

労災疾病等医学研究・開発、普及事業  
「労働者の健康支援」領域

第3期労災疾病等医学研究  
「労働者の健康を支援する生活習慣病に係る  
研究・開発、普及」

研究報告書

平成30年3月

独立行政法人 労働者健康安全機構



## 「労働者の健康を支援する生活習慣病に係る研究・開発、普及」研究者一覧

### 【研究代表者】

宗像 正徳 独立行政法人労働者健康安全機構 東北労災病院 生活習慣病研究センター長

### 【研究分担者】

木村 玄次郎 独立行政法人労働者健康安全機構 旭労災病院 院長  
井上 信孝 独立行政法人労働者健康安全機構 神戸労災病院 副院長・循環器内科部長  
金野 敏 独立行政法人労働者健康安全機構 東北労災病院 高血圧内科  
水野 広海 独立行政法人労働者健康安全機構 旭労災病院 循環器科部長  
長門谷 克之 独立行政法人労働者健康安全機構 大阪労災病院 臨床検査科部長  
和泉 雅章 独立行政法人労働者健康安全機構 関西労災病院 内科部長  
太田原 顕 独立行政法人労働者健康安全機構 山陰労災病院 高血圧内科部長  
武居 明日美 独立行政法人労働者健康安全機構 神戸労災病院 第二循環器内科部長  
小澤 徹 独立行政法人労働者健康安全機構 神戸労災病院 第三循環器内科部長  
平山 園子 独立行政法人労働者健康安全機構 神戸労災病院 第四循環器内科部長  
吉田 公久 独立行政法人労働者健康安全機構 神戸労災病院 総合内科部長  
木全 玲 独立行政法人労働者健康安全機構 神戸労災病院 循環器内科副部長  
李 覚 上海同济大学医学院 予防医学科教授

### 【研究協力者】

酒井 寛人 独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央病院 副院長  
鮫島 睦生 独立行政法人労働者健康安全機構 釧路労災病院 循環器内科部長  
崎原 哲 独立行政法人労働者健康安全機構 青森労災病院 糖尿病・内分泌内科部長  
佐々木 亨 独立行政法人労働者健康安全機構 秋田労災病院 内科部長  
吉成 和之 独立行政法人労働者健康安全機構 福島労災病院 循環器科主任部長  
大久保 信司 独立行政法人労働者健康安全機構 鹿島労災病院 循環器内科部長  
山内 雅人 独立行政法人労働者健康安全機構 千葉労災病院 循環器内科部長  
浅原 敏之 独立行政法人労働者健康安全機構 東京労災病院 第二循環器科部長  
並木 淳郎 独立行政法人労働者健康安全機構 関東労災病院 副院長  
近藤 武志 独立行政法人労働者健康安全機構 関東労災病院 循環器内科副部長  
梅村 敏 独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院 院長  
大村 晶夫 独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター長  
杉原 千穂 独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター医師  
佐藤 信之 独立行政法人労働者健康安全機構 新潟労災病院 内科部長  
絹野 裕之 独立行政法人労働者健康安全機構 富山労災病院 腎・高血圧科部長  
加藤 真隆 独立行政法人労働者健康安全機構 中部労災病院 検査科部長  
吉岡 隆之 独立行政法人労働者健康安全機構 神戸労災病院 総合内科  
林 泰 独立行政法人労働者健康安全機構 和歌山労災病院 循環器内科部長  
難波 靖治 独立行政法人労働者健康安全機構 岡山労災病院 循環器内科部長

本藤 達也	独立行政法人労働者健康安全機構	中国労災病院	循環器内科部長
関 耕三郎	独立行政法人労働者健康安全機構	山口労災病院	循環器内科部長
佐藤 晃	独立行政法人労働者健康安全機構	愛媛労災病院	循環器内科部長
高津 博行	独立行政法人労働者健康安全機構	九州労災病院	循環器内科部長
山佐 稔彦	独立行政法人労働者健康安全機構	長崎労災病院	循環器科部長
松村 敏幸	独立行政法人労働者健康安全機構	熊本労災病院	循環器内科部長
土井 英樹	独立行政法人労働者健康安全機構	熊本労災病院	第二循環器内科部長
阿部 浩二	独立行政法人労働者健康安全機構	熊本労災病院	第三循環器内科部長
高嶋 英夫	独立行政法人労働者健康安全機構	熊本労災病院	第四循環器内科部長
長谷川 潤	独立行政法人労働者健康安全機構	熊本労災病院	循環器内科副部長
岡部 宏樹	独立行政法人労働者健康安全機構	熊本労災病院	循環器内科
小森田 貴史	独立行政法人労働者健康安全機構	熊本労災病院	循環器内科
久留 一郎	鳥取大学大学院医学系研究科		
服部 朝美	独立行政法人労働者健康安全機構	東北労災病院	生活習慣病研究センター研究員
三木 秀隆	中国上海森茂診療所	代表	

# 目 次

## 【研究課題 1】

### 日本人の勤労者ならびに一般住民における新たな心血管リスクの解明と予防に関する亘理町コホート研究（継続）

#### 〔研究 1〕 微量アルブミン尿、低HDL血症と脳卒中、冠動脈疾患発症の関係に関する亘理町コホート研究

○ はじめに	・・・	1
○ 目的	・・・	1
○ 対象及び方法	・・・	1
○ 統計解析	・・・	2
○ 結果	・・・	2
○ 考察	・・・	3
○ 引用文献	・・・	4
○ データ	・・・	5

#### 〔研究 2〕 一般住民における生活習慣と低HDL血症の関係

○ 目的	・・・	8
○ 対象及び方法	・・・	8
○ 統計解析	・・・	8
○ 結果	・・・	8
○ 考察	・・・	9
○ 引用文献	・・・	9
○ データ	・・・	11

#### 〔研究 3〕 東日本大震災の行政職員並びに住民血圧に及ぼす長期的影響—続報

○ 目的	・・・	14
○ 対象及び方法	・・・	14
○ 結果	・・・	14
○ 考察	・・・	14
○ 引用文献	・・・	15
○ データ	・・・	16

#### 〔研究 4〕 高血圧発症予測指標としての尿アルブミン排泄量測定の意義

○ 目的	・・・	17
○ 対象及び方法	・・・	17
○ 追跡方法及びアウトカム	・・・	17
○ 統計解析	・・・	17
○ 結果	・・・	18
○ 考察	・・・	18
○ 引用文献	・・・	19
○ データ	・・・	21
○ 研究成果の発表状況	・・・	26

## 【研究課題 2】

### 中国都市部で働く日本人勤労者のストレスと健康障害に関する 調査研究（継続）

○ はじめに	・・・ 29
○ 対象及び方法	・・・ 29
○ 統計解析	・・・ 30
○ 結果	・・・ 31
○ 考察	・・・ 32
○ 引用文献	・・・ 35
○ データ	・・・ 37
○ 研究成果の発表状況	・・・ 46

## 【研究課題 3】

### 職場高血圧に関する調査研究

○ はじめに	・・・ 49
[研究 1] 勤労者は、月曜日午前にダブルプロタクト（収縮期血圧と心拍数の積） が上昇する	
○ 目的	・・・ 49
○ 対象及び方法	・・・ 49
○ 結果	・・・ 49
○ 考察	・・・ 49
○ データ	・・・ 50
[研究 2] 職場高血圧の頻度と心血管リスク	
○ 目的	・・・ 50
○ 対象及び方法	・・・ 50
○ 結果	・・・ 51
○ 考察	・・・ 51
○ データ	・・・ 52
○ 研究成果の発表状況	・・・ 54

#### 【研究課題 4】

##### 精神的ストレスの心血管病発症機転に関する調査研究

○ 目的	・・・ 5 5
○ 対象及び方法	・・・ 5 5
○ 結果	・・・ 5 6
○ 考察	・・・ 6 1
○ まとめ	・・・ 6 3
○ 引用文献	・・・ 6 3
○ 研究成果の発表状況	・・・ 6 4

#### 【研究課題 5】

##### 動脈硬化危険因子の 3 次元解析に関する研究

○ 目的	・・・ 6 6
○ 対象及び方法	・・・ 6 6
○ 結果	・・・ 6 7
○ 考察	・・・ 6 8
○ 引用文献	・・・ 6 9
○ 研究成果の発表状況	・・・ 6 9

## 【研究課題 1】

### 日本人の勤労者ならびに一般住民における新たな心血管リスクの解明と予防に関する亘理町コホート研究（継続）

《はじめに》

我々は労災過労死第二期研究において、亘理町の一般住民を対象として、職業ストレス、微量アルブミン尿、心血管疾患発症の関係を前向きに調査した。その結果、微量アルブミン尿が心血管疾患発症の危険因子になりうることを日本人のコホートで初めて明らかにした<sup>1)</sup>。さらに、低 HDL 血症が微量アルブミン尿と並んで心血管疾患発症のリスクになりうること、正常高値血圧、高血糖や高中性脂肪血症が微量アルブミン尿の発症のリスクになること、労働ストレスは肥満や高血圧の悪化を介して脳、心臓疾患発症リスクを上昇させることなどを明らかにした<sup>1)</sup>。

一方で、微量アルブミン尿、低 HDL 血症と脳卒中、冠動脈疾患発症個別の関連や心血管発症リスクが上昇する HDL の閾値などについては、イベント数が少なく明らかにできなかった。さらに、低 HDL 血症を改善させる特異的な薬物療法は存在しないことから、HDL を上げる生活習慣要因の調査も重要と思われた。また、亘理町研究を開始して、2 年目になる矢先の平成 23 年 3 月 11 日に、東日本大震災が発生し、震源地に近い沿岸部に位置する亘理町は大きな津波被害を受けた。この事象に関連し、一般住民の血圧は震災から 4 ヶ月後の健診時には正常化していたのに対し、行政職員は依然大きな血圧上昇を示していたことを報告した<sup>1)</sup>。この血圧上昇の原因は未曾有の震災に対応するための過重な業務が一因と推測された。その後、行政職員の過重労働は長期に続いたが、彼らの血圧がその後どのように推移したのかも検討すべき重要な課題として残された。これらを明らかにすることは今後予想される大震災における対処法を確立する上で重要な意義を有すると考えられる。

本研究では、労災過労死第二期研究で新たに生じた上記の課題の解決に焦点をあて、調査研究を行った。

### 【研究 1】微量アルブミン尿、低 HDL 血症と脳卒中、冠動脈疾患発症の関係に関する亘理町コホート研究<sup>2)、3)</sup>

《目的》

微量アルブミン尿、低 HDL 血症の脳卒中、冠動脈疾患個別の予測能を明らかにする。また、脳心臓疾患発症が上昇する HDL の閾値を明らかにすること。

《対象及び方法》

亘理町研究では平成 21 年度に特定健診を受診した一般住民 3,093 名を閉じたコホートとして、脳・心血管イベント発症を 3~4 ヶ月毎に追跡調査している。今回は、平成 27 年 3 月まで、最大 60 ヶ月まで追跡調査した。健診における測定項目は身長、体重、腹囲、安静時血圧、空腹時採血による血液生化学検査、および早朝随時尿による尿中アルブミン排泄量（尿中クレアチニン値補正）である。従来からの報告に従い、74 歳以下の住民については、



追跡期間中に町から提供された死亡統計および国民健康保険のレセプトデータの解析から、脳・心血管死および脳卒中（脳梗塞・脳出血・くも膜下出血）・心筋梗塞・血行再建術を要する狭心症の発症を抽出して複合脳心血管エンドポイントとした。平成 27 年 4 月より、75 歳以上の住民について後期高齢者広域連合のレセプトデータから、イベントを評価することが可能になったので、解析データに加えた。エンドポイントとベースラインデータの結合は、町の有する個人 ID により、エンドポイント判定後に行った。したがって、エンドポイント判定段階で、個々のベースラインデータについて判定医はブラインドの状態であった。

#### 《統計解析》

データは平均値±標準偏差または（25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>）もしくは%で表示した。データの比較には t 検定または X<sup>2</sup> 検定を用いた。HDL、LDL、LDL/HDL 比、中性脂肪値を 4 分位とし、脳卒中、冠動脈疾患発症との関係を Cox 比例ハザードモデルで検討した。調整因子は年齢、性、収縮期血圧、BMI、HbA1c、喫煙の有無、尿アルブミン排泄量である。さらに、脂質指標を連続変数とした解析も行った。統計解析は JMP 9.0 (SAS Institute, USA) を用いて実施し、有意水準は p<0.05 とした。

#### 《結果》

追跡期間中 69 例の脳・心臓イベントを観察した。内訳は、脳卒中 45（脳梗塞 32、脳出血 8、くも膜下出血 5）、冠動脈疾患 25（心筋梗塞 8、冠動脈血行再建 12、心臓死 5）である（重複 1）。イベントあり群となし群でベースラインデータを比較すると、あり群ではなし群に比べ、高齢で、男性が多く、LDL、HbA1c、eGFR を除く他の心血管代謝リスクは全体的に高かった（表 1）。「図 1」は、各脂質指標と脳・心臓疾患発症の関係を示す。HDL の低下に伴い、脳・心臓疾患発症リスクは上昇する傾向を認め、HDL が最も低い群（<52mg/dL）は最も高い群（≥72mg/dL）に比べ、脳・心臓疾患発症ハザード比が 3.097（95%CI:1.316-8.537）であった。「図 2」は、各脂質指標と脳卒中発症の関係を示す。脳卒中発症リスクは HDL 72 mg/dL 以上群に比べ、それ未満の 3 群では高い傾向を認め、特に HDL 52mg/dL 未満群ではハザード比 3.560（95%CI:1.140-15.678）となり有意であった。「図 3」は、各脂質指標と冠動脈疾患イベントとの関係を示す。HDL の低下に伴い冠動脈疾患発症リスクは上昇する傾向を認めた。また、LDL、LDL/HDL 比と冠動脈疾患発症の関係は J 型で、いずれも第二分位群でリスクが最低となり第四分位群で最も高くなる傾向を認めた。LDL、HDL を連続変数として解析すると、LDL の上昇に伴い冠動脈疾患発症リスクは上昇する有意な正の関係、HDL の上昇に伴い脳卒中発症リスクは低下する有意な負の関係を認めた（表 2）。

LDL、HDL を連続変数とし、冠動脈疾患、脳卒中と微量アルブミン排泄量（Log 値）との関係をみると、冠動脈疾患との関係は有意（p=0.006）で 1 Log 値上昇に伴い、ハザード比は約 3.8 倍となった（表 2）。脳卒中との関係については冠動脈疾患より有意性は低く（p=0.078）、1 Log 増加に伴うハザード比も約 1.8 倍と冠動脈疾患より小さかった。

## 《考察》

我々はこれまでの追跡調査で、HDL の低下が脳・心臓疾患複合エンドポイントの増加と有意に関連することを報告した。今回は、追跡期間の延長、後期高齢者の発症データの追加によりイベント数を増やし、4つの脂質指標、HDL、LDL、LDL/HDL 比、中性脂肪と脳卒中、冠動脈疾患発症の関係を検討した<sup>2)、3)</sup>。

脳卒中、冠動脈疾患を複合エンドポイントとして解析すると、これまでの報告と同様、HDL のみが有意なリスクであり、その他の脂質指標は有意でなかった。HDL の低下と脳、心臓疾患発症には容量依存性が認められ、HDL レベルを4分位にして検討すると、HDL が最も低い群 (52mg/dL 未満) と最も高い群 (72mg/dL 以上) に対する多変量調整ハザード比はおよそ3であった。これらの結果は、これまでの報告を支持するものであり、一般住民の脳、心臓疾患発症予防を考える上で、HDL への配慮が重要であることを示唆する。また、低 HDL 血症と定義される 40 mg/dL 以上はすでに、心血管リスクは上昇していることを示す。

