、有害業務の状況などを総合的に勘案した上で通常の就業が可能であるかの判断を行っている。厚生労働省も「健康診断結果に基づき事業者が講ずべき措置に関する指針」において、「必要に応じ、意見を聴く医師等に対し、労働者に係る作業環境、労働時間、労働密度、深夜業の回数及び時間数、作業態様、作業負荷の状況、過去の健康診断の結果等に関する情報」を提供するとされており、産業医が就業の意見を述べるにあたり職務に関する状況は非常に重要視されている。このことは健診において業務歴がほとんど聴取されていないこととは対照的である。一方で、健康診断の問診において、残業の時間や夜勤の有無、有害物質等の取り扱いの有無を聴取している健診機関も少数ながら存在した。産業医が就業意見を述べる場合には、このような業務に関する情報を産業医が健康診断以外の手段で既に入手している場合もあるが、産業医以外の医師が就業意見を述べる際にはこれらの情報を問診で聴取しておくことは就業意見を述べる上で参考になるものと考えられる。これは特に産業医選任義務が課されていない 50 人未満の中小規模事業所に特に当てはまるものである。このように適正配置のためという定期健康診断の目的を考えると、定期健康診

断の問診においては業務に関する情報も必要と考えられた。

既往歴については「高血圧」「糖尿病」といった個別の疾患名や「悪性腫瘍」などの疾患群、あるいは「循環器系疾患」といった領域名で括っている場合など種々のパターンが認められた。一方で既往歴について聴取していないもの、あるいは特定健康診査の問診票をそのまま用いているものも見受けられた。特定健康診査の問診票では高血圧、脂質異常症、糖尿病についてそれぞれの現在の服薬の有無ならびに脳卒中、心臓病、慢性腎不全、貧血についての既往の有無について問われている。これらはいずれも就業を判定するのに重要な疾患ではあるものの、十分であるとは言えないと考える。近年は就労人口の高齢化に伴い何らかの疾患を抱えながら就業するケースが増加しており、2016年2月には厚生労働省により「事業場における治療と職業生活の両立支援のためのガイドライン」が策定されており、様々な疾患を抱えながら働く労働者を支援していくことが必要である。労働者の疾患を把握するためには労働者本人から事業者や産業医に申し出があるか、健康診断の既往歴を確認することが基本となる。病歴などの情報は2017年の改正個人情報保護法において要配慮個人情報に指定されており、労働安全衛生法に規定された健康診断の結果以外から既往歴の情報を入手することは今まで以上に困難となる。従って、就業の配慮に必要な既往歴を健康診断において適正に入手しておくことの重要性が以前にもまして高くなるものと考え

る。産業医が必要と考える既往歴の内容については一定の結論はなく今後の検討が必要な部分である。

本研究の限界として、個人別の印刷がされていない問診票をもとに解析を行ったため、実際には含まれている項目も含まれていないと集計した可能性があげられる。考察でも述べた通り、今回の調査は全衛連加盟機関に対して実施したため、一般の病院等で職域健診も行っている場合と比べて職域での健康診断に注力している機関が多く、必ずしも本邦における健康診断の全体を反映していない可能性がある

F. 結論

定期健康診断で用いられる問診票の聴取項目は健診機関によって一定しておらず、法定項目も満たしていないものが散見される状況であった。また、病歴などは聴取方法が様々であり、就業配慮のために必要となる項目についてさらなる検討が必要である。最終的には項目及び聴取方法を標準化して、データの統計分析などにも耐えうるデータフォーマットを策定していくことが必要である。

G. 健康危険情報

該当せず。

H. 研究発表

該当せず。

エクソソーム内包 microRNA の解析方法の検討

研究分担者 和泉 弘人 産業医科大学・産業生態科学研究所・准教授
研究代表者 中田 光紀 国際医療福祉大学大学院医学研究科・教授

研究要旨 エクソソームは直径が 100 nm 程度で microRNA 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 microRNA 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 microRNA 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 microRNA 以外に遊離 microRNA が循環しており、機能を持つ microRNA 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き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 microRNA 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。本年度は、血液からエクソソームを抽出して、microRNA を精製し、これを使って microRNA アレイ解析が可能かどうか検討した。その結果、測定結果を得ることはできたが、必要な検討課題も見つかった。

