

労災疾病臨床研究事業費補助金

過重労働による生体影響のバイオリジカルモニタリング
指標の開発

(170701-01)

平成29年度 総括研究報告書

研究代表者 堀江 正知

平成 30(2018)年 3 月

目次

I. 研究の概要	
1 研究の概要	3
堀江正知	
II. 過重労働のバイオリジカルモニタリング指標に関する総説	
1 自律神経系の指標	11
柳原延章、佐藤教昭	
2 生理活性物質に関する指標	16
宮崎洋介、和泉弘人	
3 免疫系の指標	19
宮崎洋介、和泉弘人	
4 酸化ストレスに関する指標	22
河井一明	
5 マイクロ RNA (miRNA) に関する指標	24
和泉弘人	
6 筋骨格系の指標	28
佐藤教昭	
7 感覚器系の指標	32
永尾保、川波祥子	
III. 医療事務従事者の過重労働に関するバイオリジカルモニタリング	
1 バイオリジカルモニタリングの研究デザイン	37
堀江正知	
2 心理社会的因子	39
真船浩介	
3 労働時間と生活時間	57
川波祥子、永尾保、廣里治奈、宮崎洋介	
4 心拍変動	66
宮崎洋介、和泉弘人	
5 自律神経バランス	76
廣里治奈、川波祥子、佐藤教昭、柳原延章	

6	8-ヒドロキシデオキシグアニン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (m ⁷ Gua) に関する研究	85
	河井一明	
7	ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) とヒトヘルペスウイルス 7 型 (HHV-7)	88
	宮崎洋介、和泉弘人	
8	マイクロ RNA (miRNA)	94
	和泉弘人	
9	バイオロジカルモニタリングのまとめ	104
	堀江正知	

IV. 行動時間記録システムの開発

1	長時間労働者のための行動時間記録システムの開発	111
	川波祥子	

I 研究の概要

研究の概要

研究代表者 堀江正知

産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健管理学的研究室 教授

産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター センター長

研究要旨

過重労働による生体影響のバイオロジカルモニタリング指標の候補となり得る自律神経系、生理活性物質、酸化ストレス、miRNA、筋骨格系、感覚器系の指標について、先行研究から得られた知見の総説を作成した。医療事務の業務に従事する女性13名を対象に、レセプト点検作業が集中する繁忙期前、繁忙期（前半と後半）、繁忙期後の4日間に、労働時間と生活時間、心拍変動（HRV）、自律神経バランス、酸化ストレス指標、DNAメチル化指標、ヒトヘルペスウイルス、miRNAの変動を観察した。繁忙期前半は明らかな長時間労働であったが、繁忙期に自律神経系の指標に基づく緊張状態は増加せず、ヒトヘルペスウイルスは繁忙期の前後で一定の傾向を示さなかった。尿中8-OHdG、唾液中8-OHGua、尿中m7Guaは有意ではないが繁忙期に上昇する傾向を示し、miRNAのうち2種類が繁忙期に有意に増加し、5種類が繁忙期に有意に減少したが、いずれの指標も個人差が大きく関与しており、今後、さらに対象者数を増やして検討する必要がある。業務内容ごとの労働時間を簡便に把握するためにスマートフォンからも入力ができる専用のアプリを設計した。

A. 研究目的

わが国においては、長時間労働や職場の心理的負荷による健康障害は大きな問題となっており、医師による面接指導等の過重労働対策が進められているが、過重労働による生体影響については客観的な評価法が確立されておらず、疲労感やストレス反応を尋ねる質問票等で主観的に評価されているのが現状である。過重労働の概念には、長時間労働と業務過重感の両者が含まれており、心身の疲労、生活の犠牲、睡眠時間の短縮等を通じて、循環器疾患や精神疾患のリスクを増大させると考えられる(図1)。労働時間は測定しやすいが、業務過重感に

ついては測定しにくく、客観的な評価法の確立が期待されている。これまでの研究によってストレス反応に関する多くのバイオロジカルモニタリングの指標が提案されており、自律神経反応、内分泌・外分泌反応（コルチゾール、クロモグラニン、アミラーゼ）、免疫反応（インターロイキン6、ヒトヘルペスウイルス6,7(HHV-6,7)）、miRNA等の有用性に関する報告を認める。しかし、それらは個々の指標についての断面調査によって生理的な変動や個人差を探究した研究が多く、過重労働との関連性はほとんど評価されていない。

そこで、本研究は、繁忙な時期とそうで

ない時期のある業務に従事する労働者を縦断的に観察して、その労働時間、勤務内容、生活背景、生体試料（唾液、尿、血液）、自律神経機能を同時に評価することによって、業務の量的又は質的な負荷の変化に伴って生体内で変動する自律神経系、内分泌系、免疫系の指標を探索して、過重労働による生体のストレス反応の特徴を把握し、過重労働による生体影響のバイオリジカルモニタリング指標を開発することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は3年計画で実施する予定である。過重労働に関するバイオリジカルモニタリング指標を探索し、実際の労働者で測定することによって業務負荷の変化に伴う測定値の変動や個人差等を評価して、将来的には長時間労働や職場の心理的負荷が大きな職場においてそれらを測定することを含む過重労働対策マニュアルを作成してウェブサイトで公表する予定である（図2）。

平成29年度は、産業医科大学内に研究班を組織して、以下の8回にわたって研究班会議を実施した。

第1回 6月20日（火） 8:30～10:00

第2回 7月11日（火） 8:30～10:00

第3回 7月24日（月） 9:00～10:00

第4回 8月2日（水） 11:00～12:15

第5回 8月23日（水） 14:00～15:00

第6回 10月4日（水） 10:00～12:00

第7回 12月13日（水） 16:00～17:30

第8回 3月1日（木） 11:00～12:30

まず、過重労働による生体影響のバイオリジカルモニタリング指標の候補となり得る自律神経系、生理活性物質、酸化ストレス、miRNA、筋骨格系、感覚器系の指標に

ついて、先行研究から得られた知見の総説を作成した。

次に、定期的に仕事の繁閑が生じる職場を探して、総合病院の医療事務を請け負う事業者と労働者の協力を得て、当該職場における仕事の心理的な負荷等を調査した。そして、レセプト点検作業が集中することで生じる月初めの繁忙期を迎える前に1日、繁忙期に2日、繁忙期の後に1日の合計4日間にわたって、同一の労働者13名を対象に縦断調査を実施した（図3）。その内容は、業務内容ごとの労働時間を把握するとともに、自律神経反応に関する検査（心拍変動（HRV）、起立負荷試験）、生体試料を分析する検査（酸化ストレス、DNAメチル化、ヘルペスウイルス、miRNA等）とした。これらの測定結果が業務負荷の変化に伴って変動するかどうかを評価した。

そして、より大規模な集団の調査において使用するために、業務内容や労働時間等をスマートフォンで簡便に記録できるソフトを開発した。

平成30年度以降も、今年度に採取した生体試料の分析と測定結果の評価を進めるとともに、対象職場と測定項目を増やして、バイオリジカルモニタリング指標の候補を探索し、その最適化を図る。また、大規模な集団で測定することができれば、職種・業務による差や性・年代その他の個人的特徴による差についての検討を進める。

平成31年度には、これらの成果を含めた「過労死等を防止するための対策に関するマニュアル」を作成し、関連する知見も収載したウェブページを作成する予定である。

なお、本研究では生体試料や個人情報を取り扱うことから、人を対象とする医学研

究の倫理指針にしたがって、対象者の自由意思で参加を判断させ、血液の採取は最小限度として唾液や尿による指標開発をめざすことで対象者への侵襲を極力回避した。また、産業医等の研究協力者は個人情報を匿名加工する際に対応表を作成して労働者名を匿名化し、研究拠点側では個人を識別不可能化した上で、個人データの安全管理措置を徹底した。これらの研究計画は、平成 29 年 10 月 4 日（水）開催の産業医科大学倫理委員会で発表し、一部修正を経て承認された。

C. 研究結果

まず、過重労働による生体影響のバイオリジカルモニタリング指標の候補に関する総説については、自律神経系の指標、生理活性物質に関する指標、免疫系の指標、酸化ストレスに関する指標、マイクロ RNA (miRNA) に関する指標、筋骨格系の指標、感覚器系の指標に分けて取りまとめた（本報告書第 II 章）。

次に、医療事務の現場における繁忙期とその前後における生体検査及び生体試料の検体検査の結果については、①心理社会的因子、②労働時間と生活時間、③HRV、④自律神経バランス、⑤8-OHdG と m⁷Gua、⑥HHV-6 及び HHV-7、⑦miRNA の 7 分野に分けて分析した（本報告書第 III 章）。

その概要は次の通りであった。

①心理社会的因子の評価は繁忙期の前のみ実施した結果からは、今回対象とした医療事務の職場では、仕事の「量-コントロール」による負担が 112 と高いこと、医事業務の従事期間が 5 年以上の長期群のほうが対人関係を有意に強くストレス要因と感じ

ていること、依頼を断る罪悪感や仕事を引き受ける責任感がある者はストレスを強く感じる傾向があることが明らかとなった。

②労働時間と生活時間を評価した結果からは、労働時間は繁忙でない時期には平均 7 時間台であったものの最も繁忙な時期には平均 14 時間を超えて著明に増加し、それに伴って睡眠時間も繁忙期前の平均 6.38 時間から繁忙期の前半には平均 4.34 時間と 5 時間未満まで減少していることが明らかとなった。最も繁忙な時期の業務内容としては「レセプト」に関するものが突出して増加し、これに伴ってパソコン作業の時間が 6 時間を超えていた。また、臨時作業として繁忙な時期に増加したものは「通常業務での臨時作業」、「部署内のコミュニケーション」、「患者対応」で、そのうち精神的不快感が示された原因としては「部署内のコミュニケーション」が最も多かった。

③HRV を評価した結果からは、緊張状態 (LF/HF \geq 4) の割合が繁忙期に持続して上昇する傾向は認められなかった。繁忙期前後や測定時刻ごとの変化量に比べて対象者の個人差による影響のほうが大きかった。ただし、休憩時間と残業時間には、日中の就業時間と比べて有意に低下した。

④自律神経バランスを評価した結果からは、繁忙期の定時終了後（残業時間帯前）に、起立負荷による交感神経興奮度（活性化持続）と交感神経被刺激度（瞬時反応）が有意に低下することがわかった。

⑤8-OHdG と m⁷Gua を評価した結果からは、いずれも統計的な有意差は得られなかったが、尿中 8-OHdG、尿中 m⁷Gua、唾液中 8-OHGua はいずれも繁忙期にやや上昇する傾向を認めた。

⑥HHV-6 と HHV-7 を評価した結果からは、繁忙期とその前後に、いずれの DNA コピー数にも有意な変化を認めなかった。

⑦miRNA を評価した結果からは、繁忙期に発現量が有意に増加する miRNA を 2 種類、有意に減少する miRNA を 5 種類、同定した。ただし、いずれの発現量は、繁忙期が終了後に初期値に戻らなかった。

そして、労働者が作業内容を勤務時間中に入力させるような労働時間記録アプリの開発については、医事業務を対象とした調査において得られた結果を参考に、網羅すべき項目やインターフェイス等を検討した上で、表示項目は多業種で使用できるような汎用性の高い仕様として設計した（本報告書第IV章）。

D. 考察

医療事務の業務は、繁忙期に量的負担が増えて労働時間が極端に長くなり、関係各所との調整作業も増えて人間関係やコントロールの負担が上昇し、同じ業務を担当している者同士のコミュニケーションが心理的ストレスとなり、職場における支援も困難になることが予想された。

個人差として、業務処理能力、負担の感じやすさ、業務以外の負荷、家族の支援等に差があるとともに、生理周期、健康状態等が関与している可能性があると考えた。また、繁忙期の前半は、残業時間が極端に長かった一方で、レセプト処理に集中できた者が多く、必ずしも交感神経の緊張を生じなかった可能性もあった。

今後、職場や対象者数を増やすとともに、測定結果を対象者にフィードバックして各指標が測定している事象の意義を検討して

いくことも有用と考えた。また、測定項目や評価指標も増やして、業務負荷の増減と連動するバイオリジカルモニタリング指標を引き続き探索する必要があると考えた。

E. 結論

業務負荷の増減に応じて変化するバイオリジカルモニタリング指標の候補をまとめた総説を作成した。医療事務の職場において、自律神経系、免疫系、酸化ストレス、miRNA に関する指標を、繁忙期前、繁忙期（前半と後半）、繁忙期後の 4 回測定した結果、対象者が長時間労働に従事した繁忙期に、酸化ストレス、DNA メチル化、miRNA に関する指標に変化を認めたが、業務負荷の増減と明らかに対応した反応とまでは判断できなかった。また、自律神経と HHV に関する指標については、業務負荷の増減に伴って変化する指標を絞り切れなかった。個人差が大きいことから、対象者数、測定項目、評価指標を増やして、過重労働を評価するうえで有用なバイオリジカルモニタリング指標を引き続き探索する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

（本報告書の各項を参照のこと）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（本報告書の各項を参照のこと）

I. 参考文献

（本報告書の各項を参照のこと）

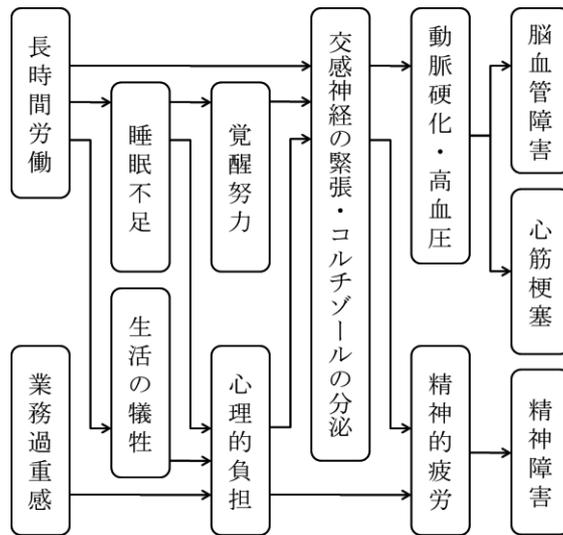


図1 過重労働による健康障害の発生機序

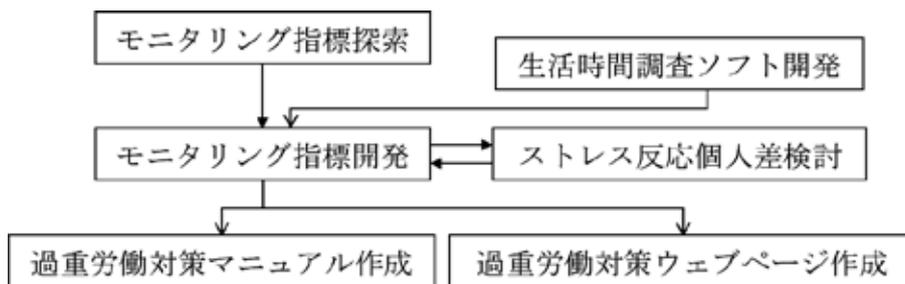


図2 平成29年度から平成31年度にわたる研究計画

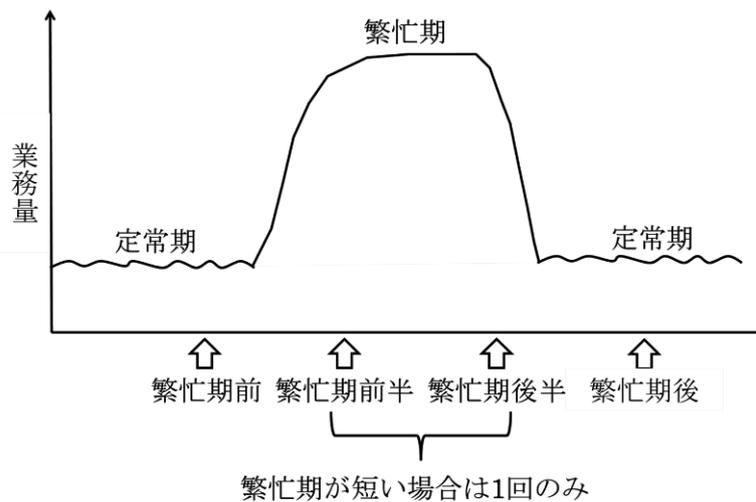


図3 業務負荷の変化とバイオリジカルモニタリング候補指標の測定時期

II 過重労働のバイオリジカルモニタリング 指標に関する総説

自律神経系の指標

研究協力者 柳原延章
産業医科大学 医学部 名誉教授

柳原延章¹、佐藤教昭²

¹産業医科大学 医学部 名誉教授

²産業医科大学 共同利用研究センター 助教

研究要旨

自律神経には、2つの神経つまり交感神経と副交感神経がある。私達の体は、この相反する2つの神経のバランスを調節しながら外界からの刺激に対応して生体の恒常性（ホメオスタシス）を維持している。ここでは、この自律神経とその自律神経バランスの簡便な測定方法について概説する。測定方法は、最近開発されたウェアラブル生体センサ Silmee Lite Bar Type (TDK 社) を用いて心電図 R 波の R-R 間隔を測定し、その結果をレーダーチャートとして六角形の図に表示する。さらに、自律神経バランスの自動測定・解析ソフトの開発とその応用によるヘルスケアの意義について述べる。

A. 自律神経とは

自律神経とは、私達の体の隅々にまで神経支配が行きわたり、心臓の動き、胃腸の働き、発汗、体温調節など自分の意思とは無関係に自動(自律)的に働く神経である。この神経は大きく2つに分類され、活動・興奮時に働く交感神経と、リラックス時に働く副交感神経がある¹⁾。ところが、この神経は無意識下で働くため、普段は目立たない存在であり、さらにその活動は精神・心理面と深く結びついているため、より分かりにくいものとなっている。

自律神経は、基本的には一つの臓器（例えば心臓や気管支等）を2重支配し、お互い相反しながら協調的に作用し、体全体においてバランスを取りながら働く²⁾。従って、両神経の機能が上手く働くことにより、

私達の体は気温の変化や精神的ストレスなどの外界からの刺激に対して体の状態を一定に保つ事が出来る。これを生体のホメオスタシス、または生体の恒常性と言い、この機能を維持するのが自律神経の役割である。

B. ストレスなどによる自律神経への影響

昨今の社会を取り巻く急激な変化や職場や生活での様々なストレスが、交感神経の過剰な緊張を招く。適度なストレスは生活のリズムを作るうえで大切であるが、強いストレスが長期にわたると自律神経のバランスが乱れ、自律神経機能不全となり、最終的には胃潰瘍等の消化性潰瘍や心筋梗塞のような重大な疾患を引き起こす^{3,4)}。

ストレスがなぜ体に悪いかと言うと、一

つは強いストレスを感じると私たちの体は交感神経を活発に働かせ、交感神経や副腎髄質からカテコールアミン、すなわちノルアドレナリン (NA) やアドレナリン (Ad) という物質を大量に放出する。その結果、血圧が上昇し (高血圧)、動脈硬化や血栓が生じやすくなり心筋梗塞や脳梗塞を引き起こし、さらに免疫系も抑制され癌等⁴⁾を誘発し最悪の場合は死に至る。

ストレスや精神的な興奮は大脳皮質が感受し、大脳皮質の直下にある大脳辺縁系 (情緒や感情に関与する神経) に影響する (図 1)³⁾。大脳辺縁系の下には視床下部があり、ストレスが大脳皮質からストレートに影響する。その視床下部から自律神経は出発しており、交感神経や副腎を支配している腹部交感神経も出ている。従って、強いストレスを長期間受けると、これらの神経が刺激され大量のカテコールアミンを放出し、上記のような病気を引き起こす。

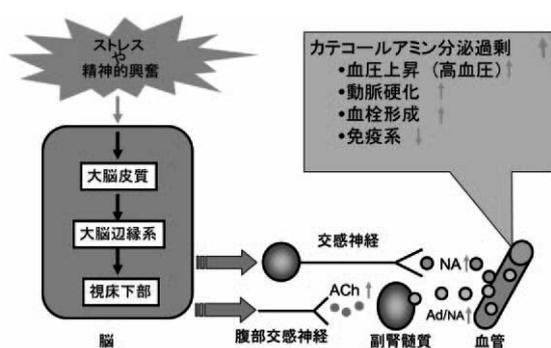


図 1 ストレスによる生体カテコールアミン反応³⁾

C. 自律神経機能の検査

現在までに多くの自律神経機能検査方法が開発され、今日でも利用されている⁵⁾。例えば、1) 理学的検査として眼球圧迫試

験、頸動脈洞圧迫試験、蹲踞試験、呼吸性不整脈試験、皮膚紋画症検査 (腕の内側刺激による皮膚反応検査)、寒冷血圧試験、皮膚毛細血管反応、体位変換試験もしくはシュロング起立試験 (安静仰臥位から立位への血圧の変動測定)、立位心電図 (安静仰臥位から立位への心電図の変化)、2) 電氣的検査として心拍変動検査 (脈拍や心電図における R 波と R 波との間隔を測定)、皮膚電気抵抗検査、皮膚電気反射検査やマイクロビブレーション検査、3) 薬効的検査としてアドレナリン試験、ピロカルピン試験、アトロピン試験などの自律神経作用薬による試験等、多数ある。

今回実施する測定法は、上記の電氣的検査法の中の心拍変動検査の 1 つで、後藤幸生氏 (福井大学名誉教授、産業医科大学非常勤講師) が初めて報告した自律神経機能のレーダーチャート式バランス評価法⁶⁾である。この方法では、まず安静仰臥位状態で 60 秒間心電図を取り、波形から R 波の間隔 (R-R 間隔) を測定する。一見、心電図上では同じようなリズムを打っているように見えるが、R-R 間隔をミリ秒で表すと一定の変動があり、これを心拍変動のゆらぎと云う。安静時測定後、さらに起立して 90 秒間同じように心電図を測定する。従来の多くの自律神経測定法では安静時のみを測定し自律神経バランスを評価しているが、後藤式は安静時にさらに起立負荷を加えることによって、自律神経の状態をより複雑化して評価をするという新しい方法である。R-R 間隔の経時変化を観察すると、安静時から起立時に一時的に R-R 間隔が短くなり、これを交感神経被刺激度 (瞬時反応度) と云う (図 2)^{6,7)}。

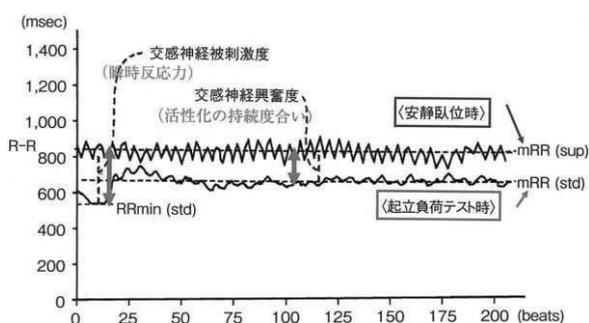


図2 安静仰臥位および立位での心電図 R-R 間隔の変化⁶⁾

これはすぐに元のレベル近くまで戻るが、起立した状態では安静時レベルまでは戻らない。これを交感神経興奮度（活性化の持続度合い）と言う。これらを六角形のレーダーチャートとして表し、上の3つが交感神経のパラメーター（交感神経活動、瞬時反応、活性化持続）で、下の3つが副交感神経のパラメーター（副交感神経機能、安静時心拍、内在活力）である（図3）^{6), 7)}。

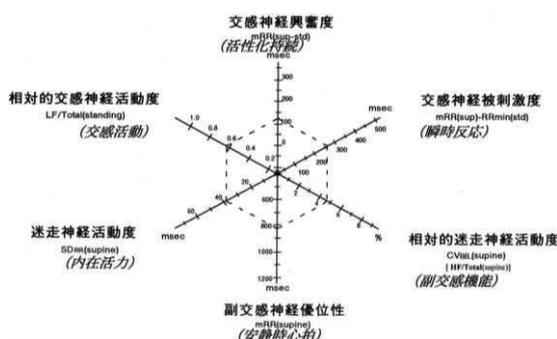


図3 自律神経バランス測定におけるレーダーチャート⁶⁾

D. 自律神経バランスの自動測定・解析ソフトの開発

同じ心拍変動解析法の中でも今回用いた方法は、測定の際に仰臥位時および続く起立負荷テストと併せ、真の自律神経活動性を一つの六角形のレーダーチャートで図示

するものである。この方法は、単に交感・副交感の二つだけで自律神経バランスの判断するのではなく、自律神経系の機能を六つに分け、その間での活動バランスの良否、および何らかの歪みがないかなどを一目で評価できるように作成されたものである⁷⁻⁹⁾。すなわちこの図は、6つのパラメーター（3つの交感神経活動指標と3つの副交感神経活動指標）からなる標準正六角形のレーダーチャート上に、今測定したばかりの解析データとして自動的に重ね合わせるというもので、即座に自律神経機能のバランスと歪み具合をその場でタブレット画面にて確認でき、自律神経症状を客観的なデータとして表示ができるのが特徴である。

さらに、筆者らは上記の自律神経バランスの自動測定・解析アプリケーションソフトを開発した。本来、自律神経バランス測定を行う場合には、少なくとも測定者が1人別に待機して、被験者の測定を行わなければならない。しかしながら、自分で自分の自律神経バランスをチェックするには、これらの操作をある程度、自動化する必要がある。その目的で自分1人でも測定出来るようにソフトを開発した。企業や会社での産業医の活動現場においても、手軽に簡単に自律神経バランスが測定出来る点にメリットがあり、今回の測定にもこのソフトを利用した。

E. 自律神経バランス測定によるヘルスケアの意義

今回、TDK社 Silmee Lite による自律神経バランス測定について概説した。今後、日常生活において自律神経バランスをセルフチェックする有力なツールとして、活用

できる可能性を示した。おりしも従業員が50名以上の企業では、2015年12月から健康診断でストレスチェックが法律により義務化され、精神健康管理の重要性が今後、益々増加するとみられている。産業医による労働者の健康管理の一環として、さらには個人的なセルフヘルスケアと言う観点からも今回の自律神経バランスの自動測定・解析システムは、ストレス状態をチェックする手段の一つとして、「いつでもどこでも手軽に」測定可能なウェアラブル生体センサになるのではないかと期待している。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. 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)
2. 柳原延章, 李暁佳, 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)
3. 柳原延章, 佐藤教昭, 豊平由美子, 李暁佳, 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)

4. 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)
 5. 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
1. 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, 長崎, 2017年
 2. 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」福岡 2017年5月
 3. 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, 札幌 2017年11月

4. 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,北九州 2017年10月
5. 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,札幌 2017年11月
6. 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回日本薬理学会西南部会主催市民公開講座,鹿児島 2017年11月
- (自律神経と薬の話 I) . 健康プラス. 2007; 2: 46-47.
3. 柳原延章, 佐藤教昭, 石明寛. 自律神経システムにおける植物フラボノイドと更年期障害の影響について. 自律神経. 2015; 52: 13-17.
4. Hara MR, Kovacs JJ, Whalen EJ, et al. A stress response pathway regulates DNA damage through β_2 -adrenoreceptors and β -arrestin-1. Nature. 2011; 477: 349-353.
5. 金井正光 他, 臨床検査法提要 改訂第34版 2015年
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. 1994; 31: 660-667.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許:第6281892号(平成30年2月2日)
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

H. 引用文献

1. Westfall TC and Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists, in *Goodman & Gilman: the pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed (Brunton LL, Lazo JS, and Parker KL eds) pp 237-295, McGraw-Hill, NY, 2005
2. 柳原延章. 身のまわりの薬あれこれ
7. 後藤幸生. 自律神経系バランス/歪み、その賦活刺激鍛錬/バランス調整療法. 臨床麻酔. 1999; 23: 797-808
8. Yanagihara N, Seki M, Nakano M, Hachisuga T & Goto Y. Inverse correlation between the standard deviation of R-R intervals in supine position and the simplified menopausal index in women with climacteric symptoms. Menopause. 2014; 21: 669-672.
9. 柳原延章, 石明寛, 後藤幸生, 蜂須賀徹, 中野正博. J UOEH (産業医科大学雑誌) . 2014; 36: 171-177.

生理活性物質に関する指標

研究分担者 和泉弘人

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学研究室 准教授

宮崎洋介¹、和泉弘人^{2,3}

¹産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 特任助教

²産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学研究室 准教授

³産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 副センター長

要旨

ストレス要因の曝露を受けて生体内では様々な生理活性物質が作用し、ストレスバイオマーカーとしての応用が期待されている。コルチゾールは視床下部-下垂体-副腎皮質系の賦活化により分泌される。デヒドロエピアンドロステロンは副腎皮質網状層から分泌され、急性ストレスや長期的ストレスにより上昇することが報告されている。アドレナリン、ノルアドレナリンは交感神経活動を評価する急性ストレスマーカーの1つとして位置付けられている。交感神経により支配される唾液中の α アミラーゼ活性は急性ストレスを反映するという報告がある。

A. 過重労働と生理活性物質

過重労働はストレス要因として認知され、ストレス要因の曝露を受けて生体内では様々な生理活性物質が作用する。そのため、過重労働によるストレス反応を客観的に反映したバイオマーカーとして内分泌系や外分泌系の指標が提唱されている。本稿では、本研究で検討を予定している生理活性物質指標について概説する。

B. コルチゾール

ストレス要因に曝露すると、視床下部-下垂体-副腎皮質系（HPA系）が賦活化される。視床下部よりCorticotropin-releasing hormone（CRH）が分泌され、下垂体前葉に取り込まれると、

下垂体前葉から Adrenocorticotropic hormone（ACTH）が分泌される。ACTHは副腎皮質を刺激し、コルチゾールが分泌される。コルチゾールは血管系、代謝系、免疫系反応機序に関与し、身体的、精神的評価指標として以前から研究されてきた¹⁾。ストレス要因への曝露が遷延した場合、CRHの過剰分泌が起こり、コルチゾールの高い状態が持続することになる。HPA系はフィードバック機構が備わっているが、コルチゾールが高濃度で持続した場合、HPAの抑制を担う海馬が障害され、HPA系の賦活化は遷延し、情動などの不調を来たしやすいと考えられている²⁾。

唾液中のコルチゾールは血中コルチゾールと相関が非常に強いという報告があり³⁾、

唾液中のコルチゾールを指標としてストレスを評価する研究も盛んに行われている。ただ、コルチゾールには概日リズムが存在しているため、検体採取を行う際は時間帯を定めておくことが必要である。

C. デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)

DHEA は副腎皮質網状層から分泌されるホルモンであり、ACTH の支配を受けている。血液中の DHEA の多くは硫酸抱合体 (DHEA sulfate:DHEA-S) として存在し、DHEA(S)は急性ストレスや長期的ストレスにより上昇することが報告されている^{4,5)}。また、コルチゾール同様の日内変動が見られ、男性よりも女性の方が高い⁶⁾。さらに、加齢とともに DHEA は低下すると報告もあり⁷⁾、解析についてはこれらの結果に留意する必要がある。

D. アドレナリン、ノルアドレナリン

副腎髄質から分泌されるカテコールアミンとしてアドレナリンが挙げられる。アドレナリンは交感神経支配を受けており、視床下部でストレス要因を認知すると、青斑核を経て交感神経節前線維からアセチルコリンが分泌され、ニコチン型アセチルコリン受容体を介し副腎髄質よりアドレナリンが分泌される。ノルアドレナリンも交感神経系の支配を受け、交感神経節後線維から分泌される。アドレナリン、ノルアドレナリンは血管収縮、心拍数増加、血糖値上昇、凝固能亢進などの作用があり、交感神経活動を評価する急性ストレスマーカーの1つとして位置付けられている⁸⁾。

E. アミラーゼ

交感神経支配による唾液中の α アミラーゼ活性 (sAMY) はストレス反応の評価指標として期待され、急性ストレスを反映するという報告がある⁹⁾。sAMY は非侵襲的かつ簡便に測定できるという利点があり、職域での活用も期待できる。しかし、過重労働と sAMY の関連についての報告は少なく、研究を通じて知見を蓄積していくことが求められる。

F. 引用文献

1. McEwen. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22: 108-124.
2. 小山文彦. 産業ストレスと脳科学, 産業ストレスとメンタルヘルス-最先端の研究から対策の実践まで- (日本産業ストレス学会編), 東京, 中央労働災害防止協会, 2012; 94-100.
3. 井澤修平, 鈴木克彦. 唾液中コルチゾールの測定キットの比較-唾液中・血漿中コルチゾールの相関ならびに測定法間の比較-. *日本補完代替医療学会誌*. 2007; 4: 113-118.
4. Izawa S, Sugaya N, Shiotsuk Ki, et al: Salivary dehydroepiandrosterone secretion in response to acute psychosocial stress in university students, *Int J Behav Mbd*. 2006; 13 (suppl): 165.
5. Morgan CA, Southwick S, Hazlett G, et al. Relationships Among Plasma Dehydroepiandrosterone

- Sulfate and Cortisol Levels, Symptoms of Dissociation, and Objective Performance in Humans Exposed to Acute Stress. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 819-825.
6. Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: A French community-based study. *Proc Natl Acad Sci*. 1996; 93 (23): 13410–13415.
 7. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus V, Epel ES, Mellon SH, Neurobiological and Neuropsychiatric Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA Sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol*. 2009; 30 (1): 65–91.
 8. 田中喜秀,脇田慎一. ストレスと疲労のバイオマーカー. *日薬理誌*. 2011; 137: 185-188.
 9. Strahler J, Mueller A, Rosenloecher F, Kirschbaum C, Rohleder N. Salivary α -amylase stress reactivity across different age groups, *Psychophysiology*. 2010; 47 (3): 587-595.