HDL と脳卒中、冠動脈疾患発症の関係を個別に検討すると、脳卒中発症との関連が有意で冠動脈疾患発症との関連は傾向性を認めるものの有意ではなかった。HDL は LDL を動脈硬化病巣から引き抜く、いわゆるスカベンジャー機能を有し、その低下は冠動脈疾患のリスクになることは人種差なく広く認められているが、脳卒中との関連がより強いとの報告は極めて少ない。今回の調査では、冠動脈疾患の発症数が 25 と依然少なく、まだ、結論的なことを述べることは難しいかもしれない。さらに症例数を増やし、検討をしていく必要がある。

これまで、日本人コホートで HDL と脳卒中発症の関係をみた報告は幾つか存在する。大阪の男性勤労者 6,408 名を 7.7 年間前向きに調査した研究では HDL の低下に伴い冠動脈疾患リスクは増加したが、脳卒中との関連は有意でなかった<sup>4)</sup>。NIPPON DATA 90 の参加者 7,175 名を 9.6 年追跡したデータでは HDL を連続変数として解析すると、HDL の低下と脳卒中死亡リスクに有意な関係が認められている<sup>5)</sup>。富山の Oyabe 研究では、一般住民男女 4,989 名を 10 年追跡し、脳卒中との関連を調べたところ、HDL 30 mg/dl 未満群で、60 mg/dl 以上群に比べ、脳卒中発症リスクがおよそ 2.9 倍であった<sup>6)</sup>。この結果は、我々の結果と一致する。

LDL を連続変数とした解析では、LDL 高値と冠動脈疾患発症に有意な関係がみられた。しかしながら、両者の関係は容量依存性ではなく、第二分位の 102-121 mg/dl 群でリスクが最低であり、それより低い集団ではリスクがやや上昇する傾向が見られた。このことは、これまでの日本のコホート研究と異なる知見である<sup>7)</sup>。先にも述べたように、本研究では、冠動脈疾患の症例数が少なく、断定的な結論を述べる段階にない。この点も、今後症例を蓄積し、追跡する必要があると考える。

尿アルブミン排泄量については、1 Log 上昇 (すなわち基礎値が 10 倍になる) で、冠動脈疾患リスクが約 3.8 倍、脳卒中リスクが約 1.8 倍となる関係がみられた。このことから、微量アルブミンは冠動脈疾患、脳卒中のいずれの発症に関連するが、冠動脈疾患発症とより密接に関連する可能性が示唆された。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、脳卒中の総数が 45 と少ないため、低 HDL と脳卒中個別の病態 (脳梗塞、脳出血、くも膜下出血) との関係を明らかにすることはできなかった。第二に、脳梗塞や狭心症は血行再建が行われたものや血栓溶解療法が行われ

たものに限定されている。さらに、大動脈解離や末梢動脈疾患などはエンドポイントに含まれていない。さらに、介入不能の重症例は、イベントにカウントされない可能性があり、総循環器疾患発症リスクは過小評価されている可能性がある。第三に追跡中の脂質治療の変化は考慮されていない。以上のような限界を考慮しつつも、日本人の一般住民において低 HDL 血症、微量アルブミン尿と脳卒中、冠動脈疾患発症それぞれの関係を見い出せた意義は大きいと思われる。

《引用文献》

- 1) 「業務の過重負荷による脳、心臓疾患の発症要因に係る研究、開発、普及」研究報告書  
平成 25 年 独立行政法人労働者健康福祉機構
- 2) Konno S, Munakata M. High-density lipoprotein cholesterol might be a better predictor of stroke than other lipid measures in the general Japanese population: The Watari study. *Int J Cardiol* 2016; 15: 874-6.
- 3) Konno S, Munakata M. Different predictive values of LDL- and HDL-cholesterol for cardiovascular and cerebrovascular disease in the Japanese general population- The Watari study 11<sup>th</sup> International Conference on Coronary Artery Disease, Florence, 2015
- 4) Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; 89: 2533-9.
- 5) Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA90 Research Group. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006; 184: 143-50.
- 6) Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003; 34: 863-8.
- 7) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 日本動脈硬化学会

《データ》

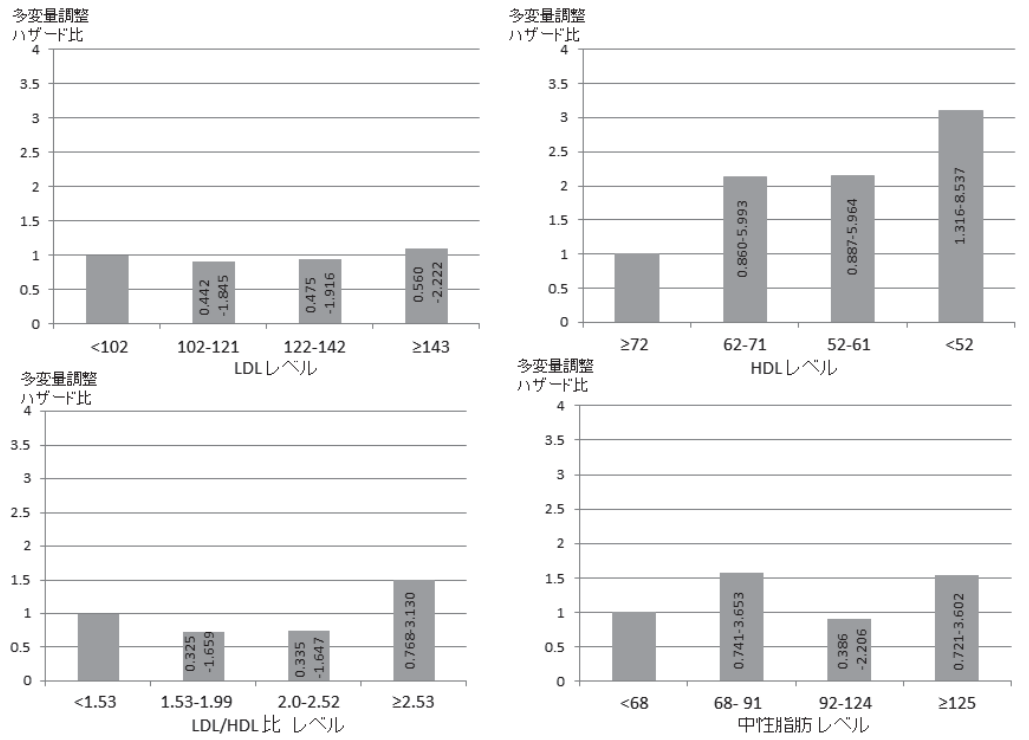
表1: エンドポイントの有無からみた臨床背景

変数	脳、心臓疾患エンドポイント			P
	全体 (n = 3061)	あり (n = 69)	なし (n = 2992)	
年齢 (才)	61.3 ± 11.4	66.9 ± 6.5	61.2 ± 11.5	<0.001
男性 (%)	40.1	60.9	39.6	<0.001
臍周囲径 (cm)	83.9 ± 9.4	87.7 ± 8.7	83.8 ± 9.4	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 ± 3.3	24.5 ± 2.9	23.2 ± 3.3	0.001
収縮期血圧 (mmHg)	131.4 ± 19.7	139.7 ± 20.9	131.2 ± 19.6	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	74.9 ± 11.3	79.1 ± 11.4	74.8 ± 11.3	0.001
LDL (mg/dl)	123.4 ± 30.8	129.4 ± 35.1	123.2 ± 30.7	0.099
HDL (mg/dl)	62.9 ± 15.7	54.7 ± 13.8	63.1 ± 15.7	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)	107.3 ± 67.6	128.0 ± 87.7	106.9 ± 67.0	0.010
HbA1c (%)	6.0 ± 0.6	6.1 ± 0.6	6.0 ± 0.6	0.068
eGFR (ml/min-1.73m <sup>2</sup> )	78.7 ± 15.6	77.3 ± 17.3	78.7 ± 15.6	0.471
高血圧 (%)	45.6	59.4	45.3	0.020
糖尿病 (%)	12.4	18.8	12.3	0.104
脂質異常症 (%)	50.1	58.0	49.9	0.185
喫煙 (%)	13.4	15.9	13.3	0.530
尿アルブミン (mg/gCr)	8.2 (5.9, 13.1)	9.9 (6.2, 20.3)	8.2 (5.9, 13.1)	0.044

表2: LDL, HDLを連続変数としたCox 比例ハザード解析結果

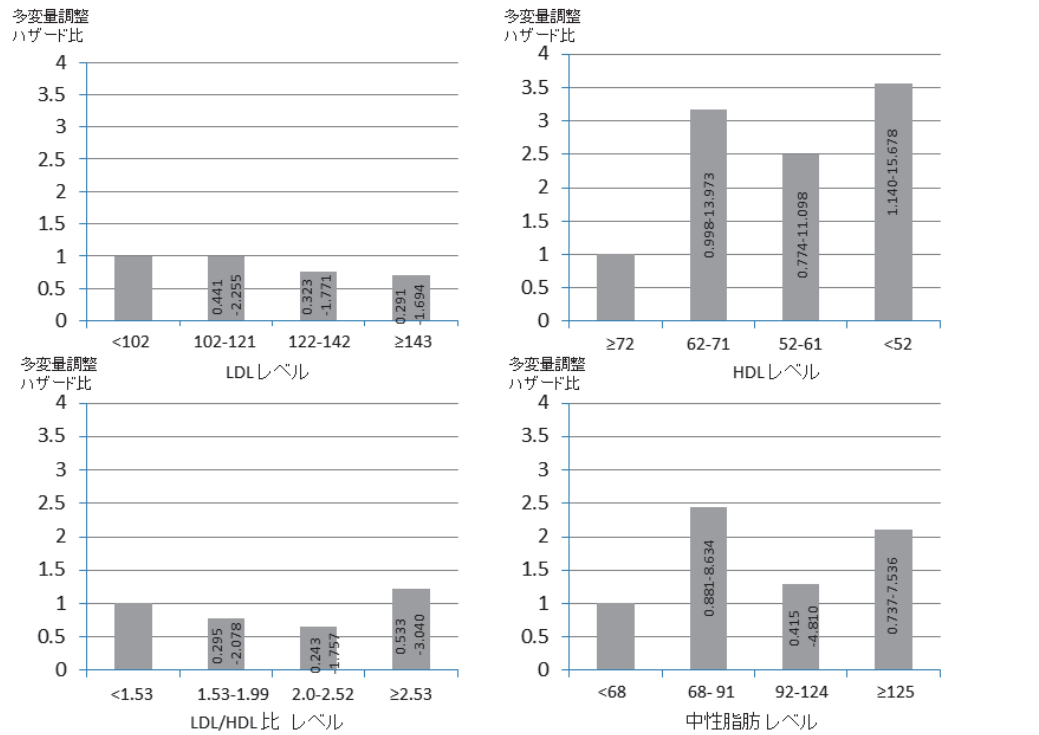
変数	冠動脈疾患			脳卒中		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
年齢	1.048	0.987-1.131	0.137	1.111	1.059-1.174	0.040
男性	4.005	1.603-11.019	0.003	1.740	1.026-2.980	<0.001
収縮期血圧	1.009	0.989-1.029	0.373	1.010	0.997-1.022	0.124
BMI	0.972	0.857-1.108	0.672	1.053	0.973-1.139	0.199
HbA1c	0.802	0.426-1.244	0.373	0.879	0.599-1.202	0.450
LDL	1.016	1.004-1.027	0.012	1.004	0.996-1.012	0.296
HDL	0.975	0.941-1.007	0.134	0.972	0.952-0.991	0.004
喫煙	0.674	0.478-1.905	0.478	0.977	0.469-1.880	0.948
Log-UACR (1log 毎)	3.773	1.499-8.708	0.006	1.770	0.936-3.182	0.078

図1: 各脂質指標と脳、心臓疾患発症の関係



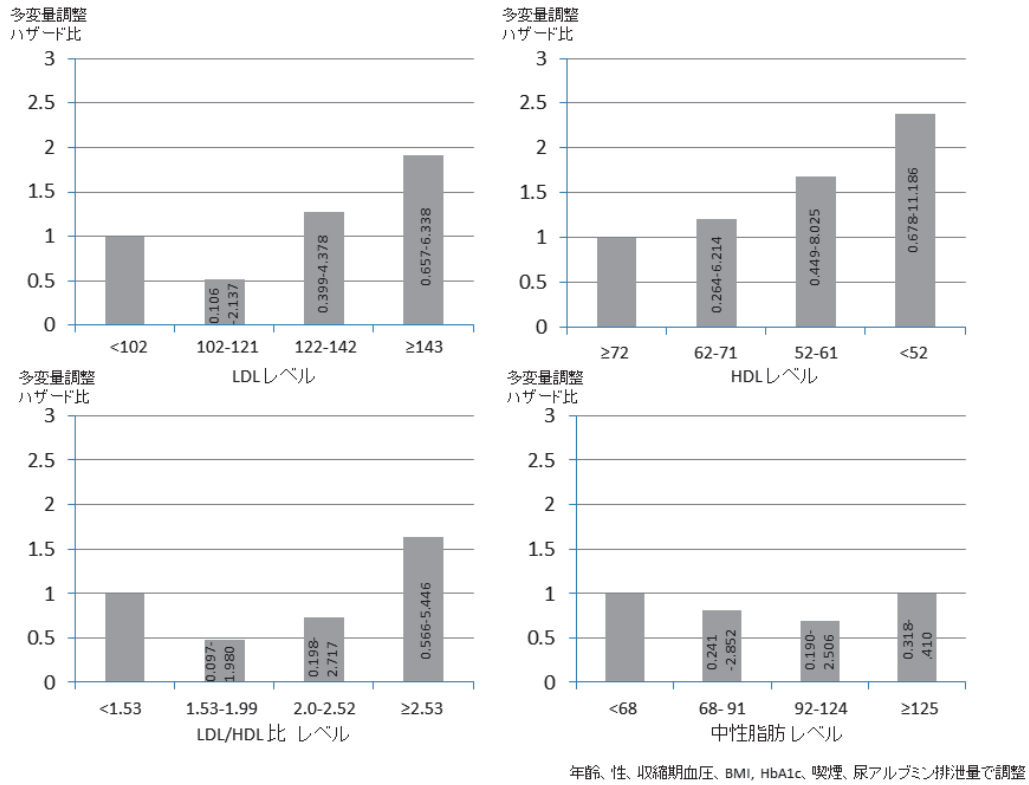
年齢、性、収縮期血圧、BMI、HbA1c、喫煙、尿アルブミン排泄量で調整

図2: 各脂質指標と脳卒中発症の関係



年齢、性、収縮期血圧、BMI、HbA1c、喫煙、尿アルブミン排泄量で調整

図3:各脂質指標と心臓疾患発症の関係



## 〔研究 2〕 一般住民における生活習慣と低 HDL 血症の関係

### 《目的》

我々は亘理町研究の追跡調査において、低 HDL 血症が心血管イベントの独立した予測因子であることを報告した<sup>1)</sup>。低 HDL 血症の改善は日本人の心血管疾患発症を抑制しうる可能性があることから、本研究では低 HDL 血症改善のための新たな生活指導法の探索を目的として、様々な生活習慣と HDL コレステロールの関係を横断的に調査した<sup>2)</sup>。