A. はじめに

エクソソーム内包 microRNA は病態解明や診断および治療への応用が期待されている。しかしながら、血液からエクソソームを抽出して、microRNA を精製する方法は確立しておらず、重要な研究課題になっている。本年度は、①エクソソームの抽出、②エクソソームから microRNA の精製、③microRNA を使ったアレイ解析を各々製造会社が異なるキットを使って、実際に解析結果が得られるか検討した。

B. 研究の方法

1. 対象

①エクソソームの抽出：最も確実にエクソソームが抽出できる方法として超遠心法が推奨されている。しかしながら、多数検体では抽出に長時間かかることや回収量が多くなく、傷付きやすいことが欠点と言える。ゲルろ過法は、超遠心法にくらべて抽出時間が短い、遊離 microRNA の除去が不十分であることが欠点と言える。そこで、捕獲法として MagCapture™ Exosome Isolation Kit PS (和光純薬) を使った方法を検討した。本キットは、ホスファチジルセリン (PS) に結合するタンパク質と磁気ビーズを利用した新規アフィニティー法 (PS アフィニティー法) により、PS を膜表面に有するエクソソームを高純度かつ

高効率で簡便に単離することができる特徴を持つ。本解析では 500 uL の血清から、プロトコール通りに実施してエクソソームを回収した (100 uL)

②エクソソームから microRNA の精製：microRNA を精製するキットとしては、血清や血漿から直接 microRNA を抽出ものと、精製したエクソソームから microRNA を抽出するものが販売されている。また、mRNA と同時に microRNA を抽出するキットも販売されているが、microRNA のみを抽出する場合は、フェノールとカラムを組み合わせることが多い。フェノールの使用を避けるため、NucleoSpin® microRNA Plasma (タカラバイオ) を使った方法を検討した。本キットは、カラムを使用し血漿あるいは血清から microRNA を含む small RNA を効率よく精製できることが特徴である。本解析では①の MagCapture™ Exosome Isolation Kit PS でエクソソームを抽出し、エクソソームから NucleoSpin® microRNA Plasma を使って small RNA を精製した (30 uL)。抽出した small RNA は Qubit 3.0 Fluorometer を使って濃度を測定した。

③microRNA を使ったアレイ解析：エクソソームから抽出した small RNA の濃度が測定範囲外であったため、精製した 30 uL の small RNA のう

ちプロトコールの上限である 2 uL を使って microRNA アレイ解析を実施した。microRNA アレイ解析は 3D-GENE (東レ) のチップ (Human microRNA Oligo chip - 4 plex) を使った。

C. 結果

①精製した small RNA の濃度：250 uL の血清から直接 small RNA を精製したものと、500 uL の血清からエクソソームを抽出し、small RNA を精製したものを比較した。

	開始時の血清量	抽出量	濃度
血清から直接 small RNA を精製	250 uL	30 uL	0.854 ng/uL
血清からエクソソームを抽出して、small RNA を精製	500 uL	30 uL	測定範囲外

②microRNA アレイ解析：500 uL の血清からエクソソームを抽出し、そこから精製した small RNA を 2 uL 使って microRNA アレイ解析を行った。その結果、2565 種類の microRNA のうち数値が得られたものは 189 種類 (7.4%) であった。さらに数値としてある程度信頼できる 100 以上の値は下記の 6 種類で、残りは 100 以下の値であった。

	global normalization 後の値
hsa-miR-8059	457
hsa-miR-614	385
hsa-miR-4454	135
hsa-miR-5100	116
hsa-miR-4723-5p	113
hsa-miR-4488	103

D. 考察

microRNA アレイ解析では、例えば細胞から microRNA を含む total RNA を試料とする場合は、1 ug を使用して実施するが、microRNA のみを試料とする場合は、その量に明確な基準がない。これまでに実施した独自の解析では、血漿から直接精製した microRNA を使用する場合、0.1 ng で解析できることを確認している。今回、血清から直接精製した microRNA もその濃度から解析は可能であると考えられる。