免疫系の指標

研究分担者 和泉弘人

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学研究室 准教授

宮崎洋介¹、和泉弘人^{2,3}

¹産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 特任助教

²産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学研究室 准教授

³産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 副センター長

研究要旨

ストレス要因の曝露を受けると免疫系に影響が及ぶことが知られており、視床下部-下垂体-副腎皮質系や交感神経系機序が作用することで免疫が抑制される。コルチゾールはヘルパーT細胞機能を抑制し、交感神経系は直接または間接的に免疫機能に関与している。心理社会的因子はNK細胞や各種サイトカインへの影響が示唆されており、またストレスによる免疫への影響はヒトヘルペスウイルス6および7型(HHV-6,7)の再活性化に関与しているという報告もある。特にIL-6やHHV-6,7はストレスバイオマーカーとして応用できる可能性がこれまでの研究で示唆されている。

A. ストレスと免疫

ストレス要因に曝されると、生理学的機構を介し免疫系に影響が及ぶ。代表的な生理学的機序の1つは視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA系)機序で、コルチゾールが分泌されると免疫抑制が引き起こされる。また、交感神経系機序も代表的な生理学的機序であり、アドレナリンやノルアドレナリンが増加することで免疫が抑制される。

HPA系機序では、コルチゾールが抗体産生や細胞性免疫に関与したヘルパーT細胞の機能を抑制することが知られている。

交感神経系を介した免疫反応については、胸腺、脾臓、リンパ節、骨髄などに分布した交感神経線維がこれらの組織の血管を介して血流を調節することで免疫機能に関与

することや、リンパ球に直接作用することが考えられている¹⁾。また、アドレナリンやノルアドレナリンによるリンパ球の反応性の抑制やNK細胞の標的破壊作用の抑制への関与²⁾、好中球や好酸球の活性酸素産生抑制への関与も考えられている³⁾。

心理社会的ストレスと免疫の関連においては、メタ分析において急性ストレスではNK細胞数、NK細胞活性、大顆粒球の増加、IL-6の増加が示唆され、短期間のストレスではIFN- γ 、IL-6、IL-10の増加が示唆された。また、介護や失業などの慢性ストレスではNK細胞活性、リンパ球幼若化反応の低下や免疫抗体の産生低下が示唆された⁴⁾。職業性ストレスに曝されると、NK細胞数やNK細胞活性の低下や炎症マーカー

一の増加が示唆されたとするメタ分析も報告されている⁵⁾。また、IL-6やインターフェロンとその誘導因子などに起因してヒトヘルペスウイルス、特に6、7型の再活性化が誘導されるという報告もあり⁶⁾、ストレス状態を客観的に評価する指標として注目されている。

次のBおよびCでは、本研究で解析を予定しているIL-6とヘルペスウイルス6型および7型(HHV-6, 7)について概説する。

B. IL-6

IL-6は代表的な炎症性サイトカインであり、1986年にB細胞の抗体産生細胞への分化を誘導する因子として同定された⁷⁾。IL-6はヘルパーT細胞に影響を与える因子であり、IL-4誘導性のTh2分化を促進する。職業性ストレスとIL-6との関連においては、前述したメタ分析の他、疲労困憊が強かったり努力報酬不均衡が高かったりするとIL-6の感受性が低下していたという報告もある^{8,9)}。

C. HHV-6およびHHV-7

HHV-6とHHV-7は近縁なウイルスであり、 β ヘルペスウイルス亜科ロゼオロウイルス属に属し、共に突発性発疹の原因ウイルスである。HHV-6は1986年にAIDS患者、リンパ腫患者の末梢血から分離され、Tリンパ球親和性であることが明らかにされた¹⁰⁾。HHV-7は健康成人の末梢血単核球から分離されたウイルスであり、CD4+リンパ球に感染する¹¹⁾。HHV-6およびHHV-7は幼少期に初感染し、その後潜伏感染することが知られており¹²⁾、成人の約90%が抗体を持っているとされている。ス

トレス指標としては唾液中のHHV-6およびHHV-7のDNAコピー数を定量することで測定されることが多い。これは、唾液腺にHHV-6およびHHV-7が存在しており、かつ非侵襲的に試料を採取できるためである。なお、HHV-7の方がHHV-6に比し唾液に排泄される量が多い。疲労によりHHV-6やHHV-7の再活性化が生じることが示唆されており⁶⁾、IL-6やインターフェロンの関与が報告されているが、分子生物学的なメカニズムは明らかになっていない。

D. 引用文献

1. 黒澤美枝子. 自律神経と免疫系 標準生理学第8版. 医学書院. 2015; 396-397.
2. Goetzl EJ, Payan DG. Inhibition by somatostatin of the release of mediators from human basophils and rat leukemic basophils. *J Immunol.* 1984; 133 (6): 3255-3259.
3. 永田頌史. ストレスによる免疫反応の修飾-ストレス関連物質の好中球活性化酸素産生に及ぼす影響-. *精神保健研究.* 1989; 35: 101-106
4. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin.* 2004; 130 (4): 601-630.
5. Nakata A. Psychosocial job stress and immunity: a systematic review. *Methods Mol Biol.* 2012; 934: 39-75.
6. 近藤一博. ヘルペスウイルス感染と疲労. *ウイルス.* 2005; 55 (1): 9-18.
7. Hirano T, Yasukawa K, Harada H,

- et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 1986; 324: 73-76.
8. Wirtz, P. H., et al. Reduced Glucocorticoid Sensitivity of Monocyte Interleukin-6 Production in Male Industrial Employees who are Vitally Exhausted. *Psychosomatic Medicine*. 2003; **65** (4): 672-678.
9. Bellingrath S, et al. Effort-reward-imbalance in healthy teachers is associated with higher LPS-stimulated production and lower glucocorticoid sensitivity of interleukin-6 in vitro. *Biol Psychol*. 2013; **92** (2): 403-409.
10. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986; 234: 596-601.
11. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1990; 87: 748-52.
12. 湯華民, 定岡知彦, 森康子. ヒトヘルペスウイルス6とヒトヘルペスウイルス7 (HHV-6, HHV-7) . *ウイルス*. 2010; 60 (2), 221-236.

酸化ストレスに関する指標

研究分担者 河井一明

産業医科大学 産業生態科学研究所 職業性腫瘍学研究室 教授

研究要旨

酸化ストレスは、生活習慣病をはじめとした様々な疾病の原因として注目され、生体の酸化ストレス状態を評価する方法が複数報告されている。最近では、精神障害と酸化ストレスに関する報告も増えつつある。本研究では、酸化ストレスのバイオリジカルモニタリング指標として、最も広く分析されている 8-ヒドロキシデオキシグアノシンとその関連化合物を中心に測定・評価したい。測定に用いる検体は、これまでに測定実績が多い尿に加えて、将来の応用を考え、より採取が簡便と考えられる唾液についても検討したい。

A. 過重労働と酸化ストレス

酸素は好氣的生物にとって必要不可欠な分子であるが、代謝過程で生成する反応性に富んだ活性酸素が、時として生体成分である脂質、タンパク質、核酸などを損傷し、がんをはじめとする生活習慣病など様々な病態の原因になると考えられている。生体は、活性酸素による損傷を防御したり、修復したりする機構を有しているが、その能力を超えた状態を酸化ストレス状態と呼んでいる。酸化ストレスは、喫煙、環境化学物質、放射線、炎症など多くの因子によって誘発されることが知られている。その中で、過剰な身体活動も酸化ストレスの要因の1つとされており、過重な肉体労働は酸化ストレスの要因になると考えられる。また、不安障害やうつ病などの発症者では酸化ストレスの亢進が報告されており、過重労働に伴う精神ストレスも酸化ストレスの誘発要因となる可能性がある。本研究では、過重労働のバイオリジカルモニタリング指標の1つとして、生体の酸化ストレスを測

定・評価したい。

B. 8-ヒドロキシデオキシグアノシン

8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) は、核酸ヌクレオシドの1つであるグアノシンが、活性酸素と反応して生体内で生成する事から、酸化ストレスのバイオマーカーとして広く測定されている¹⁾。DNA中の8-OHdGは、突然変異を介してがんを誘発するとされている。ヒトを対象とした酸化ストレスの研究では、検体採取の簡便さに加えて測定法が確立されていることから、尿中8-OHdGを評価することが多い。労働者を対象としたこれまでの研究において、1日の平均労働時間、仕事への関与、精神ストレスマーカーとして報告がある血清コルチゾール値と有意な正の相関が示されている²⁾。また、うつ病と酸化ストレスの関係を調べたメタ分析³⁾では、8-OHdGと有意な相関が示されているものの、測定法による分析値の違いを問題にしている。8-OHdGの分析では、主に HPLC

を用いるクロマトによる分離測定手法と、ELISA による抗体反応法の2つが用いられている。これまでの研究から、抗体の交叉反応がおきる ELISA 法の問題点が指摘されていることから、本研究では、より正確な分析値が得られる HPLC 法を用いる。

C. 8-ヒドロキシグアニン

8-ヒドロキシグアニン (8-OHGua) は、先に示した 8-OHdG の塩基部分の分子である。私たちの研究室では、8-OHGua の酸化ストレスマーカーとしての有用性について、糖尿病モデルマウスの尿で高い値を示す⁴⁾ことや X 線照射したマウスの血清で照射線量に依存した増加が見られる⁵⁾ことを示してきた。最近、唾液中の 8-OHGua の測定法を開発したことから、本研究では唾液をサンプルとした測定を行いたい。唾液は、その採取の容易さから、人を対象とした調査・応用に期待が持たれる。

D. その他

酸化ストレスと生活習慣を考える上で、喫煙の影響を無視できない。喫煙は、精神ストレスとの関わりに於いても興味を持たれるが、本研究に於いて交絡因子となる可能性もあることから、喫煙による初期の生体影響マーカーと考えられる尿中 7-メチルグアニン (m⁷Gua) についても測定したい。また、過重労働と酸化ストレスの機構について、十分に明らかとされていないことから、酸化ストレスに関わる新たなバイオリジカルモニタリング指標についても探

索を行って、機構解明につなげたい。

E. 引用文献

1. Kasai H, Kawai K. 8-Hydroxyguanine, an Oxidative DNA and RNA Modification. In: Jurga S, Erdmann VA, Barciszewski J, editors. Modified Nucleic Acids in Biology and Medicine. RNA Technologies: Springer International Publishing; 2016. p. 147-85.
2. Irie M, Tamae K, Iwamoto-Tanaka N, Kasai H. Occupational and lifestyle factors and urinary 8-hydroxydeoxyguanosine. *Cancer Sci.* 2005; 96 (9): 600-606.
3. Black C, Bot M, Scheffer P, Cuijpers P, Penninx B. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 51: 164-75.
4. Li YS, Song MF, Kasai H, Kawai K. 8-hydroxyguanine in urine and serum as an oxidative stress marker: effects of diabetes and aging. *J UOEH.* 2013; 35 (2): 119-27.
5. Kawai K, Li Y-S, Kasai H. Accurate Measurement of 8-OH-dG and 8-OH-Gua in Mouse DNA, Urine and Serum: Effects of X-ray Irradiation. *Genes and Environment.* 2007; 29 (3): 107-14.

マイクロ RNA (miRNA) に関する指標

研究分担者 和泉弘人

産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 副センター長

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学 准教授

研究要旨

microRNA (以下 miRNA) は、小分子ノンコーディング RNA の 1 種で約 22 塩基からなる一本鎖 RNA であり、ヒトではゲノム上に 1000 以上の miRNA がコードされていると考えられている。各々 miRNA 遺伝子から precursor miRNA (pre-miRNA) が合成され、pre-miRNA より 2 つの mature miRNA が生成される場合がある。また、ゲノム上では同じ位置に存在する miRNA であっても塩基配列が異なれば別々に登録されているため、ヒトでは 2500 種類以上の miRNA が報告されている。miRNA は、細胞内で標的となる mRNA に結合すると標的 mRNA を切断あるいは翻訳を阻害して標的 mRNA から合成されるタンパク質の量を抑制する。このように miRNA はタンパク発現量を制御することで、発生、細胞増殖および細胞分化、アポトーシスまたは代謝など生物学的重要なプロセスに関わっている。また、miRNA は細胞内だけでなく血液・尿・唾液などの体液中に存在することが報告され、がんなど様々な疾患の病態解明や診断マーカーとして注目されている。特にエクソソームに内包された miRNA は、標的細胞とエクソソームが融合することで miRNA を標的細胞内に移行させ遺伝子発現を制御できることから、病態に深く関わっており、エクソソーム内包 miRNA は非常に注目されている。

A. 先行研究による報告

現時点において、ストレスや疲労の病態や診断に利用できる miRNA の報告は非常に少ない。慢性疲労症候群 (CFS: Chronic Fatigue Syndrome) は、原因不明の強い疲労が 6 か月以上の長期間にわたって続く病気であり、しばしば、身体および思考力の両方に激しい疲労が生じ、それに伴い日常生活は著しく阻害される病気である。Brenu らは、慢性疲労症候群患者の末梢血単核細胞からナチュラルキラー (NK) および CD8 (+) T 細胞を単離して、19 種類の miRNA の発現を解析し、8 種類の

miRNA (hsa-miR-17-5p、hsa-miR-10a、hsa-miR-103、hsa-miR-152、hsa-miR-146a、hsa-miR-106、hsa-miR-223 および hsa-miR-191) が有意に減少していることを報告した¹⁾。同じく Brenu らは、慢性疲労症候群患者の血漿から miRNA を抽出し、次世代シーケンシングおよび qRT-PCR による検証から慢性疲労症候群で増加している 3 種類の miRNA (hsa-miR-127-3p、hsa-miR-142-5p および hsa-miR-143-3p) を同定した²⁾。最近、慢性疲労症候群患者の末梢血単核細胞に発現している miRNA

の網羅的発現解析と qRT-PCR による検証から、Petty らは、4 種類の miRNA (hsa-miR-99b, hsa-miR-330, hsa-miR-126 and hsa-miR-30c) の発現が増加していること³⁾を報告したが、Cerdá-Olmedo らは、同様に慢性疲労症候群患者の末梢血単核細胞に発現している miRNA の網羅的解析から 5 種類の miRNA (hsa-miR-223-3p 、 hsa-miR-451a 、 hsa-miR-338-3p, hsa-miR-143-3p および hsa-miR-145-5p) の発現が著しく減少していることを報告した⁴⁾。両報告は、慢性疲労症候群と診断された患者の末梢血単核細胞に発現している miRNA を解析したにも関わらず結果が全く異なった原因の一つとして、診断された患者の偏りが考えられるが、後述のように miRNA の調整法が大きく影響することも原因として考えられる。

六反らは、健康な成人で全国模試を受けた被験者を対象に、試験の 7 週前、前日、試験直後、1 週間後の miRNA の変動を解析した結果、天然のストレスサーに対して miR-144/144 * および miR-16 が有意に増加したことを報告した⁵⁾。また、六反らは医師国家試験を受験した被験者を対象に、2 か月前と 2 日前の miRNA を比較したところ、7 つの miRNAs (miR-16, -20b, -26b, -29a, -126, -144 and -144*) が有意に増加したことを報告している⁶⁾。これらの結果は、天然のストレスサーによって miRNA が容易に変動することを意味しており、ストレス要因によるストレス反応を評価することが可能であることを示唆している。しかしながら、仕事の質や量の変化で miRNA が変化するかどうか、変化するのであればどの miRNA を評価すればよいか

に注目した報告はまだない。

B. miRNA 研究の解決すべき課題

miRNA の解析では qRT-PCR、マイクロアレイ、次世代型 RNA シークエンサーが使われているが、最も問題になっているのは解析結果を試料間で比較する方法である。細胞内の mRNA の場合は、 β アクチンや GAPDH などが内部標準 (internal control) として使われているが、miRNA の場合は、信頼できる内部標準となるものがないため、これらの解析結果を両サンプル間で比較するためには新しい方法を考案する必要がある。我々が使用しているマイクロアレイ (3D-Gene) を販売している東レでは、global normalization という方法を使って比較している。この方法は、仮定として「十分な検出遺伝子数があって、両サンプル間でその数に大きな差がない場合」に補正できると考えられており、たとえば細胞から抽出した mRNA を比較する場合は、細胞内で増える mRNA もあれば減る mRNA もあり、総数において大きな差がないと仮定してこの方法を使用している。一方、miRNA の場合には mRNA に比べその種類は 10 分の 1 程度と少ないため、同上の仮定のもと global normalization を行い、さらに対応する miRNA の比率を計算し、比率の中央値が著しく異なる場合 (1.25 倍以上または 0.8 倍以下) は、比率補正も行っている。しかしながら、血液内に存在する miRNA の場合、miRNA の数は両サンプルで大きく異なることが推測されるため、global normalization を根本とする比率補正が適切であるかは疑問が残る。

血液中の miRNA を解析する上でその調

整方法が問題となる場合がある。血液中の miRNA は、エクソソーム内またはエクソソーム外（遊離）に存在している。病態の解明にはエクソソームに含まれる miRNA の種類と量を明らかにする必要があるが、そのためにはエクソソームを精製または濃縮する必要がある。しかしながら、その方法は未だ確立されておらず、研究者によって超遠心法、密度勾配法、免疫沈降法などが使われている。大きな問題点として、エクソソームの調整方法によって、検出される miRNA の種類が異なることが報告されている。一方、血漿中に含まれる miRNA を精製・抽出するキットはいくつか販売されている。それらは大きく分けて2つに分けられる。一つは、大きな RNA を含む全 RNA を精製し、その中に含まれる miRNA を解析とする場合と、主に small RNA を抽出して解析する場合がある。これらの調整方法の違いが結果に影響を及ぼす可能性があり、さらに、前述のサンプル間を比較するための標準化方法が確立されていないことなどから、他の研究室から報告された結果と比較する場合、慎重に行う必要がある。

C. 本研究での試料調整と解析の方法

今回の解析では、血漿からエクソソームを抽出せず、全血漿から RNA（エクソソーム内包 small RNA と遊離 small RNA の両方）を抽出した。RNA の濃度を測定し、0.1 ug の試料を使ってマイクロアレイ解析を実施した。また、サンプル間の比較では、前述の global normalization を使った補正と比率補正の両方を採用した。来年度は、サンプル間における miRNA の量を正確に

比較するための標準化方法を検討する予定である。そのため、ヒトには存在しない線虫の miRNA を合成し、この miRNA (spike-in miRNA) を今回解析した各血漿に同量加えている。spike-in miRNA を qRT-PCR で定量することにより試料間の補正を行い、ストレス要因により発現が変動する miRNA を同定する予定である。spike-in miRNA を用いることにより、本年度報告した研究成果と異なる miRNA が同定される可能性がある。

D. 引用文献

1. Brenu EW, Ashton KJ, van Driel M, Staines DR, Peterson D, Atkinson GM, Marshall-Gradisnik SM. Cytotoxic lymphocyte microRNAs as prospective biomarkers for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *J Affect Disord*. 2012; 141 (2-3): 261-269.
2. Brenu EW, Ashton KJ, Batovska J, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM. High-throughput sequencing of plasma microRNA in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e102783.
3. Petty RD, McCarthy NE, Le Dieu R, Kerr JR. MicroRNAs hsa-miR-99b, hsa-miR-330, hsa-miR-126 and hsa-miR-30c: Potential Diagnostic Biomarkers in Natural Killer (NK) Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS)/ Myalgic Encephalomyelitis (ME). *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0150904.

4. Cerdá-Olmedo G, Mena-Durán AV, Monsalve V, Oltra E. Identification of a microRNA signature for the diagnosis of fibromyalgia. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0121903.
5. Katsuura S, Kuwano Y, Yamagishi N, Kurokawa K, Kajita K, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Tanahashi T, Rokutan K. MicroRNAs miR-144/144* and miR-16 in peripheral blood are potential biomarkers for naturalistic stress in healthy Japanese medical students. *Neurosci Lett*. 2012; 516 (1): 79-84.
6. Honda M, Kuwano Y, Katsuura-Kamano S, Kamezaki Y, Fujita K, Akaike Y, Kano S, Nishida K, Masuda K, Rokutan K. Chronic academic stress increases a group of microRNAs in peripheral blood. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e75960.

筋骨格系の指標

研究協力者 柳原延章
産業医科大学 医学部 名誉教授

佐藤教昭¹、柳原延章²

¹産業医科大学 教育研究支援施設 共同利用研究センター 助教

²産業医科大学 医学部 名誉教授

要旨

過重労働の筋骨格系に関する指標として、筋疲労について概説する。筋疲労の計測には、さまざまな方法が用いられているが、本稿では、血中乳酸濃度と表面筋電図について考察する。激しい作業や運動などの後、筋内乳酸の蓄積による筋細胞内の酸性化が筋収縮タンパクの生成を阻害することから、乳酸は古くから筋肉の疲労物質と考えられていたが、近年ではカリウムイオンやリン酸の関与が有力視されている。表面筋電図は、そのパワースペクトル分布の面積を二分する周波数である中央周波数で筋疲労の程度を定量化できる。

A. 筋疲労

筋疲労とは筋収縮時の筋張力が急激に低下する状態をいう¹⁾。松井（1986）によると、スポーツトレーニングにおける疲労現象として、(1)疲労物質の蓄積（特に乳酸の蓄積）、(2)エネルギー源の消耗（特にグリコーゲンの消耗）、(3)物理化学的変調（特に血液の恒常性の失調）、(4)調整機能の失調、などが考えられている²⁾。筋疲労の定量化指標には、筋硬度計³⁾、核磁気共鳴分光法 MRS（Magnetic Resonance Spectroscopy）¹⁾、電気刺激閾値法⁴⁾、血中アンモニア濃度⁵⁾、筋音図⁶⁾などが用いられるが、本稿では、伝統的な生化学的手法である血中乳酸濃度と非侵襲的に測定可能な表面筋電図を取り上げる。

B. 血中乳酸濃度

乳酸は、1780年にスウェーデンの科学者 Scheele が、牛乳の発酵飲料の中に初めて見出したといわれている⁷⁾。1922年、Meyerhof とともに、筋肉における乳酸精製と代謝の研究でノーベル生理学・医学賞を受賞した Hill の、カエルの縫工筋を用いた実験⁸⁾や Fabiato ら（1978）の研究などから⁹⁾、乳酸の蓄積による筋細胞内の酸性化（アシドーシス）が筋収縮タンパクの生成を阻害することが解明された。乳酸の酸解離定数 pKa は 3.86 と比較的強い値を示すことから、乳酸が放出する水素イオンが pH の低下（アシドーシス）をもたらすと考えられた。また、非常に強度の高い運動を人が行った場合、筋中乳酸濃度が 16~18 mmol/kg muscle wet weight に到達すると、ほぼ例外なく疲労困憊状態になることなどが明らかにされた¹⁰⁾。

これらのことより、「乳酸-アシドーシス-筋疲労」の三者に因果関係があることは認められることとなったが、相反する報告も早くからみられた¹¹⁾。pH の低下により収縮機能が低下することを認めた大部分の報告は、生理的溫度 37°Cより 15°C以上低い条件下で測定が行われていた。pH の低下についての低温での実験結果は、アシドーシスに起因する筋張力を過大に評価していたことになる¹¹⁾。

さらに八田は、疲労が乳酸によるものかどうかについて以下のように考察している。運動の疲労が乳酸のみによって起こるのならば、乳酸は運動後数十分で運動前のレベルに戻るため、運動後数十分で疲労が全快することになる。マラソンやサッカーなど後半になると疲労してくるが、その時、貯蔵している糖である筋グリコーゲンがなくなってきたので筋グリコーゲンからできる乳酸は生成しにくくなっている、つまり乳酸はよりできにくくなっているのにより疲労している。激しい運動をして血中乳酸濃度が上昇し pH が低下しても、数分休憩すると血中乳酸濃度はそのまま pH もあまり回復していないのに、再びある程度は運動できる。これらのことから乳酸が生成されて体内が酸性化することだけでは運動時の疲労を説明できない¹²⁾。

それでは疲労を起こす他の要因は何か。Nielsen ら (2001) によって、乳酸が蓄積後アシドーシスになり、水素イオンが筋細胞内に移動し、入れ替わりにカリウムイオンが細胞外へ蓄積し、これが筋疲労の鍵物質であることと、高濃度のカリウムイオンによって低下した筋張力が乳酸の添加によって回復したことが報告された¹³⁾。

Pedersen ら (2004) によると、pH の低下により、塩化物イオンの細胞内への流入量が減少することが示され、アシドーシスに筋肉疲労を防ぐ作用があることが示唆された¹⁴⁾。つまり、乳酸が疲労を抑えている可能性があることを意味している。ただし、両報告に対して、反証の報告も存在する¹⁵⁾。リン酸が疲労物質であるとの説もある。運動によって ATP やクレアチンリン酸の分解で蓄積したリン酸はカルシウムと結合しやすい。カルシウムは普段、筋小胞体に蓄えられており、筋小胞体から出ることで筋肉が収縮し、筋小胞体へ戻ると筋肉は弛緩する。カルシウムがリン酸と結合すると筋収縮に必須のカルシウムの働きが悪くなる¹²⁾。このほか筋温度の変化、脱水による血液の濃縮、腱や靭帯の弾力欠如など、多くの要因が疲労に関係している¹²⁾。

筋疲労が乳酸のみによって説明できることではないが、多くの要因のうち乳酸は疲労に関係する因子の一つではあるようだ。台湾のメーカー gOMDIC (<http://www.gomore.jp/>) が 2014 年に発表した GoMore スタミナセンサーは、リアルタイムでアスリートのスタミナを計測できるウェアラブルなセンサである。計測された心拍変動性や消費カロリーと蓄積された乳酸を計算することから導き出されるスタミナ値を表示し、運動を継続するかどうかの判断材料にする活用方法が期待されるらしい。この機器も推定した乳酸値から疲労の度合を計測している。

C. 表面筋電図

表面筋電図は対象となる筋線維の走行に沿って体表面に表面電極を 2 つ張付け、電

極間（通常 1~2 cm）の電位差を図に表したものの、あるいはその測定手法のことである。筋肉に刺した針電極で記録した針筋電図と区別するために、「表面」を冠するが、以後は単に筋電図と記す。筋電図は収縮する筋線維の数と活動電位の発火頻度との重量として表現される。つまり、強い筋力を発揮した場合、収縮する筋線維数が多く活動電位の発火頻度が多くなり、筋電図の振幅が大きくなる。

筋活動は、計測する筋の種類、電極の張付け位置、異なる被験者間などで比較が困難である。そのため、電極を装着するたびに、対象となる筋に対して最大随意収縮（Maximal Voluntary Contraction: MVC）を被験者に行わせる。そのときの筋電位の振幅値を 100%として、筋活動の度合を正規化した%MVC で比較する。松本らは電動アシスト自転車を漕ぐ負担感の評価に筋電図を用いて下肢の筋活動度を算出し、主観的負担感と%MVC の関連性について調査している¹⁶⁾。

筋電図の周波数解析は局所的筋疲労を定量化するのに有効である。筋の持続的な収縮により筋電図信号の周波数成分が低周波数側に移動することが知られている。筋電図の周波数成分の特徴量は中央周波数（Median Frequency: MF）が用いられる。MF は筋電図のパワースペクトル分布の面積を二分する周波数である¹⁷⁾。より強度な作業で MF が低下した報告は多数存在する¹⁸⁻²¹⁾。

D. 引用文献

1. 片山憲史ほか. 筋疲労. 体力科学. 1994; 43: 309-317.
2. 松井秀治. スポーツにおける疲労. 臨床スポーツ医学. 1986; 3: 495-502
3. 松原由未子ほか. 疲労に至る等尺性運動後の筋硬度回復に対する振動刺激の効果. 理学療法科学. 2004; 19: 341-345.
4. 岡久雄ほか. 電気刺激閾値法による筋疲労の定量化. バイオメカニズム. 1998; 14: 119-128.
5. 南谷晴之. 疲労とストレス. バイオメカニズム学会誌. 1997; 21: 58-64.
6. Shima N et al. The effect of postactivation potentiation on the mechanomyogram. Eur J Appl Physiol. 2006; 96: 17-23.
7. Robergs RA et al. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. Am J Physiol. 2004; 287: R502-R516.
8. Hill AV et al. Anaerobic and aerobic activity in isolated muscle. Proc R Soc Lond B. 1929; 105: 313-322.
9. Fabiato A et al. Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. J Physiol. 1978; 276: 233-55.
10. Karlsson J et al. Lactate, ATP, and CP in working muscles during exhaustive exercise in man. J Appl Physiol. 1970; 29: 598-602.
11. 和田正信ほか. 筋収縮における乳酸の役割. 体育学研究. 2006 51: 229-239.
12. 八田秀雄. 新たな乳酸の見方. 学術の動向. 2006 10: 47-50.
13. Nielsen OB et al. Protective effects

- of lactic acid on force production in rat skeletal muscle. *J Physiol (Lond)*. 2001; 536: 161-166.
14. Pedersen TH et al. Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science*. 2004; 305: 1144-1147.
 15. Kristensen M et al. Lactate and force production in skeletal muscle. *J Physiol (Lond)*. 2005; 562: 521-526.
 16. 松本和宏ほか. 表面筋電図を用いたペダリング運動時における負担度評価. *Yamaha Mot Tech Rev*. 2010; 46: 127-138.
 17. 増田正. 表面筋電図の測定方法と人間工学への応用. *人間工学*. 2015; 51: 400-405.
 18. Movahed M et al. Fatigue sensation, electromyographical and hemodynamic changes of low back muscles during repeated static contraction. *Eur J Appl Physiol*. 2011; 111: 459-467.
 19. Mannion AF et al. Electromyographic median frequency changes during isometric contraction of the back extensors to fatigue. *Spine*. 1994; 19: 1223-1229.
 20. Mannion AF et al. The use of surface EMG power spectral analysis in the evaluation of back muscle function. *J Rehabil Res Dev*. 1997; 34: 427-439.
 21. Yoshitake et al. Assessment of lower-back muscle fatigue using electromyography, mechanomyography, and near-infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol*. 2001; 84: 174-179.

感覚器系の指標

研究分担者 川波祥子

産業医科大学 産業医実務研究センター 准教授

永尾保¹、川波祥子²

¹産業医科大学 産業医実務研修センター 産業医学修練医、

²産業医科大学 産業医実務研究センター 准教授

研究要旨

感覚器系には、視覚器、聴覚器、嗅覚器、味覚器、触覚器などがあるが、これらが過重労働によるストレス応答に対してどのような影響を受けるか、またその影響した生体反応がバイオロジカルモニタリング指標（以下、BEI）となり得るかどうかについて、文献的に検討を行った。

A. 研究目的

本研究では、過重労働による生体影響のBEIとして、自律神経系、内分泌系、免疫系、自覚症状に関する指標について、総合的にかつ長期間にわたり繰り返し測定することによって、時系列の挙動を踏まえたストレス応答として評価することを研究目的としている。上述の指標に関してはさまざまな医学研究で指標となる根拠が示され、また実際の過重労働者に対して測定の介入を進めているところである。

本調査では、上記以外のストレス応答による生体影響を評価する指標として、感覚器系の指標に着目した。

感覚器系とは、何らかの物理的または化学的刺激を受け取る受容器として働く器官であり、光に対する視覚器、音に対する聴覚器、化学物質に対する嗅覚器・味覚器、温度や機械刺激に対する触覚器などが挙げられる。いずれの器官も自律神経による影

響を受けることから、ストレス反応や過重労働により影響が出る可能性が考えられる。しかし実際に、ストレスおよび過重労働によってこれらの感覚器系に対して具体的にどのような生体影響を及ぼすかは、これまで明確に分かっていない。

B. 研究方法

過去10年間、2008年1月から2017年12月の期間において、国内外で報告された、ストレスおよび過重労働・感覚器系・BEIの関連性の調査研究について、医中誌ウェブを用いて文献検索を行った。過重労働による生体影響としては、“心理的ストレス”、“疲労”を、感覚器系の指標としては、“視覚”、“聴覚”、“嗅覚”、“味覚”、“触覚”をキーワードとし以下の検索式で検索を行った。「心理的ストレスor“疲労”」and「“視覚”or“聴覚”or“嗅覚”or“味覚”or“触覚”」。論文の種類は英語及び日本語の原著論文とした。検索

結果の中から、本調査の目的である、「感覚器系を指標として測定してストレス評価を行いその測定が BEI として活用できる可能性がある」文献を抽出した。

C. 研究結果

検索キーワードに基づいて検索した結果、医中誌ウェブで 516 件の論文が抽出された。しかし、この中には“視覚”という検索キーワードに対して、例えば「視覚的アナログスケール (VAS)」といった主観的な指標を用いた文献が多く含まれ、今回の目的である生理学的指標とは合致しないものが多く抽出された。そこで、前述の検索式から“視覚的アナログスケール”を NOT 検索したところ、146 件の論文が抽出された。抽出された文献を確認したところ、感覚器の中でも特に視覚に関連した文献が多くみられたが、客観的指標と言えるものは確認できなかった。

そこで、心理的ストレスや疲労が影響を及ぼす感覚器として特に視覚に注目し、“視覚”以外に、“視力”、“瞳孔”、“眼圧”などといった表現を用いて検索したところ、客観的な指標となりうる瞳孔径と眼圧に関する 2 件の論文が抽出された。以下にこれらの 2 件の論文の概要を示す。

1. 文献 1 は、ストレスと瞳孔径の関係を示す論文であった¹⁾。日本の大学生 20 名を対象に、言語流暢性課題 (VFT) によるストレス状態 (n=9)、目の周囲のマッサージ (EM) によるリラックス状態 (n=11) にて、それぞれ赤外線電子瞳孔径を用いて瞳孔径を測定し、同時に心電図を測定した。VFT 前と比べて VFT 中に瞳孔径が拡大し

($p=0.008$)、VFT 後に前値に戻った ($p=1.0$)。心拍変動の LF/HF 成分は VFT 中に上昇し ($p=0.005$)、VFT 後に低下したが、VFT 前より高値 ($p=0.008$) が続いていた。EM 前と比べて EM 後に瞳孔径が縮小 ($p=0.002$)、心拍変動の HF が上昇 ($p=0.036$)、LF/HF 比が低下傾向 ($p=0.054$) を示した。瞳孔径の変化は全身の自律神経バランスを反映すると考えられた。

2. 文献 2 は、ストレスと眼圧の関係を示す論文であった²⁾。日本の公立学校職員 1461 名に対して、ストレススコアを IMPS (Inventory to Measure psychosocial stress) で測定し、眼圧を非接触眼圧計で測定し、年齢、体格指数、糖化ヘモグロビン、収縮期血圧、飲酒の有無、喫煙状態、運動の有無により層別化し、ストレススコアと眼圧の関係を部分相関及び層別多回帰分析で調べたもので、結果は女性では正の相関がみられたが、男性では認められなかった。ストレスに関連した視床下部・下垂体・副腎系の動揺が心理的ストレスの多い人では眼圧増加に一部関与していた。

一方で、視覚器以外の感覚器系においては、例えば味覚において、唾液 α -アミラーゼ活性を指標として疲労やストレスの評価を行った論文³⁾も確認した。しかし、対象が小学生であり、また唾液 α -アミラーゼ活性の測定自体が必ずしも味覚を評価しているわけではないと考えられるので、本調査の目的に合致したものではないと判断した。

その他、聴覚、嗅覚、触覚に関しても同様に検索を試みたが、これらの感覚器系に

おいては、本調査の目的に合致する明らかな指標となる論文は今回の調査では確認できなかった。

D. 考察

今回の調査では、赤外線電子瞳孔径を用いて瞳孔径や非接触眼圧計を用いて眼圧を測定することにより、ストレスを評価できる可能性が示唆された。いずれも非侵襲的な測定が可能で、繰り返し測定可能であるため、瞳孔や眼圧という視覚器を BEI として活用することが可能なのではないかと考えられる。ただし、それらを測定した結果得られるストレス評価が実際に過重労働の評価につながるかは、今回の文献からは明確ではなかった。しかし、特に瞳孔径においては心拍変動の LF/HF 成分という全身の自律神経バランスに関して言及されており、過重労働の BEI として有用である可能性は考えられる。

E. 結論

感覚器の指標に関しては、今回調査した範囲では、視覚器である瞳孔径や眼圧といった指標が過重労働のバイオロジカルモニタリング指標として利用できる可能性が考

えられた。

F. 引用文献

1. Nur Iqlimma Aisyah Binti Aluwi, Yumie O, Naoto H, Stress evaluation based on changes in the pupillary diameter of human eye. *The Autonomic Nervous System* 2015; 52: 338-343
2. Yamamoto K, Sakamoto Y, Irie M, Ohmori S, Yoshinari M, Kacaniku G, The relationship between IMPS-Measured Stress Score and Intraocular Pressure among Public School Workers. *Journal of Physiological Anthropology*. 2008; 27(1): 43-50.
3. Ayako N, Masaru K, Yukie H. Relationship between Taste Acuity and Fatigue or Stress in Japanese Elementary School Children. *Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi (Journal of Japan Society of Nutrition and Food Science)*. 2013; 66(5): 249-254.