### 《対象及び方法》

平成 25 年度に宮城県亘理町の特定健診を受診した一般住民 2,898 名を対象とした。健診項目は従来と同様である。現在の生活習慣に関しては、補足に示す森本の生活習慣指数 8 項目<sup>3)</sup>によるアンケートを用いて評価した。本研究は東北労災病院倫理委員会の審査・承認を得ており、研究対象者には内容について十分な説明を行ったのちに書面による同意を得て実施した。

### 《統計解析》

健診結果の各項目について、t 検定および  $X^2$  検定を用いて男女別の比較を実施した。また、生活習慣と HDL の関連を評価するため、低 HDL 血症の有無を目的変数として、男女別に年齢、BMI を調整してアンケートで得られた生活習慣との関連を多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。動脈硬化学会の診断基準では、低 HDL 血症の診断基準は男女を問わず 40 mg/dL 未満である<sup>4)</sup>。しかしながら、亘理町では、女性において 40 mg/dL 未満は 37 名 (2.3%) と極めて少ないこと、我々の先行研究では、HDL 52 mg/dL 未満では、72 mg/dL 以上群にくらべ脳、心臓疾患発症リスクが有意に上昇していたことから<sup>1)</sup>、本研究における女性の低 HDL 血症の基準を 50 mg/dL 未満とした。結果は平均±標準偏差で示し、 $p < 0.05$  を統計学的有意水準とした。すべての統計解析には JMP 9.0 for Windows (SAS Institute, NC, Cary, USA) を使用した。

### 《結果》

男女別の健診データの比較では、男性は女性よりも平均年齢、BMI、血圧、LDL、中性脂肪、HbA1c が有意に高値であった (表 1)。一方、HDL の平均値は男性で有意に低値であったが、男性 < 40mg/dL、女性 < 50mg/dL で定義した低 HDL 血症の頻度を比較した場合は女性で低 HDL 血症が多い結果となった。

生活習慣に関するアンケートは、①運動 ②飲酒 ③喫煙 ④睡眠時間 ⑤栄養バランス ⑥朝食の有無 ⑦労働時間 ⑧自覚ストレス量の各項目について回答結果を 2 値化し、それぞれ男女別の割合を比較した (表 2)。その結果、男性では女性と比べて、週 2 回以上の運動習慣あり、毎日飲酒をする、喫煙習慣あり、1 日あたりの労働時間が 10 時間以上、の各項目に当てはまると回答した割合が有意に高値であった。一方で、睡眠時間が 6 時間未満または 9 時間以上、食事の栄養バランスを考える、自覚ストレス量が多い、に当てはまる割合は女性で有意に高値であった。

低 HDL 血症の有無を目的変数とした多変量ロジスティック回帰分析の結果を「表 3」及

び「表 4」に示す。男性では週 2 回以上の運動習慣、毎日の飲酒習慣、非喫煙、栄養のバランスを考慮した食事内容は有意に低い低 HDL 血症のリスクと関連していた。一方、女性では毎日の飲酒習慣のみが有意に低い低 HDL 血症のリスクと関連しており、運動、喫煙、栄養バランスは低 HDL 血症と有意な関連を認めなかった。また、朝食を食べないことは有意に高い低 HDL 血症のリスクと関連していた。

#### 《考察》

低 HDL 血症は独立した心血管疾患の予測因子であることが、亘理町研究を含む国内外の疫学研究で報告されている<sup>1)、5)、6)</sup>。特に、欧米と比較して脳梗塞の割合が多い日本人では LDL よりも HDL が脳・心血管疾患の発症により強く関連している可能性があり<sup>7)</sup>、HDL を上昇させることは日本人の脳・心血管疾患の効果的な予防につながる可能性がある。しかしながら、現在までに心血管リスクの抑制につながる低 HDL 血症に対する有効な薬物療法は存在せず、生活習慣の改善を含む非薬物的な介入方法の確立が望まれている。

運動による低 HDL 血症の改善効果をみたメタアナリシスの結果では、HDL を上昇させるためには少なくとも週あたり 120 分以上の運動が必要であることが示されているが<sup>8)</sup>、本研究においても週 2 回以上の運動習慣が有意に低い低 HDL 血症のリスクと関連していた。また、適度な飲酒および禁煙はそれぞれ低 HDL 血症の改善と関連することが知られており<sup>9)、10)</sup>、本研究で示された飲酒・喫煙習慣と低 HDL 血症の関連はこれらの知見と概ね一致したものと考えられる。

朝食と低 HDL 血症についての具体的な関係性は未だ明らかになっていないものの、朝食の欠食はインスリン抵抗性と関連していること<sup>11)</sup>、朝食の頻度が増えると肥満、メタボリックシンドローム、高血圧のリスクが低下すること<sup>12)</sup>などが報告されており、上に述べた運動習慣や喫煙習慣と並んで修正可能な生活習慣として重要である可能性がある。

一方、今回男性のみで認められた栄養バランスと低 HDL 血症の関連については、近年の大規模疫学研究で、食事内容の多様性が低下するとメタボリックシンドロームや低 HDL 血症のリスクが上昇すること<sup>13)</sup>が報告されており、今回の結果は、これと矛盾しない。今後生活指導の手法として栄養バランスの重要性を確立していくために、栄養成分の具体的な内容についてさらなる検討が必要と考えられる。

#### 《引用文献》

- 1) Konno S, Munakata M. Moderately increased albuminuria is an independent risk factor of cardiovascular events in the general Japanese population under 75 years of age: the Watari study. PLoS One 2015; 10; e0123893.
- 2) 金野敏, 宗像正徳 一般住民における生活習慣と HDL コレステロール値の関係: 亘理町研究 第 62 回日本職業災害医学会 平成 26 年 11 月 17 日 神戸
- 3) Ezoe S, Morimoto K: Behavioral lifestyle and mental health status of Japanese factory workers. Prev Med 1994; 23: 98-105.
- 4) 日本動脈硬化学会 (編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版 日本動脈硬化学会 2012.
- 5) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein



- cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
- 6) Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; 89: 2533-9.
  - 7) Konno S, Munakata M. High-density lipoprotein cholesterol might be a better predictor of stroke than other lipid measures in the general Japanese population: The Watari study. *Int J Cardiol* 2016; 203: 874-6.
  - 8) Kodama S, Tanaka S, Saito K, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 28: 167: 999-1008.
  - 9) Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523-8.
  - 10) Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003; 37: 283-90.
  - 11) Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 388-96.
  - 12) Odegaard AO, Jacobs DR Jr, Steffen LM, Van Horn L, Ludwig DS, Pereira MA. Breakfast frequency and development of metabolic risk. *Diabetes Care* 2013; 36: 3100-6.
  - 13) Vadiveloo M, Parekh N, Mattei J. Greater healthful food variety as measured by the US Healthy Food Diversity index is associated with lower odds of metabolic syndrome and its components in US adults. *J Nutr* 2015; 145: 564-71.

《データ》

表 1 平成 25 年度健診データの男女別比較

	男性 (n=1298)	女性 (n=1623)	P
年齢 (歳)	66.9±11.8	62.3±13.9	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8±3.1	23.0±3.7	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	128.9±16.6	126.9±17.5	0.002
拡張期血圧 (mmHg)	76.0±11.0	72.6±11.0	<0.001
LDL (mg/dL)	119.2±30.8	126.5±30.8	<0.001
TG (mg/dL)	118.8±68.9	101.3±66.7	<0.001
HbA1c (%)	5.81±0.65	5.70±0.48	<0.001
HDL (mg/dL)	57.6±14.8	65.8±15.0	<0.001
低 HDL 血症 (%)	7.9	12.5	<0.001

表 2 平成 25 年度アンケート結果の男女別比較

	男性 (n=1298)	女性 (n=1623)	P
週 2 回以上運動 (%)	45.7	37.4	<0.001
毎日飲酒 (%)	44.8	7.3	<0.001
喫煙習慣あり (%)	23.7	5.0	<0.001
睡眠時間 (≦6h、9h≦) (%)	37.4	47.1	<0.001
栄養バランス考える (%)	40.5	51.6	<0.001
朝食を食べない (%)	2.7	2.3	0.548
労働 10 時間以上 (%)	8.6	4.5	<0.001
自覚ストレス量多い (%)	9.1	19.7	<0.001

表 3 生活習慣と低 HDL 血症のリスク（男性）；年齢および BMI で調整

	オッズ比	95%信頼区間	P
週 2 回以上運動	0.520	0.332-0.803	0.003
毎日飲酒	0.215	0.122-0.359	<0.001
喫煙習慣あり	1.905	1.189-3.003	0.008
睡眠時間（ $\leq 6h$ 、 $9h \leq$ ）	0.761	0.485-1.172	0.218
栄養バランス考える	0.626	0.397-0.966	0.034
朝食を食べない	1.091	0.171-3.867	0.909
労働 10 時間以上	1.053	0.441-2.222	0.900
自覚ストレス量多い	0.554	0.189-1.292	0.185

表 4 生活習慣と低 HDL 血症のリスク（女性）；年齢および BMI で調整

	オッズ比	95%信頼区間	P
週 2 回以上運動	0.990	0.717-1.361	0.952
毎日飲酒	0.058	0.003-0.265	<0.001
喫煙習慣あり	1.242	0.587-2.418	0.552
睡眠時間（ $\leq 6h$ 、 $9h \leq$ ）	0.869	0.639-1.179	0.367
栄養バランス考える	0.953	0.699-1.299	0.760
朝食を食べない	2.640	1.111-5.777	0.029
労働 10 時間以上	0.954	0.431-1.883	0.898
自覚ストレス量多い	1.094	0.737-1.594	0.649

補足 現在の生活習慣（森本の生活習慣指数 8 項目）に関するアンケート

①運動をどのくらいしますか？

- 1) 週 2 回以上 2) 週 1 回 3) 月 1 回以下

②お酒はどのくらい飲みますか？

- 1) ほぼ毎日飲む 2) ときどき飲む 3) 飲まない

③たばこをどのくらい吸いますか？

- 1) 吸う 2) やめた 3) 吸わない

④睡眠時間はどのくらいですか？

- 1) 9 時間以上 2) 8 時間 3) 7 時間 4) 6 時間 5) 5 時間以下

⑤栄養のバランスを考えていますか？

- 1) 考えて食べる 2) 少しは考える 3) 考えない

⑥朝食はどうですか？

- 1) ほぼ毎日食べる 2) 時々食べる 3) 食べない

⑦1 日の労働時間はどのくらいですか？

- 1) 11 時間以上 2) 10 時間 3) 9 時間 4) 8 時間  
5) 7 時間以下 6) 今は特に仕事をしていない

⑧日常生活において自覚的ストレス量はどうですか？

- 1) 多い 2) 普通 3) 少ない

## 〔研究 3〕 東日本大震災の行政職員並びに住民血圧に及ぼす長期的影響—続報

### 《目的》

我々は東日本大震災の被災地である宮城県亘理町において、震災から 4~8 ヶ月後に実施された平成 23 年度の健診で、行政職員が一般住民と比較して有意に大きな血圧上昇を示したことを報告した<sup>1)</sup>。この血圧上昇がその後も持続しているか否かを明らかにするため平成 24 年度までの追跡調査の結果をもとに行政職員と住民血圧の推移を比較検討した<sup>2)</sup>。

### 《対象及び方法》

東日本大震災の前年である平成 22 年度から 24 年度まで 3 年連続で特定健診を受診した亘理町の行政職員 255 名 (39.0±10.9 歳、男性 36.9%) およびコントロールとして一般住民 1,232 名 (平均年齢 63.9±6.8 歳、男性 43.3%) を対象とした。各年度の健診データから身長、体重、安静座位血圧、空腹時採血による血糖・脂質指標および降圧剤内服歴を調査した。

一般住民と行政職員では平均年齢の差が約 25 歳と大きく、両群で健診データ以外の背景因子が大幅に異なっている可能性があることから直接的な比較は不適当と考えられた。そこで、本研究ではプロペンシティブスコアを用いて年齢・性をマッチングさせることができた 89 ペアを抽出し、震災前後の血圧の推移を比較した。群間比較には t 検定およびカイ二乗検定を使用し、 $p < 0.05$  をもって統計学的有意と判定した。データは平均±標準偏差で表示し、統計解析には JMP 9.0 for Windows (SAS Institute, NC, USA) および IBM SPSS Statistics 19.0 (IBM Corp., NY, USA) を用いた。

### 《結果》

東日本大震災前の平成 22 年度の健診データを用いた比較では、一般住民と比較して行政職員は BMI が低く、HDL と HbA1c が高い傾向にあったものの両群間で有意差は認められなかった (表 1)。一方、平成 23 年度の大震災後に実施された健診では行政職員の収縮期および拡張期血圧が前年より著明に上昇し、一般住民と比較して有意に高値となった (129.8±14.0/78.0±11.7 vs. 117.0±14.4/71.6±11.4 mmHg, 収縮期・拡張期ともに  $p < 0.001$ )。さらに、震災発生から 1 年以上が経過した平成 24 年度の健診結果においても、行政職員の収縮期血圧は未だ一般職員と比べて有意に高い状態が持続しており (125.3±16.0 vs. 119.9±15.5 mmHg,  $p = 0.023$ )、拡張期血圧についても統計学的有意には至らなかったものの高い傾向を示した。BMI および降圧剤内服率については平成 23 年度及び 24 年度とも両群間で有意差を認めなかった。

### 《考察》

東日本大震災や阪神淡路大震災をはじめとする過去の大地震において、震災発生後の被災地域住民における虚血性心疾患や心不全などの心血管イベント発症の増加が報告されている<sup>3), 4)</sup>。このようなイベント増加の背景として震災に伴う身体的・心理的ストレスによる一過性の血圧上昇が指摘されているが<sup>5), 6), 7)</sup>、本研究の結果より東日本大震災の被災地である宮城県亘理町の行政職員は震災から 1 年以上が経過した時期においてもなお、一般

住民よりも血圧が高い状態が持続していたことが明らかとなった。

本研究では血圧上昇の直接的な原因を明らかにすることはできなかったが、住民サポートや復興支援事業によって震災後に行政職員の労働時間が著明に増加したことを考慮すると<sup>1)</sup>、長期にわたる労働に関連したストレスが遷延する血圧上昇の一因となっていた可能性は否定できないと考えられる。

また、平成 22 年度から 23 年度への血圧変化と平成 22 年度から 24 年度への血圧変化は収縮期・拡張期血圧とも有意な相関を認めており（収縮期血圧； $r^2=0.46$ ,  $p<0.001$ 、拡張期血圧； $r^2=0.44$ ,  $p<0.001$ ）、これは平成 23 年度に血圧が上昇していた対象者は平成 24 年度も血圧が高いままであったこと、すなわち震災後の血圧上昇が平成 24 年度まで遷延していたことを示唆している。

降圧剤内服の有無を検討すると、平成 24 年度の健診で 140/90mmHg 以上の高血圧を示した行政職員 15 名のうち、9 名（60%）が降圧剤を内服していない未治療の状態であった。このような状態が持続すると心血管イベントを起こすリスクが高まると考えられることから、特に長期間にわたって震災復興に関わる被災地域の行政職員については血圧を含む健康状態のモニタリングを継続的に行い、早期に適切な治療介入を行うことが重要であると考えられる<sup>8)</sup>。