一方、エクソソームの抽出に使用した MagCapture™ Exosome Isolation Kit PS は、損傷が少なく純度が高いエクソソームを抽出できるが、500 uL の血清からプロトコール通りに small RNA を精製した結果、非常に感度が高い測定方法を使っても濃度は測定できなかった。そこで、プロトコールの上限である 2 uL を使って microRNA アレイ解析を実施した。その結果、測定値が得られた microRNA の種類は少なく、その数値もあまり高くはなかった。これらを改善するには、血清の量を増やしてエクソソームの抽出量を増やすことや精製した microRNA を微量遠心濃縮機で水分をとばし濃度を上げる方法などを検討する必要がある。今後は、今回使用した microRNA の 5~10 倍量を使ってアレイ解析を行うことを目指す。

E. 倫理的配慮

研究分担者の血液を使用して解析を行ったので、倫理的配慮が必要な解析には当たらない。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
該当せず。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果に関する一覧表

論文発表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Amlani A, Hazlewood GS, Hamilton L, <u>Satoh M</u> , Fritzler MJ.	Autoantibodies to the Survival of Motor Neuron (SMN) Complex in a patient with necrotizing autoimmune myopathy	Rheumatology	57	199-200	2018
Andrade LEC, Klotz W, Herold M, Conrad K, Rönnelid Y, Fritzler MJ, von Mühlen CA, <u>Satoh M</u> , Damoiseaux J, de Melo Cruvinel W, Chan EKL, on behalf of the Executive Committee of ICAP	International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I	Clin Chem Lab Med	(In Press)	(In Press)	2018
Calise SJ, Bizzaro N, Nguyen T, Bassetti D, Porcelli B, Almi P, Barberio G, Pesce G, <u>Satoh M</u> , Chan EKL.	Anti-rods/rings autoantibody seropositivity does not affect response to telaprevir treatment for chronic hepatitis C infection	Autoimmun Highlights	7	15	2016
Cavazzana I, Fredi M, Ceribelli A, Mordenti C, Ferrari F, Carabellesse N, Tincani A, <u>Satoh M</u> , Franceschini F.	Testing for myositis specific autoantibodies: Comparison between line blot and immunoprecipitation assays in 57 myositis sera	J Immunol Methods	433	1-5	2016
Chan EKL, Damoiseaux J, de Melo Cruvinel W, Carballo OG, Conrad K, Carvalho Franciscantonio PL, Fritzler MJ, Garcia-De La Torre I, Herold M, Mimori T, <u>Satoh M</u> , von Mühlen CA, Andrade LEC.	Report on the second International Consensus on ANA Pattern (ICAP) workshop in Dresden 2015	Lupus	25	797-804	2016
Chukkapalli S, Rivera-Kweh M, Gehlot P, Velsko I, Bhattacharyya I, Calise JS, <u>Satoh M</u> , Chan EKL, Holoshitz J, Kesavalu L.	Periodontal bacterial colonization in synovial tissues exacerbates collagen-induced arthritis in B10.RIII mice	Arthritis Res Ther	18	161	2016

Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, Generali E, <u>Satoh M</u> , Selmi C.	Detection of anti-mitochondrial antibodies by immunoprecipitation in patients with systemic sclerosis	J Immunol Methods	452	469-475	2018
Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, Generali E, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, <u>Satoh M</u> , Selmi C.	Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis	Clin Rheumatol	6	469-475	2017
Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Carballo OG, de Melo Cruvinel W, Carvalho Franciscantonio PL, Fritzler MJ, Herold M, Mimori T, <u>Satoh M</u> , Andrade LEC, Chan EKL, Conrad K.	International Consensus on ANA Patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results	Autoimmun Highlights	7	1	2016
Dinse GE, Jusko TA, Whitt IZ, Co CA, Parks CG, Satoh M, Chan EKL, Rose KM, Walker NJ, Birnbaum LS, Zeldin DC, Weinberg CR, Miller FW.	Associations between Selected Xenobiotics and Antinuclear Antibodies in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004.	Environ Health Perspect	124	426-36	2016
Dwivedi N, Hedberg A, Zheng YY, Neeli I, <u>Satoh M</u> , Morel L, Rekvig OP, Radic M	Immunological tolerance to deiminated histones in BALB/c and autoimmune-prone mouse strains	Frontiers Immunol	8	32	2017
Fredi M, Bartoli F, Cavazzana I, Ceribelli A, Carabellese N, Tincani A, <u>Satoh M</u> , Franceschini F	Calcinosis in poly-dermatomyositis: clinical and laboratory predictors and treatment options	Clin Exp Rheumatol	35	303-308	2017
Hakamata Y, Komi S, Moriguchi Y, <u>Izawa S</u> , Motomura Y, Sato E, Mizukami S, Kim Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H	Amygdala-centred functional connectivity affects daily cortisol concentrations: a putative link with anxiety	Sci Rep	7	8313	2017
Herold M, Klotz W, Andrade LEC, Conrad K, Damoiseaux J, Fritzler MJ, von Mühlen, <u>Satoh M</u> , Chan EKL and the other members of the Executive Committee of ICAP	International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns on defining negative results and recommendation in reporting unidentified patterns	Clin Chem Lab Med	(In Press)	(In Press)	2018

<u>Izawa S</u> , Matsudaira K, Miki K, Arisaka M, Tsuchiya M	Psychosocial correlates of cortisol levels in fingernails among middle-aged workers	Stress	20	386-389	2017
Jotatsu T, Oda K, Kawanami T, Kido T, <u>Satoh M</u> , Yatera K	Immune-mediated thrombocytopenic purpura and hypothyroidism in a lung cancer patient treated with nivolumab	Immunotherapy	10	85-91	2018
Kina-Tanada M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina S, Sunakawa H, Omura J, Satoh K, Shimokawa H, <u>Yanagihara N</u> , Maeda S, Ohya Y, Matsushita H, Arasaki A, Tsutsui M	Long-term dietary nitrate deficiency causes the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular death in mice	Diabetologia	60	1138-1151	2017
Li X, Horishita T, Toyohira Y, Shao H, Bai J, Bo H, Song X, Ishikane S, <u>Yoshinaga Y</u> , Satoh N, Tsutsui M, Yanagihara N	Inhibitory effects of pine nodule extract and its component, SJ-2, on acetylcholine-induced catecholamine secretion and synthesis in bovine adrenal medullary cells	J Pharmacol Sci	133	268-275	2017
Lincoln JE, Birdsey J, Sieber WK, Chen GX, Hitchcock EM, <u>Nakata A</u> , Robinson CF	A pilot study of healthy living options at 16 truck stops across the United States	Am J Health Promot	32	546-553	2018
Nagata T, <u>Nakata A</u> , Mori K, Maruyama T, Kawashita F, Nagata M	Occupational safety and health aspects of corporate social responsibility reporting in Japan from 2004 to 2012	BMC Public Health	17	381	2017
<u>Nakata A</u>	Long working hours, job satisfaction, and depressive symptoms: a community-based cross-sectional study among Japanese employees in small- and medium-scale businesses	Oncotarget	8	53041-53052	2017
<u>Nakata A</u>	Work to live, to die, or to be happy?	Ind Health	55	93-94	2017