III 医療事務従事者の過重労働に関する バイオロジカルモニタリング

バイオリジカルモニタリングの研究デザイン

研究代表者 堀江正知

産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健管理学 教授

産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター センター長

研究要旨

長時間労働や過重な心理的負荷が生じる前（繁忙期前）、長時間労働や過重な心理的負荷が生じている最中（繁忙期）、長時間労働や過重な心理的負荷が生じた後（繁忙期後）に、対象職場で本研究への参加に同意した労働者を対象に、業務内容ごとの従事時間を調査し、質問紙調査、生理学的な検査、検体の検査を行って、労働時間や業務内容の変化と生体指標との関連を評価し、適切なバイオリジカルモニタリング指標を探究する研究を企画した。

A. 研究目的

長時間労働や過重な心理的負荷によって変動する自律神経系、内分泌系、免疫系の生体指標を探索する研究を企画することを目的とした。

B. 研究方法

研究への協力意思を示した産業医、衛生管理者、人事担当者を対象に、職場において質問紙調査、自律神経系の生理学的な検査、内分泌系、免疫系、核酸等の指標を測定するための唾液採取、採尿、採血を行うことに同意する労働者を募集することについて協力を要請した。その際、長時間労働や過重な心理的負荷が生じる前（繁忙期前）、長時間労働や過重な心理的負荷が生じている最中（繁忙期）、長時間労働や過重な心理的負荷が生じた後（繁忙期後）の少なくとも3回測定することを条件とした。また、検体の採取、搬送、保管を考慮して研究者の所在地に近い職場を優先した。

C. 結果

茨城県、神奈川県、広島県、山口県、福岡県の事業場に選任されている産業医等が研究への協力意思を示したが、2017年中に企業側の協力を得ることができなかった。その後、福岡県内のある総合病院において、医事業務を外注している請負先事業場とその従事者が協力の意思を示した。そこで、医事業務に従事する女性労働者13名を対象にレセプト点検作業が集中する繁忙期前、繁忙期前半、繁忙期後半、繁忙期後の4日間に、労働時間と生活時間、心拍変動（HRV）、自律神経バランス、酸化ストレス指標、DNAメチル化指標、ヒトヘルペスウイルス、マイクロRNA（miRNA）の検査を実施して次の7つの研究を企画することができた（図1）。

- ① 心理社会的因子に関する研究
- ② 労働時間と生活時間に関する研究
- ③ 心拍変動（HRV）に関する研究

- ④ 自律神経バランスに関する研究
- ⑤ 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (m⁷Gua) に関する研究
- ⑥ ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) 及びヒトヘルペスウイルス 7 型 (HHV-7) に関する研究
- ⑦ マイクロ RNA (miRNA) に関する研究

D. 考察

生体検査は個人差があることから、同じ対象者の基準値を繁忙期前に測定しておく必要がある。そのためには、あらかじめ繁忙な業務が生じることが予想されている必要がある。また、繁忙な業務が終了した後に測定をするには、繁忙期が 3 カ月以内には終了することが望ましい。本研究を企画するには、このような業態の職場を探した上で、その事業者と労働者の協力を得る必要がある。2018 年以降に個人差を検討するために必要な対象者数を確保するには、本研究の条件に該当する事業場を精力的に探索し、事業者と労働者に本研究を実施する意義等について丁寧に説明しなければならないと考えた。

E. 結論

医療事務を業務とする職場において、女性労働者 13 人を対象に、長時間労働となることが必至であるレセプト点検作業が始まる前 (繁忙期前)、その開始直後 (繁忙期の前半)、その後半 (繁忙期の後半)、通常の業務に戻った後 (繁忙期後) の時期に、業務内容ごとの従事時間を調べる質問紙調査、自律神経系の生理学的な検査、内分泌系、免疫系、核酸等の指標を測定するための唾液採取、採尿、採血を行って、労働時間や業務内容の変化と生体指標との関連を評価し、適切なバイオリジカルモニタリング指標を探索する研究を企画した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

なし

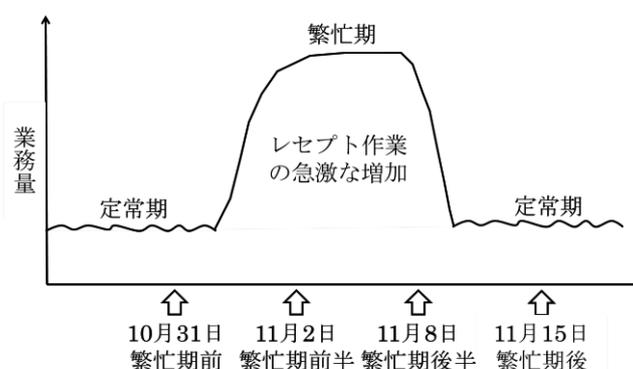


図1 レセプト点検作業前後の業務量と唾液採取・尿検査・血液検査の時期

心理社会的因子

研究分担者 真船浩介

産業医科大学 産業生態科学研究所 精神保健学研究室 助教

研究要旨

本研究では、医事業務の従事者を対象として、繁忙期を控えた平常時の職業性ストレスを質問紙調査により確認し、医事業務の従事期間や過重労働と関連する性格傾向と職業性ストレスとの関連について検討することを目的とする。職業性ストレス簡易調査票等による検討では、平常時の医事業務従事者の職業性ストレスは、概ね全国平均と同様の水準であったが、対人関係の負担、活気の低下と疲労をやや強く自覚していることが示された。また、仕事量に対する裁量の負担がやや強く自覚され、繁忙期に職業性ストレスによる健康リスクの上昇が懸念された。

A. 研究目的

医事業務は、毎月1日から10日までに、前月分の診療に関する診療報酬明細書を作成し、診療した医師等との確認を経て、保険者に医療費を請求する業務（レセプト業務）を伴い、限られた期間内に、大量の情報を整理・点検し、関係者間の確認・調整を経て、正確な資料作成を大量に求められる繁忙期を定期的に迎える。過重労働の健康影響を精査するためには、その曝露条件、すなわち、繁忙期の業務の過重性に関する具体的な特徴を把握しておくことが求められる。曝露条件は、ベースライン、すなわち、平常時の業務特徴を十分に把握した上で、平常時から繁忙期にかけての業務の変化を考慮し、理解されることが望ましい。また、職業性ストレスは、勤務経験や性格傾向によっても、自覚される要因等が異なる可能性も考えられる。本研究では、繁忙期を控えた平常時の職業性ストレスを質問紙調査により確認し、医事業務の従事期間

や過重労働と関連する性格傾向と職業性ストレスとの関連について検討する。

B. 研究方法

1. 調査対象

単一の総合病院の医事業務に従事する女性13名を対象とした。

2. 調査時期

2017年10月末に自記式質問紙を配布し、繁忙期を迎える以前に回答を求め、後日回収した。調査は、無記名で実施し、各対象者に通し番号を付与し、追跡を可能にした。

3. 調査票

職業性ストレスの評価には、職業性ストレス簡易調査票¹⁾と過重労働に関連する職場のストレス要因と労働者個人の気質的要因²⁾を抜粋した職場のストレス要因に関する調査票を使用した。また、年齢、婚姻状態や居住形態の人口統計学的変数に加えて、現在の職業の従事期間、通勤の手段と所要時間の就業状況、現病・既往歴、常用する

内服薬の健康情報、飲酒頻度と1日あたりの飲酒量からなる飲酒習慣、喫煙状況、喫煙歴、1日あたりの喫煙本数からなる喫煙習慣、睡眠による休養の実感と運動習慣の有無に関する基本属性についても回答を求めた。

職業性ストレス簡易調査票は、仕事のストレス要因、ストレス反応、緩衝要因の3側面からなる19下位尺度57項目について、職業性ストレスを多面的に評価できる¹⁾。職業性ストレス簡易調査票は、4件法により回答を求めた。

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

4. 分析方法

まず、職業性ストレス簡易調査票と職場のストレス要因に関する調査票の各下位尺度得点を算出した。職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度得点は、合計得点を算出し、いずれも得点が高いほど、職業性ストレスを顕著に自覚していると解釈されるよう変換した。職場のストレス要因に関する調査票の下位尺度得点は、該当する項目の個数を算出した。

次に、職業性ストレス簡易調査票と職場のストレス要因に関する調査票の各下位尺度得点の最小値、最大値、平均値、標準偏差、度数分布の記述統計量を算出した。職

業性ストレス簡易調査票の各下位尺度では、女性の全国平均¹⁾を基準とした標準得点と顕著な所見が認められる者の割合(有所見率)を算出した。また、「労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル」の「評価基準の例(その1)」に基づく「高ストレス」に該当する者の割合を算出した。さらに、仕事の要求度-自由度-支援モデルに基づき、職場集団における職業性ストレスによる健康問題の発生しやすさを推定する健康リスク¹⁾を算出した。健康リスクは、量的負担とコントロールの不均衡から健康問題の発生しやすさを推定する「量-コントロール」、上司支援と同僚支援の不足から健康問題の発生しやすさを推定する「支援」の2つのリスクに大別され、両者を掛け合わせて「総合健康リスク」を算出できる。職場のストレス要因に関する調査票では、全28項目の度数も算出した。

また、医事業務の従事経験による職業性ストレスの差異を確認するため、医事業務の従事期間の中央値を基準に対象者を二分し、医事業務の経験について、中央値以上の長期群と中央値未満の短期群に分類し、医事業務の経験を独立変数、職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の各下位尺度得点を従属変数とした一元配置分散分析を実施した。

さらに、性格傾向と職業性ストレスとの関連を確認するため、医事業務の経験、職場のストレス要因に関する調査票の性格傾向に関する6項目の該当の有無を独立変数、職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度得点及び職場のストレス要因に関する調査票のストレス要因得点を従属変数とした多元配置分散分析を実施した。

有意水準は、いずれも 5%とし、10%を有意な傾向と判断した。

5. 倫理的配慮

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

C. 研究結果

対象者の年齢の平均値は 35.1 歳、標準偏差は 7.6 歳であった。医事業務の従事期間の平均値は 6.6 年、標準偏差は 4.9 年、中央値は 5.7 年であった。

表 1 に職業性ストレス簡易調査票及び職場のストレス要因に関する調査票の各下位尺度得点の記述統計量をまとめた。平均値に対する標準偏差は、職場のストレス要因に関する調査票のストレス要因が最も大きく、次いで、同調査票の性格傾向のばらつきが大きかった。図 1~21 に各下位尺度の度数分布を示した。職業性ストレス簡易調査票では、ストレス反応のいらいらと緩衝要因の職場外支援の標準偏差が大きかった。職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度の標準得点は、ストレス要因の対人関係が最も高く、ストレス反応の活気、疲労が次いで高かった。ストレス要因の量的負担、質的負担、ストレス反応の身体愁訴、イライラにおいても、標準得点が 0.5 を上回った。職業性ストレス簡易調査票の各下位尺度の有所見率では、ストレス要因のコントロール、対人関係、職場環境、ストレス反応の疲労で高かった。労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアルに基づいて、「高ストレス」に相当する者の割合

は 7.7%であった。対象集団の健康リスクは、「量-コントロール」が 112、「支援」が 91、「総合健康リスク」が 101 であった。

表 2 並びに図 22 に職場のストレス要因に関する調査票の計 28 項目の相対度数をまとめた。該当が最も高率であったのは、同調査票の性格の依頼や期待を裏切る罪悪感(No.26)と仕事を引き受ける責任感(No.28)であった。次いで、ストレス要因の人員削減に伴う負担(No.5)、手抜きが許されない(No.13)、分担が不明確(No.15)、人間関係(No.17)の相対度数が高かった。

表 3 には、医事業務の従事期間と職業性ストレスとの関連を検討した一元配置分散分析の結果を示した。職業性ストレス簡易調査票のストレス要因の対人関係において、医事業務の従事期間の主効果が有意であった。従事期間の短期群よりも長期群の対人関係の得点が有意に高かった。また、同調査票のストレス要因の量的負担においては、従事期間の主効果に有意な傾向が認められた。従事期間の長期群よりも短期群の量的負担の得点が高かった。

表 4 には、性格傾向と職業性ストレスとの関連を検討した多元配置分散分析の結果を示した。性格傾向が一定の場合には、医事業務の従事期間の主効果が有意であったのは、職場のストレス要因に関する調査票のストレス要因のみであった。従事期間の長期群よりも短期群において、ストレス要因の得点が有意に高かった。職業性ストレス簡易調査票では、従事期間の主効果は、ストレス要因の量的負担、コントロール、対人関係、職務適性、働きがよいにおいて、有意な傾向が認められた。量的負担においてのみ、長期群よりも短期群の得点が高く、

コントロール、対人関係、職務適性、働きがいでは、短期群よりも長期群の得点が高かった。職業性ストレス簡易調査票と職場のストレス要因に関する調査票の性格との関連では、ストレス要因の身体的負担において、仕事の抱え込み (No.23)、評価への過剰な意識 (No.24)、几帳面 (No.25) の主効果が有意であった。評価への過剰な意識 (No.24)、几帳面 (No.25) では、非該当群よりも該当群の身体的負担の得点有意に高く、仕事の抱え込み (No.23) では、該当群よりも非該当群の得点有意に高かった。ストレス要因のコントロールにおいては、評価への過剰な意識 (No.24) と仕事を引き受ける責任感 (No.28) の主効果が有意であった。仕事を引き受ける責任感 (No.28) では、非該当群よりも該当群のコントロールの得点有意に高く、評価への過剰な意識 (No.24) では、該当群よりも非該当群の得点有意に高かった。ストレス要因の職務適性は、仕事の抱え込み (No.23)、几帳面 (No.25) の主効果が有意であった。仕事の抱え込み (No.23) では、非該当群よりも該当群の職務適性の得点有意に高く、几帳面 (No.25) では、該当群よりも非該当群の得点有意に高かった。ストレス要因の働きがいでは、几帳面 (No.25) の主効果が有意であり、該当群よりも非該当群の得点有意に高かった。また、ストレス要因の量的負担において、仕事の抱え込み (No.23) の主効果に有意な傾向が認められ、非該当群よりも該当群の得点高かった。緩衝要因では、同僚支援において、仕事を引き受ける責任感 (No.28) の主効果が有意であり、非該当群よりも該当群の得点有意に高かった。同僚支援では、評価への過

剰な意識 (No.24) と依頼を断る罪悪感 (No.26) の主効果に有意な傾向が認められた。依頼を断る罪悪感 (No.26) では、非該当群よりも該当群の同僚支援の得点有意に高く、依頼や期待を裏切る罪悪感 (No.26) では、該当群よりも非該当群の得点有意に高かった。また、上司支援では、評価への過剰な意識 (No.24) の主効果に有意な傾向が認められ、該当群よりも非該当群の得点高かった。満足感においても、仕事の抱え込み (No.23) の主効果に有意な傾向が認められ、非該当群よりも該当群の得点高かった。ストレス反応では、疲労において、仕事の抱え込み (No.23) と仕事を引き受ける責任感 (No.28) の主効果が有意であった。さらに、不安と抑うつにおいて、仕事の抱え込み (No.23) の主効果が有意であった。いずれも、非該当群よりも該当群の疲労の得点有意に高かった。職場のストレス要因に関する調査票のストレス要因では、几帳面 (No.25) と仕事を引き受ける責任感 (No.28) の主効果が有意であり、いずれも、非該当群よりも該当群のストレス要因の得点有意に高かった。また、職場のストレス要因に関する調査票のストレス要因では、仕事の抱え込み (No.23)、評価への過剰な意識 (No.24)、疎外への恐怖心 (No.27) の主効果にも有意な傾向が認められた。仕事の抱え込み (No.23)、評価への過剰な意識 (No.24) では、非該当群よりも該当群のストレス要因の得点高く、疎外への恐怖心 (No.27) では、該当群よりも非該当群の得点高かった。

D. 考察

今回の対象者においては、平常時の医療

事務の職業性ストレスは、仕事量や注意を要する質的な負担よりも、人間関係に関する負担が強く自覚されていた。平常時の医療事務では、作業の量や難しさよりも、医師をはじめとした関係者間での調整や職場内での人間関係が負担として自覚されていることが示唆された。ストレスチェックにおける「高ストレス」に相当する所見の割合、総合健康リスクともに全国平均とほぼ同等の水準であり、平常時では、著しく強い負担ではないと考えられる。一方で、量-コントロールのリスクは、全国平均と比べてやや高く、職場の支援により、リスクが抑制されていることが示唆された。特に、コントロールの負担が強く自覚され、量-コントロールのリスクが上昇していることが示された。繁忙期には、量的負担に加えて、関係各所との調整から、人間関係やコントロールの負担の上昇も想定される。また、職場全体が忙しくなることで、支援も困難になることが予想され、全国平均と比べても、職業性ストレスによる健康リスクが深刻化する可能性も想定される。

本研究の対象者は、いずれも、同一の総合病院の同一職場に勤務し、同様の職務に従事しているが、医事業務の従事期間や性格傾向によって、関連する職業性ストレスが異なる可能性が考えられる。医事業務の従事期間について、5年未満を短期群、5年以上を長期群とした場合、単変量解析では、経験の浅い短期群において、量的負担が強く自覚される傾向が示され、一方、経験の長い長期群では、対人関係の負担が強く自覚されていた。これらの傾向は、過重労働に関連する性格傾向の6項目を同時に独立変数にした場合にも、同様の傾向が認めら

れた。また、過重労働に関連する性格傾向が一定の場合には、コントロールや職務適性、働きがいにおいても、経験の長い長期群において、負担が強く自覚される傾向が認められた。仕事量による負担は、業務への精通、習熟等の経験により軽減される可能性が想定されるが、一方で、作業に習熟した場合でも、自身の裁量による調整の難しさや適性、働きがいに関する負担は、経験を経て増す可能性も考えられる。

過重労働に関連する性格傾向と職業性ストレスとの関連では、必ずしも特定の性格傾向に該当があれば、いずれの職業性ストレスも負担や不調が一樣に強く自覚されることも限らず、要因によっては、反対に負担が低い場合も認められた。仕事の抱え込み(No.23)に該当する場合は、量的負担や職務適性のストレス要因、疲労、不安、抑うつストレス反応、緩衝要因の満足感の低下が強く自覚されるが、身体的負担は低かった。評価への過剰な意識(No.24)が該当する場合は、身体的負担が強く自覚されているが、裁量(コントロール)や上司・同僚の支援に関する負担は低かった。几帳面(No.25)が該当する場合は、身体的負担が強く自覚されているが、職務適性や働きがいの負担は低かった。一方で、依頼を断る罪悪感(No.26)がでは、同僚支援と疲労、仕事を引き受ける責任感(No.28)では、裁量(コントロール)の負担と同僚支援との関連が認められ、いずれも該当する場合に一定の負担が強くなる傾向が示された。

ただし、いずれの知見も、単一の医療機関の一時点における少人数を対象とした質問紙調査から示唆された内容であることから、一般化は困難である。また、横断調査

であり、性格傾向との関連においても、因果関係の特定は難しい。

E. 結論

今回の対象者における平常時の医事業務の職業性ストレスは、概ね全国平均と同等の水準であったものの、仕事量に対する裁量や人間関係の負担がやや強く自覚され、繁忙期に職業性ストレスによる健康リスクの上昇が懸念された。ただし、いずれも単一の医療機関の少人数を対象とした横断調査から得られた知見であり、一般化や因果関係の推定は困難である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

1. 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.
2. 堀江正知. 事業場における過重労働による健康障害防止対策のための具体的方策に研究 平成 16 年度研究報告書. 東京: 厚生労働省, 2005.

表 1 職業性ストレス簡易調査票と職場のストレス要因に関する調査票の各下位尺度得点の記述統計量 (N=13)

尺度	Range	MIN	MAX	M	SD	z	有所見率
職業性ストレス簡易調査票							
量的負担	3-12	7	11	8.9	(1.1)	.60	0.0%
質的負担	3-12	7	11	8.7	(1.2)	.55	7.7%
身体的負担	1-4	1	4	2.4	(0.8)	.38	7.7%
コントロール	3-12	7	11	9.1	(1.3)	.49	15.4%
技能活用	1-4	1	3	2.0	(0.4)	-.25	0.0%
対人関係	3-12	6	10	7.5	(1.5)	.76	15.4%
職場環境	1-4	1	4	2.6	(0.9)	.22	15.4%
職務適正	1-4	1	4	2.3	(0.8)	.13	7.7%
働きがい	1-4	1	3	2.4	(0.7)	-.02	7.7%
活気	1-4	6	10	8.3	(1.7)	.74	0.0%
いらいら	3-12	3	12	7.6	(2.8)	.51	7.7%
疲労	3-12	5	12	8.0	(2.3)	.70	15.4%
不安	3-12	3	10	6.2	(2.2)	.31	0.0%
抑うつ	6-24	7	17	11.4	(2.8)	.38	0.0%
身体愁訴	11-44	16	35	21.8	(5.6)	.52	7.7%
上司支援	3-12	4	10	7.5	(2.1)	-.30	0.0%
同僚支援	3-12	3	9	6.8	(1.8)	-.07	0.0%
職場外支援	3-12	3	8	4.7	(1.7)	.05	7.7%
満足感	2-8	2	8	4.4	(0.9)	.24	0.0%
職場のストレス要因に関する調査票							
ストレス要因	0-22	1	14	6.8	(3.4)		
性格	0-6	1	5	3.1	(1.3)		