#### 《引用文献》

- 1) Konno S, Hozawa A, Munakata M. Blood pressure among public employees after the Great East Japan Earthquake: The Watari study. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1059-63.
- 2) Konno S, Munakata M. Blood Pressure Elevation Lasting Longer Than 1 Year Among Public Employees After the Great East Japan Earthquake: The Watari Study. *Am J Hypertens*. 2016 Oct 25. pii: hpw131. [Epub ahead of print]
- 3) Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, Fujita H, Sakuramoto H, Kuroda T, Kintaka T, Matsuo T. Hanshin-Awaji earthquake as a trigger for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134: 974-7.
- 4) Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, et al. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2012; 33: 2796-803.
- 5) Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, Yoshimi H, Takishita S. Effect of the Hanshin-Awaji earthquake on home blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 222-5.
- 6) Kario K, Matsuo T, Shimada K, Pickering TG. Factors associated with the occurrence and magnitude of earthquake-induced increases in blood pressure. *Am J Med* 2001; 111: 379-84.
- 7) Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Imai Y. Acute and subacute effects of the great East Japan earthquake on home blood pressure values. *Hypertension* 2011; 58: e193-4.
- 8) 2014 年版 災害時循環器疾患予防、管理に関するガイドライン 日本循環器学会、日本高血圧学会、日本心臓病学会

《データ》

表 1 一般住民および行政職員の健診データの推移

	一般住民 (n = 89)	行政職員 (n = 89)	P
H22 年度 (震災前)			
年齢 (歳)	49.7 ± 6.7	49.6 ± 6.8	0.938
男性 (%)	28.1	31.5	0.623
収縮期血圧 (mmHg)	120.0 ± 16.0	119.9 ± 16.2	0.970
拡張期血圧 (mmHg)	71.4 ± 12.2	72.7 ± 12.2	0.462
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 ± 3.5	22.6 ± 3.2	0.080
LDL (mg/mL)	117.9 ± 30.5	116.6 ± 23.3	0.741
HDL (mg/mL)	64.6 ± 15.8	68.6 ± 16.0	0.094
中性脂肪 (mg/mL)	108.5 ± 88.7	91.2 ± 60.5	0.130
HbA1c (%)	5.7 ± 0.4	5.9 ± 1.2	0.079
喫煙 (%)	16.9	10.1	0.188
降圧剤内服中 (%)	6.7	9.0	0.578
H23 年度 (震災後)			
収縮期血圧 (mmHg)	117.0 ± 14.4	129.8 ± 14.0	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	71.6 ± 11.4	78.0 ± 11.7	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 ± 3.5	22.8 ± 3.3	0.360
降圧剤内服中 (%)	9.0	15.7	0.172
H24 年度			
収縮期血圧 (mmHg)	119.9 ± 15.5	125.3 ± 16.0	0.023
拡張期血圧 (mmHg)	72.8 ± 11.1	75.9 ± 11.5	0.072
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 ± 3.6	22.7 ± 3.3	0.111
降圧剤内服中 (%)	11.2	10.1	0.808

## 〔研究 4〕 高血圧発症予測指標としての尿アルブミン排泄量測定の意義

### 《目的》

高血圧は日本人における脳、心臓疾患発症の最大危険因子である。日本人の過労死事例の検討でも、基礎疾患として高血圧の合併率が最も高い<sup>1)</sup>。従って、高血圧発症を予測することは効果的な高血圧の予防、ひいては脳、心臓疾患の予防、過労死の予防に繋がる事が期待される。

腎臓は、ナトリウムの排泄量を制御することで体液量を調節し、長期的血圧コントロールに最も重要な役割を果たす臓器である。したがって、ナトリウムの排泄制御に影響する腎臓の異常は軽度であっても高血圧発症に関連する可能性がある。

腎臓のナトリウム排泄に最も密接に影響する機能は糸球体濾過量 (Glomerular Filtration Rate, GFR) である。従って、GFR が低下すると高血圧発症リスクが高まる。一方、近年、微量アルブミン尿にいたる前のわずかな尿アルブミン排泄量の増加が高血圧発症リスクになるとの報告がある<sup>2)~7)</sup>。高血圧発症に対して、GFR の低下とアルブミン尿がどのように関わるかについては、相加的に働くとの報告<sup>3)</sup>がある一方で、関係しない<sup>8)</sup>との報告もあり、一定しない。また、日本人で検討した報告は皆無である。本研究の目的は亘理町の一般住民を対象として、極く僅かのアルブミン尿が高血圧発症を予測するか否か、もし予測するとすれば GFR とどのような関係を示すかを検討することである<sup>9)</sup>。

### 《対象及び方法》

対象は平成 21 年に特定健診を受診した亘理町の一般住民 3,628 名である。健診項目は既報のとおりである<sup>10)</sup>。推定糸球体濾過量 (eGFR) は日本腎臓病学会の報告に従い、eGFR (mL/分/1.73 m<sup>2</sup> = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup> (×0.739 女性) の式で計算した。追跡対象者抽出のながれを「図 1」に示す。まず、高血圧者 (収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上または降圧薬服用) 1,791 名を除外、次いで脳、心臓疾患既往有りと答えた 39 名を除外した。次いで、糖尿病患者 (HbA1c 6.5%以上または糖尿病治療あり) 93 名を除外、次いで尿アルブミン排泄量が 30 mg/g・Cr 以上で何らかの腎疾患が疑われる 56 名を除外した。最後に、データ欠損、2010 年以降受診歴がなく高血圧発症の判定ができない 368 名を除外し、最終的に高血圧、糖尿病、明らかな腎疾患のない正常血圧者 1,281 名を追跡対象とした。

### 《追跡方法及びアウトカム》

毎年の特設健診受診時の血圧測定にて収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上を呈した場合、またはアンケートにて新規の降圧薬服用が認められた場合を高血圧発症と定義した。平均追跡期間 3.7 年 (1~5 年) の間に、315 名 (24.6%) が高血圧を発症した。

### 《統計解析》

データは平均±標準偏差または中央値 (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>) もしくは%で表示した。クレアチニンで補正する尿アルブミン排泄量 (UAE: mg/g・Cr) は、クレアチニン排泄量が少ない女性で



男性に比べ高値となる。そこで、本研究では過去の報告に従い、性別に4分位とした<sup>2)</sup>。その結果、UAEは男性でQ1;1.2-4.6 mg/g·Cr、Q2;4.7-5.9 mg/g·Cr、Q3;6.0-8.3 mg/g·Cr、Q4;8.4-29.9 mg/g·Cr、女性でQ1;1.2-5.6 mg/g·Cr、Q2;5.7-7.7 mg/g·Cr、Q3;7.8-10.3 mg/g·Cr、Q4;10.4-29.4 mg/g·Crとなった。群間のデータの比較にはt検定または分散分析を用いた。UAEと高血圧発症の関係の解析にはCox比例ハザードモデルを用い、最終モデルでUAEとeGFRの交互作用を検討した。eGFRも絶対値と4分位のカタゴリーで表記した。eGFR Quartiles 1、2、3、4はそれぞれ90-169、77-89、72-76、40-71 ml/min/1.73m<sup>2</sup>であった。統計解析にはJMP 9.0 for Windowsを使用、統計学的有意水準はp<0.05とした。

#### 《結果》

「表1」は、UAE4分位からみた臨床特性である。UAEの増加に伴い、年齢、腹囲、収縮期、拡張期血圧、中性脂肪、LDL、HbA1Cの有意な上昇がみられる。eGFRの絶対値は有意な群間差を認めないが、eGFRカタゴリーでは群間差を認め、UAEの増加に伴い、Q1の頻度が増加した。「表2」は、高血圧発症群と非発症群の臨床特性を比較したものである。高血圧発症群は非発症群に比べ高齢で男性が多く、肥満で血圧が高く、脂質、糖代謝指標も全般的に悪い傾向にある。尿酸、尿アルブミン排泄量は高く、eGFRは有意に低い値を示した。

「表3」は、Cox比例ハザード回帰モデルの結果を示す。UAE QIを基準にすると、Q2、Q3、Q4のハザード比はそれぞれ1.73 (95% CI: 1.20-2.48)、1.77 (95% CI: 1.24-2.54)、2.35 (95% CI: 1.66-3.33)で容量依存性に高血圧発症リスクは増大した(model 1)。年齢、性、BMI、ベースラインの収縮期、拡張期血圧、HbA1c、尿酸、eGFRの調整でQ3群の有意性は消失するも、Q2、Q4群のハザード比はそれぞれ1.56 (95% CI: 1.08-2.25)、1.64 (1.13-2.37)で依然有意であった(model 2)。この関係は喫煙、運動習慣、過量飲酒などの生活習慣要因の調整でほとんど影響されなかったが、(model 3)のUAEとeGFRの交互項の投入でほぼ消失した(model 4)。このことから、UAEと高血圧発症の関係はeGFRに強く影響されていることが示唆された。

この点を明らかにするために、eGFRレベルごとに、UAE各群の高血圧発症率を調べた(図2)。eGFRが最も高い群(Q1)では、UAEが最も低いサブグループの高血圧発症率は3.0%で最も低く、UAEの増加に伴い高血圧発症率が増加した(Q2群14.3%、Q3群26.1%、Q4群34.6%、p<0.001)。一方、UAEが最も低いサブグループ群だけでみるとeGFRの低下に伴い高血圧発症率は連続的に上昇した(Q2、Q3、Q4群の発症率はそれぞれ11.7%、18.2%、23.7%)。その結果、GFR 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の群では、UAE増加の高血圧発症に対する影響が縮小し、eGFR 70 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満ではその影響はほとんど消失した。

#### 《考察》

今回、高血圧、糖尿病、明らかな腎疾患のない一般住民1,281名を前向きに調査し、正常範囲内の尿アルブミン排泄量(UAE)の増加が高血圧発症リスクになるか否か、またeGFRとの関わりについて検討した。その結果、① 正常範囲内のUAEの増加が高血圧発症リスクになること② UAEの高血圧発症とeGFRには密接な交互作用が存在し、GFRが高い群では、UAE増加の高血圧発症に及ぼす影響は大きい、GFRが低下するほどその影響は縮小することが明らかになった。すなわち、eGFRが90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>を超える群でUAEの高血圧

発症予測能は高いが、eGFRが70 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満ではほとんどUAEの高血圧発症に及ぼす影響は見られなかった。

これまで、正常アルブミン尿と高血圧発症の関連を調べた報告は7報ある<sup>2)~8)</sup>。このなかで、引用文献<sup>2)、3)</sup>は微量アルブミン尿を含む集団であり、純粹に正常アルブミン尿の集団のみでの検討は引用文献<sup>4)</sup>から<sup>6)</sup>と引用文献<sup>8)</sup>の5報である。UAEとeGFRの関係についてみると、引用文献<sup>3)</sup>の微量アルブミン群を含んだ集団ではUAEとeGFRの有意な交互作用が報告されており、eGFRの低下とUAEの増加は相加的に高血圧発症リスクを増加させると報告されている。一方、微量アルブミン尿を含まない集団での検討<sup>8)</sup>ではeGFRとUAEに交互作用を認めなかった。文献4)、8)はいずれも欧米の研究である。従って、本研究は東アジアにおける正常アルブミン尿の一般住民において、UAEとeGFRが交互作用を有することを示した初めての報告である。

高血圧、糖尿病、明らかな腎疾患のない一般住民において、UAEが増加する機序はなんであろうか？また、高血圧発症予測におけるeGFRとの関連をどのように考えれば合理的解釈が可能になるであろうか？いくつかの可能性について述べる。高血圧ではその発症要因として、腎臓からのナトリウム利尿不全が関わることで体液貯留型高血圧モデルのDOCA食塩感受性ラットで報告されている<sup>11)</sup>。このモデルではナトリウム利尿不全に伴い体液貯留が起こり、一部の糸球体で過剰濾過状態となりアルブミン尿が発生してくる。日本人では食塩感受性高血圧が多く、塩分摂取量も多いことから、体液貯留が基礎となり高血圧を発症するケースは多いと考えられ、それに伴う糸球体過剰濾過によりUAEが増加してくる可能性が考えられる。また、「表1」で示すように、UAEの増加に伴い、腹囲が増加し、血圧、中性脂肪、HbA1cが有意に増加している。すなわち、UAEが増加している群は中心性肥満で脂質、糖代謝異常の合併率が高い。したがって、インスリン抵抗性や高血糖による糸球体過剰濾過がUAE増加の一因となっている可能性も示唆される。実際、UAEの各群でeGFRの平均値に有意差はないが、eGFRが最も高いQ1群の割合はUAEの増加に伴い高くなっていることが示されており、糸球体過剰濾過がUAEの一因となっている可能性が示唆される。

本研究では、eGFRの低下に伴い高血圧発症リスクが連続的に上昇する一方で、UAEの高血圧発症に対する寄与度は縮小した。このことは、eGFRが低下するとUAEの高血圧発症に対する影響は縮小することを示す。「図2」からも、GFR Q4群(40-71 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)ではUAE増加は高血圧発症リスクにほとんど影響していないことが示されている。その理由は不明であるが、GFRが高い状態とそうでない状態ではUAEの発症機序や糸球体障害の範囲が異なっている可能性がある。

今回の発見は、eGFRが90以上であっても、アルブミン尿のわずかな増加は高血圧発症リスクを高めることを明らかにした。今後は、① GFR 90以上でUAEが増加し始めている集団に対する生活指導の高血圧予防効果の検証② 高血圧発症前にGFRが低下する機序、などの解明が求められる。

#### 《引用文献》

- 1) 上畑鉄之丞 過労死の概念と社会背景 日本プランニングセンター 1993, 16-25.
- 2) Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111: 1370-6.

- 3) Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 331-5.
- 4) Forman JP, Fisher ND, Schopick EL, Curhan GC. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1983-8
- 5) Jessani S, Levey AS, Chaturvedi N, Jafar TH. High normal levels of albuminuria and risk of hypertension in Indo-Asian population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 Suppl 3: iii58-64.
- 6) Park SK, Moon SY, Oh CM, Ryoo JH, Park MS. High normal urine albumin-to-creatinine ratio predicts development of hypertension in Korean men. *Circ J* 2014; 78: 656-61.
- 7) Hirayama A, Konta T, Hozawa A, et al. Slight increase in urinary albumin excretion within the normal range predicts incident hypertension in a community-based Japanese population: the Takahata study. *Hypertens Res* 2015; 38: 56-60.
- 8) Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, Peralta CA, Fried LF, Shlipak MG, Palmas W, Stehman-Breen C, Siscovick DS. Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 501-508.
- 9) Munakata M, Hattori T, Konno S. Relationship between subtle urinary albumin excretion and risk of incident hypertension: modification by glomerular filtration rate *Hypertension Research* 2017 Sep 21. doi: 10.1038/hr.2017.77. [Epub ahead of print]
- 10) 「業務の過重負荷による脳、心臓疾患の発症要因に係る研究、開発、普及」研究報告書 平成 25 年 独立行政法人労働者健康福祉機構
- 11) Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J Clin Invest* 1984; 73: 1448-61.