Nandiwada SN, Peterson LK, Mayes MD, Jaskowski TD, Malmberg E, Assassi S, Satoh M, Tebo AE	Ethnic Differences in Autoantibody Diversity and Hierarchy: More Clues from a US Cohort of Systemic Sclerosis Patients	J Rheumatol	43	1816-1824	2016
Oda K, Kawaguchi T, Satoh M, Yatera K.	Spontaneous improvement of interstitial pneumonia in a patient with autoimmune features	Internal Med	56	1607-1608	2017
Ogoshi T, Tsutsui M, Kido T, Naito K, Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Wang K-Y, Toyohira Y, Izumi H, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H	Prospective roles of myelocytic nitric oxide synthase against hypoxic pulmonary hypertension in mice	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	(In press)	(In press)	2018
S. Calise J, Zheng B, Hasegawa T, Satoh M, Isailovic N, Ceribelli A, Andrade LEC, Boylan K, Cavazzana I, Fritzler MJ, de la Torre IG, Hiepe F, Kohl K, Selmi C, Shoenfeld Y, Tincani A, Chan EKL, and the IUIS Autoantibody Standardization Committee	Reference standards for the detection of anti-mitochondrial and anti-rods/rings autoantibodies	Clin Chem Lab Med	(In Press)	(In Press)	2018
Sakamoto N, Ishimoto H, Kakugawa T, Satoh M, Hasegawa T, Tanaka S, Hara A, Nakashima S, Yura H, Miyamura T, Koyama H, Morita T, Nakamichi S, Obase Y, Ishimatsu Y, Mukae H	Elevated α -defensin levels in plasma and bronchoalveolar lavage fluid from patients with myositis-associated interstitial lung disease	BMC Pulmonary Medicine	18	44	2018
Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Chan EKL	A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: New and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy	Clin Rev Allergy Immunol	52	1-19	2017
Yamasaki Y, Satoh M, Mizushima M, Okazaki T, Nagafuchi H, Ooka S, Shibata T, Nakano H, Ogawa H, Azuma K, Maeda A, Ito H, Mitomi H, Kiyokawa T, Tsuchida K, Matsushita H, Mikage	Clinical implication of anti-aminoacyl transfer RNA synthetase (ARS)-positive inflammatory myopathies in association with anti-Ro52 antibodies: analysis of 97 patients from a single-center	Mod Rheumatol	26	403-409	2016

H, Murakami Y, Chan JYF, Ozaki S, Yamada H.					
井澤修平, 吉田怜楠, 大平雅子, 山口歩, 野村収作	爪に含まれるコルチゾールの定量手法の検討—粉碎粒度と抽出時間の検討—	生理心理学と精神生理学	印刷中	印刷中	2018
大平雅子, 吉田怜楠, 山口歩, 井澤修平, 本多元, 野村収作	毛髪に含まれるストレスバイオマーカー抽出量に及ぼす抽出時間および粉碎手法の影響	生理人類学会誌	22	153-159	2017
佐藤実	自己抗体産生機序の新展開. はじめに	医学のあゆみ	256	1186	2016
中田光紀	.職業性ストレスの免疫学的指標—細胞性免疫とサイトカインを中心に—	産業ストレス研究	24	197-204	2017
永松有紀, 佐藤 実, 樗木 晶子	経口抗がん剤治療の服薬アドヒアランス評価に関する研究の動向と課題	インターナショナル Nursing Care Research	15	43-53	2016
日野亜弥子, 井上彰臣	上司のサポートが減ると、インスリン抵抗性の発生リスクが2倍に!?	産業保健と看護	9(5)	446-447	2017
柳原延章, 李曉佳, 豊平由美子, 佐藤教昭	植物性フラボノイドによる交感神経—副腎髄質機能への作用	神経内科	87(1)	29-34	2017
柳原延章, 佐藤教昭, 豊平由美子, 李曉佳, 石兼真, 石明寛, 後藤幸生	自律神経調節の基礎と臨床: 植物由来フラボノイドと更年期障害について	日本女性医学学会雑誌	24(2)	232-239	2017
柳原延章, 佐藤教昭	交感神経—副腎髄質系のカテコールアミン動態に及ぼす植物フラボノイドの影響と自律神経バランス測定の意義	New Diet Therapy	33	41-45	2017

書籍

著者氏名	タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Satoh M, Ceribelli A, Hirakata M, Chan EKL.	Immunodiagnosis of autoimmune myopathies	Rose NR, Hamilton RG, Detrick B, Reeves	Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology, 8th edition	American Society of Microbiology Press	Washington, D.C.	2016	878-887

		WH					
<u>Satoh M, Fritzier MJ, Chan EKL.</u>	Anti-histone and spliceosomal antibodies	Tsokos G	Systemic Lupus Erythematosus	Elsevier	Amsterdam	2016	213-221
<u>中田光紀</u>	商品開発・評価のための整理計測とデータ解析ノウハウ	三宅晋司	免疫指標	NTS 出版	日本	2017	133-150