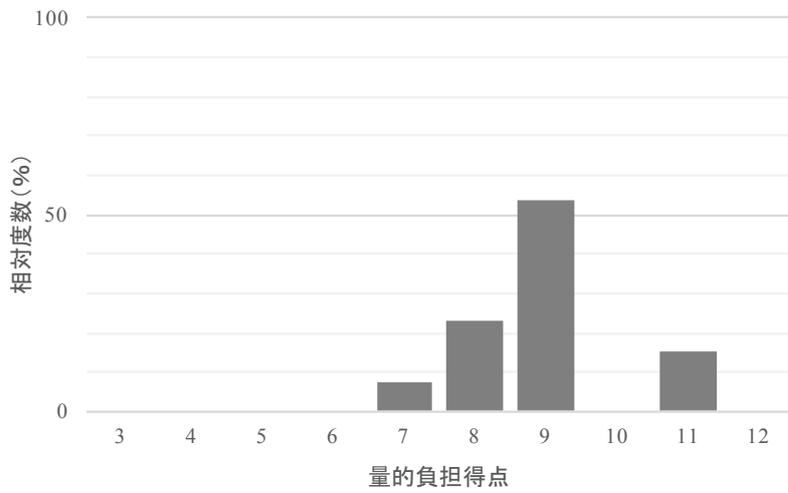


図1 量的負担得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

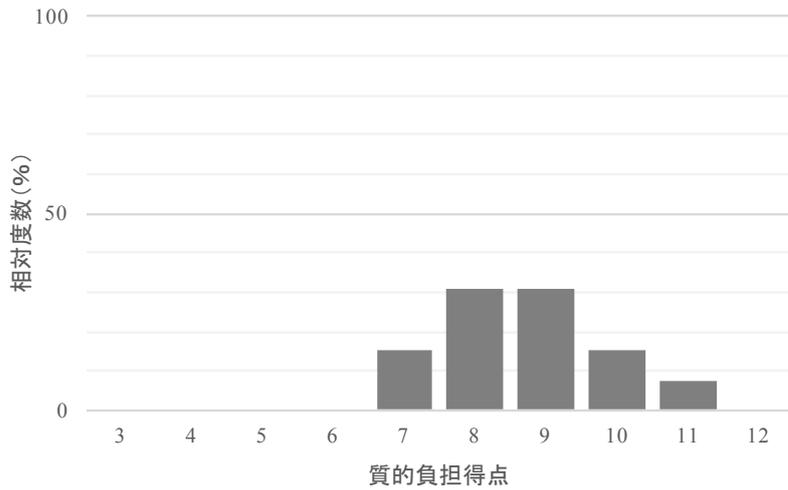


図2 質的負担得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

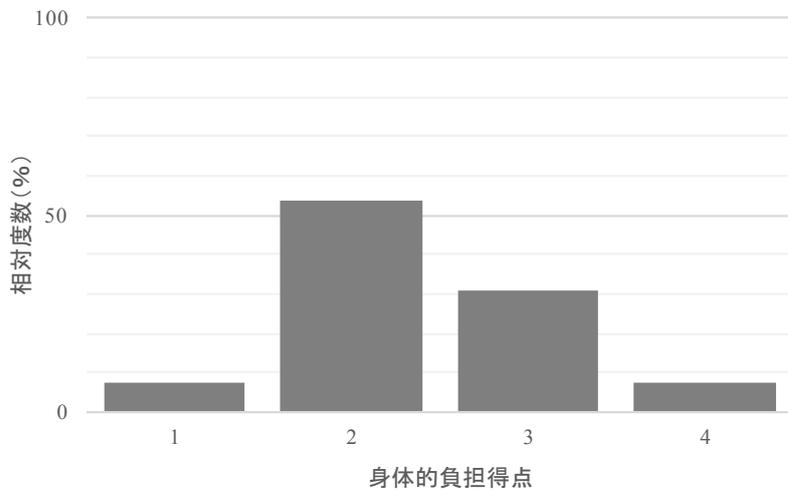


図3 身体的負担得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

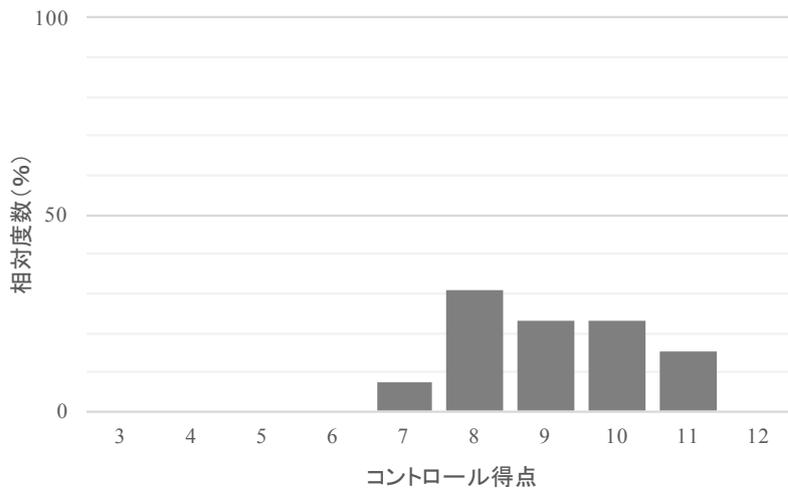


図4 コントロール得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

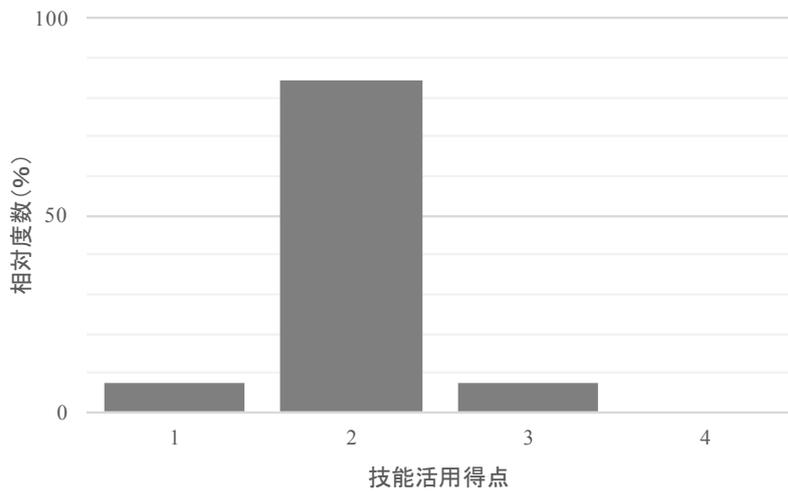


図5 技能活用得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

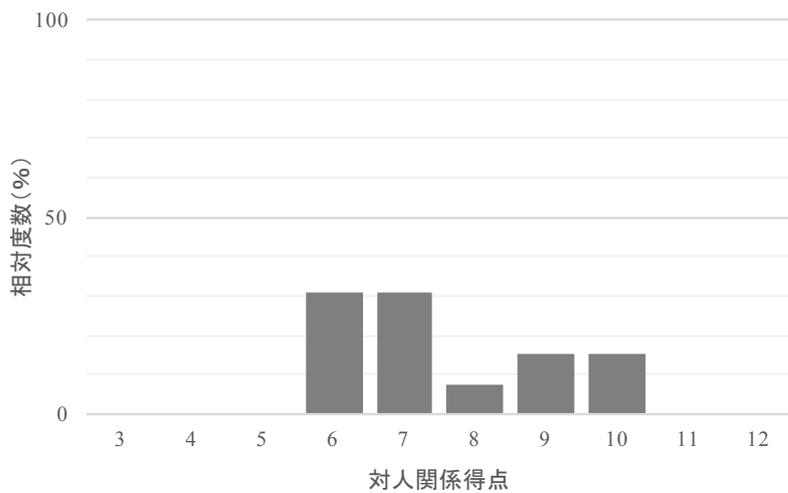


図6 対人関係得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

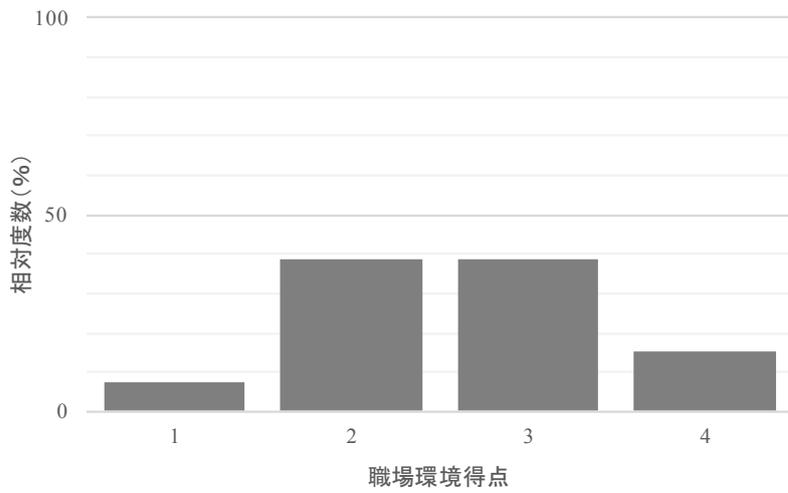


図7 職場環境得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

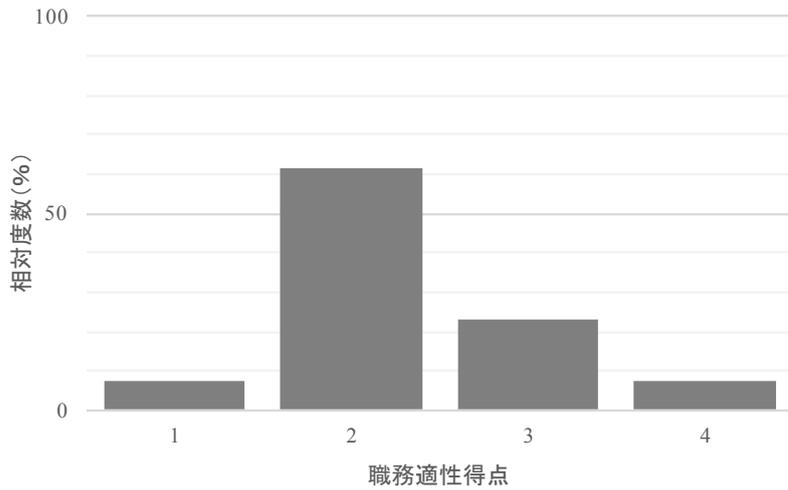


図8 職務適性得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

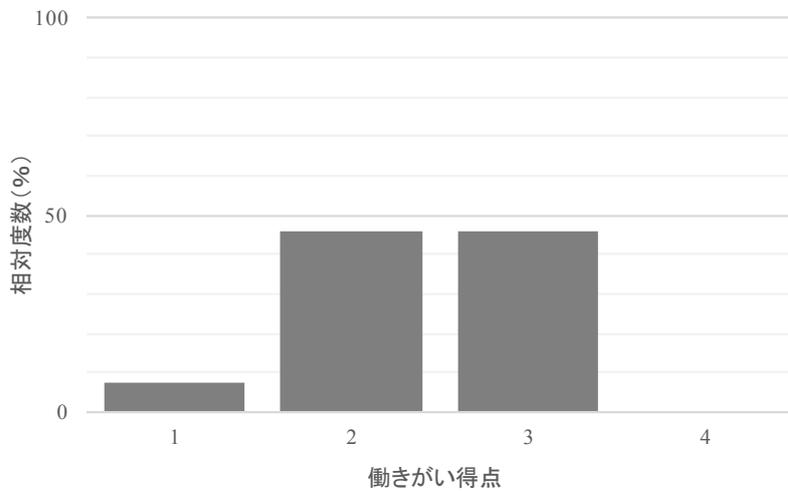


図9 働きがい得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

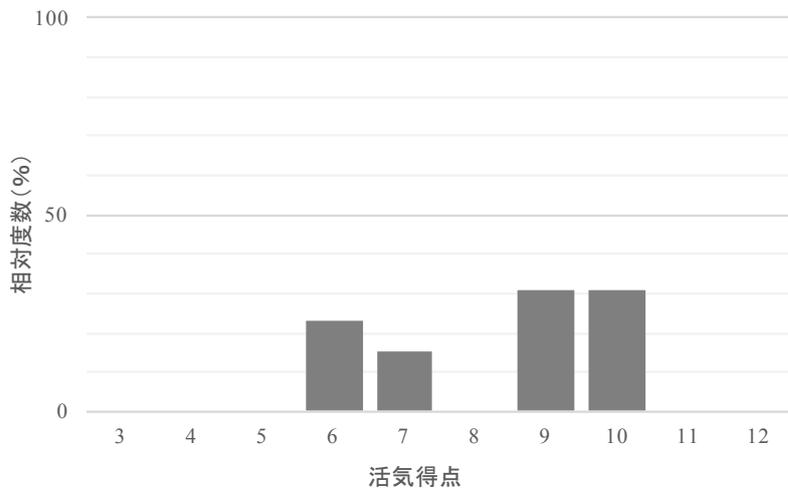


図 10 活気得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

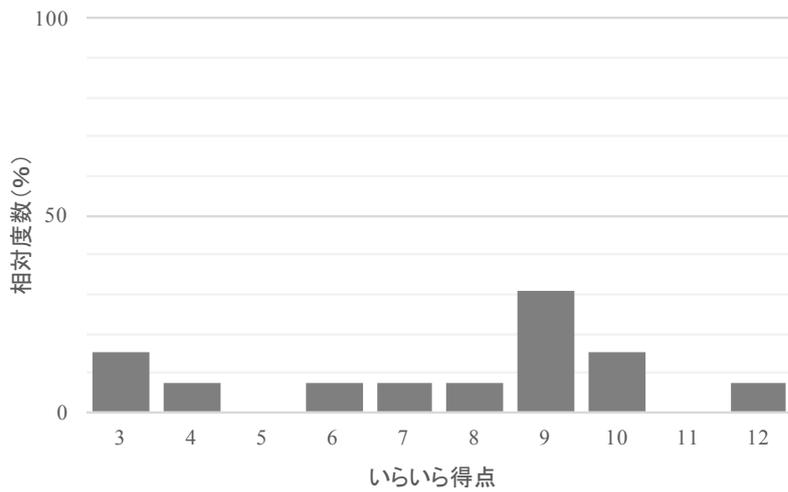


図 11 いらいら得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

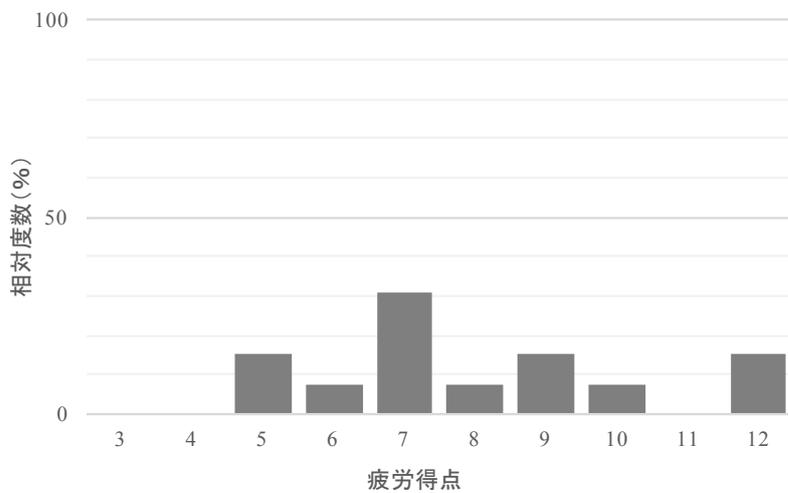


図 12 疲労得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

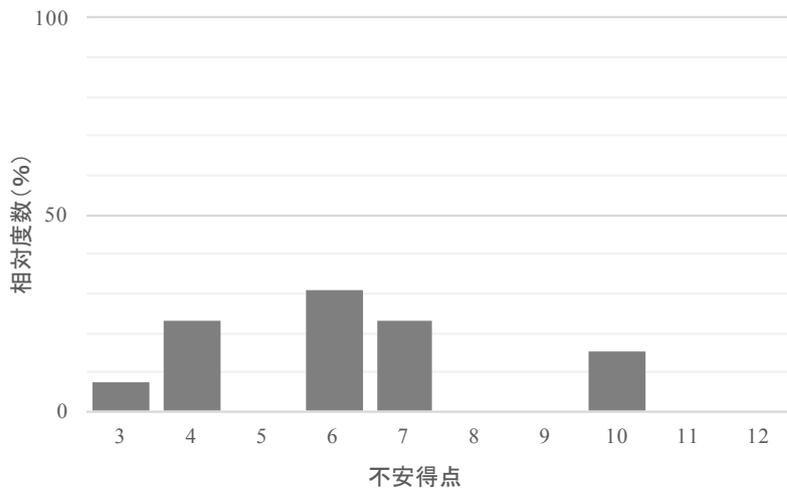


図 13 不安得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

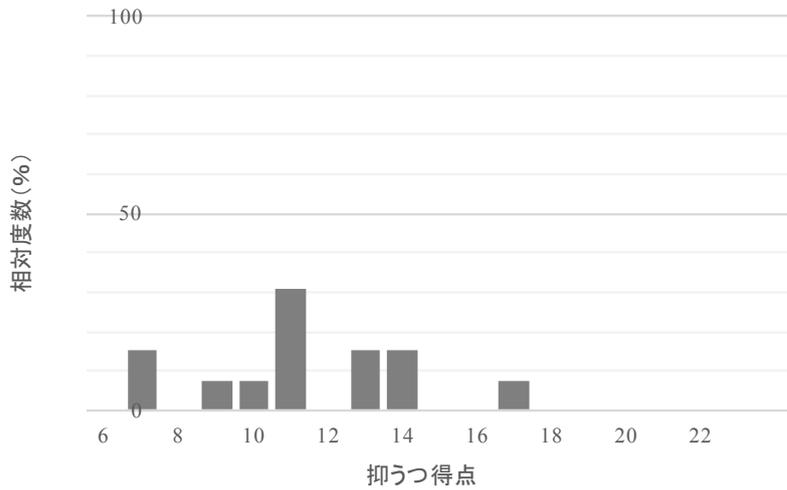


図 14 抑うつ得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

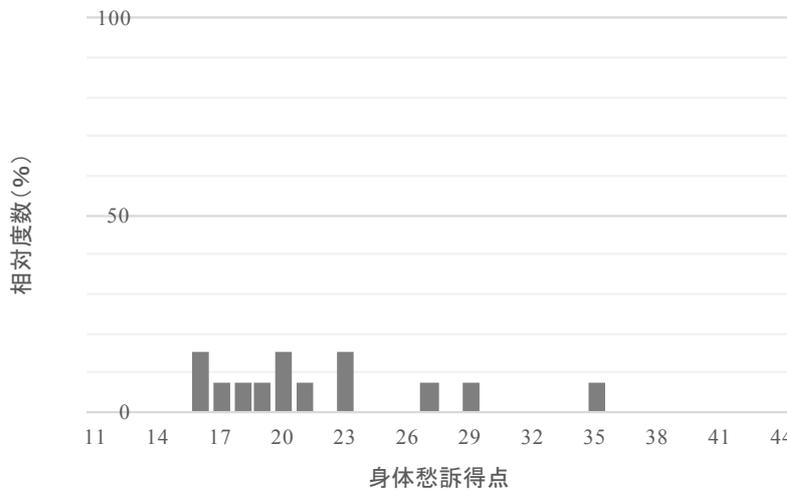


図 15 身体愁訴得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

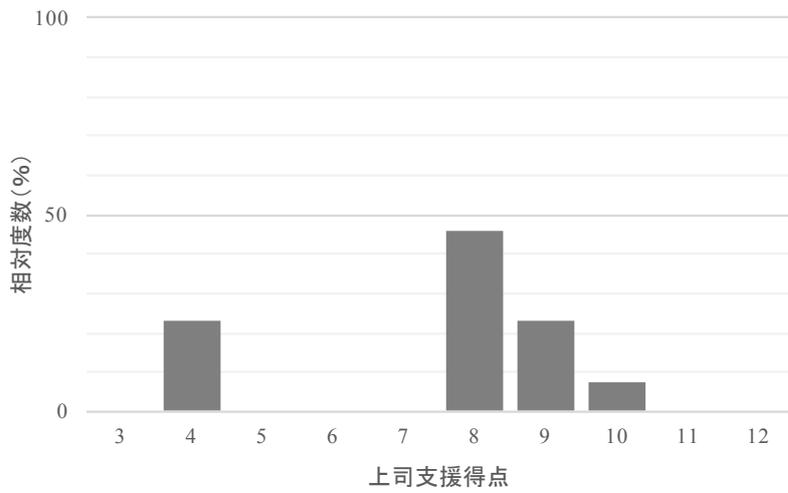


図 16 上司支援得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

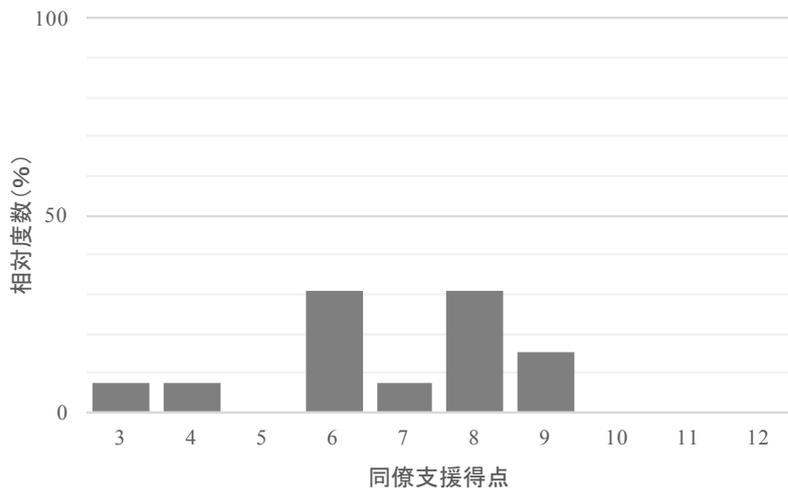


図 17 同僚支援得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

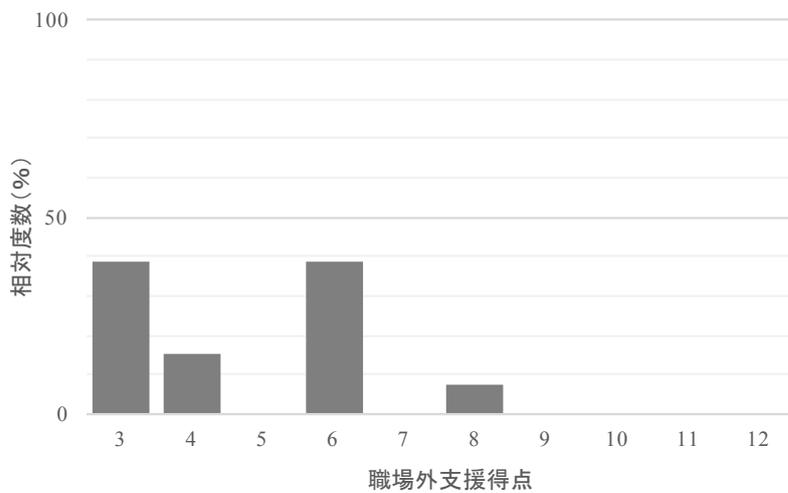


図 18 職場外支援得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

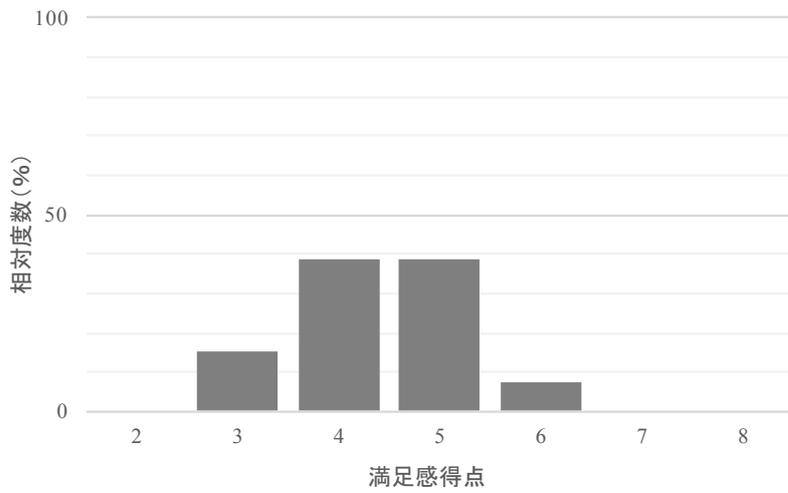


図 19 満足感得点（職業性ストレス簡易調査票）の相対度数分布

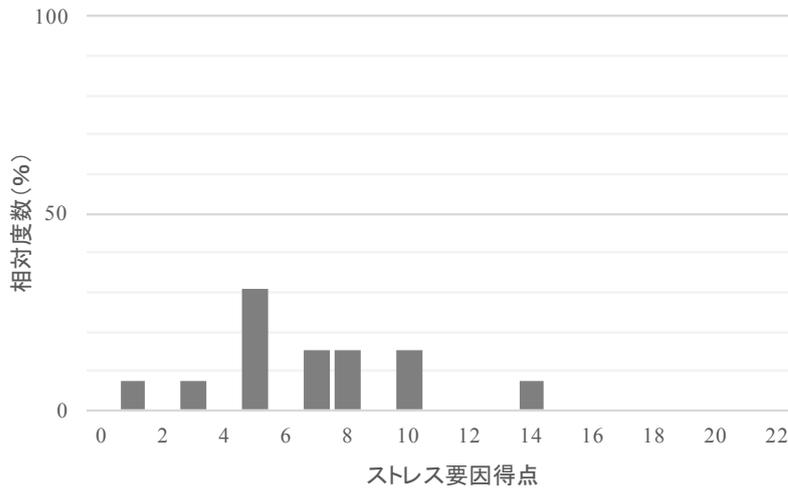


図 20 ストレス要因得点（職場のストレス要因に関する調査票）の相対度数分布

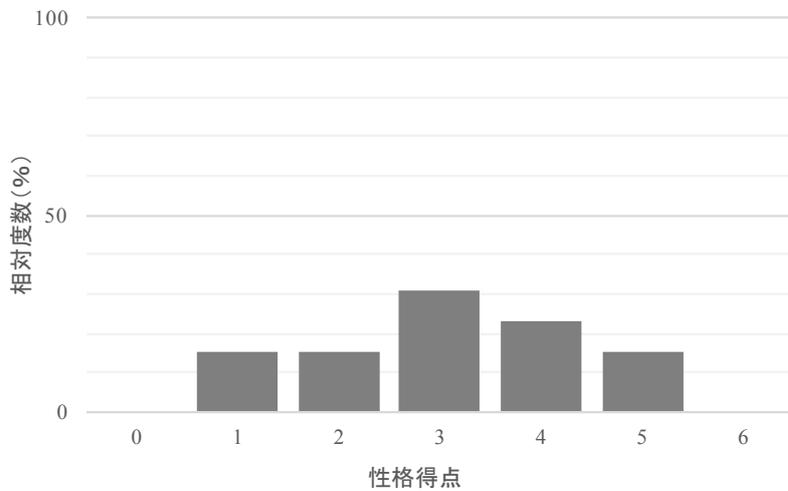


図 21 性格得点（職場のストレス要因に関する調査票）の相対度数分布

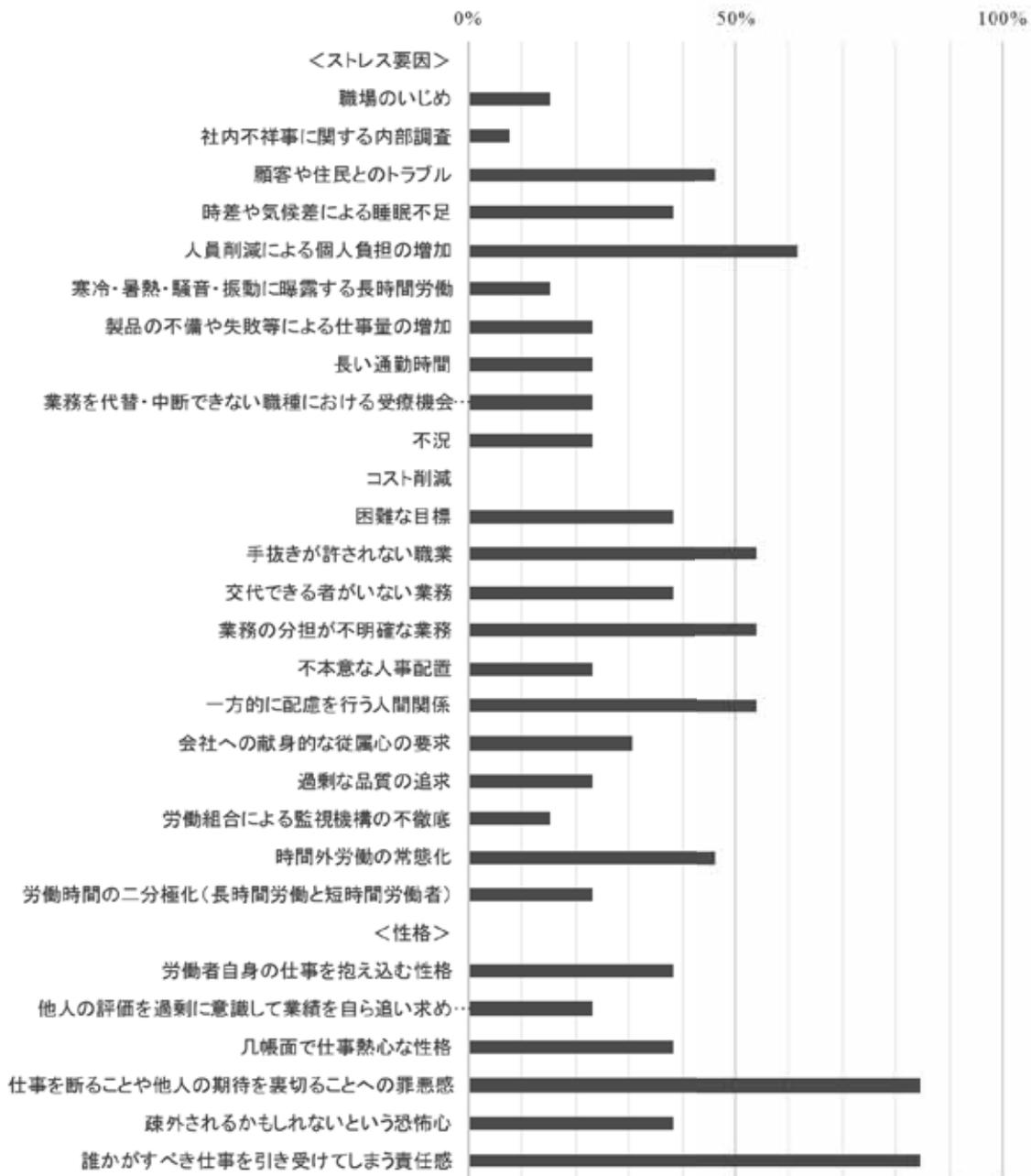


図 22 職場のストレス要因に関する調査票の各項目の相対度数

表2 職場のストレス要因に関する調査票の度数分布 (N=13)

No	Item	%
＜ストレス要因＞		
1	職場のいじめ	15.4%
2	社内不祥事に関する内部調査	7.7%
3	顧客や住民とのトラブル	46.2%
4	時差や気候差による睡眠不足	38.5%
5	人員削減による個人負担の増加	61.5%
6	寒冷・暑熱・騒音・振動に曝露する長時間労働	15.4%
7	製品の不備や失敗等による仕事量の増加	23.1%
8	長い通勤時間	23.1%
9	業務を代替・中断できない職種における受療機会の喪失	23.1%
10	不況	23.1%
11	コスト削減	0.0%
12	困難な目標	38.5%
13	手抜きが許されない職業	53.8%
14	交代できる者がいない業務	38.5%
15	業務の分担が不明確な業務	53.8%
16	不本意な人事配置	23.1%
17	一方的に配慮を行う人間関係	53.8%
18	会社への献身的な従属心の要求	30.8%
19	過剰な品質の追求	23.1%
20	労働組合による監視機構の不徹底	15.4%
21	時間外労働の常態化	46.2%
22	労働時間の二分極化(長時間労働と短時間労働者)	23.1%
＜性格＞		
23	労働者自身の仕事を抱え込む性格	38.5%
24	他人の評価を過剰に意識して業績を自ら追い求める傾向	23.1%
25	几帳面で仕事熱心な性格	38.5%
26	仕事を断ることや他人の期待を裏切ることへの罪悪感	84.6%
27	疎外されるかもしれないという恐怖心	38.5%
28	誰かがすべき仕事を引き受けてしまう責任感	84.6%

表3 医事業務の従事期間と職業性ストレスとの関連

	短期群		長期群		<i>F</i>	<i>p</i>
	<i>N</i> =6		<i>N</i> =7			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
職業性ストレス簡易調査票						
量的負担	9.5	1.2	8.4	0.8	3.64	.083
質的負担	8.8	1.5	8.6	1.0	0.15	.708
身体的負担	2.2	0.8	2.6	0.8	0.89	.366
コントロール	9.0	1.4	9.1	1.2	0.04	.848
技能活用	1.8	0.4	2.1	0.4	2.01	.184
対人関係	6.5	0.5	8.4	1.5	8.69	.013
職場環境	2.3	1.0	2.9	0.7	1.19	.299
職務適正	2.3	1.0	2.3	0.5	0.01	.915
働きがい	2.2	0.8	2.6	0.5	1.28	.282
活気	8.5	1.6	8.1	1.8	0.14	.715
いらいら	7.0	3.3	8.1	2.5	0.50	.494
疲労	8.5	2.3	7.6	2.4	0.50	.494
不安	6.3	2.9	6.0	1.4	0.07	.794
抑うつ	11.7	3.4	11.1	2.5	0.10	.756
身体愁訴	23.7	6.6	20.3	4.5	1.20	.297
上司支援	7.5	1.8	7.4	2.4	0.00	.954
同僚支援	7.7	1.0	6.0	2.1	3.15	.104
職場外支援	5.0	1.5	4.4	1.9	0.34	.569
満足感	4.2	1.0	4.6	0.8	0.68	.427
職場のストレス要因に関する調査票						
ストレス要因	8.2	4.0	5.6	2.4	2.09	.176
性格	3.5	1.0	2.7	1.5	1.16	.305

労働時間と生活時間

研究分担者 川波祥子

産業医科大学 産業医実務研修センター 准教授

川波祥子¹、永尾保²、廣里治奈²、宮崎洋介³

¹産業医科大学 産業医実務研修センター 准教授

²産業医科大学 産業医実務研究センター 産業医学修練医

³産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 特任助教

研究要旨

本研究では、医事業務の従事者を対象として、繁忙期及びその前後の就業時間中の勤務状況について調査を行い、業務の量的負荷、質的負荷の実態、またストレス要因となるような出来事の発生状況について検討を行った。平均労働時間は、繁忙期の前後では7時間程度であったのに対し、最も多忙な繁忙期前半では約14時間と大きな差がみられた。繁忙期に主に従事時間が増えたのはレセプト業務でありこれに伴いパソコンを用いた作業時間が増加した。労働時間の増加に伴い、平均睡眠時間も繁忙前後の6.3時間程度から4.3時間と大きく減少していた。業務時間中に、通常業務以外の臨時作業として自由記載されたものはのべ345件あり、そのうちストレス要因となり得る記載は82件であった。ストレス要因となり得る出来事は、通常業務中に発生する臨時作業において多く認められ、精神的不快感を示す記載は部署内のコミュニケーションにおいて多く認められた。

A. 研究目的

医事業務は、毎月1日から10日までに集中的にレセプト業務による業務負荷の増大が認められる。本研究ではこの繁忙期に合わせて繁忙期とその前後における生体指標を取得し、過重労働やストレス要因と生体指標との関連を明らかにすることを目的としている。そこで、本調査では、生体試料を取得した4日間の調査日において、作業者に業務内容を詳細に記録して頂き、調査日における業務の量的負荷、質的負荷の実態、またストレス要因となるような出来事の発生状況について検討することを目的と

した。

B. 研究方法

1. 調査対象

単一の総合病院の医事業務に従事する女性13名(A~M)を対象とした。

2. 調査時期

10月31日(繁忙期前)、11月2日(繁忙期前半)、11月8日(繁忙期後半)、11月15日(繁忙期後)のそれぞれの調査日の勤務時間中に実施した。

3. 調査方法

1日の作業内容を記入する記録用紙(図1)

を事前に配布し、始業から終業までの担当ローテート業務、実際の作業内容の従事時間を手書きで矢印で記入してもらった。また、臨時作業やトラブル発生、イライラした事などがあれば、特別な出来事として、発生した時刻と共に具体的に記録してもらった。調査票には前日の睡眠時間も記載してもらった。

管理者からは就業時刻の記録表も提供頂き、自己記録の補完の参考資料とした。

4. 分析方法

1) 担当ローテート業務と実際の作業の従事時間を業務毎、日毎に算出した。従事時間は10分刻みで時刻の罫線が引かれた記録用紙に対象者が矢印で記載したのから求めた。矢印が10分刻みの罫線からずれている場合、罫線の間まで矢印が魅かれていれば5分とし、それ以外は近い方の罫線の時刻と解釈し、従事時間を集計した。集計に際しては、記録用紙をすべて一旦エクセルシートに入力しデータベース化してから行った。

2) 特別な出来事についても、同様にエクセルシートに発生時刻と共に記載内容を入力した。出来事には勤務以外の出来事も記載されていたが、今回の解析では勤務の過重性やストレスと生体指標との関連を評価することを目的としたため、すべての記載から、勤務以外の項目（食事、水分補給、トイレ、私用、本研究の検査（採血等））の記載を除いた計345項目について検討を行った。345項目について、研究者3名によりKJ法を用いて各項目を分類し、分類名を検討した。また、出来事の中で、特に心身の負担となるような記載については別途中手写し、分類との関連を検討した。

5. 倫理的配慮

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

C. 研究結果

1. 全労働時間と睡眠時間

4日間の調査において、繁忙期前は非番の対象者が1名（M）いたため、12名（A～L）のデータを取得した。それ以外の調査日は13名（A～M）全員のデータを取得出来た。

全労働時間の平均値は、繁忙期前 7.25 ± 0.24 時間、繁忙期前半 14.03 ± 1.31 時間、繁忙期後半 7.43 ± 0.53 時間、繁忙期後 7.00 ± 0.36 時間と繁忙期、特に前半において著明に増加していた。また睡眠時間も、繁忙期前 6.38 ± 0.5 時間、繁忙期前半 4.34 ± 1.08 時間、繁忙期後半 6.13 ± 1.05 時間、繁忙期後 6.18 ± 1.13 時間と繁忙期前半で5時間未満となっていた。調査開始時に質問票にて対象者の普段の通勤時間を調査していたが（ 25.4 ± 12 分）、通勤時間と睡眠時間の短縮との関連は明らかでなかった。

2. 担当ローテート業務と作業内容の従事時間

担当ローテート業務14種類について、それぞれの平均従事時間を調査日毎に集計した。繁忙前期、繁忙期後半、繁忙期後では、「計算①②③」の従事時間が最も長く、次いで「計算受付」が長かったが、繁忙期前半は、残業時間の「医事業務・レセプト」だけが突出して延長していた。また繁忙期では非繁忙期に比べて、「再来サポート・サ

ポート」が増えていた（表 2、図 4）。

作業内容の分類では、パソコン作業が最も長く 1 日の平均作業時間は繁忙期前半以外は 150～206 分であったが、繁忙期前半では 361 分と医事業務やレセプト業務のために長時間パソコンの作業を行っていた（表 3、図 5）。

3. 特別な出来事

特別な出来事 345 項目をその特徴から、「通常業務での臨時作業」「医師対応」「患者対応」「他部署、外部機関とのやりとり（医師、患者対応を除く）」「部署内のコミュニケーション」「新人教育」「その他」の 7 グループに分類しそれぞれ計数した。出来事の記載が最も多かった調査日は、繁忙期前半の 86 項目であった。またグループ分類では、繁忙期前半の「通常業務での臨時作業」が 39 項目と最も多く、次いで「部署内のコミュニケーション」「患者対応」が多かった。

また、それぞれの項目において、特に①「イライラする」「不快」「悩む」等、精神的ストレスを明記している項目と、②「ミス指摘された」「トラブル処理」「呼んでも来ない」等、ストレスとなり得る出来事の項目、③「バタバタする」「忙しかった」「患者が多い」等、業務の多忙さに関する項目を抽出し、その数をカウントしたところ、①の精神的ストレスの明記は「部署内のコミュニケーション」で最も項目数が多く、②のストレスとなり得る出来事や③の業務の多忙さは「臨時作業」での記載が多かった（表 4、図 6）。

D. 考察

勤務時間中の作業内容を分析する手法は人間工学の分野でしばしば用いられ、作業

の開始時間と終了時間と共に姿勢・動作などの作業行動を時系列的に記録するもので、主として不良姿勢による筋骨格系の負担軽減や疲労軽減策として作業方法の改善や作業時間管理の検討のために用いられている¹⁾。記録は労働者自身でなく計測員が行う場合が多く、正確である一方で多くのデータを収集するには大きな手間がかかる。また、労働者の勤務時間中の心理的ストレスなどは測定出来ない。

また、自記式の生活時間調査もこれまで行われているが、1 日の生活の中で勤務時間は「勤務時間」と一括して記録される場合がほとんどであり、作業の具体的な内容や心理的ストレスの記録までは行われていない場合が多い。

今回の調査は、対象者の協力を得て、繁忙期、非繁忙期の 2 つの対照的な時期について、その業務内容の実態と心身の負担を同時に詳細に調査しており、過重労働と心理的ストレスの関係をこれまで以上に詳細に検討することが可能であった。この結果から、繁忙期の中でも時期によって忙しさには違いがあること、また単に労働時間の延長といった量的負荷の把握だけでなく、どの業務が主に増加しているかなどの質的負荷を把握することが出来、より詳細な分析が出来た。

また、特別な出来事を都度記載してもらうことで、繁忙期、非繁忙期においてどのような業務が対象者の心身の負担に影響を及ぼしているかを推測することが出来た。今回の調査対象職場においては、臨時作業など、作業そのものに伴う負担に加え、部署内のコミュニケーションがストレスの大きな要因となっていることが示唆された。

このように調査の結果を解析することで、職場ごとのストレス要因の特徴を踏まえた対策を検討することにつながれると考えた。

本調査の限界として業務時間中に自記式で記録するために、特に繁忙期では記録の正確性が十分に保証されない可能性がある。しかし、医師の労働時間測定に関する研究を報告した金村らは、自己申告内容と計測員による実測の結果を比較し、大きな解離は無かったとしており²⁾、計測員による実測が、現場の協力、パンパワー、費用の観点において、大きな困難を伴うことを考慮すると、本方法は多くのデータを収集するには妥当な方法ではないかと考えられた。

その他の限界として、特別な出来事の記載に個人差があった可能性が挙げられる。同じトラブル状況で悩んだ場合にも、トラブルの事実だけ記載する対象者と、それによって「悩んだ」と明記する対象者がいたと考えられ、結果に影響を及ぼした可能性がある。結果を解釈する上で記載の個人差があることには留意が必要と考えられた。この限界を改善する方策として、今後の調査では、スマートフォンのアプリなどを用いて、項目を選択して入力してもらう方法にすることで、入力内容のレベルをある程度揃えることを検討している。来年度以降の研究ではこの新しいツールを用いた調査を実施していきたい。

E. 結論

今回の対象者の業務は、繁忙期の特に前半において量的負荷が大きく、睡眠時間が4時間程度に減少するなど生体への影響が懸念される結果であった。繁忙期に業務時間を増加させる主な業務は、医事業務、レセプト業務であることが明らかとなった。ストレス要因となり得る出来事は、通常業務中に発生する臨時作業において多く認められ、精神的不快感を示す記載は部署内のコミュニケーションにおいて多く認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

1. 作業分析・姿勢分析・動作分析. 産業疲労ハンドブック, 労働基準調査会. 1995; 215-229.
2. 金村政輝他. 医師の診療に関わる労働時間の測定に関する研究. 医療経済研究. 2009; 21 (1): 39-64.

生活記録表(例)

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

図1 生活記録表(記入例)

表 1 各調査日の労働時間及び調査前日の睡眠時間 (N=13)

	繁忙期前 2017/10/31	繁忙期前半 2017/11/02	繁忙期後半 2017/11/08	繁忙期後 2017/11/15
平均労働時間 (時間)	7:25	14:03	7:43	7:00
sd	0:24	1:31	0:53	0:36
平均睡眠時間 (時間)	6:38	4:34	6:13	6:18
sd	0:50	1:08	1:05	1:13

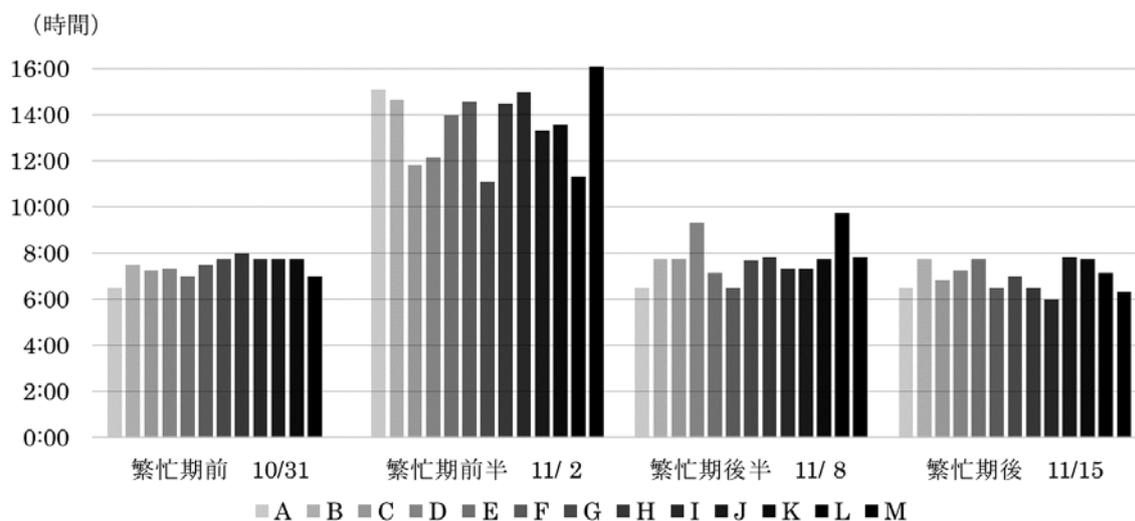


図 2 作業者ごとの労働時間 (時間)

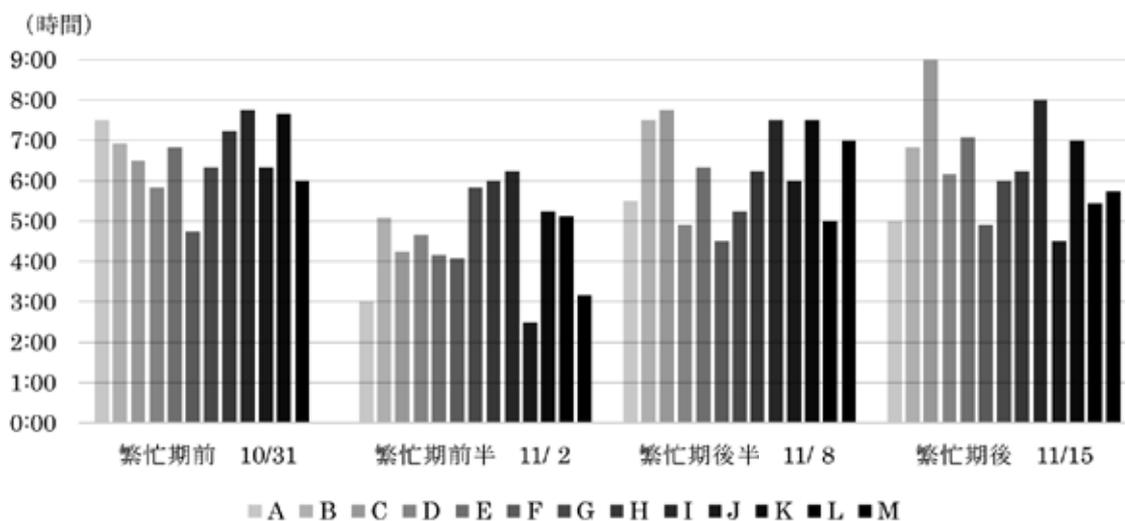


図 3 作業者ごとの睡眠時間 (時間)

表2 ローテート分類毎の平均従事時間(分) N=13(繁忙期前のみ N=12)

	繁忙期前 2017/10/31	繁忙期前半 2017/11/02	繁忙期後半 2017/11/08	繁忙期後 2017/11/15	合計
インプリ	13	12	12	12	47
紹介状	15	8	8	14	45
計算受付	75	68	70	74	287
再来新患	37	41	44	44	166
新患	52	48	50	57	206
朝処理	15	13	7	6	40
修正	10	9	9	9	37
医事業務・レセプト	43	425	68	32	569
再来サポート・サポート	28	46	52	24	150
EFS	12	10	12	6	40
総合案内	8	13	14	12	46
計算①②③	91	86	82	81	339
フォルダー渡し	7	0	6	11	23
外来/ゴミ	3	2	2	2	9
不明	13	30	25	33	100
合計	418	810	460	416	2105

ローテート業務の内容

- *インプリ カルテのシール貼り・受診科、紹介状の内容確認
- *紹介状 診療情報提供書のコピー・取り込み
- *計算受付 窓口にて会計伝票受け取り・保険証の確認・外来への連絡
- *再来新患 保険証の変更、コピー・初再診の確認・返還・公費確認
- *新患 新患患者の登録・生活保護の受給確認
- *朝処理 時間外の計算入力
- *修正 会計伝票のダブルチェック
- *医事業務/レセプト 会計伝票のダブルチェック・資料のまとめ・レセプト業務・忙しいところのフォロー
- *再来サポート/サポート 忙しいところ・休みの人のローテーションに入る
- *EFS 保険証、患者情報のスキャン
- *総合案内 総合案内にて患者対応
- *計算①②③ 外来伝票の計算入力・外来、医師との対応
- *フォルダー渡し 外来カルテ渡し・案内
- *外来/ゴミ 各外来回り・受付周りのゴミ片付け
- *再来受付機 再来機の前で患者案内