《謝辞》

本研究にご協力いただいた亙理町の行政スタッフならびに住民の皆様に深謝いたします。

《データ》

表 1 UAE4 分位からみた臨床特性

変数	UAE				P
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
年齢 (yrs)	51.6±12.7	57.3±12.6	60.8±11.0	62.4±10.1	<0.001
男性 (%)	33.9	34.6	34.6	34.3	0.997
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1±2.9	22.5±3.2	22.6±2.9	22.7±3.1	0.057
腹囲 (cm)	80.6±8.9	82.2±9.0	82.4±8.3	83.0±8.8	0.005
収縮期血圧 (mmHg)	116.5±11.4	118.7±12.0	120.4±11.8	121.1±12.0	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	68.2±8.8	68.8±8.7	69.8±8.6	70.5±8.4	0.003
中性脂肪 (mg/dL)	78 (57, 106)	85 (63, 112)	83 (61, 117)	89 (67, 120)	0.001
HDL (mg/dL)	66.5±14.9	65.3±15.4	64.4±16.5	65.0±16.7	0.396
LDL (mg/dL)	118.8±29.9	124.1±32.0	126.0±29.7	126.2±29.7	0.007
HbA1c (%)	5.6±0.3	5.8±0.3	5.8±0.3	5.8±0.3	<0.001
尿酸 (mg/dL)	4.8±1.2	4.7±1.1	4.7±1.1	4.6±1.2	0.455
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	78.6±13.9	80.4±15.7	80.9±14.5	81.3±15.5	0.096
<b>eGFR カテゴリー</b>					
Quartile 1 (%)	67 (21.4)	91 (27.4)	88 (27.9)	104 (32.4)	0.002
Quartile 2 (%)	94 (30.0)	81 (24.4)	89 (28.3)	69 (21.5)	
Quartile 3 (%)	55 (17.6)	77 (23.2)	68 (21.6)	83 (25.9)	
Quartile 4 (%)	97 (31.0)	83 (25.0)	70 (22.2)	65 (20.2)	
UAE (mg/g·Cr)	4.2 (3.6, 4.9)	6.1 (5.6, 6.9)	8.2 (7.3, 9.0)	13.1(11.1,16.8)	<0.001
脂質異常症治療 (%)	6.1	8.4	10.2	9.7	0.246
喫煙 (%)	15.3	16.6	15.9	14.3	0.882
運動習慣 (%)	30.4	34.3	37.5	41.7	0.022
過量飲酒 (%)	5.1	4.8	5.1	4.4	0.969

平均±標準偏差 or 中央値 (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>) or %

eGFR Quartiles 1, 2, 3, 4 はそれぞれ 90-169, 77-89, 72-76, 40-71 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

表2 高血圧発症群と非発症群の臨床特性

変数	高血圧発症		p
	なし (n=966)	あり (n=315)	
年齢 (yrs)	56.4±13.0	62.9±8.4	<0.001
男性 (%)	31.9	41.9	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3±3.1	23.1±2.9	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	116.3±11.7	128.1±7.7	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	67.4±8.3	75.1±7.2	<0.001
中性脂肪 (mg/dL)	82 (61, 110)	89 (67, 123)	0.003
HDL (mg/dL)	65.8±16.0	63.8±15.3	0.056
LDL (mg/dL)	122.2±31.2	128.7±27.8	0.001
HbA1c (%)	5.7±0.3	5.8±0.3	0.021
尿酸 (mg/dL)	4.7±1.2	4.9±1.2	0.007
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	81.1±15.1	78.0±14.3	0.001
UAE (mg/g·Cr)	6.8 (5.0, 9.3)	7.6 (5.7, 11.3)	<0.001
脂質異常症治療 (%)	8.6	8.6	1.000
喫煙 (%)	15.5	15.6	1.000
運動習慣 (%)	35.0	39.0	0.199
過量飲酒 (%)	4.2	6.7	0.096

平均±標準偏差 or 中央値 (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>) or %

表 3. Cox 比例ハザード回帰モデルの結果

	model 1	model 2	model 3	model 4
UAE				
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	1.73 (1.20-2.48)	1.56 (1.08-2.25)	1.54 (1.06-2.22)	0.81 (0.43-1.55)
Q3	1.77 (1.24-2.54)	1.24 (0.85-1.81)	1.25 (0.86-1.82)	0.33 (0.10-1.06)
Q4	2.35 (1.66-3.33)	1.64 (1.13-2.37)	1.61 (1.12-2.34)	0.20 (0.03-1.21)
年齢 (1 歳増加)		1.03 (1.02-1.05)	1.03 (1.02-1.05)	1.03 (1.01-1.05)
男性 (vs. 女性)		0.99 (0.75-1.31)	0.92 (0.69-1.23)	0.93 (0.70-1.25)
BMI (1 kg/m <sup>2</sup> 増加)		1.02 (0.98-1.06)	1.02 (0.99-1.07)	1.03 (0.99-1.07)
収縮期血圧 (1 mmHg 増加)		1.07 (1.05-1.09)	1.07 (1.05-1.09)	1.07 (1.05-1.09)
拡張期血圧 (1 mmHg 増加)		1.04 (1.02-1.06)	1.04 (1.02-1.06)	1.04 (1.02-1.06)
HbA1c (1 % 増加)		0.90 (0.62-1.29)	0.91 (0.62-1.31)	0.90 (0.62-1.31)
尿酸 (1mg/dL 増加)		1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.03)
eGFR (1 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 増加)		1.00 (1.00-1.01)	1.00 (0.99-1.01)	0.98 (0.95-1.00)
喫煙			1.30 (0.93-1.82)	1.35 (0.96-1.90)
運動習慣			1.01 (0.79-1.28)	1.04 (0.82-1.33)
過量飲酒			1.43 (0.90-2.27)	1.39 (0.88-2.21)
UAE*eGFR				1.01 (1.00-1.02)

図 1. 解析対象者抽出のフロー

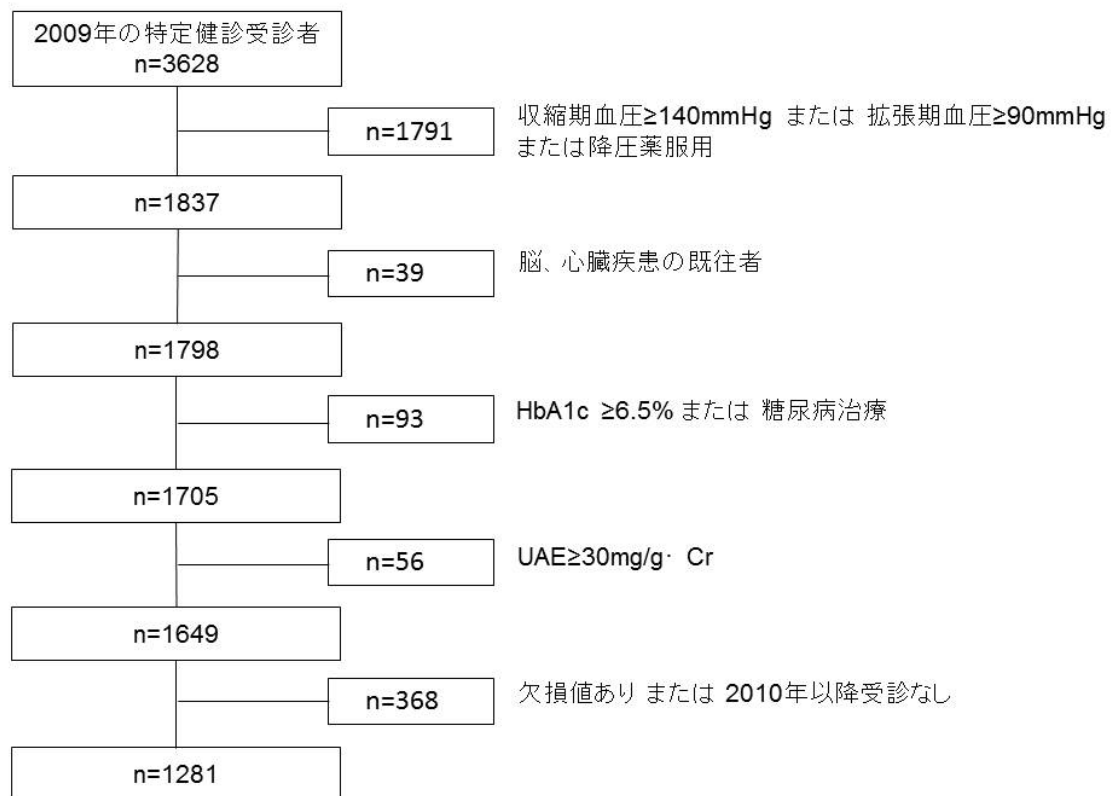
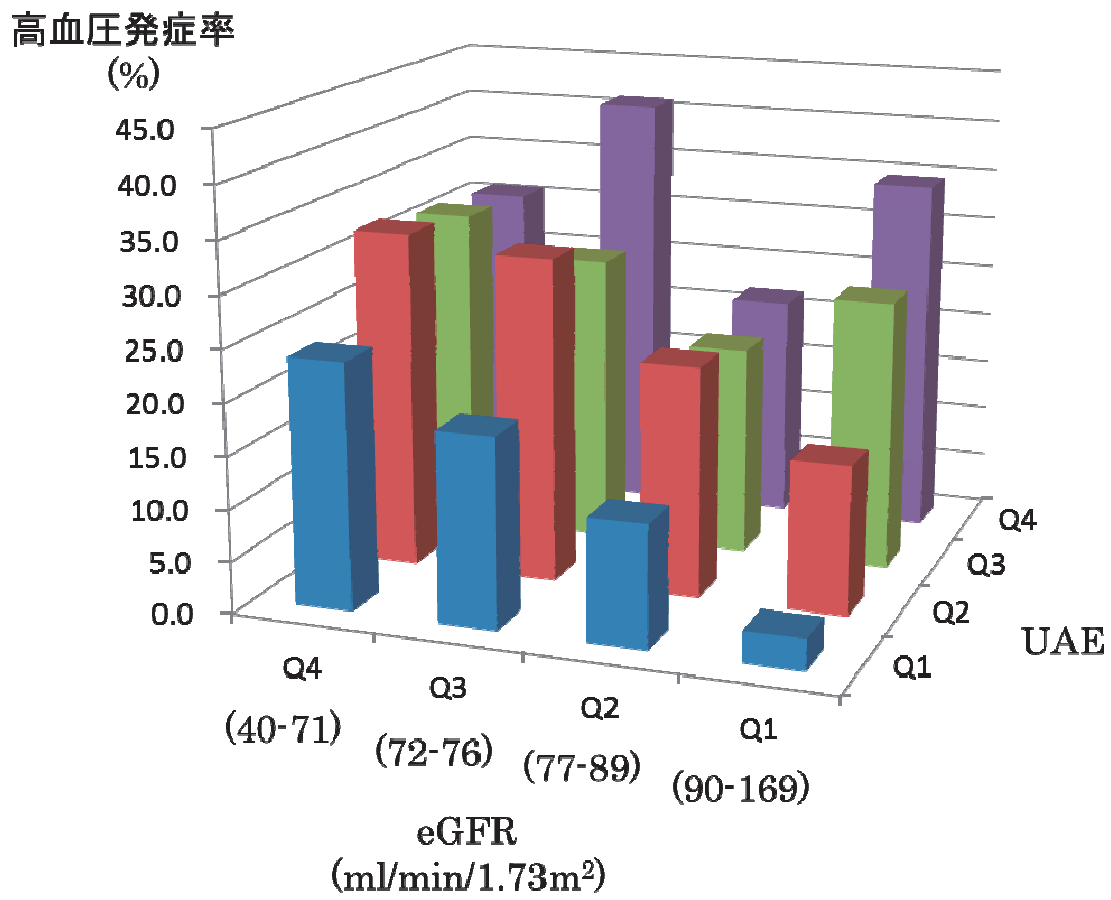


図 2. eGFR と UAE4 分位からみた高血圧発症率





### 【研究成果の発表状況】

#### ○ 学会等

- 1 平成 26 年 11 月 17 日 第 62 回日本職業・災害医学会学術大会  
「一般住民における生活習慣と HDL コレステロール値の関係：亙理町研究」  
神戸 発表者 金野敏、宗像正徳
- 2 June 12～15, 2015 25TH European Meeting on Hypertension  
「Age and gender specific cardio-metabolic risks and their relations to life style disorder in the general population: The Watari Study」  
Milan 発表者 Munakata M, Hattori T, Konno S.
- 3 Nov 29～Dec 2, 2015 11th International Conference on Coronary Artery Disease  
「Different predictive values of LDL- and HDL-cholesterol for cardiovascular and cerebrovascular disease in the Japanese general population - The Watari study -」  
Florence 発表者 Konno S, Munakata M.
- 4 平成 27 年 7 月 2 日 Hypertension Forum  
「日本人の一般住民における微量アルブミン尿の予後予測能：亙理町研究」  
仙台 発表者 金野敏、宗像正徳
- 5 平成 27 年 11 月 21 日 第 63 回日本職業・災害医学会学術大会  
「日本人の一般住民における脂質代謝と脳、心臓疾患発症の関係  
— 亙理町研究労災疾病医学研究 —」  
東京 発表者 宗像正徳、金野敏、服部朝美
- 6 March 3～6, 2015 The 4th International Conference on Prehypertension,  
Hypertension and Cardio Metabolic Syndrome,  
「Gender Difference in Behavioral Factors for Metabolic Syndrome and its Preliminary Condition in the General Population : The Watari Study」  
Venice, Italy 発表者 Munakata M, Hattori T, Konno S.
- 7 平成 28 年 3 月 18 日 第 80 回日本循環器学会学術集会  
「Prolonged Elevation in Blood Pressure among Municipal Staff at 16 Months after the Great East Japan Earthquake : The Watari Study」  
仙台 発表者 Konno S, Munakata M.
- 8 平成 28 年 3 月 19 日 第 80 回日本循環器学会学術集会  
「Gender Difference in the Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Relation to Lifestyle Factors : The Watari Study」  
仙台 発表者 Hattori T, Konno S, Munakata M.

- 9 May 29 ~ Jun 1, 2016 84th European Atherosclerotic Society  
「Very mild renal endothelial damage and glomerular hyperfiltration may precede incident hypertension in the Japanese general population : The Watari study」  
Innsbruck 発表者 Munakata M, Hattori T, Konno S.
- 10 平成 28 年 10 月 1 日 第 39 回日本高血圧学会総会  
「正常域内アルブミン尿の増加は高い糸球体濾過状態においてのみ高血圧発症リスクとなる : 亘理町研究」  
仙台 発表者 宗像正徳、服部朝美、金野敏
- 11 平成 28 年 10 月 22 日 第 64 回日本職業・災害医学会学術大会  
「一般住民における腎機能と微量アルブミン尿発症リスクの関連 : 亘理町研究」  
仙台 発表者 金野敏、服部朝美、佐藤友則、根本友紀、内海貴子、宗像正徳
- 12 June 4, 2017 54th ERA-EDAT CONGRESS  
「The Risk for CKD is Increased Even in Normal Blood Pressure Category Compared with Optimal Blood Pressure in the General Population : The Watari Study」  
Madrid Spain 発表者 Munakata M, Hattori T, Konno S.
- 13 平成 29 年 10 月 21 日 第 40 回日本高血圧学会総会  
「尿中アルブミン排泄量と腎機能低下は一般住民において独立した心血管死亡リスクとなる : 亘理町研究」  
松山 発表者 金野敏、宗像正徳
- 14 平成 29 年 11 月 25 日 第 65 回日本職業・災害医学会学術大会  
「一般住民において腎機能低下と心血管死亡リスク : 亘理町研究」  
北九州 発表者 金野敏、服部朝美、佐藤友則、根本友紀、内海貴子、宗像正徳
- 15 平成 29 年 11 月 25 日 第 65 回日本職業・災害医学会学術大会  
「日本人における高血圧発症の機序 : 亘理町研究」  
北九州 発表者 宗像正徳、服部朝美、金野敏
- 16 平成 29 年 12 月 2 日 第 29 回血圧管理研究会  
「一般住民における尿中アルブミン排泄量と心血管死亡リスク : 亘理町研究」  
京都 発表者 金野敏、服部朝美、佐藤友則、根本友紀、内海貴子、宗像正徳

○ 論文

- 1 Konno S, Munakata M.