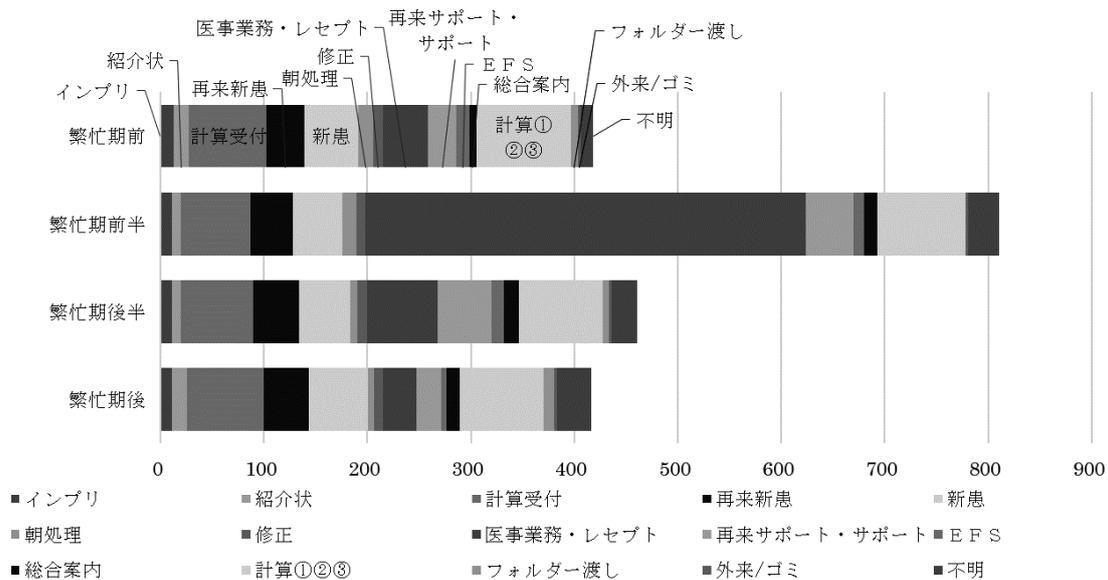


図4 ローテート分類毎の平均従事時間（分）N=13（繁忙期前のみ N=12）

表3 作業内容毎の平均従事時間（分）N=13（繁忙期前のみ N=12）

	繁忙期前 2017/10/31	繁忙期前半 2017/11/02	繁忙期後半 2017/11/08	繁忙期後 2017/11/15	合計
対面業務	160	162	130	99	551
パソコン	206	361	150	155	871
印刷、スキャン	23	16	12	6	56
その他の業務（電話対応）	18	13	12	8	51
その他の業務（臨時対応）	73	114	78	28	294
休憩	81	103	70	78	332
合計	560	768	453	373	2154

※作業の重複あり

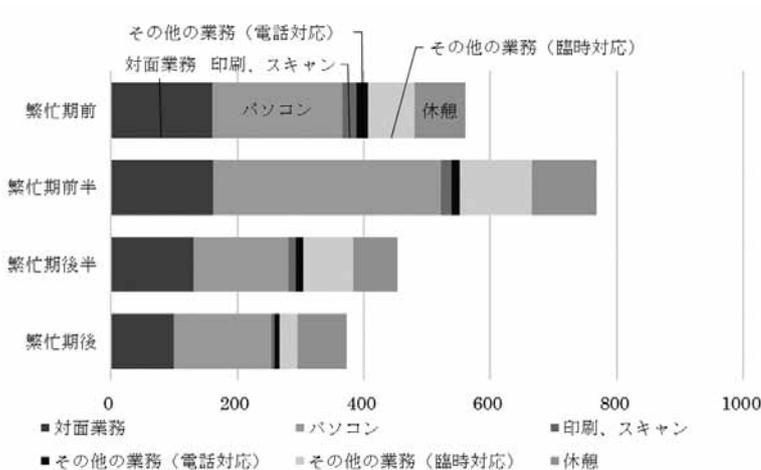


図5 作業内容毎の平均従事時間（分）N=13（繁忙期前のみ N=12）

表 4 特別な出来事の種類毎の件数

特別な出来事の種類	繁忙期前	繁忙期前半	繁忙期後半	繁忙期後	合計
	2017/10/31	2017/11/02	2017/11/08	2017/11/15	
通常業務での臨時作業	30	39	23	15	107
うちイライラ等、不快感の明記	1	2	0	1	4
うちストレスとなり得る出来事の記載	8	2	9	3	22
うち多忙さに関する記載	0	6	2	1	9
医師対応	5	5	9	4	23
うちイライラ等、不快感の明記	0	0	1	0	1
うちストレスとなり得る出来事の記載	1	0	1	0	2
うち多忙さに関する記載	0	0	0	0	0
患者対応	12	24	15	6	57
うちイライラ等、不快感の明記	0	1	1	0	2
うちストレスとなり得る出来事の記載	3	3	2	0	8
うち多忙さに関する記載	0	0	0	0	0
他部署、外部機関とのやりとり(医師、患者対応除く)	14	16	15	9	54
うちイライラ等、不快感の明記	0	1	1	0	2
うちストレスとなり得る出来事の記載	0	1	1	0	2
うち多忙さに関する記載	0	0	0	0	0
部署内のコミュニケーション	20	21	21	7	69
うちイライラ等、不快感の明記	1	3	3	3	10
うちストレスとなり得る出来事の記載	4	3	2	1	10
うち多忙さに関する記載	0	0	0	0	0
新人教育	3	14	5	5	27
うちイライラ等、不快感の明記	0	0	0	1	1
うちストレスとなり得る出来事の記載	0	1	0	0	1
うち多忙さに関する記載	0	0	0	0	0
状況不明の心身の症状	2	2	2	2	8
イライラ	0	1	2	1	4
悲しい	0	1	0	0	1
身体症状(頭痛、胸痛)	2	0	0	1	3
合計	86	121	90	48	345

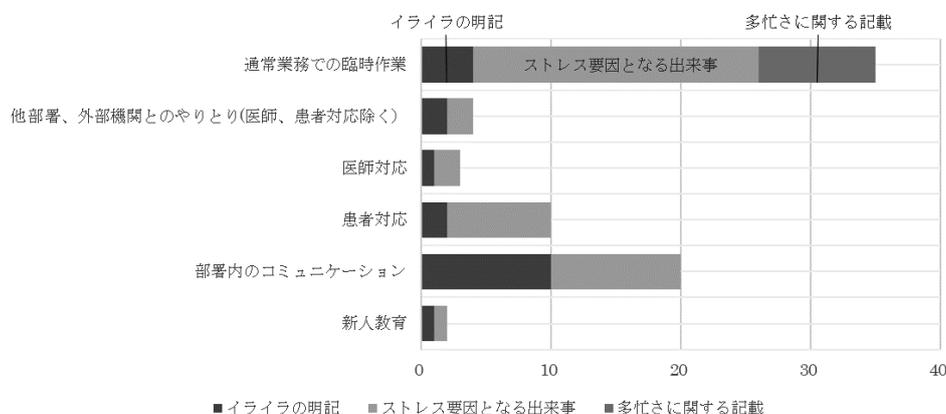


図 6 特別な出来事のうち心身のストレスに関する記載の件数 (記載件数 82)

心拍変動 (HRV)

研究分担者 和泉弘人

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学研究室 准教授

宮崎洋介¹、和泉弘人^{2,3}

¹産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 特任助教、

²産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学研究室 准教授

³産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 副センター長

研究要旨

本研究では、医事業務に従事する女性を対象として過重な業務と生体反応の関連について心拍変動 (HRV) の LF/HF 値を指標として検討を行った。連続的に LF/HF 値を測定し、高 LF/HF 値の割合 (緊張状態割合) を算出した。各対象者の緊張状態割合を検討したが、対象者によりベースラインや変動は様々であった。また、繁忙期、非繁忙期の間で比較したが、午前、午後、休憩時間の緊張状態割合に有意な変化は見られなかった。日内変動においては、休憩時間と残業時間の緊張状態割合が、午前、午後の就業時間と比較して有意に低下していた。

A. 研究目的

先行研究は、ストレス反応の客観的な指標の 1 つとして自律神経機能の評価が提案されている。このうち Heart Rate Variability (HRV) は、心電図波形にみられる R-R 間隔 (RRI) 変動から求められる周波数のパワースペクトルを解析して Low Frequency (LF) 成分と High Frequency (HF) 成分を評価するものであり、LF/HF 値が高値であると緊張状態であると判断され、疲労蓄積による生体反応を評価する指標として期待されている。しかしながら、過重な業務による生体反応を評価した研究は少ない。本研究は、過重な業務による生体反応について HRV を指標として評価することを目的とする。

B. 研究方法

1. 測定対象

総合病院 (約 700 床) において毎月 1 日から 10 日にかけて診療報酬明細証明書を作成する業務を行う医事業務従事者 13 名を対象とした。

2. 測定方法

定常的な業務の時期 (非繁忙期) と月初めの繁忙な時期 (繁忙期) における HRV を比較するため、2017 年 10 月 31 日 (繁忙期前、測定日 1)、11 月 2 日 (繁忙期前半、測定日 2)、11 月 8 日 (繁忙期後半、測定日 3)、11 月 15 日 (繁忙期後、測定日 4) の就業時間と休憩時間に、ウェアラブル心拍センサ WHS-1 'myBeat' (ユニオンツール株式会社)

を用いて自律神経活動を 5 秒おきに測定した。本センサは心拍数、周期、波形、体表温、3 軸加速度センサを内蔵しており、これらのデータから自律神経活動を把握することが可能である。myBeat を付けた電極パッドを対象者の左鎖骨下に直接貼付し、就業中、休憩中に常時装着させた。自律神経活動は LF/HF 値を指標として評価し、就業中、休憩中の緊張状態を測定した。

3. 解析方法

①解析対象

対象者により始業・終業時間が異なり、また各測定日の夕方は生体試料採取などの非定常的な作業が生じたため、対象者全員が就業している時間帯を解析対象とした。解析時間帯は午前（8:30-12:00）、午後（14:00-16:00）、残業（18:00-20:00）とした。残業中の測定については全員が残業をしている 2 日目を解析対象とした。また、就業時間内外の差を確認するため、各測定日の休憩時間（12:00-13:00 または 13:00-14:00）についても解析を行なった。解析については、測定データの欠損が 40% 未満の者を解析対象とした。

②自律神経緊張状態の評価

5 秒おきに測定された LF/HF 値について、各解析対象時間において LF/HF 値が高値である割合を算出した。LF/HF 値については高田ら（2006）の基準を元に 4 以上を緊張状態と定義した¹⁾。

③継時変化の解析

(1) 各対象者の変動

緊張状態割合の個人差を検討するため、各対象者について 4 日間の緊張状態割合を比較検討した。

(2) 日内変動

生体反応の日内変動を検討するため、各測定日の午前、休憩時間、午後、残業時間（2 日目のみ）の緊張状態割合を算出し、比較検討した。

(3) 非繁忙期-繁忙期の変動

4 日間の各解析対象時間（午前、休憩時間、午後）における緊張状態割合を比較検討した。

④統計分析

緊張状態割合の日内変動、非繁忙期-繁忙期の変動について反復測定分散分析を行った。

各対象者の変動については定性的に評価を行なった。

4. 倫理的配慮

本研究にあたり、産業医科大学倫理委員会の承認を得た（H29-203 号）。

C. 研究結果

解析対象は、測定日に欠勤した 1 名、測定日に機器不具合のあった 1 名、測定データ欠損が 40%以上あった 1 名を除く 10 名であった。平均年齢は 34.7±8.4 歳で、全員女性であった。

(1) 各対象者の変動

図 1 から 10 に各対象者の緊張状態割合の変動をまとめた。

対象者 1：10%程度の範囲での変動はあるが、繁忙期が非繁忙期に比べ全時間帯で高かった（図 1）。

対象者 2：午前・午後帯は測定日 4 にかけて上昇し、休憩時間帯は測定日 2 で最低値をとる U 字型であった（図 2）。

対象者 3：午前帯は測定日 2 で低値となり、その後上昇した。午後帯は測定日 4 にかけて上昇傾向であったが 5%程度の変動であ

り、休憩時間も測定日 3 で最低値となるが大きな変動はなかった (図 3)。

対象者 4：午前帯は測定日 3 に一旦上昇するものの、全体として下降していた (図 4)。

対象者 5：全時間帯で測定日 3 まで大きな変動はなく、測定日 4 でやや低下した (図 5)。

対象者 6：全時間帯において測定日 2 で最高値となり、その後下降した (図 6)。

対象者 7：午前・午後帯は測定日 3 で最低値となる U 字型となり、休憩時間帯は測定日 4 にかけて下降した (図 7)。

対象者 8：全時間帯で繁忙期 (測定日 2,3) が高値となり、測定日 4 で低下した (図 8)。

対象者 9：全時間帯で値は上下するものの、10%程度の変動であった (図 9)。

対象者 10：全時間帯において測定日 1 から測定日 2 にかけて上昇するものの、測定日 3 では下降し、測定日 4 にかけて再び上昇した (図 10)。

(2) 日内変動

図 11 から 14 に緊張状態割合の日内変動をまとめた。測定日 1 における緊張状態割合の平均値±標準偏差は、午前： 0.36 ± 0.21 、休憩時間： 0.29 ± 0.18 、午後： 0.36 ± 0.22 であったが、緊張状態割合の平均値をこの 3 つの時間帯で比較しても有意差は見られなかった (図 11)。

測定日 2 は午前： 0.37 ± 0.20 、休憩時間： 0.33 ± 0.21 、午後： 0.42 ± 0.23 、残業 0.25 ± 0.17 であった。午前の緊張状態割合は残業時間帯と比較し有意に高かった。また、午後帯の緊張状態割合は休憩時間、残業時間帯と比較し有意に高かった (図 12)。

測定日 3 は午前： 0.37 ± 0.23 、休憩時間： 0.27 ± 0.16 、午後： 0.38 ± 0.20 であった。午

前、午後帯の緊張状態割合は、休憩時間帯と比較し有意に高かった (図 13)。

測定日 4 は午前： 0.38 ± 0.25 、休憩時間： 0.26 ± 0.20 、午後： 0.37 ± 0.24 であった。午前、午後帯の緊張状態割合は、休憩時間帯と比較し有意に高かった (図 14)。

(3) 非繁忙期—繁忙期の変動

図 15 から 17 に 4 日間の緊張状態割合の変動をまとめた。

午前、休憩、午後の時間帯の緊張状態割合の平均値に有意差は見られなかった。

D. 考察

測定日 1 から測定日 4 かけての継時変化における各対象者の緊張状態の割合の変動については一貫しておらず、また緊張状態割合のベースラインも対象者により異なっていた。さらに、疲労の蓄積が心拍変動に反映されるならば、繁忙期である測定日 2 や 3 において緊張状態割合が高くなっていると考えられたが、実際には大きな変化は見られず、各時間帯の緊張状態割合の平均値を 4 日間で比較しても有意差は見られなかった。医事業務と言っても対面業務や事務処理など多岐に渡り、人によって対応する業務が異なることや、業務歴や経験によって業務処理能力に差があり、業務負担をあまり感じることなく業務を遂行できる労働者もいれば、逆に負担を感じながら業務を行う労働者もいると考えられ、これらが緊張状態割合の差に影響を与えている可能性がある。また、繁忙期はレセプト処理業務が生じ量的負荷が増大しているが、残業時間帯にレセプト処理業務を集中して行う対象者も複数名おり、日中の緊張状態割合にあまり影響しなかった可能性もある。一

方で繁忙期に緊張状態割合が増加している対象者も確認されており、各測定日の業務内容を生活時間調査票のデータと突合させて精査する必要がある。そのほか、測定日2から3にかけては3連休を挟んでいるため、この間に疲労の蓄積が解消された可能性もある。

日内変動においては、測定日1については緊張状態割合の平均値を各時間帯間で比較すると、休憩時間帯は低下しているが有意ではなかった。測定日2から4においては日中業務帯（測定日2については午後のみ）と休憩時間との比較において緊張状態割合の平均値に有意な差が見られ、休憩時間帯の緊張状態割合が有意に低かった。また、測定日2においては、残業時間帯の緊張状態割合の平均値は日勤帯の緊張状態割合と比較し有意に低かった。

休憩時間は日中の業務帯と比べ緊張状態から解放されリラックスした状態となっていることが読み取れ、至極当然の結果であると言える。視点を変えると、日中の業務時間帯は交感神経優位な状況であるため、休憩時間無しでは交感神経優位な状態が継続し、最終的には疲労の蓄積による健康障害が生じる可能性があることを示唆している。

残業時間帯においては、レセプト処理業務のみの作業で、受付業務や電話対応などそれ以外の業務に従事する必要がなく、机上でパソコンを用いた作業のみとなる。また、レセプト処理もある程度方法が決まっており、習得すれば困難なことに直面する機会も少ない。そのため、対応に苦慮する

ことなく座位で黙々と作業を進めることが多く、業務量が多いものの心理的負荷は比較的少ないため落ち着いて作業を行なっている可能性がある。

本研究は医事業務従事者を対象としており一般化は困難だが、今後は他職種においても同様な測定を行い、HRVの変化を評価する必要がある。

E. 結論

本研究においては、業務の非繁忙期、繁忙期の違いによって緊張状態割合に変化は見られなかったが、休憩時間帯の緊張状態割合は午前・午後の業務時間帯と比較して低かった。また、測定日2の残業時間帯の緊張状態割合も午前・午後の時間帯と比べて低かった。今後は他職種においても測定を行い、HRVの変化を評価する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

高田晴子, 高田幹夫, 金山愛. 心拍変動周波数解析のLF成分・HF成分と心拍変動係数の意義—加速度脈波測定システムによる自律神経機能評価—. 総合健診. 2005; 32(6): 504-512.

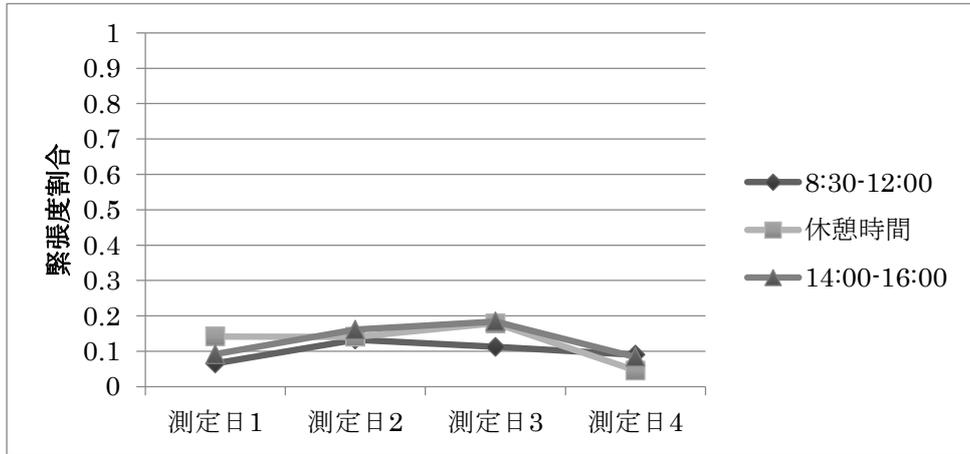


図1 対象者 1

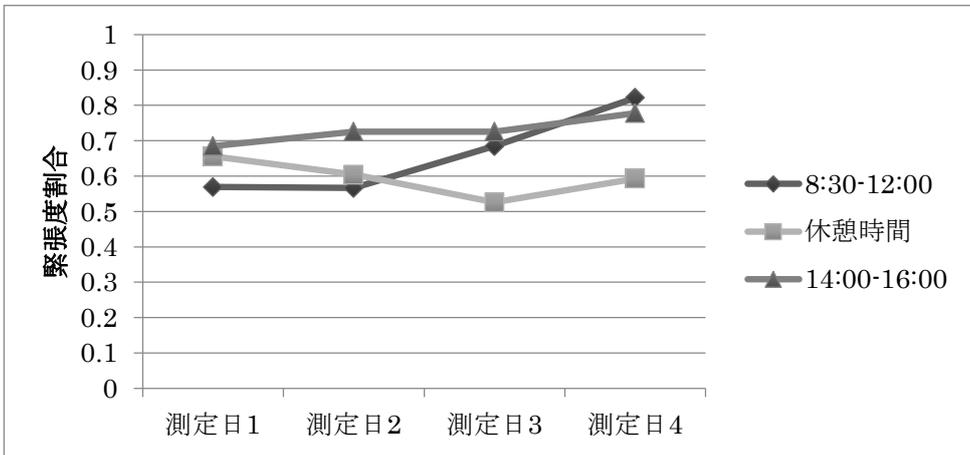


図2 対象者 2

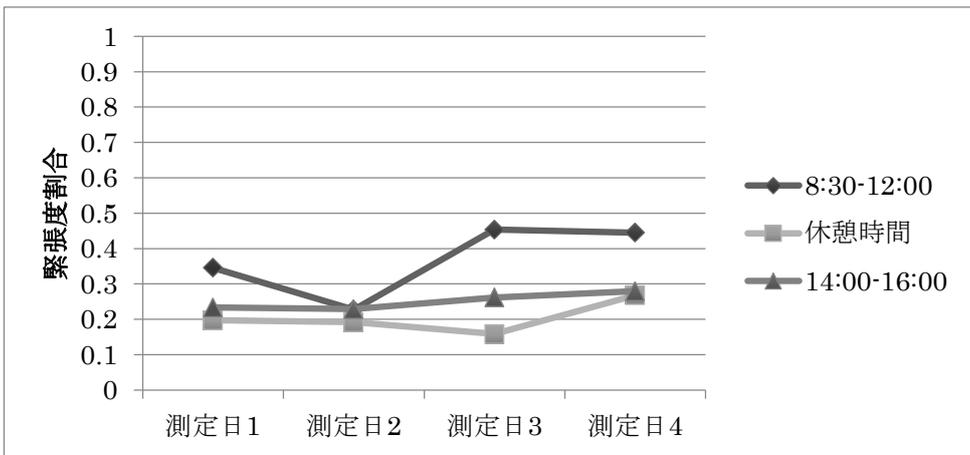


図3 対象者 3

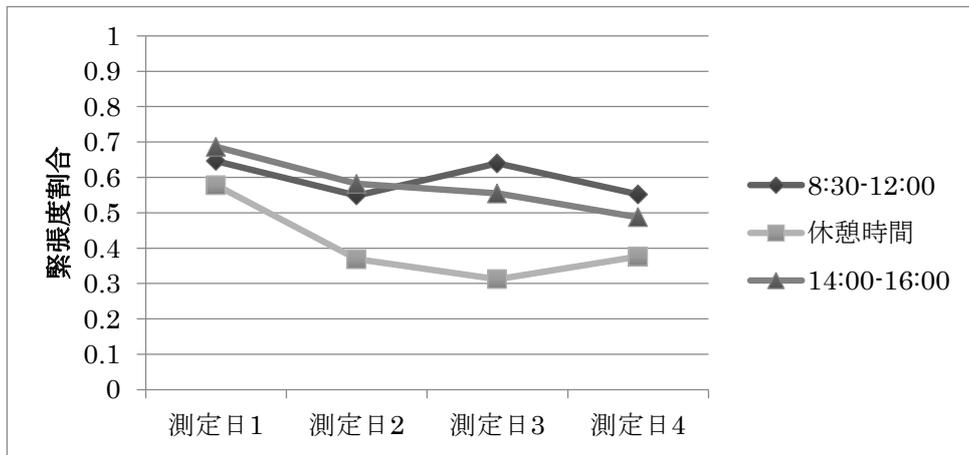


図4 対象者4

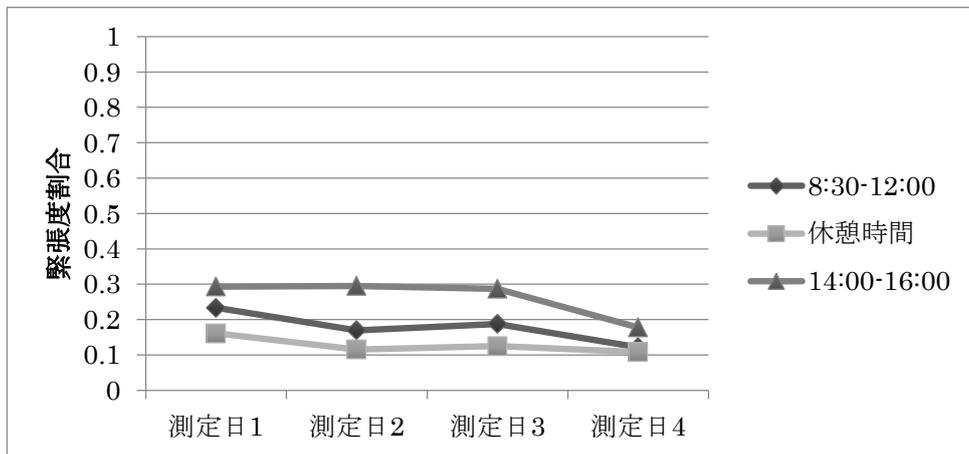


図5 対象者5

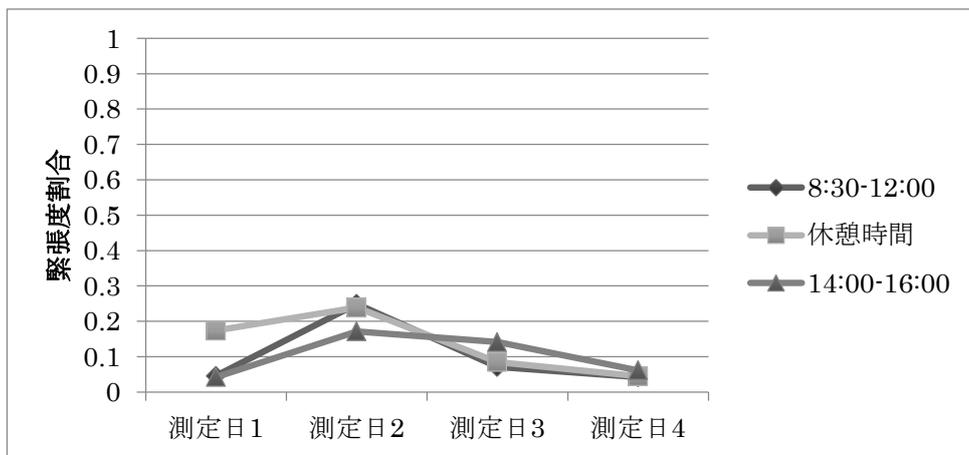


図6 対象者6

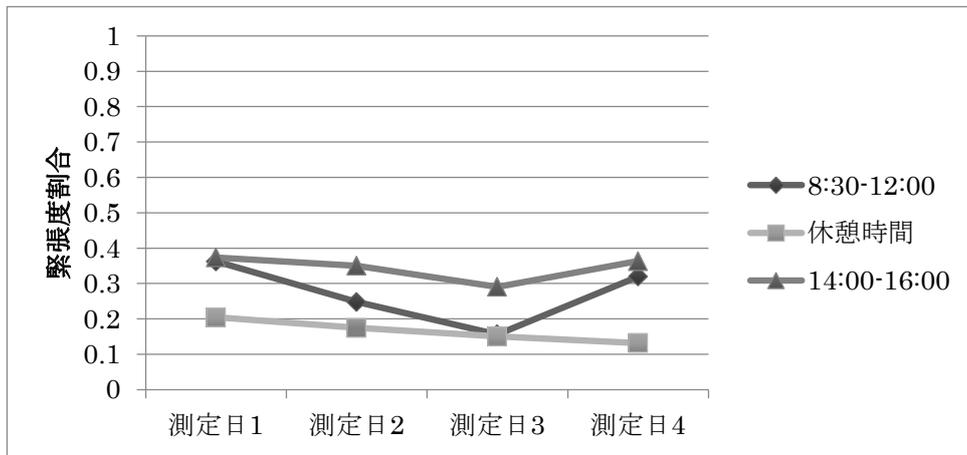


図7 対象者7

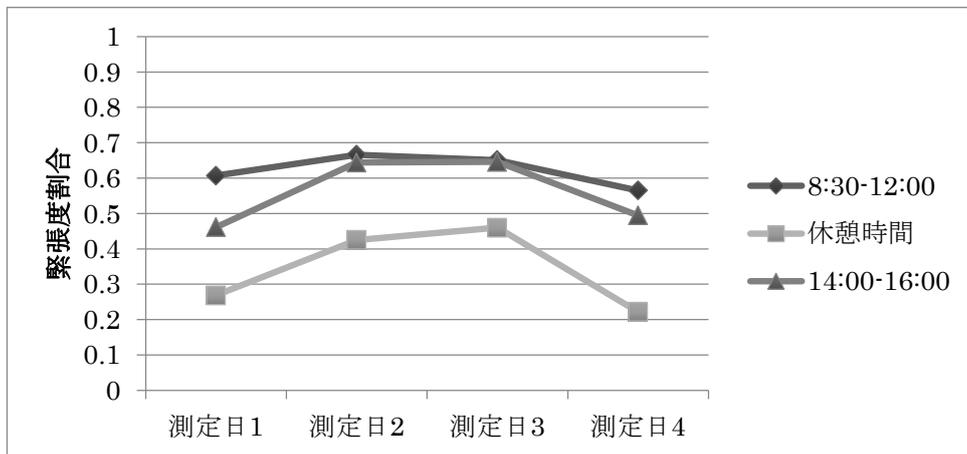


図8 対象者8

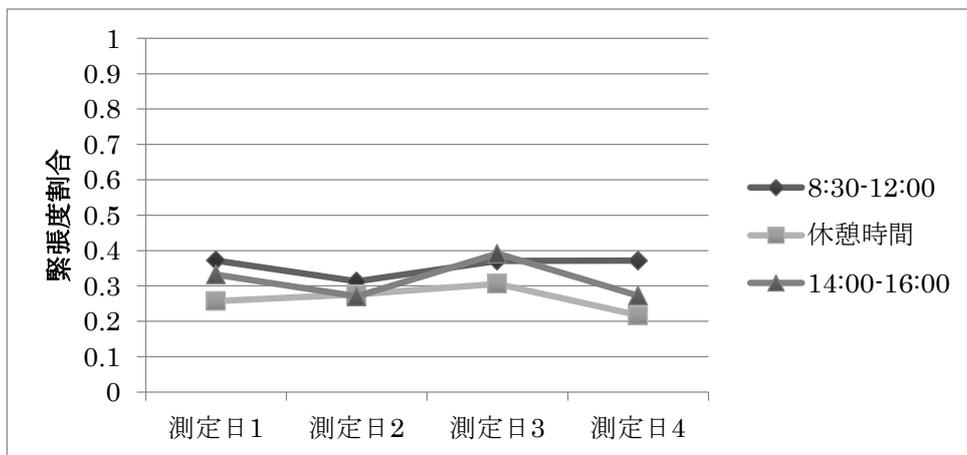


図9 対象者9

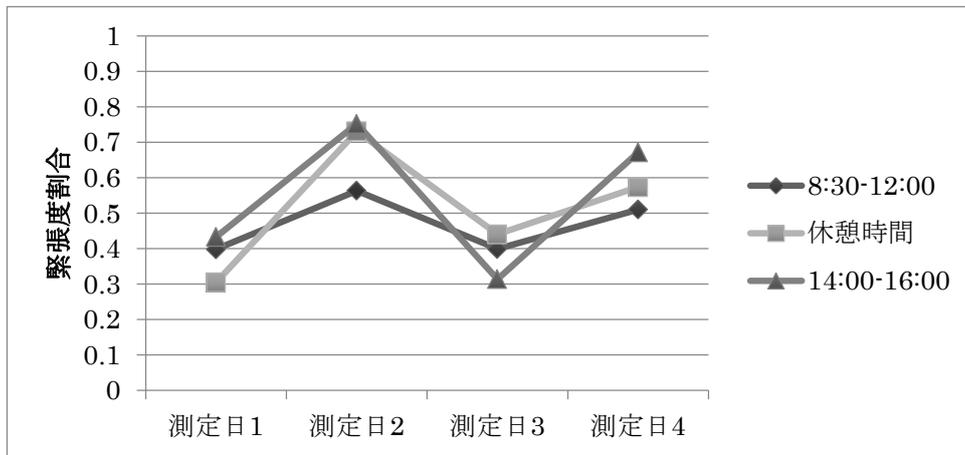


図 10 対象者 10

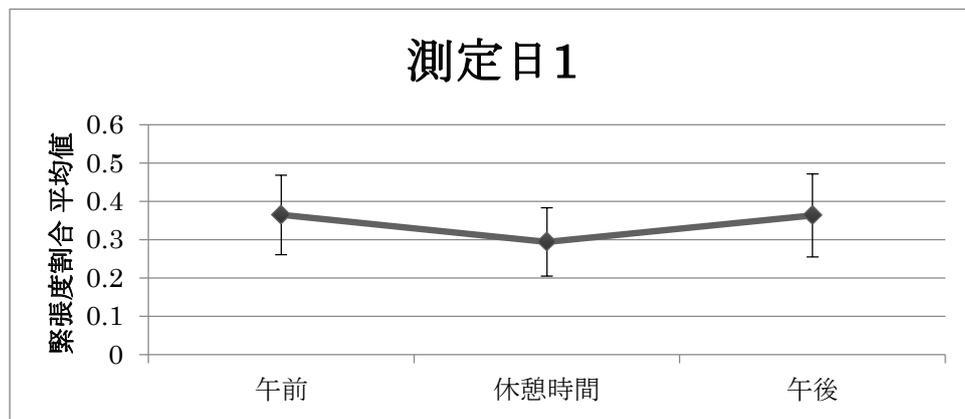


図 11 測定日 1 の緊張度割合平均値

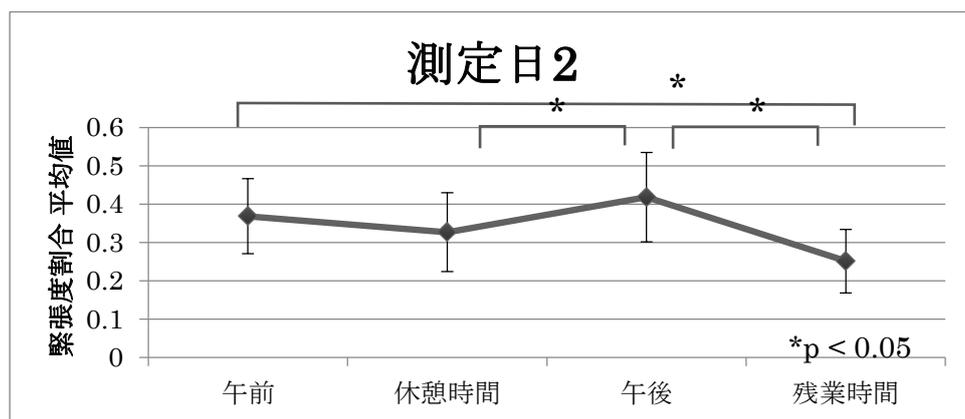


図 12 測定日 2 の緊張度割合平均値

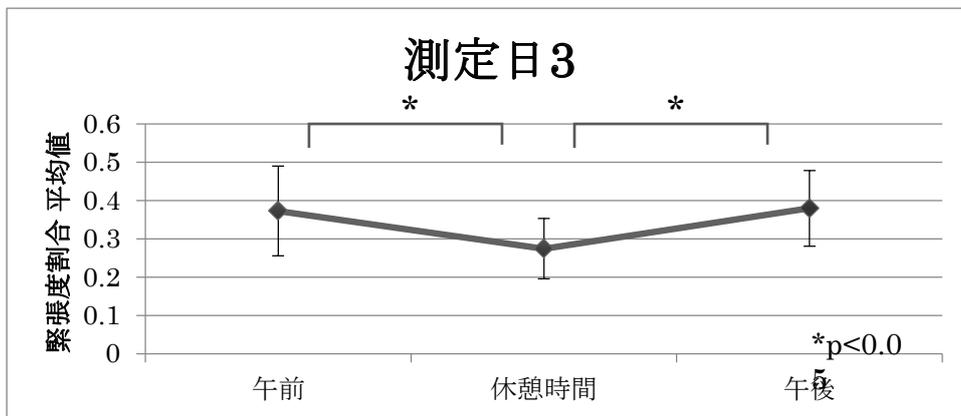


図 13 測定日 3 の緊張度割合平均値

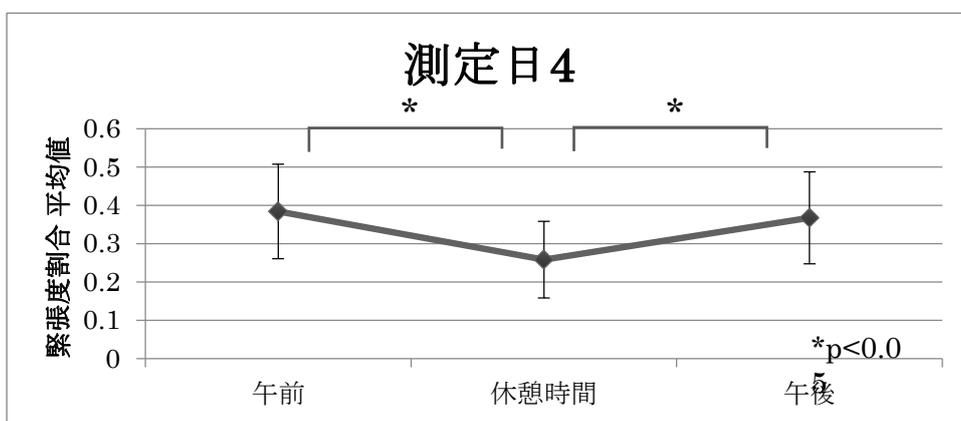


図 14 測定日 4 の緊張度割合平均値

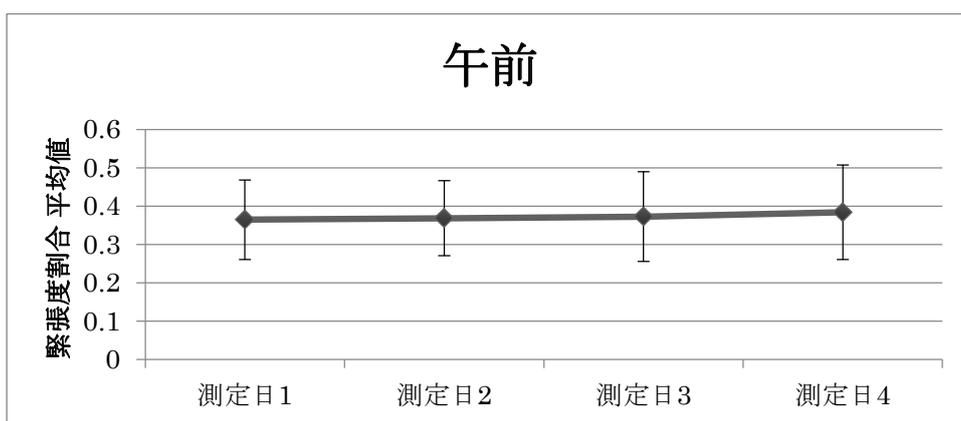


図 15 緊張度割合平均値 (午前)

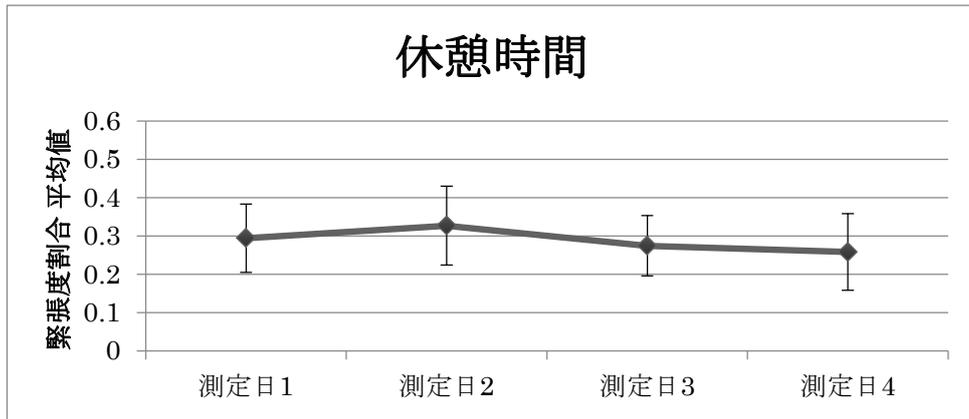


図 16 緊張度割合平均値 (休憩時間)

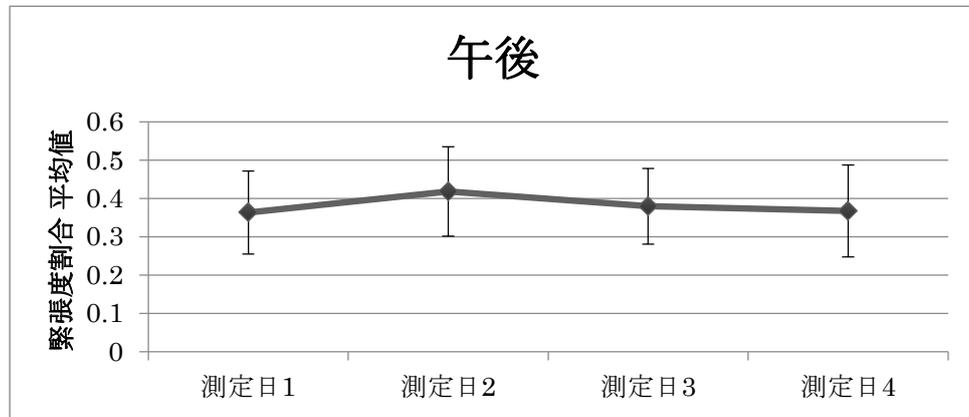


図 17 緊張度割合平均値 (午後)

自律神経バランス

研究協力者 柳原延章
産業医科大学 医学部 名誉教授

廣里治奈¹、川波祥子²、佐藤教昭³、柳原延章⁴

¹産業医科大学 産業医実務研修センター 産業医学修練医

²同上 准教授

³産業医科大学 共同利用研究センター 助教

⁴同上 医学部 名誉教授

研究要旨

本研究は、医事業務に従事する女性職員を対象として、繁忙期の前後における自律神経バランスへの影響を検討した。繁忙期に、起立負荷による交感神経刺激の瞬時反応や活性化持続において低下反応が見られたことにより、多忙期による業務負荷が交感神経系機能の低下に影響を及ぼすことが示唆された。

A. 研究目的

私達の体は、気温の変化や精神的ストレス等の外界からの刺激に対して体の機能や状態を一定に保とうとする働き（生体の恒常性）がある。この働きを担うのが自律神経で、内臓や血管の収縮・弛緩や内分泌ホルモンの調節など、ほとんどすべての器官の調整を行っている¹⁾。最近の社会を取り巻く急激な変化や生活からの様々なストレスは、交感神経の過剰な緊張を招くことが知られている。適度なストレスは生活のリズムを作る上で重要だが、強いストレスが長期に渡ると、自律神経のバランスが乱れ、自律神経機能や免疫機能不全を誘い、最終的には胃潰瘍等の消化器系疾患やさらには循環器系疾患である心筋梗塞、脳卒中や癌等の重大な疾患を引き起こす^{2,3)}。

一方、過重労働が社会問題となっており、その対策が重要な課題として注目されている。しかしながら過重労働による生体への影響に関する、客観的な評価方法は確立されていない。人間のストレス反応に、自律神経反応が関与している⁴⁾が、過重労働との関連性において詳細については明らかではない。過重労働の生体影響を評価するため、繁忙期の前後における自律神経反応の客観的特徴を把握しておくことは、ストレス関連疾患の指標開発や機序の解明につながる可能性がある。本研究では、医事業務に従事する女性職員を対象として、繁忙期の前後においてウェアラブル生体バイオセンサを使用し自律神経反応を測定することで、繁忙期による自律神経バランスへの影響を検討する。

B. 研究方法

1. 調査対象

単一の総合病院の医事業務に従事する女性 13 名（年齢 36±13 歳）を対象とした。

2. 調査時期

測定は、繁忙期前の 2017 年 10 月 31 日、繁忙期前半の 11 月 2 日、繁忙期後半の 11 月 8 日、繁忙期後の 11 月 15 日の合計 4 回実施し、後日データの分析を行った。調査は無記名で実施し、各対象者に通し番号を付与し、追跡を可能にした。

3. 調査機器

自律神経反応の評価には、ウェアラブル生体センサ「Silme Bar Type Lite (TDK 社)」(以下 Silmee) を使用した (写真 1)。Silmee は、約 64mm×28mm の携帯用小型機器である。心電位・脈波・加速度・皮膚温度センサが内蔵されており、ゲルパッドにて体表面に貼付することで、上記の生体情報の同時測定が可能である。測定データに基づき、心電図 R 波・心拍間隔・体動量・姿勢などを自動算出し、生体情報と同時に記録される。またデータは近距離無線通信 Bluetooth 通信にて、接続済みのタブレットにリアルタイム送信・表示・保存が可能である。

4. 測定方法

各測定日の通常勤務終了時に、Silmee による自律神経反応の測定・記録を行った。測定は静かな環境で安静臥床が可能な病院内の外来診察室を使用した。最近、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用い、その音声に従い測定・記録を行った。

対象者の心窩部に Silmee を貼付し、診察

台に仰臥位となり閉眼し、滅灯・安静状態を保ち、安静臥床条件の測定を行った。測定中は、タブレット音声に合わせて、4 秒毎の呼吸を継続させた。約 60 秒間の測定後、速やかに起立し、引き続き起立姿勢で約 90 秒間測定した。測定は 2 回繰り返し、平均値を測定値とした。正確な測定が出来なかった場合は、再度追加実施した。測定後は照明を点灯し、アンケートを行い、Silmee を回収後、終了とした。

ゲルパッド貼付部の搔痒感や軽度発赤を認めたものの、明らかな皮膚障害は報告されなかった。

5. 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、交感神経及び副交感神経の各々 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交感神経興奮度 (活性化持続)、②交感神経被刺激度 (瞬時反応)、③相対的迷走神経活動度 (副交感機能)、④副交感神経優位性 (安静時心拍)、⑤迷走神経活動度 (内在活力)、⑥相対的交感神経活動度 (交感活動) であり、これら 6 つの指標のバランスを標準図形と比較することで歪みを評価した。また、交感神経と副交感神経の活動比 (S/P ratio) も評価した。

統計解析は SPSS Statistics V21 (IBM) の解析ソフトを用い、Bonferroni の多重比較法により解析した。

5. 倫理的配慮

本研究の実施にあたり、産業医科大学倫理委員会の承認を得た (H29-203 号)。また、本研究を実施する前に、本研究の説明会を開催し全ての被験者から書面にて同意を得た。なお、データはいずれも匿名化されて

おり、研究者らは個人同定可能な情報は保有していない。

C. 研究結果

対象者 13 名中のうち 2 名を除外し、11 名について結果をまとめた。除外した 2 名のうち 1 名は、基準となる初日（10 月 31 日）が未測定の為、解析することが出来なかった。もう 1 名は、自律神経バランスのパターンが他者と大きく異なっていたため、正しく測定できていない可能性から除外した。初日の自律神経バランスの 6 項目のパラメーター及び S/P 比の結果を 100 として、その後の経時的変化を追跡した（図 2、3 及び表 1）。

初日（10 月 31 日）と比較し、自律神経バランスの各項目のうち、①は 11 月 2 日、15 日ともに有意 ($p<0.01$) に低下を認めた。②は 11 月 2 日に有意 ($p<0.01$) に低下を認め、2 日と比較し 15 日では上昇 ($p<0.05$) を認めた。11 月 8 日は、①および②において初日と比較し低下傾向が見られるが、ばらつきが多く有意な差は見られなかった。S/P 比と交感神経活動領域は、初日と比較し有意差はないものの、2 日は各々上昇及び低下傾向、8 日では両者とも上昇傾向であった。一方、副交感神経活動領域については、2 日は低下傾向、8 日および 15 日では変動は見られなかった。

上記より、自律神経バランスにおいて、11 月 2 日に①および②、15 日に①の有意な低下を認めた。②は 11 月 2 日の低下後、15 日において有意に回復していた。S/P 比においては、大きな変動を認めなかった。

D. 考察

本研究は、安静臥位時と起立負荷から、ストレス刺激などに対する生体反応を総合的に判定するものである。連続した R-R 間隔信号により、各種演算・フーリエ変換の上、即座にタブレット画面に様々な形の六角形を表示させる。タブレット音声に合わせて 4 秒毎に行う呼吸の影響を 0.25Hz に固定し、心拍から得た R-R 間隔解析結果を、0.25Hz を中心とした 0.15~0.4Hz を高周波成分 (HF) とし、0.04~0.15Hz を低周波成分 (LF) とする周波数スペクトル解析法を採用する。この結果から 2 つ、非スペクトル解析結果から 4 つの指標を採用し、併せて合計 6 指標を六角形の各角部分に数値を配置して、総合的にバランス状態または歪み具合を表示させる。この標準正六角形は若年正常健常者百数十例の平均値であらかじめ作成されたもので、この標準レーダーチャートとしての正六角形の上に測定直後の被験者のデータを直接その場で重ね合わせて 6 指標間のバランスと歪みがどの部分にあるかをグラフィック表示で読み取れるようになっている。

次に各指標の詳細について記載する。①交感神経興奮度（活性化持続）は、立位負荷などの刺激を受けた時に本来活性化する交感神経の持続度合いを示す。血圧の上昇など、運動に必要な身体機能を持続させる能力心拍変動のゆらぎを表し、自律神経活動の強弱を示す。②交感神経被刺激度（瞬時反応）は、負荷刺激に対する身体的反応の瞬発力を示す。起立という運動刺激に対し、本来反応すべき血圧上昇などの交感神経機能が即時に働くかどうかを意味する。③相対的迷走神経活動度（副交感機能）は、安静仰臥位の高周波成分 (HF) / 全周波成

分 (Total Frequency) の比で相対的な副交感神経活動の強弱を示す。副交感神経は消化管等内臓機能を活性化させ、エネルギー補給に深く関与し、身体の調整・修復に働く。④副交感神経優位性 (安静時心拍) は、安静仰臥位での R-R 間隔平均値、すなわち安静時の心拍間隔である。⑤迷走神経活動度 (内在活力) は、安静仰臥位の R-R 間隔平均値の標準偏差であり、被験者が有するその時点での内的活力 (疲労、倦怠、楽しめない、不眠、内臓不調などでは低値となる) を意味する指標である。⑥相対的交感神経活動度 (交感活動) は、起立負荷時の低周波成分 (LF) /全周波成分 (TF) との比であり、起立負荷に際しての相対的な交感神経活動の強弱を示す。筋肉収縮や血圧上昇などの身体機能だけでなく、衝動や興奮などのメンタル面への影響も含む。また、交感神経領域/副交感神経活動比 (S/P ratio) は、交感神経と副交感神経のバランスを示す指標である。

今回の当初の予想として、繁忙期のストレスによる交感神経系の上昇が予想されたが、結果としてはその逆となり、繁忙期において①交感神経興奮度や②交感神経被刺激度に低下反応が認められ、前者は繁忙期が過ぎるとやや回復した。これらのことより、業務負荷は交感神経機能低下に影響を及ぼすことが予測される。尚、今回の研究の限界点として、1) 被験者数が 11 名 (参加者 13 名) と少ない、また 2) 被験者全員が女性であり、生理(月経)による自律神経バランスへの影響の可能性を考慮する必要がある、さらに 3) 調査期間が短期 (2017 年 10 月 31 日～11 月 15 日) で亜急性ストレスを対象としており、長期的な結果では異

なる可能性があることが挙げられる。他には、4) 正六角形よりも大きく外れた被験者を認めておりその影響があること、5) もともと運動習慣のある被験者にとっては立位負荷では十分な負荷は得られなかったこと、6) 過度の疲労が蓄積している場合には、交感神経反応が遅延もしくは抑制される、などが可能性として考えられる。今後これらの点について改善すべき検討を加える必要がある。

E. 結論

医事業務の繁忙期に、自律神経バランス、特に交感神経機能への低下が見られた。本研究は、単一の医療機関の少人数を対象とした調査から得られた知見であり、一般化や因果関係の推定は現時点では困難であるが、過重労働による自律神経バランスへの影響が懸念された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 論文発表
 1. 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.
 2. 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.
3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
- 2) 学会発表
1. 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, 長崎, 2017 年
 2. 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」福岡 2017 年 5 月
 3. 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, 札幌 2017 年 11 月
 4. 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, 北九州 2017 年 10 月
 5. 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 回日本薬理学会西南部会主催市民公開講座, 鹿児島 2017 年 11 月
- H. 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)
- I. 引用文献
1. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In:

- Goodman & Gilman: the Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. Brunton LL, Lazo JS, and Parker KL edi. McGraw-Hill: NY: 2005. p. 237-295.
2. Goldstein DS. Catecholamines and stress. *Endocr Regul.* 2003; 37: 69-80.
 3. Hara MR, Kovacs JJ, Whalen EJ, et al. A stress response pathway regulates DNA damage through β_2 -adrenoreceptors and β -arrestin-1. *Nature.* 2011; 477: 349-353.
 4. 尾仲達史. ストレス反応とその脳内機構. *日本薬理学会誌.* 2005; 126 (3) : 170-173.
 5. 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: 45-51.
 6. 後藤幸生, 安田善一, 橋本政浩. 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.* 1994; 31: 660-667.
 7. Yanagihara N., Seki M., Nakano M, et al. Inverse correlation between the standard deviation of R-R intervals in the supine position and the simplified menopausal index in women with climacteric symptoms. *Menopause.* 2014; 21: 669-672.

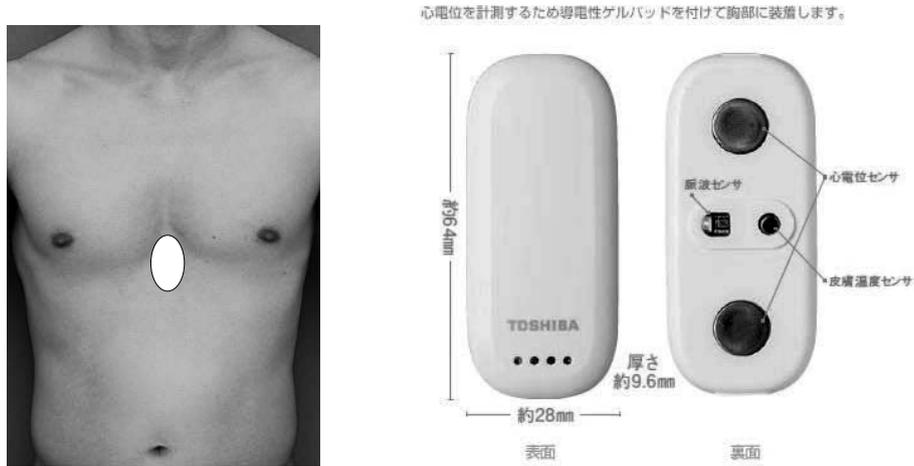


写真 1 Silmee Bar Type Lite (TDK 社)

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)

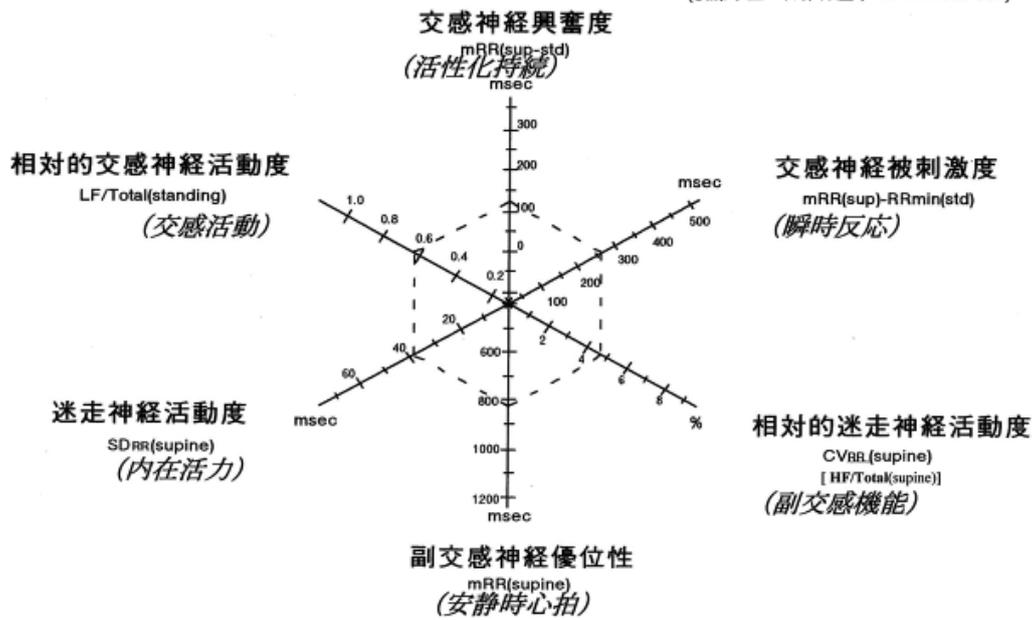


図 1 自律神経系のバランスと歪み判定用 Radar Chart 基準図⁶⁾

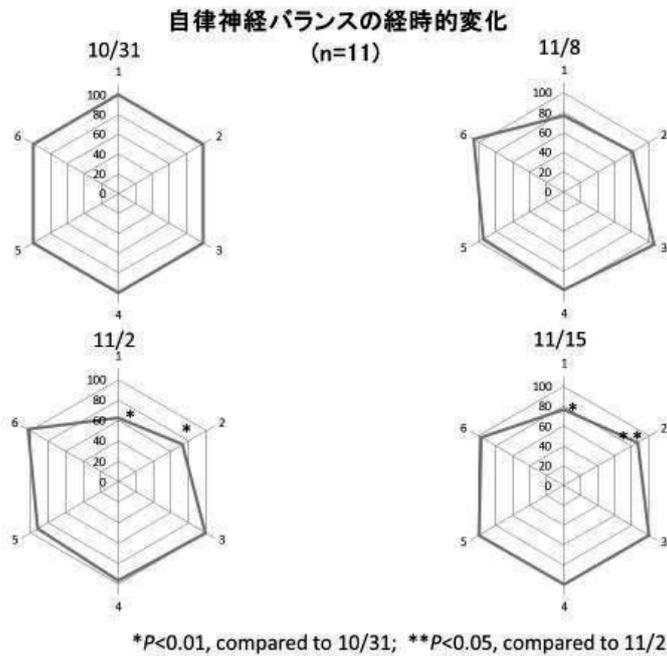


図2 繁忙期前後における自律神経バランスの平均値の経時的変化 (n=11)

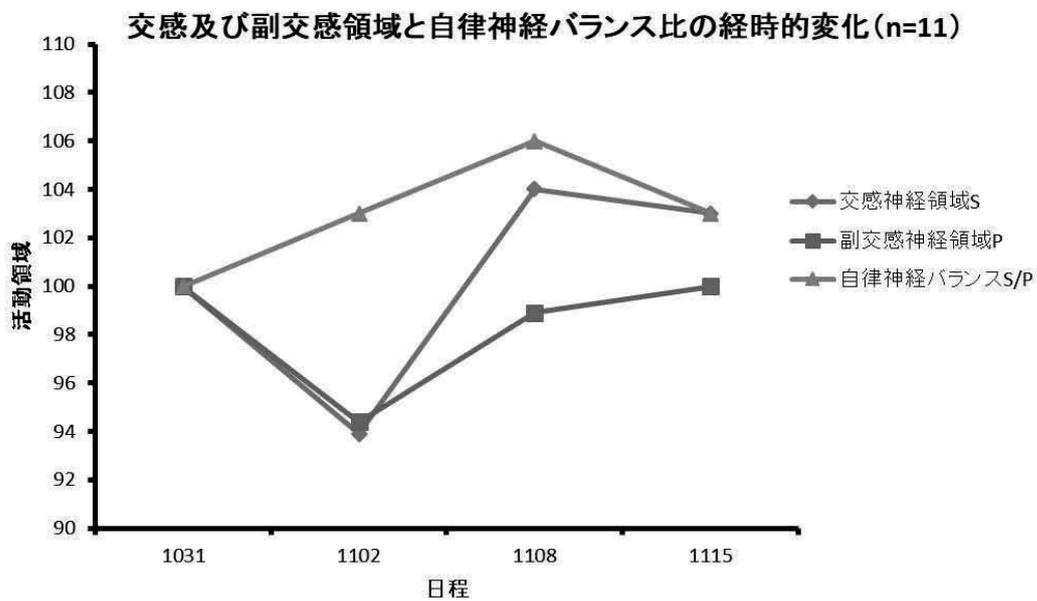


図3 交感及び副交感領域と自律神経バランス比の経時的変化 (n=11)

表 1 繁忙期前後の自律神経バランスの経時的変化

	10/31	11/02	11/08	11/15
①mRR(sup-std)	100	62.7±8.8**	76.8±10.6	76.7±6.1**
②mRR(sup)-RRmin(std)	100	72.9±5.9**	81.2±6.5	86.7±4.2*
③HF/Total(sup)	100	99.7±6.9	106±3.9	100±5.6
④mRR(sup)	100	96.9±1.9	98.4±2.3	100±2.5
⑤SDRR(sup)	100	92.1±7.7	94.8±4.4	100±7.0
⑥LF/Total(std)	100	103±4.3	106±7.3	97.3±8.2
交感神経領域(S)	100	93.9±17.3	104±22.3	103±12.7
副交感神経領域(P)	100	94.4±4.7	98.9±3.2	100±2.5
自律神経バランス(S/P)	100	103±8.8	106±9	103±5

* p<0.05, compared to 11/02; ** p<0.01, compared to 10/31

8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) と 7-メチルグアニン (m⁷Gua)

研究分担者 河井一明

産業医科大学 産業生態科学研究所 職業性腫瘍学研究室 教授

研究要旨

酸化ストレスは、生活習慣病をはじめとした様々な疾病の原因として注目され、最近では、精神障害と酸化ストレスに関する報告も増えつつある。本研究では、代表的な酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG が、繁忙期に増加する傾向が見られた。唾液中 8-ヒドロキシグアニンも同様の变化パターンを示した。DNA のメチル化マーカーである尿中 m⁷Gua レベルは、繁忙期に若干上昇した。過重労働に伴う生体影響マーカーとして、酸化ストレスマーカーの有用性が示唆されたが、測定結果に個人差が大きかったことから、今後例数を増やして検討したい。

A. 研究目的

酸化ストレスは、生活習慣病をはじめとした様々な疾病の原因として注目され、生体の酸化ストレス状態を評価する方法が複数報告されている。最近では、精神障害と酸化ストレスに関する報告も増えつつある。本研究では、酸化ストレスのバイオリジカルモニタリング指標として、最も広く分析されている 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) とその関連化合物を中心に測定・評価したい。測定に用いる検体は、これまでに測定実績が多い尿に加えて、将来の応用を考え、より採取が簡便と考えられる唾液についても検討したい。また、喫煙は精神ストレスとの関わりに興味を持たれる一方で、本研究に於いて交絡因子となる可能性もあることから、喫煙による初期の生体影響マーカーと考えられる尿中 7-メチルグアニン (m⁷Gua) についても測定したい。

B. 研究方法

1. 対象者

単一の総合病院 (約 700 床) において毎月 1 日から 10 日にかけて診療報酬明細証明書を作成する業務を行う医事業務従事者 13 名を対象とした。結果の解析は、初回定常期の検体採取ができなかった 1 名を除いた 12 名で行った。

2. 測定方法

定常的な業務の時期 (非繁忙期) と月初めの繁忙な時期 (繁忙期) における尿中 8-OHdG、m⁷Gua、唾液中 8-ヒドロキシグアニン (8-OHGua) レベルを比較するため、2017 年 10 月 31 日 (繁忙期前)、11 月 2 日 (繁忙期前半)、11 月 8 日 (繁忙期後半)、11 月 15 日 (繁忙期後) の定時勤務時間後に尿ならびに唾液を採取した。採取した尿検体は 2mL スクリューキャップチューブに分注し、解析までの間 -30°C で凍結保存した。唾液の採取に際しては、口腔内洗浄の

ため採取 10 分以上前に水道水で口をゆすいだ後、50mL 遠沈管へ唾液を 5mL 程度提供してもらった。採取した唾液検体は 2mL スクリューキャップチューブに分注し、解析までの間-30°Cで凍結保存した。尿中 8-OHdG、m⁷Gua は、UV 検出器と電気化学検出器 (ECD) を装着した HPLC 装置を用いてカラムスイッチング法^{1,2)}で測定した。唾液中 8-OHGua は、除タンパクした後に ECD を装着した HPLC 装置を用いてカラムスイッチング法³⁾で測定した。尿については、クレアチニンを HPLC で同時に定量し、濃度補正を行った。唾液は、タンパク量を Bradford 法により定量して濃度補正した。

3. 統計解析

尿中 8-OHdG、m⁷Gua、唾液中 8-OHGua レベルを測定日 1 とそれ以外の測定日で比較した。統計手法として ANOVA を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

4. 倫理的配慮

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

C. 研究結果

繁忙期前を基準とした尿中 8-OHdG 値の変動を図 1 に示した。対象者の尿中 8-OHdG レベルの変動に、統計的有意差は見られなかったが、繁忙期前に比べて繁忙期で高く、非繁忙期に戻った時に低下する傾向が見られた。唾液中の 8-OHGua については、尿中 8-OHdG と同様に、繁忙期で高い値を示し、繁忙期後の非繁忙期で低下する傾向を示したが (図 2)、変動の度合い

に個人差が見られ、統計的有意差は見られなかった。尿中 m⁷Gua レベルは、繁忙期に若干上昇した (図 3)。

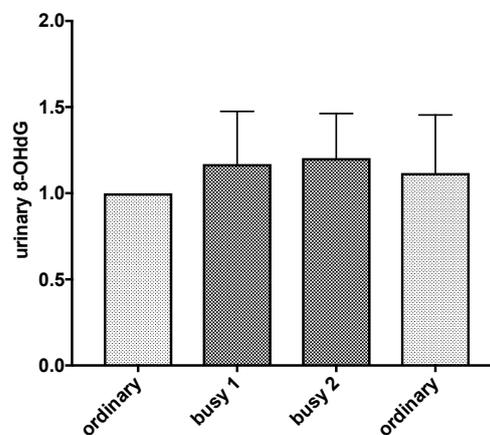


図 1 労働時間と尿中8-ヒドロキシデオキシグアノシン

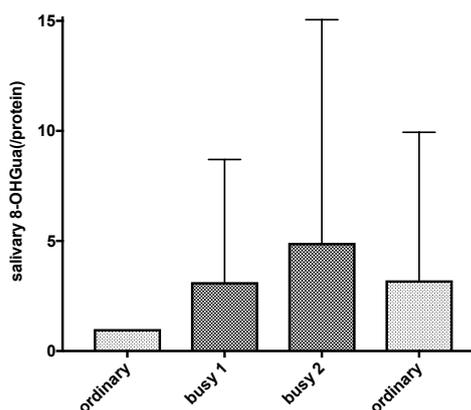


図 2 労働時間と唾液中8-ヒドロキシグアニン

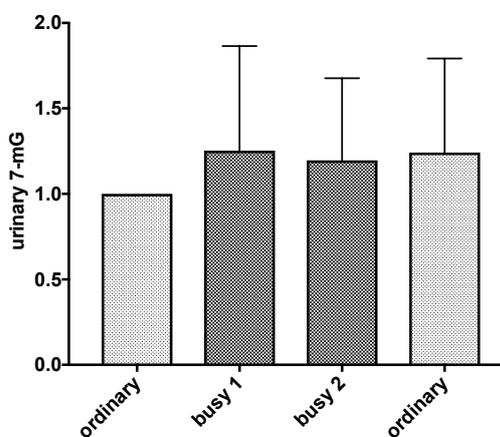


図 3 労働時間と尿中7-メチルグアニン

D. 考察

酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG は、繁忙期に増加傾向が見られたことから、多忙に伴って生体内酸化ストレスが増加する可能性が示唆された。唾液中 8-OHGua は、尿中 8-OHdG と同様の変化パターンを示したが、変化の度合いについては個人差が大きかった。検体の採取時間や食事などの影響について検討が必要と考えられる。m⁷Gua は、発がん要因の 1 つとして DNA のメチル化のマーカーとして注目される。これまでに労働負荷との関連についての報告は無いが、引き続き検討したい。

何れの指標も変動の大きさに個体差があり、今回は統計的な有意差は得られなかったが、同じ集団での繰り返し調査が進行中であることから、今後合わせて検討する。

E. 結論

生体内酸化ストレスのバイオマーカーである尿中 8-OHdG ならびに唾液中 8-OHGua は、繁忙期に高い傾向を示した。過重労働による生体影響のバイオマーカーとしての有用性について、例数を増やして検討を続けたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

1. Li YS, Song MF, Kasai H, Kawai K. 8-hydroxyguanine in urine and serum as an oxidative stress marker: effects of diabetes and aging. *J UOEH*. 2013; 35 (2): 119-27.
2. Kawai K, Li Y-S, Kasai H. Accurate Measurement of 8-OH-dG and 8-OH-Gua in Mouse DNA, Urine and Serum: Effects of X-ray Irradiation. *Genes and Environment*. 2007; 29 (3): 107-14.
3. Kawai K, Kasai H, Li Y-S, Kawasaki Y, Watanabe S, Ohta M, Honda T, Yamato H. Measurement of 8-hydroxyguanine as an oxidative stress biomarker in saliva by HPLC-ECD. *Genes and Environment*. 2018 (in press).

ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) とヒトヘルペスウイルス 7 型 (HHV-7)

研究分担者 和泉弘人

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学研究室 准教授

宮崎洋介¹、和泉弘人^{2,3}

¹産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 特任助教、

²同上 副センター長

³産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学研究室 准教授

研究要旨

本研究では、業務の繁閑が明確である医事業務従事者を対象として、業務負荷と HHV-6、HHV-7 の関連を検討するため、唾液中の HHV-6 と HHV-7 の DNA コピー数を定量した。各測定日において HHV-6 と HHV-7 の DNA コピー数には有意な相関は見られなかった。測定初日（非繁忙期）とそれ以外の測定日の比較において、HHV-6 DNA コピー数に有意な差は見られず、HHV-7 DNA コピー数についても同様に有意な差は見られなかった。

A. 研究目的

先行研究では、疲労測定 of 客観的指標として唾液中のヒトヘルペスウイルス (HHV) 6 および 7 型の有用性が検討されてきた¹⁾。HHV は疲労感といった主観的な感覚を反映するのではなく、疲労そのものを客観的に反映するバイオマーカーとして測定法が開発されている。HHV-6、HHV-7 は幼少期に初感染し、その後潜伏感染を生じるとされており²⁾、疲労により再活性化が誘導されると考えられている。自衛官を対象とした研究でも訓練により唾液中 HHV-6、HHV-7 の DNA コピー数は有意な上昇を認め、休息により有意に低下したという報告や³⁾、長時間労働者（週 40 時間以上）の唾液中 HHV-6 と HHV-7 の DNA コピー数も対照群と比べ高いという結果もあり³⁾、業務負荷による労働者の疲労状態を HHV-6

と HHV-7 を指標として測定できる可能性がある。しかし、過重労働は労働時間だけでなく業務の過重感も重要な要素であるが、業務の繁閑によって HHV-6 と HHV-7 がどのように変動するかの報告はまだない。本研究では、業務の繁閑が明確である職種を対象として、業務負荷と HHV-6、HHV-7 の関連を検討した。

B. 研究方法

1. 対象者

単一の総合病院（約 700 床）において毎月 1 日から 10 日にかけて診療報酬明細証明書を作成する業務を行う医事業務従事者 13 名を対象とした。

2. 測定方法

定常的な業務の時期（非繁忙期）と月初

めの繁忙な時期（繁忙期）における唾液中の HHV-6 と HHV-7 の DNA 量を比較するため、2017 年 10 月 31 日（繁忙期前、測定日 1）、11 月 2 日（繁忙期前半、測定日 2）、11 月 8 日（繁忙期後半、測定日 3）、11 月 15 日（繁忙期後、測定日 4）の定時勤務時間後に唾液を採取した。唾液の採取に際しては、口腔内洗浄のため採取 10 分以上前に水道水で口をゆすいだ後、50 mL 遠沈管へ唾液を 5 mL 程度提供してもらった。採取した唾液検体は 2 mL スクリューキャップチューブに分注し、解析までの間-80°C で凍結保存した。Quick-DNA Viral Kit を用いて唾液検体より DNA を精製した。その後、HHV-6 と HHV-7 のプライマーを使用して、唾液中の再活性化した HHV-6 と HHV-7 の DNA 定量を Real-time PCR 法で行った。

3. 統計解析

HHV-6 と HHV-7 の DNA 量は唾液 1 μ L 中のコピー数 (copy/ μ L) で示した。また、各測定日における HHV-6 と HHV-7 の相関を Spearman の順位相関検定で分析し、2 種の HHV が関連しているかを検討した。さらに、測定日 1 とそれ以外の測定日における HHV-6 と HHV-7 の DNA 量を比較した。統計手法として Wilcoxon 符号付順位検定を行った。Spearman 順位相関検定、Wilcoxon 符号付順位検定共に $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

4. 倫理的配慮

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

C. 研究結果

測定時に抗ウイルス薬内服していた 1 名、測定日に欠勤した 1 名、唾液中 HHV-6 の DNA が全測定日で検出されなかった 1 名、HHV-7 の DNA コピー数が測定日 1 から非常に高値であった 2 名を除く 8 名を解析対象とした。解析対象者の平均年齢は 31.5 ± 5.2 歳で、全員女性であった。

HHV-6 と HHV-7 の相関については、全ての測定日で有意な関連は見られなかった；測定日 1 : $r = -0.167$, $p = 0.693$ 、測定日 2 : $r = 0.563$, $p = 0.146$ 、測定日 3 : $r = 0.119$, $p = 0.779$ 、測定日 4 : $r = -0.095$, $p = 0.823$ (図 1-4)。

HHV-6 DNA コピー数の中央値は、測定日 1 : 0.78 (copy/ μ L)、測定日 2 : 0.56 (copy/ μ L)、測定日 3 : 0.57 (copy/ μ L)、測定日 4 : 0.31 (copy/ μ L) であった。HHV-6 DNA コピー数を測定日 1 と測定日 2、3、4 の間で比較したが、有意な差は見られなかった (図 5)。

HHV-7 DNA コピー数の中央値は測定日 1 : 22.5 (copy/ μ L)、測定日 2 : 9.9 (copy/ μ L)、測定日 3 : 23.2 (copy/ μ L)、測定日 4 : 31.6 (copy/ μ L) であった。HHV-7 DNA コピー数を測定日 1 と測定日 2、3、4 の間で比較したが、有意な差は見られなかった (図 6)。

D. 考察

HHV-6 と HHV-7 の DNA コピー数には相関関係が見られなかった。唾液腺には HHV-6、HHV-7 が存続しており、HHV-6 はマクロファージ、アストログリア細胞に潜伏感染し、HHV-7 は CD4 陽性 T 細胞に潜伏感染しているが⁴⁾、HHV-7 の再活性化は HHV-6 よりも時間がかかるとされており、近藤らの研究でも HHV-7 の方が長期的

な疲労蓄積の状況を反映する傾向があるとされている¹⁾。HHV-6 と HHV-7 は近縁のウイルスであるが、動態としては異なっていると考えられ相関関係にないと考えられる。

繁閑による HHV-6 DNA コピー数の変化においては、定常的な業務日である測定日 1 とその後の測定日の HHV-6 DNA コピー数を比較しても有意な差は見られなかった。先行研究によると、業務の負荷により HHV-6 DNA コピー数は増加することが示唆されているが、これらの結果と一致しなかった。

本研究においては、測定日 1 から 2 までの間が 1 日間しかなく HHV-6 が再活性化するには短期間であったこと、また、測定日 2 から 3 にかけては 3 連休を挟んでおり、疲労回復の期間が十分あったことで再活性化が促進されなかったことが誘因となり今回の結果に至った可能性が考えられる。HHV-7 DNA コピー数も測定日 1 とそれ以外の測定日を比較しても有意な差は見られなかった。HHV-7 の再活性化は、前述したように HHV-6 の再活性化よりも遅れて生じるとされている。診療報酬明細証明書作成業務が始まる 1 日から 2 日にかけては深夜に及ぶ労働や睡眠時間の減少が確認されており、高い業務負荷や疲労が生じる可能性が高い状態であった。測定日 1 から測定日 2 にかけては HHV-7 が再活性化するには短期間であったが、3 連休を挟みつつも測定日 3 において時間をかけて徐々に HHV-7 DNA 量が上昇した可能性もある。ただ、測定日 1 と比べて測定日 3、測定日 4 の HHV-7 DNA コピー数中央値の上昇は認められたものの有意差は見られていない。繁忙期は毎月 10 日まで続くため、蓄積され

た疲労を反映するのであれば測定日 4 でも HHV-7 DNA コピー数は有意に上昇していてもよいはずではあるが、この点については今後の検討課題である。また、業務外の要因、特に家事などの負担は評価できていないことから、これらの影響も今後検討する必要がある。

今後の研究の展望として、より分析対象者を増やし、業務の繁閑による HHV-6 と HHV-7 の変動を検討する際はより長期的に観察し、さらに業務外の事項も分析時の調整要因として含める必要があると考えられる。

E. 結論

医事業務従事者 8 名を対象とした解析において、HHV-6 と HHV-7 の DNA コピー数の有意な相関は各測定日において認められなかった。HHV-6 DNA コピー数を測定日 1 とそれ以外の測定日で比較したが、有意な関連は見られなかった。HHV-7 についても DNA コピー数を測定日 1 とそれ以外の測定日で比較したが、有意な関連は見られなかった。HHV-6 と HHV-7 の再活性化を評価するには短期間であったと考えられるため、今後はより長期間の観察期間を設け、業務外の要因も調整した上で検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

1. 近藤一博. 慢性疲労患者における唾液の生物学的評価 平成 22 年度厚生労働科学研究報告書. 東京: 厚生労働省, 2011.
2. 湯華民, 定岡知彦, 森康子. ヒトヘルペスウイルス 6 とヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-6, HHV-7). ウイルス, 2010; 60 (2): 221-236.
3. 柳澤裕之. 疲労の分子機構の解明による健康のいじと増進を目的とする医学研究拠点の形成. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業研究成果報告書. 東京: 文部科学省, 2017.
4. 国立感染症研究所. 病原体検査マニュアル. 東京: 国立感染症研究所, 2015

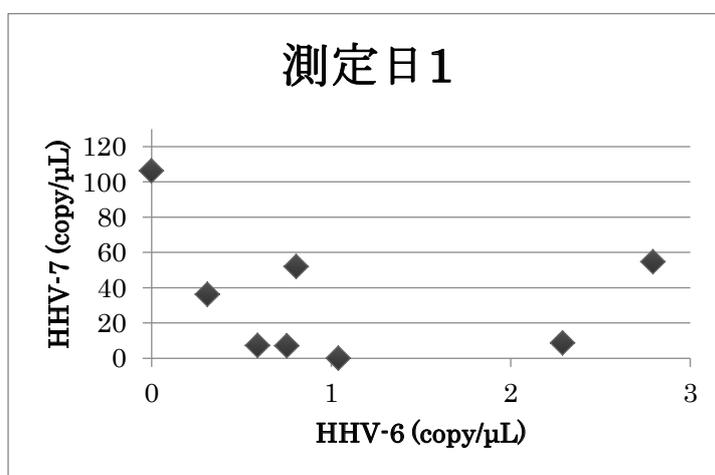


図1 HHV-6 と HHV-7 の相関 (測定日 1)

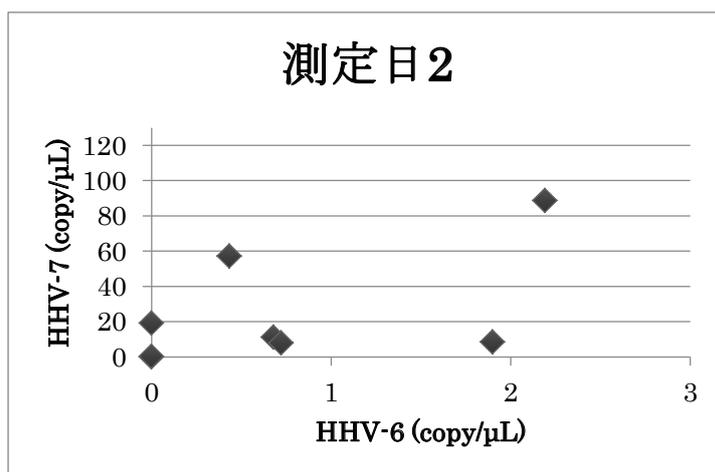


図2 HHV-6 と HHV-7 の相関 (測定日 2)

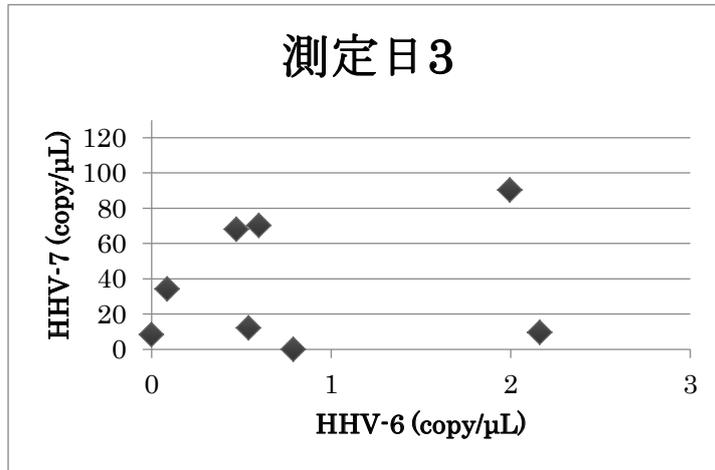


図3 HHV-6 と HHV-7 の相関 (測定日 3)

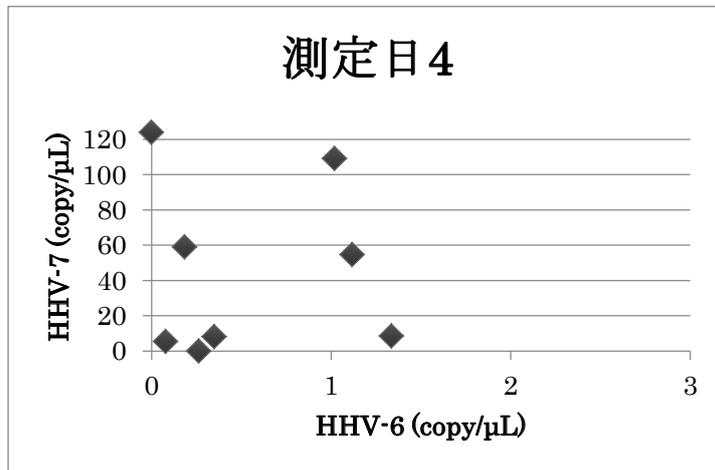


図4 HHV-6 と HHV-7 の相関 (測定日 4)

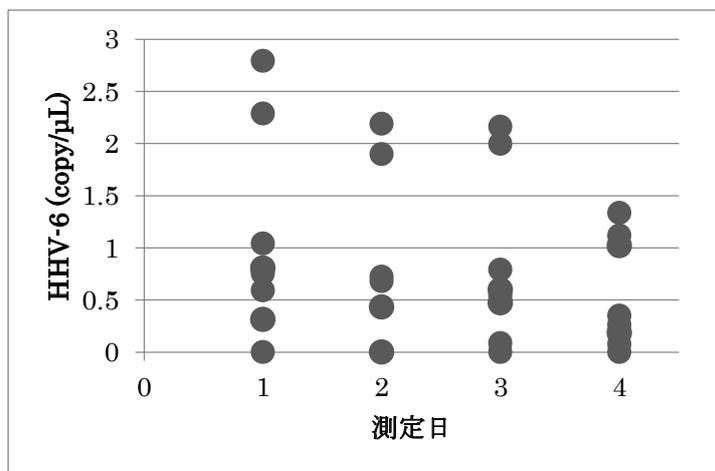


図5 各測定日の HHV-6 DNA コピー数

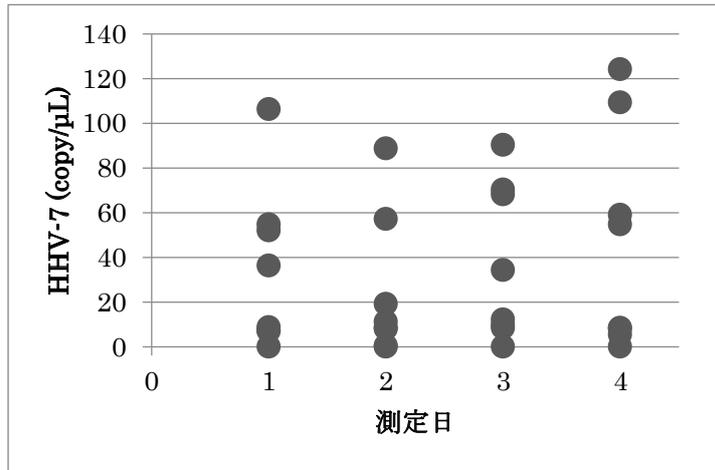


図 6 各測定日の HHV-7 DNA コピー数

マイクロ RNA (miRNA)

研究分担者 和泉弘人

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学 准教授

産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 副センター長

研究要旨

microRNA (以下 miRNA) は、小分子ノンコーディング RNA の 1 種で約 22 塩基からなる一本鎖 RNA である。ヒトではゲノム上に 1000 以上の miRNA がコードされていると考えられており、2500 種類以上の miRNA が登録されている。miRNA は、発生、細胞増殖および細胞分化、アポトーシスまたは代謝など生物学的重要なプロセスに関わっているだけでなく、がんなど様々な疾患の病態に関わっており、診断マーカーや治療標的として注目されている。本研究では、血漿から miRNA を抽出し、網羅的発現量解析を行うことで、ストレスにより発現が増減する miRNA を同定することを目的とする。

A. 研究目的

ヒトの体は、神経系、内分泌系、免疫系が正常に機能することによって恒常性が保たれているが、様々なストレス要因によって高ストレス反応が持続すると恒常性が維持できなくなり、やがて疾病を発症し、死に至るリスクが高まると考えられている。そのため、ストレス反応状態を評価する様々な方法が提唱されているが、評価方法として認定されたものはない。本研究では、血漿内にある miRNA の発現量を網羅的に解析することで、高ストレス反応時に増加あるいは減少する miRNA を同定することを目的とする。これらの結果から、約 2,500 種類の miRNA のうち 1 つあるいは複数組み合わせることにより、客観的に高ストレス状態を評価する診断法を提案する。

B. 研究方法

1. 調査対象

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

2. 調査時期

調査は 2017 年の 10 月 31 日 (Survey Date 1: SD1)、11 月 2 日 (SD2)、11 月 8 日 (SD3)、11 月 15 日 (SD4) に行った。業務量として、SD1 は非繁忙期 (繁忙期前)、SD2 と SD3 は繁忙期 (SD2 は前半、SD3 は後半)、SD4 は非繁忙期 (繁忙期後) に相当した。

3. 試料の採取、保存方法

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

4. RNA の精製とマイクロアレイ解析

対象者 13 名のうち、1 名は SD1 に参加していなかったため除外した。12 名の対象者 (004-01~004-12) の血漿 250 μL から

NucreoSpin miRNA Plasma キットを使って small RNA を精製した。この時、前半のステップで、10 pM の Spike-in miRNA を 3 μ L 加えた。精製した miRNA の濃度を測定し、0.1 μ g をマイクロアレイ解析 (3D-Gene、東レ) に使用した。得られた各 miRNA のシグナルは、中央値が 25 になるように global normalization を行い、さらに各 miRNA のシグナルにおいて、SD1 (繁忙期前) に対する SD2 (繁忙期前半)、SD3 (繁忙期後半)、SD4 (繁忙期後) の比を求め、比率補正を行った。後述の個人を対象にした解析においても、集団を対象にした解析においても、SD1 (繁忙期前) に対して、1.5 倍以上の高値で「増加」、0.667 倍以下の低値で「減少」と定義した。

5. 倫理的配慮

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

C. 研究結果

1. スキャッタープロット解析

図 1 に、SD1 (繁忙期前) と SD2 (繁忙期前半) における各対象者の miRNA の測定値を使ったスキャッタープロットの結果を示す。Global normalization と比率補正により、各々プロットを中心線が 1 対 1 の線上に重なることから良好に補正されたと考えられる。

2. 繁忙期前後で変動した miRNA の数

マイクロアレイのチップには 2,565 種類の miRNA が固定されており、各対象者において SD1~SD4 でカウントされた miRNA の数を図 2 に示す。最も少ない miRNA 数は 220 で最も多い miRNA 数は 735 であった。各対象者の SD1~SD4 にお

いて miRNA の数に増減が認められたが一定の傾向はみられなかった。SD1 (繁忙期前) に比べ、SD2 (繁忙期前半) で miRNA の発現が 1.5 倍以上に「増加」した miRNA 数と 0.667 倍以下に「減少」した miRNA 数を図 3 に示す。その発現変動 (「増加」または「減少」) は、最も多い対象者で 687 種類あり、最も少ない対象者で 324 種類あった。しかし、「増加」が多い対象者と「減少」が多い対象者が同数程度みられ、「増加」と「減少」には一定の傾向はみられなかった。

3. 繁忙期前後で変動した miRNA の同定

対象者 (12 名) において 4 回の測定 (SD1~SD4) で値がすべて存在する 166 種類の miRNA を使ってその発現量を比較した。

3-1: 解析方法 1 (個別解析)

各々の SD1 (繁忙期前) と SD2 (繁忙期前半) の miRNA の発現量から SD2/SD1 比を求めた。対象者の半数 (6 名) 以上が 1.5 倍以上に「増加」し、他の対象者はいずれも 0.667 倍以下に「減少」していない miRNA は 5 種類あった (表 1)。同様に、対象者の半数 (6 名) 以上が 0.667 倍以下に「減少」し、他の対象者はいずれも 1.5 倍以上に「増加」していない miRNA は 11 種類あった (表 2)。

3-2: 解析方法 2 (集団解析)

各々 SD1 (繁忙期前) と SD2 (繁忙期前半) における miRNA の発現量の平均と標準偏差を求め、平均の比 (SD2/SD1) が有意に 1.5 倍以上に増加した miRNA を 2 種類見出した (表 3)。SD2/SD1 比が最も大きい hsa-miR-5100 は、7 名が 1.5 倍以上であり、そのうち 4 名が 2 倍以上であった。同様に、平均の比 (SD2/SD1) が有意に

0.667 倍以下に減少した miRNA を 4 種類見出した (表 4)。SD2/SD1 比が最も小さい hsa-miR-642a-3p は、8 名が 0.667 倍以下であり、そのうち 6 名が 0.5 倍以下であった。

4. 繁忙期前後で変動が見られた miRNA の継時的発現の推移

解析方法 1 (個別解析) と解析方法 2 (集団解析) に共通して「増加」を認めた miRNA は hsa-miR-5100 の 1 種類であり、逆に、共通して「減少」を認めた miRNA は hsa-miR-642a-3p、hsa-miR-4294、hsa-miR-4687-3p の 3 種類であった。これら 4 種類の miRNA の継時的な発現を図 4 に示す。miRNA の発現量が「増加」した場合も、「減少」した場合も、SD4 (繁忙期終了後) の発現量が SD1 (繁忙期前) と同程度に戻った対象者は少なかった。

5. 先行研究との比較

Brenu らは、慢性疲労症候群患者の血漿から miRNA を抽出し、慢性疲労症候群で増加している 3 種類の miRNA (hsa-miR-127-3p、hsa-miR-142-5p および hsa-miR-143-3p) を同定した¹⁾。これら 3 種類の miRNA の発現量と経時的変化を検討した結果、hsa-miR-127-3p と hsa-miR-143-3p は miRNA の数値がないものが多く、また hsa-miR-142-5p は 48 試料のうち、34 試料に発現が確認できたが、繁忙期との関連は認められなかった。

D. 考察

今回得られた miRNA の網羅的解析では global normalization と比率補正を行い、繁忙期において有意に「増加」する miRNA を 1 種類と有意に「減少」する miRNA を

3 種類同定した。しかしながら、全員が「増加」あるいは「減少」する miRNA は同定できなかった。さらに、有意に「増加」あるいは「減少」した miRNA の多くは繁忙期が終わってもすぐには繁忙期前の発現量に戻らなかった。これらの原因として、繁忙期であっても、仕事の質が変わらずに量が増えただけでは、仕事に慣れているため十分なストレス要因になっていない可能性がある。さらに、個人の体質が関与する可能性も考慮する必要がある。一方、技術的な問題点として、今回は global normalization をベースにした補正を行ったが、この方法は、「十分な検出遺伝子数があつて、両サンプル間でその数に大きな差がない場合」という仮定のもとに適応される方法である。細胞内のように小さな空間ではこの仮定は正しいかもしれないが、血管内のように大きな空間ではその中に存在する miRNA の数は個人間において差がある可能性が高いと考えている。そこで、個人間において miRNA の発現量を比較するためには標準化が必要である。現在、細胞や組織では β アクチンなどが内部標準として使われているが、miRNA では有用な内部標準は同定されていない。そのため、ヒトには存在しない miRNA を試料に加え外部標準として使用する方法が考案されている。本研究で精製した miRNA にも外部標準を加えているため、来年度は外部標準を指標とした補正を行い、再度、繁忙期の前後で発現が変動する miRNA を同定する予定である。また、前述したように今回の繁忙期では十分なストレス要因になっていない対象者がいる可能性があるため、血液や尿、唾液から得られた種々のストレスマーカー

を測定し、各々相関がみられるマーカーを
同定することも予定している。 なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

I. 引用文献

1. Brenu EW, Ashton KJ, Batovska J, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM. High-throughput sequencing of plasma microRNA in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. PLoS One. 2014; 9 (9): e102783.

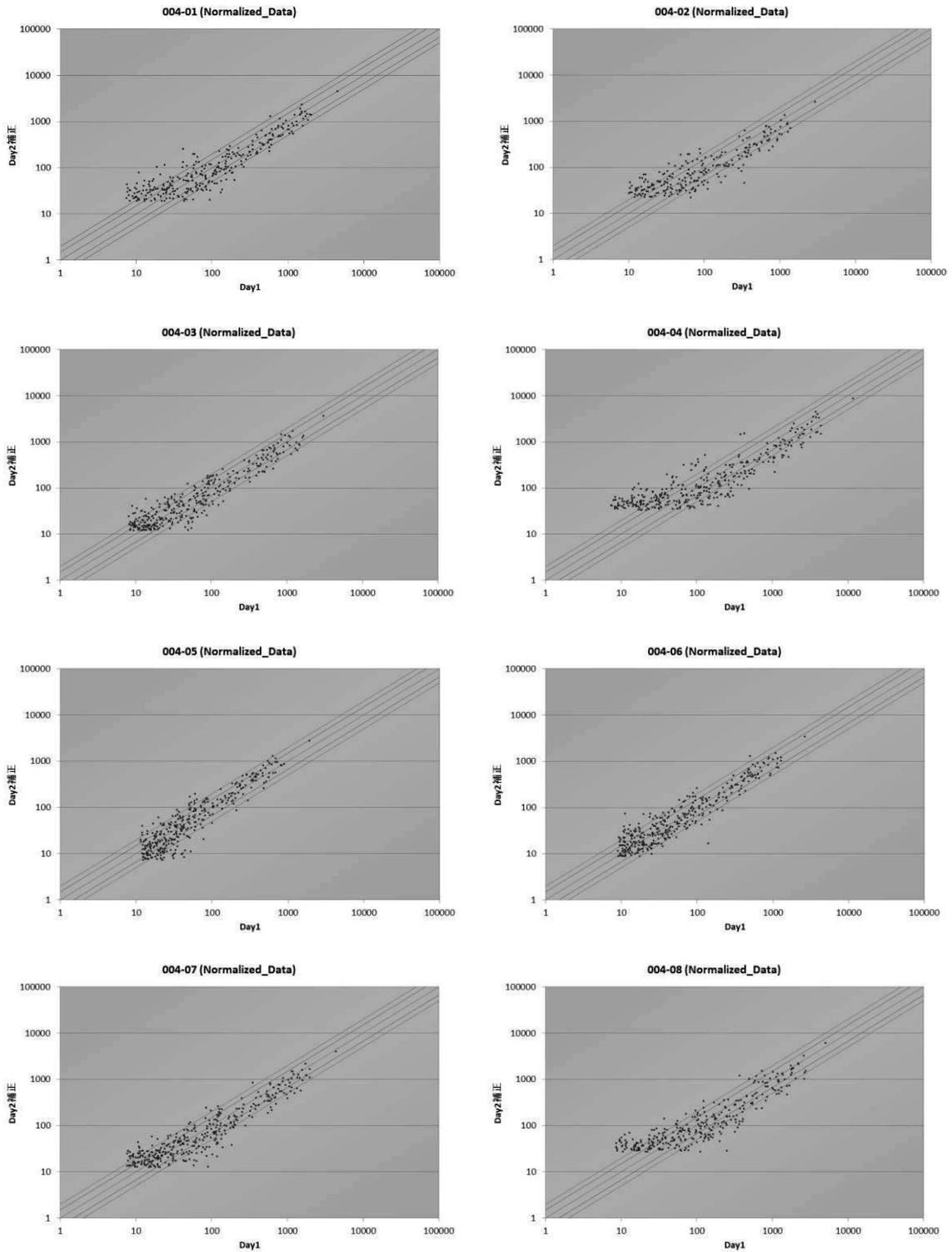


図1 各対象者における miRNA のスキャタープロット (SD1 と SD2 の比較)
 表題の番号は対象者番号を示す。(次頁に続く)

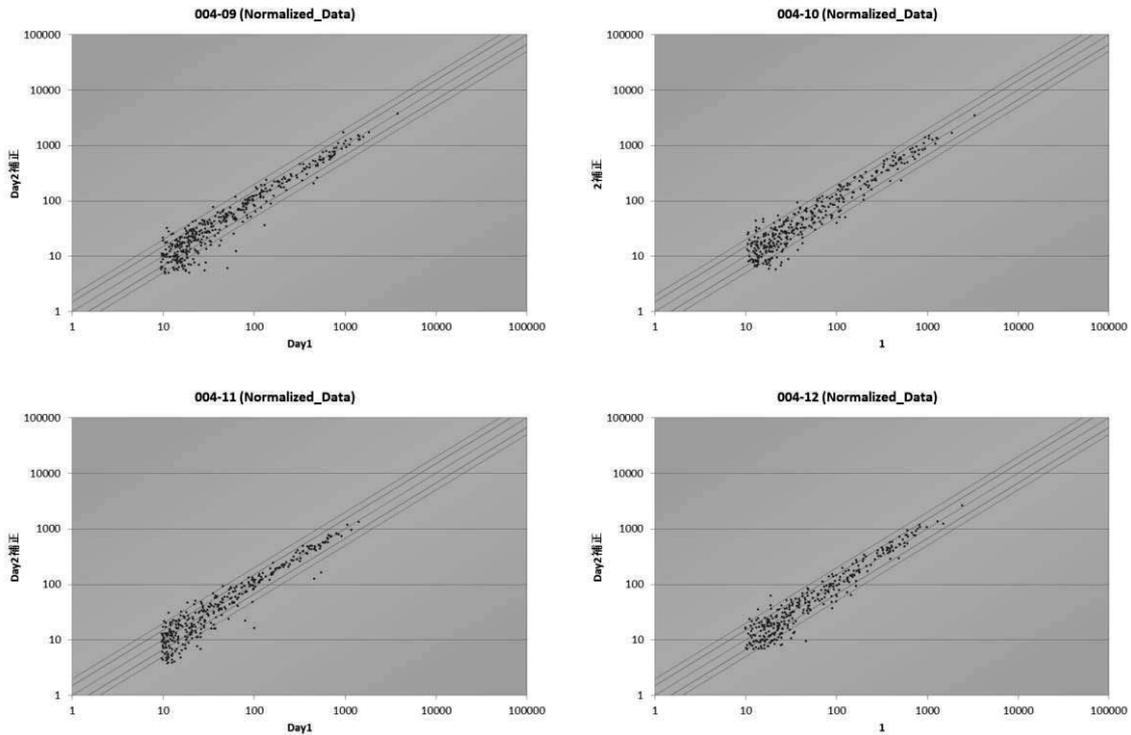


図1 各対象者における miRNA のスカッタープロット (SD1 と SD2 の比較)
表題の番号は対象者番号を示す。(前頁から続く)

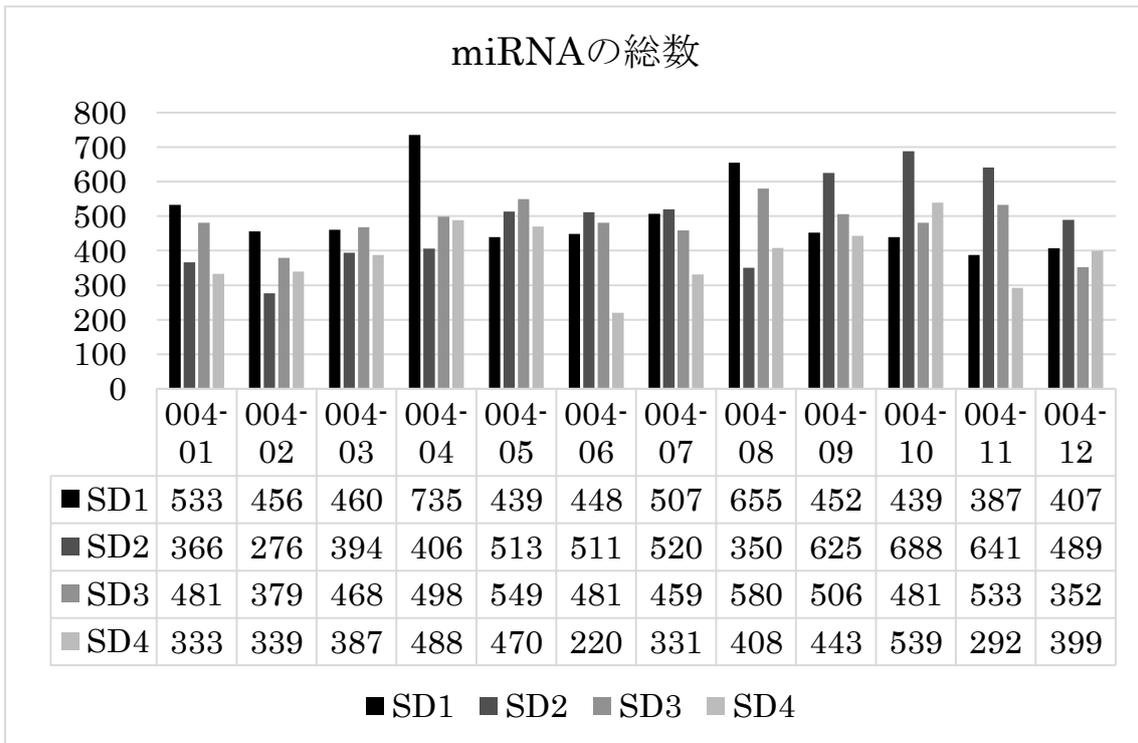


図2 各対象者において数値が得られた miRNA の数
グラフ下の番号は対象者番号を、表の中の数字は miRNA の数を示す。

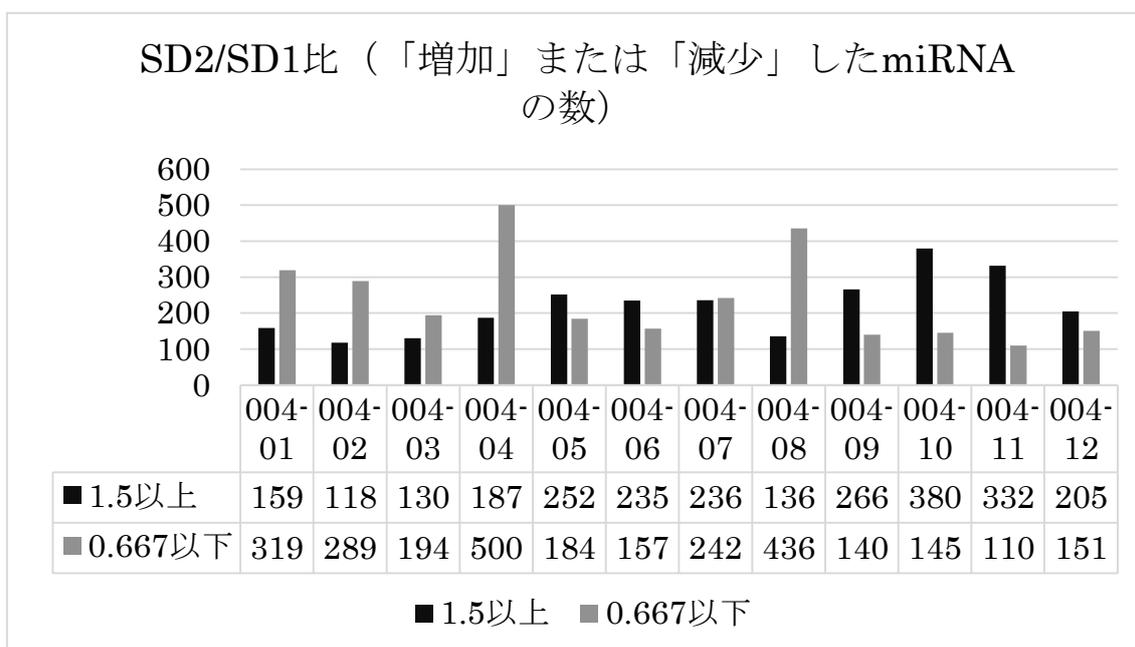


図3 各対象者において変動した miRNA の数

SD2 に数値があり、SD1 に数値がないものは「1.5 以上」に増加した miRNA に加えた。
SD1 に数値があり、SD2 に数値がないものは「0.667 以下」に減少した miRNA に加えた。
グラフしたの番号は対象者番号で表の中の数字は miRNA の数を示す。