Moderately increased albuminuria is an independent risk factor of cardiovascular events in the general Japanese population under 75 years of age : The Watari Study

PLoS One. 2015 Apr 7;10(4):e0123893. doi: 10.1371/journal.pone.0123893.

- 2 服部朝美、金野敏、宗像正徳  
若年から中年期にかけての体重増加と低 HDL 血症の関連: 亘理町研究  
日本職業・災害医学会誌 63 : 297-302, 2015
- 3 金野敏、服部朝美、佐藤友則、内海貴子、宗像正徳  
東日本大震災の長期的仮設住宅居住の健康影響: 亘理町研究  
日本職業・災害医学会誌 63 : 303-309, 2015
- 4 Konno S, Munakata M.  
High-density lipoprotein cholesterol might be a better predictor of stroke than other lipid measures in the general Japanese population : The Watari study  
Int J Cardiol. 2015 Nov 10;203:874-876.
- 5 宗像正徳、服部朝美、金野敏  
日本人の一般住民における脂質代謝と脳, 心臓疾患関係 : 亘理町研究  
日本職業・災害医学会誌 64 : 249-254, 2016
- 6 Konno S, Munakata M.  
Blood Pressure Elevation Lasting Longer Than 1Year Among Public Employees After the Great East Japan Earthquake : The Watari Study  
American Journal of Hypertension Oct25,2016. pii: hpw131. [Epub ahead of print]
- 7 Munakata M, Hattori T, Konno S.  
Relationship between subtle urinary albumin excretion and risk of incident hypertension : modification by glomerular filtration rate  
Hypertension Research(2017) 40,994-998; doi: 10.1038/hr.2017.77;published online 21 September 2017
- 8 Hattori T, Konno S, Munakata M.  
Gender Differences in Lifestyle Factors Associated with Metabolic Syndrome and Preliminary Metabolic Syndrome in the General Population : The Watari Study  
Internal Medicine ; 56(17):2253-2259, 2017

## 【研究課題 2】

### 中国都市部で働く日本人勤労者のストレスと健康障害に関する調査研究（継続）

《はじめに》

少子高齢化で市場が縮小していく日本において、企業活動は海外に市場を求めざるをえない。特に大市場の中国は重要である。上海領事館管轄の在留邦人の数はここ 20 年で 10 倍以上に増えているが<sup>1)</sup>、これは日本人の中国での経済活動の拡大を反映していると思われる。中国では、1980 年代以降、市場経済化を進め、その経済発展に伴い、企業競争は激化している。1995 年には労働法を制定、2008 年には、労働契約法を制定させて、残業時間の規制等を行っているが<sup>2)</sup>、近年では、過労死が社会問題になりつつある<sup>3)</sup>。

このような中で、中国で働く日本人の勤労者が過労死を起こさないよう予防対策を講ずることは重要である。上海総領事館管轄領域の 2008 年から 2013 年の邦人 247 人の死亡データによると（平均年齢 54 歳、男性 68%）、突然死が 35%、心疾患死亡が 11%、脳血管死亡が 8%で循環器系が原因と考えられる死亡が半分以上を占めている<sup>1)</sup>。20～64 歳の勤労者世代でみると、日本国内の脳、心臓疾患による死亡は 19%であるのに対し、上海の在留法人では 51%と明らかに多い。死因と職業ストレスとの関係は不明だが、両者が関連する可能性は十分考えられる。

平成 26 年 11 月に過労死等防止対策推進法が施行された。この法律の基本理念の一つは過労死等に対する調査研究を行うことによりその成果を過労死等の効果的な防止のための取り組みに活かすことである。海外市場での勤務は、言語、法律、生活習慣、文化等の違いにより、国内勤務では予想できないストレスにさらされる可能性がある。また、高い成果が期待されれば、ストレスはさらに高まることから、過労死予防対策には特別な配慮が求められよう。また、今後世界の経済を牽引する中国が日本のような過労死社会にならないよう日本のこれまでの経験を活かして協力することは、中国人勤労者の過労死予防にも資するであろう。我々は、以上のような背景を鑑み、平成 21 年以降、上海同济大学医学院予防医学教室と共同で、上海で働く日本人勤労者の職業ストレスと健康障害の関係について調査を行ってきた。これまで、データの収集が先行した中国人勤労者の職業ストレスと心血管リスクの関係について報告してきたが<sup>4)</sup>、<sup>5)</sup>、<sup>6)</sup>、今回、日本人勤労者のデータも蓄積されてきたことから、その成果を報告する。

《対象及び方法》

上海同济大学医学院または上海森茂診療所で健康診断を受けた日本人勤労者に対し本研究の目的を説明し、同意を得た上で症例登録を行った。症例登録期間は平成 22 年 10 月から平成 28 年 8 月であった。この間、日本人勤労者 348 名が登録された。上記対象者に対し労災過労死第二期研究同様<sup>6)</sup>、以下の調査を行った。

#### A アンケート

##### 1 基礎調査

年齢、性、婚姻の有無、教育歴、既往歴、家族歴（父、母、同胞）、現病歴、喫煙の有無、飲酒の有無と量（アルコール換算で男性 40ml/日、女性 20ml/日以上摂取する者

を過量飲酒者と定義)、運動習慣 (1 週間に 2 回以上、一回当たり 30 分以上の運動の実践) の有無

## 2 就労に関する調査

- ① 職種 (1. 管理職 2. サービス 3. 専門職 4. 技能業務 5. 機械操作 6. 事務職 7. 肉体労働 8. その他)
- ② 週当たり労働時間 (1. 25 時間未満 2. 25 時間以上 35 時間未満 3. 35 時間以上 45 時間未満 4. 45 時間以上 55 時間未満 5. 55 時間以上)。

## 3 日常生活に関する調査

- ① 過去 1 年間の平日、平均睡眠時間
- ② 1 日の歩行時間 (1. ほとんどなし 2. 1 時間以内 3. 1~2 時間 4. 2 時間以上)
- ③ 普段の食事量 (1. 常に腹八分目 2. 健康に問題があるので腹 8 分目 3. 多かったり少なかったり 4. 満腹になるまで食べるが多い)

## 4 NIOSH ストレス調査票

NIOSH ストレス調査票は、米国国立職業安全保健研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health: NIOSH) が編集した質問票で、日本語版も作成され信頼性、妥当性が確認されており、労災過労死第二期研究でも用いた<sup>6)</sup>。

- ① 仕事の裁量権 (質問数 16、配点 16~80、点数が低いほどストレスは大)
- ② 社会的支援 (質問数 8、配点 8~40、点数が高いほどストレスは大)
- ③ 仕事の要求度 (質問数 4、配点 4~20、点数が高いほどストレスは大)

## B 身体計測、空腹時採血

身長、体重の計測に続き、空腹時採血を行い、脂質 (中性脂肪、LDL、HDL)、糖代謝 (空腹時血糖、HbA1c)、肝機能 (ALT, AST,  $\gamma$ -GTP)、腎機能 (BUN)、尿酸を測定した。測定機種は、同済大学が、HITACHI 7180 (Hitachi, Ltd, Tokyo)、森茂診療所が Beckman Coulter AU480 (BECKMAN COULTER Ltd, Tokyo) であり、両機種ともに、日本でも広く一般検診に用いられ、信頼性は確認されているものである。

## C 血圧、脈拍、脈波伝搬速度

オムロンコーリン社製 form PWV/ABI を用い、安静 10 分後に、血圧、脈拍、血管硬化指標として上腕-足首脈波伝搬速度 (baPWV) を測定した<sup>7)</sup>。

本研究は東北労災病院ならびに上海同済大学の倫理委員会に図り承認を得た。全ての被験者は書面による同意の上、研究に参加した。

### 《統計解析》

日本人と中国人の全体データでは、日本人は中国人に比べ有意に若く ( $43.8 \pm 8.4$  vs.  $45.9 \pm 10.4$  才、 $p < 0.005$ )、管理職、事務職、サービス、専門職、技能業務、機械操作、肉体労働、その他、の職種割合が中国人で、45.8、10.2、5.0、20.8、13.5、2.5、2.3、0 %、日本人で 68.7、2.2、3.6、9.8、13.5、2.2 % で著しい差 ( $p < 0.0001$ ) を認めた。いずれの指標も、職業ストレスと心血管リスクに強く影響することが報告されていることから<sup>8)</sup>、今回は、日本人勤労者 348 名 (男性 281 名、女性 67 名) に対し、すでに労災過労死第二期

研究に登録されている中国人勤労者 2228 名より年齢、職種の 2 変数を傾向スコアでマッチさせた男性 269 組、女性 61 組を比較することとした。

ペアマッチさせた日本人と中国人間で、臨床指標、心血管リスク、生活習慣、職業ストレスを比較した。群間の比較には t 検定または  $X^2$  検定を用いた。ついで、心血管リスクと職業ストレスとの関係をロジスティック回帰モデルまたは重回帰モデルにより検討した。高血圧の診断は収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上または降圧薬服用、糖代謝異常の診断は FBS 6.11 mmol/L (110 mg/dL) 以上または糖尿病治療薬の服用、高 LDL 血症は LDL 3.63 mmol/L (140 mg/dL) 以上または脂質異常症治療薬の服用とした。BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上を肥満と定義した。週あたりの労働時間を量的職業ストレス指標とし、45 時間未満、45 時間以上 55 時間未満、55 時間以上の 3 群に群分けした。中国の労働法では、1 日の労働時間は 8 時間で、許容される残業は基本 1 時間以内である。したがって、週労働時間は 45 時間を超えてはならないとされる<sup>2)</sup>。NIOSH 職業ストレス調査票のスコアは 3 分位して比較した。さらに、Job demand-control モデルに従い、裁量権と仕事の要求度の中央値から low strain (裁量権高/要求度低)、high strain (裁量権低/要求度高)、active (裁量権高/要求度高)、passive (裁量権低/要求度低) の 4 群に分類した検討を行った<sup>9)</sup>。役職と心血管リスクとの関係をみるため、管理職、非管理職分類での検討も行った。

統計解析には SPSS Ver. 20 (IBM Statistics for Windows, Chicago, IL, USA) を用い、 $p < 0.05$  (両側) をもって有意差ありとした。

## 《結果》

「表 1」は、男性勤労者で中国人と日本人の臨床背景を比較したものである。平均年齢は 44~45 歳で、管理職が約 7 割を占めている。日本人男性は中国人男性に比べ、BMI、収縮期、拡張期血圧、脈拍、尿酸は有意に低いが、LDL、空腹時血糖、 $\gamma$ -GTP は有意に高値であった。肥満、高血圧の頻度は中国人で高く、高 LDL 血症、糖代謝異常の頻度は日本人で高かった。「表 2」、「表 3」は、それぞれ男性の職業ストレスと生活習慣を日本人と中国人で比較したものである。日本人男性は中国人男性に比べ、週あたり 45 時間を超える頻度は高く、仕事の要求度のスコアが中国人に比べて高かった。一方、社会的支援のスコアに両群で差異はなく、仕事の裁量権のスコアは日本人で高かった。生活習慣についてみると、日本人では中国人に比べて過量飲酒者の頻度が倍近く、また睡眠時間が有意に短かった。1 日 1 時間以上歩く頻度は日本人で高く、現在喫煙率は日本人で低かった。

「表 4」は、日本人男性において、高 LDL 血症を目的変数として職業ストレス、役職の有無との関連を調べたものである。週労働時間、裁量権、社会的支援、仕事の要求度、Job stress カテゴリーのいずれも高 LDL 血症とは有意な関連を認めなかった。一方、管理職は非管理職に比べ、高 LDL 血症保有のオッズ比が有意に高く (OR 2.67, 95%CI: 1.45-4.89, Model A) この関係は、年齢、BMI、生活習慣調整後も依然有意であったが (Model C)、睡眠時間の投入で有意性が消失した (Model D)。そこで、管理職/非管理職、睡眠時間 6 時間未満/6 時間以上の 4 群間で、高 LDL 血症の多変量調整オッズ比を比較した (図 1)。非管理職で睡眠時間 6 時間以上群を基準とすると、管理職群は睡眠時間 6 時間未満群でオッズ比 3.18 (95%CI: 1.18-8.59)、睡眠時間 6 時間以上群でオッズ比 2.38 (95%CI: 1.04-5.40) であった。一方、非管理職で睡眠時間 6 時間未満群のオッズ比は 2.85 (95%CI: 0.60-13.6)

であった。日本人の管理職と非管理職では、労働時間、仕事の要求度に差異を認めないが、睡眠時間は管理職で有意に短かった（ $6.1 \pm 0.9$  vs.  $6.5 \pm 0.9$  時間,  $p < 0.001$ ）。

同様に、日本人男性勤労者において糖代謝異常を目的変数とし、労働時間、職業ストレス、役職の有無との関係を検討した（表 5）。管理職は非管理職に比し、年齢、BMI 調整後も耐糖能異常保有のオッズ比が高く（OR 2.66, 95%CI: 1.14-6.20）（Model B）、生活習慣調整（Model C）、睡眠時間調整（model D）でほとんど影響されなかった。労働時間 45～54 時間群は 45 時間未満群に比べ、全ての共変量調整後も耐糖能異常を有するオッズ比は有意に低かった。裁量権、社会的支援、仕事の要求度、Job stress カテゴリーと糖代謝異常に有意な関連を認めなかった。

「表 6」は、日本人男性勤労者で高血圧と職業ストレスの関係を示したものである。高血圧保有の粗オッズは週労働時間が長いほど低値を示した。この関係は、年齢、BMI 調整（Model B）でほぼ変わらず、生活習慣調整（Model C）、睡眠時間調整（Model D）でその傾向はより強くなった。その他の職業ストレスや役職の有無と高血圧保有に有意な関連を認めなかった。中国人男性勤労者では、職業ストレス、役職と心血管リスクに有意な関連を認めなかった（データ省略）。

「表 7」は、女性勤労者の臨床背景を中国人と日本人で比較したものである。平均年齢は両群で 35 歳、管理職は日本人で 24.6%、中国人で 29.5%であり、男性に比べ若く、管理職の割合が少なかった。日本人は中国人に比べ、BMI、血圧、脈拍に差異はないが、baPWV、LDL、中性脂肪、ALT、 $\gamma$ -GTP、尿酸が有意に高値であり、高 LDL 血症の頻度が高かった。「表 8」、「表 9」は、それぞれ職業ストレス、生活習慣を比較したものである。日本人は中国人に比べ、週あたり 45 時間を超えて働く割合が高く、仕事の要求度も有意に高値であったが、社会的支援、裁量権に有意差はなかった。生活習慣要因については、1 日 1 時間以上歩く割合は日本人で中国人に比べ高いが、睡眠時間は有意に短かった。職業ストレス、睡眠時間の短縮が日本人女性の心血管リスクに影響しているか否かを検討するため、日本人で中国人に比べ有意に高値を示した LDL を目的変数として重回帰分析をおこなった。年齢、BMI、生活習慣、管理職の有無を共変量として投入すると、睡眠時間のみが LDL と負に関連する傾向を示した（ $\beta = -0.296$ ,  $p = 0.05$ ）。

#### 《考察》

本研究は上海で働く日本人勤労者の職業ストレスと心血管リスクの関係を年齢、職種をマッチさせた中国人勤労者と比較した初めての研究である。本研究により、中国の大都市で働く日本人の職業ストレスと心血管リスクの関係について以下の知見が得られた。

- 1 日本人の勤労者は男性、女性ともに、中国人勤労者に比べ、労働時間が長く、仕事の要求度が高い。日本人男性勤労者は中国人勤労者に比し、裁量権は高い。
- 2 日本人男性では、中国人男性に比べ、高 LDL 血症、糖代謝異常保有率は有意に高く、一方、高血圧保有率は有意に低かった。日本人女性では中国人女性に比べ、高 LDL 血症保有率は有意に高かった。
- 3 職業ストレスと心血管代謝リスクの関係をみると、男性では、管理職が高 LDL 血症、糖代謝異常の高い保有率と関係した。また、労働時間の延長は、高血圧、糖代謝異常保有率の低下と関係した。女性においては、睡眠時間の短縮と高 LDL 血症保有率の上

昇が関係する傾向であった。

4 中国人勤労者では、職業ストレスと心血管リスクとの間に有意な関連を認めなかった。

本研究の結果では、上海で働く日本人は中国人に比べ、職業要因が心血管リスクに、より強く関連することを示している。以下、その機序について考察する。

まず、今回の研究で明確な健康障害要因として同定されたのが、男性の管理職業務である。男性管理職では非管理職に比べ、年齢、BMI、生活習慣を調整しても、高LDL血症保有オッズが約2.2倍、糖代謝異常保有オッズが2.7倍であった<sup>10),11)</sup>。モデルに睡眠時間を投入すると、高LDL血症の有意性は消失したが、糖代謝異常の有意性は消失しなかった。したがって、男性管理職における高LDL血症リスク上昇の一因は睡眠時間の短縮が関係している可能性がある。

職位 (occupational status) は、収入や教育レベルと並んで、社会経済的地位 (socioeconomic status) を決定する要因であり、心血管疾患の発症に影響を与えることがメタ解析で認識されている<sup>12)</sup>。しかし、その影響は、性<sup>13)</sup>や国の経済発展レベルに影響される<sup>12)</sup>ことが指摘されており、普遍的な解釈は困難である。日本人の職位と死亡に関しては、Wada らが興味深い報告をしている<sup>15)</sup>。彼らは、国勢調査のデータから、30~59歳の男性の死因を職種別に調査した。その結果、1995年以前は、Manager/professional 群の年齢調整死亡率は、非 Manager/professional 群に比し、総死亡、癌死亡、脳血管死亡、自殺のいずれも有意に低かったが、2000年以降は、総死亡、癌死亡は有意に高くなり、脳血管死亡、自殺は有意差が消失した。バブル崩壊により、人員削減や非正規化が進み Manager/professional 群の仕事の要求度が増加、仕事のストレスが増加したことがその一因と推測された。今回の我々の結果も、日本の社会経済状況の推移の枠組みで捉えると理解しやすいかもしれない。

日本人の管理職と非管理職で職業ストレスを比較すると、裁量権は管理職で有意に高く (59.3±10.7 vs. 49.8 ±8.9, p<0.001)、仕事の要求度と労働時間には有意差を認めなかった。一方、睡眠時間は管理職で非管理職に比べ有意に短く (6.1±0.9 vs. 6.5±0.9 時間, p<0.001)、過量飲酒の頻度が有意に高かった (25.4 vs. 12.3%, p=0.028)。これらの結果は、裁量権の高さが必ずしも、管理職の職業ストレスを緩和しきれる要素ではないこと、従来の職業ストレス指標では測れないストレスが男性管理職に負荷され、不健康行動が助長されている可能性を示唆する。その可能性として、①少人数で現地従業員を管理するストレス ②異なる法規制、言語、文化習慣の中で生ずるストレス ③過剰な飲酒習慣を伴う接待などが考えられる。今後は、男性管理職に負荷されているストレスの詳細を明らかにし、それを軽減する取り組みが求められよう。

本研究では、日本人勤労者に見られた、脂質、糖代謝異常のメカニズムについては検討することができなかったが、慢性的ストレスによる下垂体-副腎皮質系の活性化の可能性が考えられる。慢性的心理ストレスは下垂体-副腎皮質系を活性化させ、コルチゾールの過剰分泌を引き起こす。コルチゾールは① VLDL の産生亢進、② 肝臓における LDL レセプターの活性抑制③ HMG-CoA 還元酵素活性亢進、等の機序により LDL を増加させる<sup>15)</sup>。また、インスリン作用を修飾し、インスリン抵抗性を示す作用があることも知られており、男性管理職で、糖代謝異常保有率も上昇していた現象を合理的に説明する。



本研究では、日本人男性勤労者において、労働時間の延長が高血圧や糖代謝異常保有率と負の関係を示した。週労働時間 45～54 時間群の 45 時間未満群に対する高血圧保有オッズは、年齢、BMI、生活習慣を調整しても、約 0.5、糖代謝異常保有オッズも 0.41 で有意に低かった。さらに、週労働時間 55 時間以上群の 45 時間未満群に対する高血圧保有オッズは 0.14 で睡眠時間調整でもほとんど影響を受けなかった。また、統計的に有意ではないが、高 LDL 血症の保有率も週労働時間が 45 時間以上群のほうが未満群に比べ、低い傾向であった。これらの結果は、上海で働く日本人男性勤労者では、時間外労働をしている群がしていない群より健康度が高いことを示している。

これまでの報告では、労働時間の延長は高血圧保有率や発症リスクを高める<sup>16)~19)</sup>との報告がある一方で、影響しないとの報告や<sup>20)</sup>、高血圧発症リスクや保有率を低下させるとの報告<sup>21)~23)</sup>があり一定しない。この要因として、労働内容、仕事の裁量権、仕事を楽しめるか否かなどの要因により、時間外労働の健康影響は異なる可能性が示唆されている。裁量権が低い単純重労働者の多い集団<sup>19)</sup>と、研究職や設計士のように、労働時間は長いが裁量権が高く、仕事を楽しむ要素がある集団<sup>21)</sup>では、長時間労働の健康影響が異なることは容易に想像される。また、本研究の結果の解釈にあたっては、中国の労働法下における研究であることを考慮する必要がある。中国の労働法は日本の労働基準法より時間外労働の規制が厳しく、1 日の時間外労働は原則 1 時間以内で、特別な事情がある場合 3 時間まで認めるが、1 ヶ月では 36 時間が限度である。この点、労使協定により上限がなくなる日本とは異なる。このような労働法下においては、業務量が多いと、規定時間内の労働が過密化し、労働ストレスが増加する可能性がある。本研究では、年齢と職種を一致させた中国人と日本人の勤労者で仕事のストレスを比較しているが（管理職 70%）、要求度は日本人で有意に高い。したがって、時間内で業務を完結させることがむしろ負荷を高めているかもしれない。また、中国の労働法では、時間外労働の割増率は 150%で日本の 125%より高い。さらに、日本と異なり、役職にかかわらず、残業代は支払われなければならない<sup>2)</sup>。したがって、残業により努力—報酬バランスを均衡させやすい状況にある可能性もある。本研究は横断研究のため、労働時間と高血圧や糖代謝異常発症との関係は不明である。しかしながら、今回の結果は、中国で働く日本人勤労者において、労働時間のみで過重労働の有無を判定することは適切ではないことを示している。中国で働く日本人勤労者の労働時間の健康影響についてはさらなる検討が必要である。

女性のデータについては、登録数が少なく、十分な解析ができなかった<sup>24)</sup>。今後、女性の就労推進は加速すると考えられ、海外で働く女性は増えることが予想される。女性の労働ストレスと心血管リスクの関係をより明確化するにはさらに症例数を増やして検討することが望まれる。

《引用文献》

- 1) 高次寛治 上海で働く日本人の死亡者数の推移とその原因について 海外勤務者の過労死予防 独立行政法人労働者健康福祉機構 14-26, 平成 27 年
- 2) [https://www.tk-sr.jp/business/asia\\_employment/shanghai/index4\\_06.html](https://www.tk-sr.jp/business/asia_employment/shanghai/index4_06.html)
- 3) About 600,000 Chinese a year die from over working. The China Youth Daily, 2012. ([http://news.xinhuanet.com/politics/2012-10/28/c\\_123879087.htm](http://news.xinhuanet.com/politics/2012-10/28/c_123879087.htm))
- 4) Tayama J, Li J, Munakata M. Working Long Hours is Associated with Higher Prevalence of Diabetes in Urban Male Chinese Workers: The Rosai Karoshi Study. *Stress Health* 2016; 32: 84-7.
- 5) Muratsubaki T, Hattori T, Li J, Fukudo S, Munakata M. Relationship between Job Stress and Hypo-high-density Lipoproteinemia of Chinese Workers in Shanghai: The Rosai Karoshi Study. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 2409-15.
- 6) 「業務の過重負荷による脳、心臓疾患の発症要因に係る研究、開発、普及」研究報告書 平成 25 年 12 月、独立行政法人労働者健康福祉機構
- 7) Munakata M, Ito N, Nunokawa T, Yoshinaga K. Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; 16: 653-7.
- 8) Tsutsumi A, Kayaba K, Tsutsumi K, Igarashi M; Jichi Medical School Cohort Study Group. Association between job strain and prevalence of hypertension: a cross sectional analysis in a Japanese working population with a wide range of occupations: the Jichi Medical School cohort study. *Occup Environ Med* 2001; 58: 367-73.
- 9) Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, et al. Job strain as a risk factor for type 2 diabetes: A pooled analysis of 124,808 men and women. *Diabetes Care*. 2014;37:2268-75.
- 10) Munakata M, Hattori T, Jue Li Manager class may be a risk of dyslipidemia in Japanese men working in Shanghai-The Rosai Karoshi Study. 3rd World Congress on Clinical lipidology , Feb 10-12, 2017 , Brisbane
- 11) Munakata M, Hattori T, Jue Li Risk of glucose intolerance is increased in Japanese male manager working in Shanghai - The Rosai Karoshi Study - American Heart Association 2017, Nov 11-15 , 2017 , Anaheim, USA
- 12) Manrique-Garcia E, Sidorchuk A, Hallqvist J, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(4):301-9.
- 13) Tsutsumi A, Kayaba K, Ishikawa S. Impact of occupational stress on stroke across occupational classes and genders. *Soc Sci Med*. 2011;72(10):1652-8.
- 14) Wada K, Kondo N, Gilmour S, et al. Trends in cause specific mortality across occupations in Japanese men of working age during period of economic stagnation, 1980-2005: retrospective cohort study. *BMJ*. 2012 6;344:e1191.
- 15) 島袋充生、佐田政隆、山川研、益崎裕章 コルチゾールと脂質代謝 *The Lipid* 2012; 23:

35-41.

- 16) Iwasaki K, Sasaki T, Oka T, Hisanaga N. Effect of working hours on biological functions related to cardiovascular system among salesmen in a machinery manufacturing company. *Ind Health*. 1998 ;36(4):361-7.
- 17) Hayashi T, Kobayashi Y, Yamaoka K, Yano E. Effect of overtime work on 24-hour ambulatory blood pressure. *J Occup Environ Med*. 1996 ;38(10):1007-11.
- 18) Yang H, Schnall PL, Jauregui M, et al. Work hours and self-reported hypertension among working people in California. *Hypertension*. 2006 ;48(4):744-50.
- 19) Yoo DH, Kang MY, Paek D, et al. Effect of Long Working Hours on self-reported Hypertension among Middle-aged and Older Wage Workers. *Ann Occup Environ Med*. 2014 3;26:25.
- 20) Pimenta AM, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, et al. Work hours and incidence of hypertension among Spanish university graduates: the Seguimiento Universidad de Navarra prospective cohort. *J Hypertens*. 2009 ;27(1):34-40.
- 21) Nakanishi N, Yoshida H, Nagano K, et al. Long working hours and risk for hypertension in Japanese male white collar workers. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(5):316-22.
- 22) Wada K, Katoh N, Aratake Y, et al. Effects of overtime work on blood pressure and body mass index in Japanese male workers. *Occup Med (Lond)*. 2006 ;56(8):578-80.
- 23) Imai T, Kuwahara K, Nishihara A, et al.; Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Association of overtime work and hypertension in a Japanese working population: a cross-sectional study. *Chronobiol Int*. 2014;31(10):1108-14.
- 24) 服部朝美、李覚、宗像正徳 上海で働く日本人女性の職業ストレスと心血管リスクの関連：日中過労死共同研究 *日本職業災害医学会誌* 65 : 337-342、2017

《謝辞》

本研究にご協力いただいた、上海森茂診療所 三木秀隆総経理ならびにスタッフの皆様に深謝いたします。

《データ》

表 1. 男性勤労者の臨床背景

変数	中国人 (n=269)	日本人 (n=269)	p
年齢 (歳)	45.0±9.3	44.0±8.4	—
職種			
管理職	197 (73.2)	189 (70.3)	—
非管理職			
事務職	4 (1.5)	6 (2.2)	
サービス職	15 (5.6)	10 (3.7)	
専門職	24 (8.9)	27 (10.0)	
技能業務	29 (10.8)	37 (13.8)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.7±2.6	23.8±3.0	0.001
収縮期血圧 (mmHg)	126.3±14.5	122.5±14.9	0.003
拡張期血圧 (mmHg)	79.6±10.4	74.5±12.0	<0.001
脈拍 (bpm)	73.0±11.0	69.8±10.0	0.001
BaPWV (cm/sec)	1351.2±228.5	1383.3±217.4	0.101
HDL (mmol/L)	1.21±0.30	1.55±0.39	<0.001
LDL (mmol/L)	2.96±0.77	3.49±0.84	<0.001
中性脂肪 (mmol/L)	1.44 (1.10, 2.19)	1.34 (0.97, 2.02)	0.345
空腹時血糖 (mmol/L)	4.90±0.98	5.75±0.95	<0.001
HbA1c (%)	5.5±0.8	5.3±0.5	0.078
ALT (IU/L)	25 (19, 36)	23 (18, 31)	0.599
AST (IU/L)	22 (19, 27)	22 (18, 29)	0.409
γ-GTP (IU/L)	29 (22, 44)	31 (21, 54)	0.017
尿酸 (μmol/L)	377.0±78.2	360.7±76.7	0.016
肥満 (%)	126 (47.2)	75 (29.5)	<0.001
高血圧 (%)	84 (31.2)	54 (21.1)	0.010
糖代謝異常 (%)	27 (10.1)	68 (26.1)	<0.001
高 LDL 血症 (%)	44 (16.4)	120 (46.0)	<0.001

平均±標準偏差 or 中央値 (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>) or 頻度 (%)

表 2. 男性勤労者の職業ストレス

変数	中国人	日本人	p
週労働時間			<0.001
<45 時間	181 (67.3)	78 (29.1)	
45-54 時間	55 (20.4)	141 (52.6)	
≥55 時間	33 (12.3)	49 (18.3)	
社会的支援	19.7±5.2	19.1±6.1	0.199
仕事の裁量権	52.3±13.5	56.5±11.0	<0.001
仕事の要求度	10.1±3.9	13.4±3.6	<0.001
Job stress			0.256
Low strain	69 (25.7)	57 (21.3)	
Active	65 (24.2)	77 (28.8)	
High strain	64 (23.8)	52 (19.5)	
Passive	71 (26.4)	81 (30.3)	

頻度 (%)