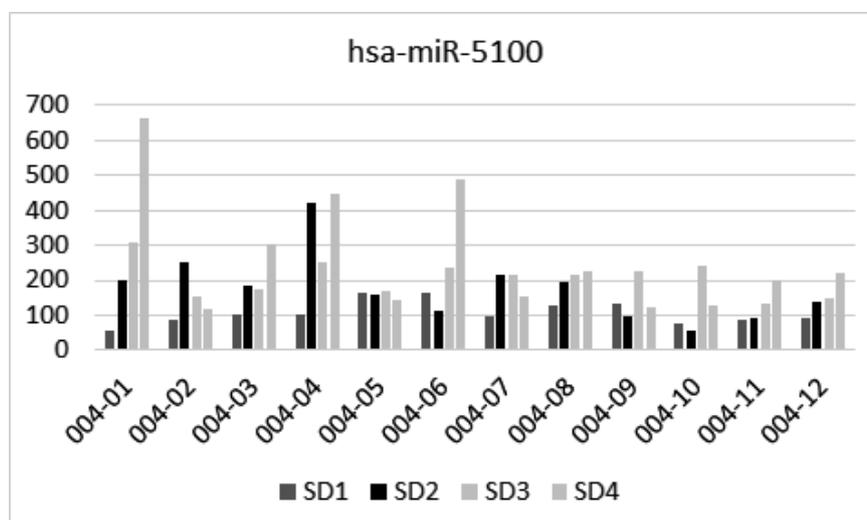


図4 繁忙期に発現が「増加」した miRNA の継時的推移
縦軸は、global normalization 後の発現量を示す。

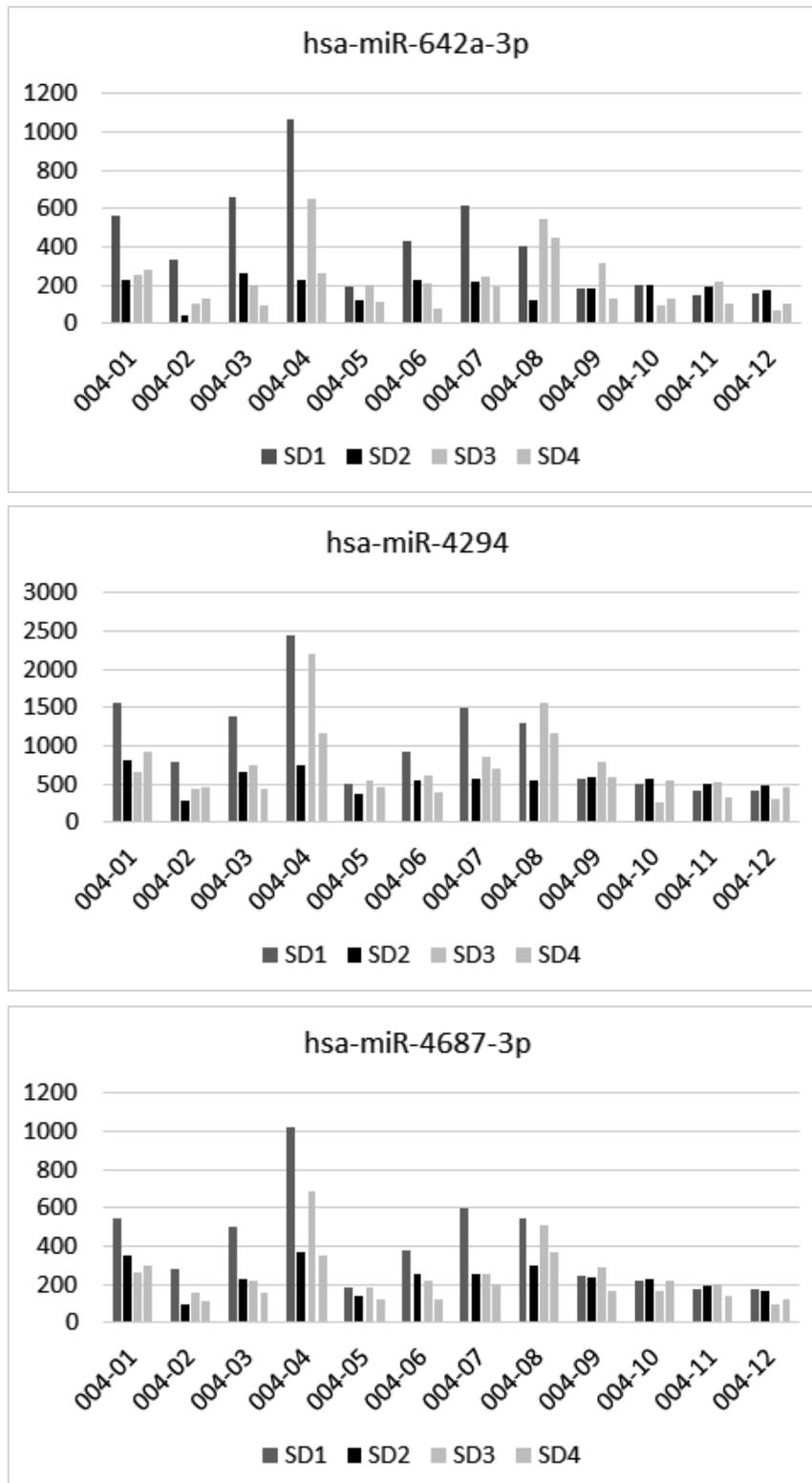


図5 繁忙期に発現が有意に「減少」した miRNA の継時的推移
縦軸は、global normalization 後の発現量を示す。

表 1 :

miRNA	1.5 倍以上に「増加」した人数
hsa-miR-6836-3p	8
hsa-miR-4750-3p	7
hsa-miR-5100	7
hsa-miR-92a-3p	7
hsa-miR-4258	6

残りの対象者は全員 0.667 倍以下に「減少」していない。

表 2 :

miRNA	0.667 倍以下に「減少」した人数
hsa-miR-642a-3p	8
hsa-miR-6752-5p	8
hsa-miR-4294	7
hsa-miR-128-2-5p	7
hsa-miR-7111-5p	7
hsa-miR-4687-3p	6
hsa-miR-6775-5p	6
hsa-miR-6088	6
hsa-miR-6885-5p	6
hsa-miR-1268b	6
hsa-miR-4649-5p	6

残りの対象者は全員 1.5 倍以上に「増加」していない。

表 3 : 12 対象者全員に数値があり、「SD2 の平均」 / 「SD1 の平均」 値が 1.5 倍以上で有意差 (p<0.05 Welch の方法) がある miRNA

miRNA	SD2/SD1 比*	SD1 平均 (標準偏差)	SD2 平均 (標準偏差)	1.5 倍以上 (2 倍以上) になった人数
hsa-miR-5100	1.64	107 (33.9)	177 (96.5)	7 名 (4 名)
hsa-miR-2116-3p	1.56	22.2 (6.68)	34.8 (18.9)	7 名 (4 名)

SD2/SD1 比*: 「SD2 の平均」 / 「SD1 の平均」 値

表 4 : 12 対象者全員に数値があり、「SD2 の平均」 / 「SD1 の平均」 値が 0.667 倍以下で有意差 (p<0.05 Welch の方法) がある miRNA

miRNA	SD2/SD1 比*	SD1 平均 (標準偏差)	SD2 平均 (標準偏差)	0.667 倍以下 (0.5 倍以下) になった人数
hsa-miR-642a-3p	0.45	414 (277)	185 (60.5)	8 人 (6 人)
hsa-miR-4294	0.52	1028 (621)	558 (148)	7 人 (5 人)
hsa-miR-671-5p	0.57	234 (139)	134 (41.4)	6 人 (5 人)
hsa-miR-4687-3p	0.58	407 (72.6)	234 (79.7)	6 人 (4 人)

SD2/SD1 比*: 「SD2 の平均」 / 「SD1 の平均」 値

バイオロジカルモニタリングのまとめ

研究代表者 堀江正知

産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健管理学 教授

産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター センター長

研究要旨

医事業務に従事する女性 13 名を対象にレセプト点検作業が集中する繁忙期前、繁忙期前半、繁忙期後半、繁忙期後の 4 日間に、労働時間と生活時間、心拍変動 (HRV)、自律神経バランス、酸化ストレス指標、DNA メチル化指標、ヒトヘルペスウイルス、マイクロ RNA (miRNA) の変動を観察した。繁忙期前半は、労働時間が 14.03 ± 1.31 時間 (平均 \pm 標準偏差) で睡眠時間が 4.34 ± 1.08 時間と明らかな長時間労働であり、職場のコミュニケーションに問題が生じやすい可能性も示唆された。繁忙期には緊張状態の割合が増加する傾向は認められず、むしろ定時終了後には交感神経の活性が低下している可能性が示唆された。ヒトヘルペスウイルスは繁忙期の前後で一定の傾向を示さなかった。尿中 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG)、唾液中 8-ヒドロキシグアニン (8-OHGua) 尿中 7-メチルグアニン (m7Gua) は、統計的に有意ではないが繁忙期に上昇する傾向を示した。また、繁忙期には、マイクロ RNA (miRNA) のうち 1 種類が有意に増加し、3 種類が有意に減少した。ただし、いずれの指標も個人差が大きく関与しており、今後、さらに対象者数を増やして検討する必要がある。

A. 研究目的

業務の量的又は質的な負荷が変化することによって生体内で変動する自律神経系、内分泌系、免疫系の指標を探索することを目的とした。

B. 研究方法

ある総合病院において医事の業務に従事する 13 名 (女性、 35.1 歳 ± 7.6 歳、平均値 \pm 標準偏差) を対象に、レセプト点検の業務が集中する月初めの繁忙期を挟む期間をとらえて、2017 年の 10 月 31 日 (繁忙期前)、11 月 2 日 (繁忙期前半)、11 月 8 日 (繁忙

期後半)、11 月 15 日 (繁忙期後) の 4 日間に、以下の 6 つの研究を実施した。

① 心理社会的因子に関する研究

繁忙期の前に、自記式質問紙 2 種類を使用して対象者の特徴を分析した。調査内容は、無記名で、職業性ストレス簡易調査票 (仕事のストレス要因、ストレス反応、緩衝要因からなる 19 下位尺度 57 項目、4 件法)、職場のストレス要因に関する調査票 (医事業務と関連のない項目を除いた 22 項目と仕事に関連する性格傾向に関する 6 項目の合計 28 項目、2 件法)、現職の従事期間、生活習慣等とした。

② 労働時間と生活時間に関する研究

繁忙期とその前後の4日間に作業内容の記録用紙を配布して、始業から終業までの具体的な業務内容、食事、休憩等の時間を記載させた。その結果から、業務以外の項目（食事、水分補給、トイレ、私用、本研究への協力）に関する記載を除いた345項目について、研究者3名によりKJ法を用いて分類した。量的負荷、質的負荷、ストレス要因となるような出来事を分析した。

③ 心拍変動（HRV）に関する研究

心拍変動（HRV）に関する研究（和泉弘人他）では、繁忙期とその前後の4日間における交感神経と副交感神経のバランスを測定した。心電図波形にみられるR-R間隔の変動から求めた周波数のパワースペクトルのLow Frequency（LF）成分が交感神経の緊張状態を反映することを利用して、それとHigh Frequency（HF）成分との比であるLF/HF値を指標とし、LF/HF値 ≥ 4 を緊張状態と定義した。休憩時間を含めて業務中のLF/HF値を5秒おきに連続測定し、各日の午前（8:30-12:00）、午後（14:00-16:00）、残業時間帯（18:00-20:00）における緊張状態の割合を比較した。

④ 自律神経バランスに関する研究

繁忙期とその前後の4日における定時勤務の終了後に自律神経反応を測定した。心窩部にSilmee Bar Type Lite（TDK社）を貼付し、閉眼で安静臥床の条件で4秒毎の呼吸を継続させて約60秒間測定した後で、速やかに起立し、引き続き起立姿勢で約90秒間測定した。測定は2回繰り返し、平均値を測定値とした。前項と同様にLFとHFを分析して、交感神経興奮度（活性化持続）、交感神経被刺激度（瞬時反応）、相対的迷走

神経活動度（副交感機能）、副交感神経優位性（安静時心拍）、迷走神経活動度（内在活力）、相対的交感神経活動度（交感活動）の6つの指標を算出してレーダーチャートで表現し、標準図形と比較した。

⑤ 8-ヒドロキシデオキシグアノシン（8-OHdG）と7-メチルグアニン（m⁷Gua）に関する研究

繁忙期とその前後の4日間に酸化ストレスを評価した。現在、酸化ストレスのバイオリジカルモニタリング指標として最も広く分析されていて生活習慣病や精神障害等との関連も指摘されている尿中の8-OHdG、唾液中の8-ヒドロキシグアニン（8-OHGua）、発がんに関連するDNAのメチル化に係る尿中のm⁷Guaを測定して比較した。

⑥ ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）及びヒトヘルペスウイルス7型（HHV-7）に関する研究

繁忙期とその前後に、幼少期に初感染した後、潜伏感染していて疲労時に再活性化が誘導される唾液中のHHV-6とHHV-7のDNAコピー数を定量した。各測定日の定時勤務の終了後に、水道水で口をゆすいだ後に唾液を約5mL採取し、2mLスクリーンキャップチューブに分注して-80℃で凍結保存した。Quick-DNA Viral Kitを用いて唾液の検体からDNAを精製した後、HHV-6とHHV-7のプライマーを使用して、再活性化したHHV-6とHHV-7のDNAをReal-time PCR法で定量した。対象者13名のうち、抗ウイルス薬内服していた者、欠勤した者、HHV-6が全測定日で検出されなかった者、HHV-7のDNAコピー数が非常に高値であった2名を除く8名を解析対

象とした。

⑦ マイクロ RNA (miRNA) に関する研究

マイクロ RNA (miRNA) (和泉弘人) に関する研究では、繁忙期とその前後に microRNA (以下 miRNA) を測定した。miRNA は、小分子ノンコーディング RNA の 1 種で約 22 塩基からなる一本鎖 RNA で、2,500 種類以上が知られ、細胞増殖、細胞分化、アポトーシス、代謝、発がんなどに関連していると考えられている。4 日間とも測定できた 12 名の血漿から small RNA を精製し、Spike-in miRNA を加えて精製した miRNA の濃度を測定し、0.1 μ g をマイクロアレイ解析 (3D-Gene、東レ) に使用して得た miRNA のシグナルを中央値が 25 になるように global normalization を行った。

C. 研究結果

① 心理社会的因子に関する研究

労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアルに基づく「高ストレス」に相当する者の割合は 7.7% で、仕事の要求度-自由度-支援モデルに基づく「量-コントロール」が 112、「支援」が 91、「量-コントロール」と「上司支援と同僚支援の不足」を掛け合わせた「総合健康リスク」が 101 であった。また、医事業務の従事期間が 5 年未満の短期群のほうが 5 年以上の長期群よりも量的負担を感じていたが、逆に、長期群のほうが対人関係を有意に強くストレス要因と感じていた。そして、依頼を断る罪悪感や仕事を引き受ける責任感がある場合はストレスを強く感じる傾向を認め、評価への過剰な意識や几帳面な性格が

あると身体的負担が高くなる傾向を認めた。

② 労働時間と生活時間に関する研究

労働時間は、繁忙期前 7.25 \pm 0.24 時間 (平均値 \pm 標準偏差、以下同じ)、繁忙期の前半 14.03 \pm 1.31 時間、繁忙期の後半 7.43 \pm 0.53 時間、繁忙期後 7.00 \pm 0.36 時間と繁忙期、特に前半において著明に増加していた。睡眠時間は、繁忙期前 6.38 \pm 0.5 時間、繁忙期前半 4.34 \pm 1.08 時間、繁忙期の後半 6.13 \pm 1.05 時間、繁忙期後 6.18 \pm 1.13 時間と繁忙期前半で 5 時間未満となった。繁忙期前、繁忙期の後半、繁忙期後では、医療費の「計算」に関する業務時間が最も長かったが、繁忙期前半は、残業時間帯に行われた「レセプト」に関するだけが突出して延長していた。これに伴ってパソコン作業の時間が、繁忙期前後には 150~206 分であったが、繁忙期前半には 361 分と増加した。通常業務以外の臨時作業として記載された延べ 345 件を「通常業務での臨時作業」「医師対応」「患者対応」「他部署、外部機関とのやりとり (医師、患者対応を除く)」「部署内のコミュニケーション」「新人教育」「その他」の 7 グループに分類しそれぞれ計数したところ、繁忙期前半に増加したものは「通常業務での臨時作業」、「部署内のコミュニケーション」、「患者対応」であった。そのうちストレス要因となり得るものは 82 件あった。特に、精神的不快感が示された原因としては「部署内のコミュニケーション」が最も多かった。

③ HRV に関する研究

緊張状態の割合は、対象者の個人差が大きく、平均値は、繁忙期前、繁忙期、繁忙期後で有意差は認められず、午前、休憩、午後でも有意差は認められなかった。ただ、

休憩時間と残業時間には、日中の就業時間と比較して有意に低下していた。

④ 自律神経バランスに関する研究

繁忙期に、起立負荷による交感神経興奮度（活性化持続）と交感神経被刺激度（瞬時反応）が有意に低下した。

⑤ 8-OHdG と m⁷Gua に関する研究

尿中の 8-OHdG は、繁忙期に上昇し、その後は低下する傾向を認めた。唾液中の 8-ヒドロキシグアニン（8-OHGua）も尿中 8-OHdG と同様の傾向を示した。ただし、変動の度合いに個人差が見られ、統計的な有意差はなかった。また、発がんに関連する DNA のメチル化に係る尿中の m⁷Gua も繁忙期に若干上昇した。

⑥ HHV-6 及び HHV-7 に関する研究

繁忙期とその前後に HHV-6 と HHV-7 のいずれについても DNA コピー数に有意な変化を認めなかった。また、HHV-6 と HHV-7 は、全測定日で有意な関連を認めなかった。

⑦ miRNA に関する研究

繁忙期の前後で発現量が増減する miRNA を網羅的に検索し、有意に増加した 1 種類と有意に減少した 3 種類が同定された。ただし、繁忙期の後に繁忙期の前の発現量に戻っていなかった。

D. 考察

① 心理社会的因子に関する研究

医療事務の業務は、繁忙期以外には、著しく強い負担ではないが、「量・コントロール」によるリスクは全国平均よりやや高いものの職場の支援によって抑制されていることが示唆された。したがって、繁忙期には、量的負担が増えることに加えて、関係

各所との調整作業も増えることによって人間関係やコントロールの負担が上昇し、また、職場全体が忙しくなることで、支援も困難になることが予想された。また、作業に習熟しても、自身の裁量による調整の難しさ、適性、働きがいに関する負担が逆に増大することが予想された。そして、仕事を抱え込む性格があると疲労、不安、抑うつを感じやすい傾向を認めた。

② 労働時間と生活時間に関する研究

医療事務の業務では、労働時間が極端に長くなる日があることに加えて、同じ業務を担当している者同士のコミュニケーションに問題があることが心理的ストレスになる可能性があることが示唆された。

③ HRV に関する研究

個人差が大きかった理由としては、人によって対面業務やパソコン業務など対応する業務が異なること、業務処理能力に差があること、負担の感じやすさに差があることなどが影響を与えていた可能性がある。また、繁忙期の前半における残業時間帯、レセプトの処理業務を集中して行うことができたことなどから、必ずしも交感神経の緊張を生じなかった可能性もあり、HRV は単に労働時間が長いことだけでは影響されにくい指標である可能性が示唆された。

④ 自律神経バランスに関する研究

業務負担が大きい繁忙期には、通常勤務終了後に交感神経系の活性が低下している可能性があることが示唆された。対象者の生理周期、運動習慣、家庭での負荷などを含む個人差による影響も考慮すべきである。

⑤ 8-OHdG と m⁷Gua に関する研究

過重労働によって核酸に対する酸化ストレスやメチル化が生じる可能性があること

が示唆された。

⑥ HHV-6 及び HHV-7 に関する研究

HHV-6 と HHV-7 は長時間労働や心理的ストレスが短期間だけ生じただけでは影響されにくい指標である可能性が示唆された。

⑦ miRNA に関する研究

一部の miRNA が繁忙期に有意に上昇又は低下していたことは医療事務の業務における特徴をとらえている可能性もある。また、繁忙期が終了後に発現量が繁忙期前の水準に戻っていなかったことから、亜急性の指標として有用である可能性もある。しかし、miRNA の変動については未解明のことが多く、今後、例数を増やして、個人差を考慮した解析を進めていく必要がある。

E. 結論

医療事務の業務は、繁忙期以外には著しく強い負担のある業務ではないが、労働者の裁量で調整しにくいという特性を職場の支援により補っている状態であることが示唆された。労働時間の調査から、レセプトの点検作業が集中する繁忙期には、労働時間が平常期の 2 倍以上に達する日があることが明らかとなった。また、同じ業務を担当している者同士のコミュニケーションに問題が生じて心理的ストレスになっている可能性が示唆された。繁忙期に負荷が増大したことによって変動する生体指標を探索したところ、自律神経に関する指標である心拍変動 (HRV) や起立負荷試験の結果か

らは、個人差が大きく、繁忙期に交感神経が緊張している状態を検出できなかった。

むしろ、繁忙期の定時終了時には交感神経の活性が低下している可能性が示唆された。

また、ヒトヘルペスウイルスに関する指標も個人差が大きく繁忙期の前後で一定の傾向を示さなかった。一方、尿中 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG)、唾液中 8-ヒドロキシグアニン (8-OHGua) 尿中 7-メチルグアニン (m7Gua) は、統計的に有意ではないが、繁忙期に上昇する傾向を示した。また、マイクロ RNA (miRNA) の網羅的な検索によって、繁忙期に有意に増加した 1 種類と有意に減少した 3 種類を同定できた。また、繁忙期が終了後に、これらの発現量が元に戻っていなかった。ことや個人差が大きいことから、さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(本章の各項を参照のこと)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(本章の各項を参照のこと)

I. 参考文献

(本章の各項を参照のこと)

IV 行動時間記録システムの開発

長時間労働者のための行動時間記録システムの開発

研究分担者 川波祥子

産業医科大学 産業医実務研修センター 准教授

川波祥子¹、宮崎洋介²、堀江正知^{3,4}

¹産業医科大学 産業医実務研修センター 准教授

²産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター 特任助教

³産業医科大学 産業保健管理学研究室 教授

⁴産業医科大学 ストレス関連疾患予防センター センター長

研究要旨

本年度の医事業務従事者を対象とした調査では、労働者の勤務時間中の作業内容、ストレス要因となるような特別な出来事について記入票を用いて手書きで記載して頂き、後から電子データ化を行った。来年度調査を拡大していくに当たって、調査後の解析を効率化するために、各作業者に作業内容を勤務時間中に入力させるような行動時間記録システムを開発することとした。開発に際して医事業務従事者調査で得られた結果を参考に、網羅すべき項目やインターフェイス等を検討した。また多業種で使用できるよう、調査ごとに表示項目を変更できる汎用性の高い仕様とした。

A. 研究目的

過重労働による生体影響を明らかにするためのバイオロジカルモニタリング指標には、数日単位で変化する免疫系、内分泌系のものから、数分単位、あるいは数秒単位で変化する自律神経系のものまでさまざまなものが考えられる。数日単位で変化するような指標の場合、過重労働による影響を評価するためには、1日の勤務時間全体でどのような作業にどれくらいの時間従事していたかを把握する必要がある。一方で、心拍数や心拍変動といった数分～数秒単位で変動するような指標は、全体の勤務状況だけでなく、勤務中のミスや事故、トラブ

ルといった突発的な出来事によるストレスによっても速やかに変化する。このため、過重労働がモニタリング指標に与える影響を評価するためには、勤務時間全体の作業内容と、緊張度に影響するような突発的な出来事について出来るだけ正確に把握する必要がある。

本年度の医事業務従事者調査では、これらの記録を紙媒体で都度記入してもらう方法を用いたが、調査後に電子データ化して解析するには効率がよくなかった。また、特別な出来事の記入を各対象者に任せていたため、どの程度の出来事を記載し、それによる心理的ストレスの有無については記

載内容に個人差がある可能性がうかがわれた。そこで、来年度調査を拡大するに当たって、調査後の解析を効率化するために、各作業者に作業内容を勤務時間中に入力させるような労働時間記録登録システムを開発することとした。更に、特別な出来事の記入についても個人差を最小限とするために入力内容を標準化することも目的とした。

B. 研究方法

システムを開発するための仕様の基本方針として以下に基づき、システム開発会社（ビズ・コレジオ株式会社）と協議を行い、開発を委託した。

1. 対象者はスマートフォンを用いて登録する方法とする
2. 対象者画面はスマートフォンに対応したウェブサイトとして作成する
3. 作業の種類が異なる、多業種での調査を想定しているため、各調査開始時に管理者画面にて、調査ごとの固有値を設定できるような汎用性のあるシステムとする。

C. 研究結果

1. システムの概要

システムの流れを図 1 に示す。調査開始前に管理者が当該調査（プロジェクト）の開始日、終了日、被験者を登録しておく。また、事業場の業務内容に対応した業務の分類（軽～重作業）とそれに該当する作業内容を当該調査の固有値として登録しておく。

調査開始時に対象者のスマートフォンに告知メールが配信され、メールを受信した対象者がウェブサイトを開く事で入力画面にアクセスし、勤務時間中に自分の行動に

ついて入力を行う（図 2）。

対象者が登録したデータはデータベースに保存され、結果を管理者が CSV 形式で取得する。

2. 調査項目の整理

行動記録には、勤務記録、生活記録（睡眠時間、通勤時間、家事育児の時間、自分のための時間）、勤務中に発生する特別な出来事、に分けられる。

1) 勤務記録は、プロジェクトごとに事前に管理者が設定した分類より作業分類、具体的作業名を対象者が選択し、開始時間と終了時間を入力、登録する（図 2、表 1）。作業分類は、軽作業・中等度作業・重作業とし、軽作業には例えば、事務作業（座位）、会議、電話応対等、中等度作業には接客業務、移動、軽い物の運搬等、重作業には重い物の運搬、全身を動かす作業等、事業所の作業実態に合った選択肢を設定しておく（図 3）。

2) 勤務時間中の特別な出来事とは、ストレス要因となるような業務上のトラブルや突発作業、対人関係の出来事等を選択、あるいは記録してもらい、ストレスの程度を併せて入力してもらう。心拍変動などの急性評価指標との対比に用いる。正確な記録のために、発生時に近いタイミングでの入力が望ましく、出来るだけ簡易に入力できるような画面とする（図 4）

3) 生活記録は、対象者のストレスや疲労回復に影響を及ぼすと考えられる、睡眠時間、通勤時間、家事育児の時間、自分のための時間の 4 項目に限定し、勤務開始前に前日分の記録を入力してもらう（図 5）。

3. インターフェイス・デザイン

対象者が勤務時間中に記録するため、出

来るだけ少ないステップで登録が出来るよう、初期画面の設定や選択のしやすさに配慮した。

4. データの保存と抽出方法

データは対象者個人が登録するとシステムのデータベースに登録される。データベースは、クラウドコンピューティングの分野において実績豊富な Amazon によるフルマネージドのデータベースサービスであり、無料利用枠が多く、安全に利用できるという理由で Amazon DynamoDB を利用することとした。管理者は CSV 形式で保存されたデータをダウンロードして解析に用いる。アウトプットの形式を表 1 に示す。

5. 倫理的配慮

記録するためのスマートフォンは基本的には個人所有のものを用いるため、個人情報スマートフォンに残っても情報が他に漏洩する懸念はない。

D. 考察

医療事務従事者調査の結果を参考に本システムを開発した。今後の調査対象候補の事業所は業種も作業内容も多様であるため、事業所ごとに作業内容を設定し、対象者が入力しやすい作業名が表示される仕様とする必要があった。一方で、全事業所のデー

タを統合して解析するには、全く異なる作業名では作業分類による全体の解析が出来ない。そこで、大分類（軽作業、中等度作業、重作業）は共通のものとしておくことで、大分類毎の集計が可能となるような方法とした。尚、現段階のシステムはプロトタイプであり、来年度、実際に使用を開始し、新たな課題が出てきた場合には、適宜システムの改良を行っていく必要がある。

E. 結論

勤務時間、勤務内容、特別な出来事、生活時間を各作業員自身がリアルタイムで記録できるシステムを開発した。来年度の企業調査において活用する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

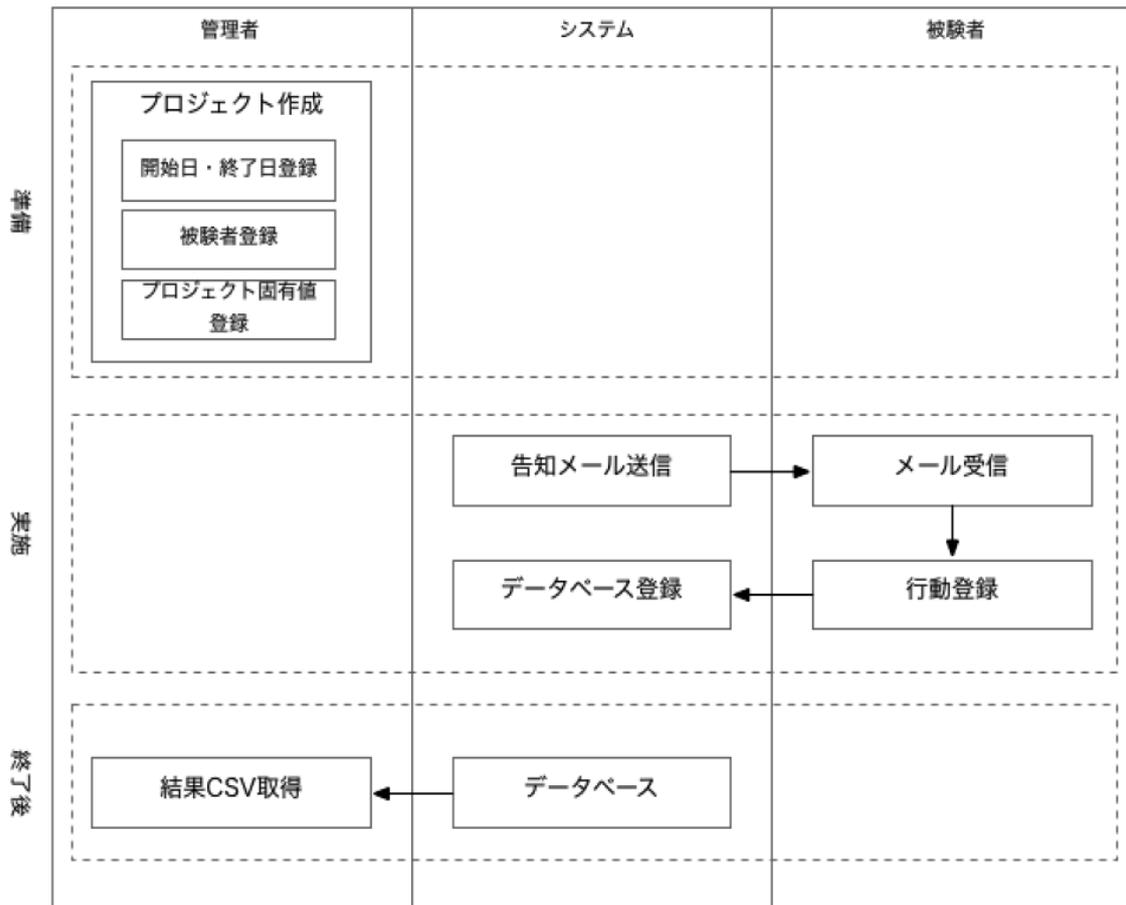
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

なし



プログラムが稼働するサーバ

←→
クラウドデータベースに
データを保存



**Amazon
DynamoDB**

項目	採用	備考
プログラミング言語	Java	
データベース	Amazon DynamoDB	
画面表示系フレームワーク	Vaadin	
基本フレームワーク	Spring Framework	
セキュリティフレームワーク	Spring Security	

図1 システムの概要



スマートフォン用画面



パソコン用画面

図2 行動記録画面

生活時間登録... 勤務記録

勤務記録 Menu

作業分類

分類

作業名

作業

開始日時

終了日時

勤務記録について

作業分類 (管理者が事前登録)	具体的作業名 (管理者が事前登録)
軽作業	具体的作業名A
	具体的作業名B
事務作業	具体的作業名C
	具体的作業名D
...	...

生活時間登録システム 勤務記録

作業分類 作業名

分類 作業

開始日時 終了日時

図3 勤務記録画面

生活時間登録... 特別な出来事

特別な出来事 Menu

日時

出来事

作業

Submit Cancel

特別な出来事について

特別な出来事分類 (管理者が事前登録)	詳細簡易入力用選択肢 (管理者が事前登録)
電話	詳細選択肢A 詳細選択肢B
トラブル	
水分補給	
...	...

生活時間登録システム 特別な出来事

ホーム
勤務記録
特別な出来事
睡眠時間
通勤時間
家事・育児の時間
Log out

日時

出来事

作業

Submit Cancel

図 4 特別な出来事入力画面

生活時間登録... 睡眠時間

睡眠時間 Menu

就寝時間

起床時間

Submit Cancel

生活時間登録システム 睡眠時間

就寝時間 起床時間

Submit Cancel

ホーム
勤務記録
特別な出来事
睡眠時間
通勤時間
家事・育児の時間
Log out

図5 生活時間入力画面の例（睡眠、通勤、家事・育児、自分のための時間）

表1 アウトプット

項目	登録方法	入力・選択肢
個人ID	自動登録(修正不可)	—
生年月日	利用者登録(利用者情報)	カレンダー
年齢	自動計算	—
プロジェクト名	管理者登録	テキスト
調査日	自動登録(修正可)	カレンダー
性別	利用者登録(利用者情報)	男性・女性
婚姻	利用者登録(利用者情報)	未婚・既婚
同居人の有無	利用者登録(利用者情報)	あり・なし
同居人を扶養	利用者登録(利用者情報)	はい・いいえ
職位	利用者登録(利用者情報)	管理者・一般職
通勤手段	利用者登録(利用者情報)	自家用車・それ以外
往復にかかる通勤時間(分)	利用者登録(利用者情報)	分(整数値)
睡眠時間	利用者登録(行動記録)	時分
通勤時間	利用者登録(行動記録)	分(整数値)
家事育児の時間	利用者登録(行動記録)	分(整数値)
当日業務1作業分類	利用者登録(行動記録)	登録値より選択
当日業務1作業名	利用者登録(行動記録)	登録値より選択
当日業務1開始時間	利用者登録(行動記録)	時分
当日業務1終了時間	利用者登録(行動記録)	時分
・・・固定数(8)繰り返し・・・		
特別な出来事1分類	利用者登録(特別記録)	登録値より選択
特別な出来事1詳細	利用者登録(特別記録)	テキスト入力
特別な出来事1時間	利用者登録(特別記録)	時分
・・・固定数(12)繰り返し・・・		

労災疾病臨床研究事業費補助金
過重労働による生体影響のバイオロジカルモニタリング
指標の開発（170701-01）
平成 29 年度 総括研究報告書
発行者 堀江 正知
産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健管理学的研究室
平成 30（2018）年 3 月

不許複製