表 3. 男性勤労者の生活習慣

変数	中国人	日本人	p
日々の歩行時間			<0.001
ほとんどない	77 (28.7)	31 (11.6)	
1 時間以内	144 (53.7)	156 (58.4)	
1-2h	40 (14.9)	69 (25.8)	
2 時間以上	7 (2.6)	11 (4.1)	
食べ方			<0.001
常に腹八分目	107 (40.4)	36 (13.5)	
健康に問題があるため腹八分目	49 (18.5)	38 (14.2)	
多かったり少なかったり	48 (18.1)	123 (46.1)	
満腹まで食べることが多い	61 (23.0)	70 (26.2)	
喫煙状況			<0.001
非喫煙	133 (49.4)	133 (50.4)	
過去に喫煙あり	8 (3.0)	35 (13.3)	
現在喫煙	128 (47.6)	96 (36.4)	
過量飲酒	30 (11.2)	55 (21.7)	0.001
運動習慣あり	124 (46.1)	114 (45.6)	0.930
1 日の睡眠時間 (h)	7.0±1.0	6.2±0.9	<0.001

平均±標準偏差 or 頻度 (%)

表 4. 日本人男性勤労者における高 LDL 血症と職業ストレスならびに役職の有無との関係

変数	高 LDL 血症/対象者数	Model A	Model B	Model C	Model D
週労働時間					
<45 時間	35/76	1.00	1.00	1.00	1.00
45-54 時間	60/136	0.98 (0.54-1.77)	0.91 (0.48-1.73)	0.85 (0.42-1.69)	0.78 (0.38-1.59)
≥55 時間	24/48	1.06 (0.48-2.36)	0.99 (0.43-2.29)	0.96(0.39-2.39)	0.68 (0.26-1.79)
仕事の裁量権					
高	45/83	1.00	1.00	1.00	1.00
中	41/92	0.82 (0.43-1.58)	0.92 (0.47-1.82)	1.04 (0.50-2.19)	1.21 (0.52-2.78)
低	32/84	0.63 (0.32-1.22)	0.76 (0.37-1.56)	0.97 (0.43-2.18)	1.21 (0.56-2.59)
社会的支援					
高	43/92	1.00	1.00	1.00	1.00
中	31/75	0.83 (0.44-1.58)	0.76 (0.39-1.50)	0.75 (0.36-1.57)	0.77 (0.36-1.64)
低	44/92	0.87 (0.46-1.64)	0.71 (0.36-1.38)	0.55 (0.26-1.15)	0.61 (0.29-1.30)
仕事の要求度					
低	37/77	1.00	1.00	1.00	1.00
中	43/105	0.63 (0.33-1.17)	0.64 (0.33-1.24)	0.65 (0.32-1.30)	0.61 (0.30-1.26)
高	39/78	0.80 (0.40-1.59)	0.83 (0.41-1.72)	0.79 (0.37-1.69)	0.57 (0.25-1.29)
Job stress					
Low	28/54	1.00	1.00	1.00	1.00
Active	37/74	0.73 (0.34-1.60)	0.71 (0.32-1.60)	0.56 (0.23-1.34)	0.40 (0.16-1.01)
High	22/51	0.65 (0.29-1.47)	0.74 (0.31-1.74)	0.83 (0.32-2.14)	0.68 (0.26-1.79)
Passive	31/80	0.56 (0.27-1.16)	0.59 (0.28-1.28)	0.57 (0.24-1.34)	0.59 (0.25-1.39)
役職の有無					
非管理職	24/78	1.00	1.00	1.00	1.00
管理職	96/183	<b>2.67 (1.45-4.89)</b>	<b>2.21 (1.15-4.25)</b>	<b>2.15 (1.03-4.50)</b>	2.06 (0.98-4.33)

Model A: 粗オッズ比、Model B: A+年齢、BMI で調整、Model C: B+喫煙、過量飲酒、運動習慣、日々の歩行時間、食べ方で調整、Model D: C+睡眠時間で調整

表 5. 日本人男性勤労者における糖代謝異常と職業ストレスならびに役職の有無との関係

変数	耐糖能異常/対象者数	Model A	Model B	Model C	Model D
週労働時間					
<45 時間	28/76	1.00	1.00	1.00	1.00
45-54 時間	27/136	<b>0.41 (0.21-0.80)</b>	<b>0.41 (0.20-0.85)</b>	<b>0.41 (0.19-0.89)</b>	<b>0.40 (0.18-0.87)</b>
≥55 時間	13/48	0.41 (0.30-1.65)	0.72 (0.28-1.82)	0.58 (0.22-1.58)	0.50 (0.18-1.39)
仕事の裁量権					
高	28/83	1.00	1.00	1.00	1.00
中	26/92	0.82 (0.43-1.58)	0.92 (0.47-1.82)	1.04 (0.50-2.19)	1.13 (0.53-2.42)
低	13/84	0.63 (0.32-1.22)	0.76 (0.37-1.56)	0.97 (0.43-2.18)	1.05 (0.46-2.40)
社会的支援					
高	23/92	1.00	1.00	1.00	1.00
中	16/75	0.82 (0.40-1.82)	0.86 (0.39-1.91)	1.10 (0.46-2.64)	1.11 (0.46-2.65)
低	28/92	1.42 (0.70-2.86)	1.12 (0.53-2.38)	1.25 (0.56-2.79)	1.33 (0.59-2.97)
仕事の要求度					
低	27/77	1.00	1.00	1.00	1.00
中	25/105	0.54 (0.28-1.07)	0.65 (0.31-1.34)	0.66 (0.31-1.41)	0.65 (0.30-1.41)
高	16/78	0.46 (0.21-1.00)	0.52 (0.23-1.21)	0.54 (0.23-1.29)	0.45 (0.18-1.11)
Job stress					
Low	17/54	1.00	1.00	1.00	1.00
Active	22/74	0.87 (0.38-1.99)	0.81 (0.34-1.96)	0.74 (0.29-1.86)	0.65 (0.25-1.68)
High	10/51	0.52 (0.21-1.32)	0.68 (0.25-1.82)	0.72 (0.26-2.01)	0.63 (0.22-1.81)
Passive	18/80	0.57 (0.25-1.28)	0.63 (0.27-1.49)	0.82 (0.32-2.09)	0.84 (0.33-2.14)
役職の有無					
非管理職	10/78	1.00	1.00	1.00	1.00
管理職	58/183	<b>4.03 (1.80-9.03)</b>	<b>2.66 (1.14-6.20)</b>	<b>2.70 (1.04-7.02)</b>	<b>2.63 (1.01-6.86)</b>

Model A: 粗オッズ比、Model B: A+年齢、BM で調整、Model C: B+喫煙、過量飲酒、運動習慣、日々の歩行時間、食べ方で調整、Model D: C+睡眠時間で調整

表 6. 日本人男性勤労者における高血圧と職業ストレスならびに役職の有無との関係

変数	高血圧/対象者数	Model A	Model B	Model C	Model D
週労働時間					
<45 時間	22/76	1.00	1.00	1.00	1.00
45-54 時間	26/136	0.58(0.30-1.13)	0.55(0.25-1.17)	<b>0.48 (0.19-0.89)</b>	0.047(0.19-1.13)
≥55 時間	6/48	<b>0.39 (0.13-0.99)</b>	<b>0.34 (0.10-0.99)</b>	<b>0.14(0.03-0.54)</b>	<b>0.13(0.03-0.50)</b>
仕事の裁量権					
高	24/83	1.00	1.00	1.00	1.00
中	16/92	0.50 (0.24-1.01)	0.57 (0.25-1.24)	1.55 (0.22-1.35)	0.56 (0.22-1.37)
低	14/80	0.47 (0.22-0.99)	0.78 (0.33-1.82)	1.09 (0.40-2.95)	1.09 (0.40-3.00)
社会的支援					
高	19/92	1.00	1.00	1.00	1.00
中	15/75	0.94 (0.43-2.01)	1.04 (0.44-2.44)	0.96 (0.35-2.59)	0.96 (0.35-2.58)
低	20/92	1.16 (0.57-2.38)	1.25 (0.56-2.79)	1.21 (0.49-2.99)	1.20 (0.49-2.99)
仕事の要求度					
低	24/77	1.00	1.00	1.00	1.00
中	16/105	1.08 (0.59-1.99)	0.83 (0.35-1.91)	0.79 (0.30-2.04)	0.79 (0.30-2.04)
高	14/78	0.80 (0.41-1.56)	0.80(0.36-1.77)	0.83 (0.33-2.03)	0.83 (0.33-2.04)
Job stress					
Low	14/54	1.00	1.00	1.00	1.00
Active	16/74	0.87 (0.38-1.99)	0.89 (0.36-2.23)	0.74 (0.26-2.14)	0.66 (0.22-1.98)
High	5/51	0.32 (0.10-0.91)	0.41 (0.11-1.33)	0.51 (0.13-1.80)	0.45 (0.11-1.65)
Passive	19/80	0.94 (0.43-2.11)	1.25 (0.52-3.10)	1.79 (0.65-5.21)	1.79(0.65—5.24)
役職の有無					
非管理職	10/78	1.00	1.00	1.00	1.00
管理職	44/183	2.14 (1.05-4.73)	1.18 (0.53-2.78)	1.30 (0.48-3.52)	1.26 (0.47-3.61)

Model A: 粗オッズ比、Model B: A+年齢、BM で調整、Model C: B+喫煙、過量飲酒、運動習慣、日々の歩行時間、食べ方で調整、Model D: C+睡眠時間で調整



表 7. 女性勤労者の臨床背景

変数	中国人 (n=61)	日本人 (n=61)	p
年齢 (歳)	34.8±7.7	34.9±7.1	—
職種			—
管理職	18 (29.5)	15 (24.6)	
非管理職			
事務職	9 (14.8)	15 (24.6)	
サービス職	8 (13.1)	6 (9.8)	
専門職	14 (23.0)	15 (24.6)	
技能業務	12 (19.7)	10 (16.4)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.4±2.6	21.7±2.3	0.457
収縮期血圧 (mmHg)	111.5±14.0	115.4±12.1	0.106
拡張期血圧 (mmHg)	68.5±10.1	69.4±8.9	0.610
脈拍 (bpm)	73.3±11.7	71.2±8.2	0.253
BaPWV (cm/sec)	1134.2±158.8	1213.0±143.5	0.005
HDL (mmol/L)	1.37±0.32	1.48±0.40	0.107
LDL (mmol/L)	2.55±0.65	3.02±0.61	<0.001
中性脂肪 (mmol/L)	0.79 (0.59, 1.09)	0.98 (0.68, 1.61)	0.008
空腹時血糖 (mmol/L)	4.92±0.96	4.61±0.80	0.053
HbA1c (%)	5.0±0.6	4.8±0.7	0.210
ALT (IU/L)	12 (10, 17)	20 (13, 27)	<0.001
AST (IU/L)	18 (15, 21)	18 (16, 21)	0.574
γ-GTP (IU/L)	15 (10, 19)	18 (13, 32)	0.002
尿酸 (μmol/L)	254.8±69.1	299.5±72.6	0.001
肥満 (%)	5 (8.2)	6 (9.8)	1.000
高血圧 (%)	5 (8.2)	0	0.057
耐糖能異常 (%)	2 (3.3)	2 (3.3)	1.000
高 LDL 血症 (%)	2 (3.3)	10 (16.4)	0.030

平均±標準偏差 or 中央値 (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>) or 頻度 (%)

表 8. 女性勤労者の職業ストレス

変数	中国人	日本人	p
週労働時間			<0.001
<45 時間	42 (68.9)	13 (21.3)	
45-54 時間	18 (29.5)	45 (73.8)	
≥55 時間	1 (1.6)	3 (4.9)	
社会的支援	19.1±4.5	20.4±3.6	0.082
仕事の裁量権	46.7±12.4	47.3±8.7	0.767
仕事の要求度	10.4±3.3	11.8±1.8	0.003
Job stress			<0.001
Low strain	12 (19.7)	5 (8.2)	
Active	19 (31.1)	39 (63.9)	
High strain	13 (21.3)	13 (21.3)	
Passive	17 (27.9)	4 (6.6)	

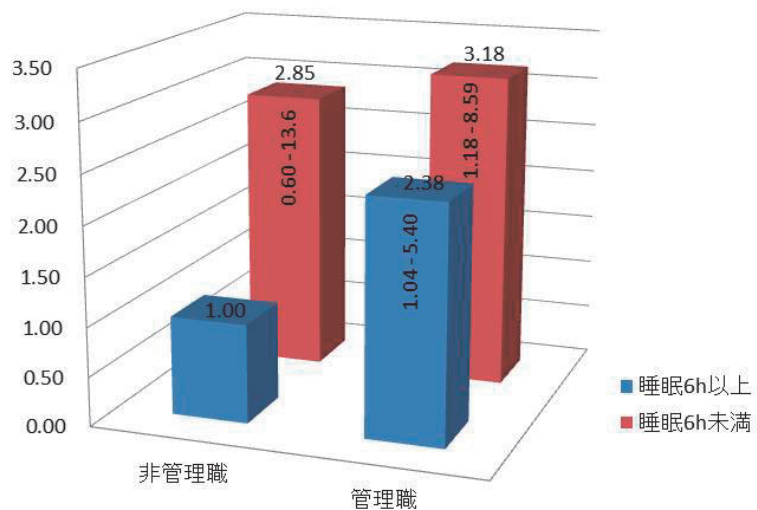
頻度 (%)

表 9. 女性勤労者の生活習慣

変数	中国人	日本人	p
日々の歩行時間			<0.001
ほとんどない	17 (28.3)	1 (1.6)	
1 時間以内	32 (53.3)	18 (29.5)	
1-2h	10 (16.7)	40 (65.6)	
2 時間以上	1 (1.7)	2 (3.3)	
食べ方			0.585
常に腹八分目	20 (32.8)	27 (44.3)	
健康に問題があるため腹八分目	10 (16.4)	10 (16.4)	
多かったり少なかったり	12 (19.7)	9 (14.8)	
満腹まで食べることが多い	19 (31.1)	15 (24.6)	
喫煙状況			1.000
非喫煙	59 (96.7)	59 (69.7)	
過去に喫煙あり	0	0	
現在喫煙	2 (3.3)	2 (3.3)	
過量飲酒	1 (1.6)	4 (6.7)	0.207
運動習慣あり	17 (27.9)	13 (21.3)	0.529
1 日の睡眠時間 (h)	7.3±0.8	7.0±0.6	0.017

平均±標準偏差 or 頻度 (%)

図 1. 非管理職で睡眠時間 6 時間以上群を基準としたときの各群における高 LDL 血症の多変量調整オッズ比（男性勤労者）



## 【研究成果の発表状況】

### ○ 学会等

- 1 Nov 27, 2015 5th Annual Conference on Endobolism 2015  
「Job Stress and hypo-high-density lipoproteinemia in Chinese Workers : The Rosai Karoshi Study」  
Kaohsiung, Taiwan 発表者 Munakata M.
- 2 平成 27 年 12 月 3 日 平成 27 年度宮城産業保健総合支援センター研修会  
「中国都市部に働く日本人勤労者のストレスと健康障害」  
仙台 発表者 宗像正徳、李覚
- 3 Sep 27, 2016 International Society of Hypertension  
「Job stress is associated with higher LDL concentration in Japanese working in Shanghai - The Rosai Karoshi Study -」  
Seoul 発表者 Munakata M, Hattori T, Konno S, Li J.
- 4 平成 28 年 10 月 2 日 第 39 回日本高血圧学会総会  
「中国で働く日本人労働者の職業性のストレスと高 LDL 血症の関連：労災過労死研究」  
仙台 発表者 服部朝美、Li Jue、金野敏、宗像正徳
- 5 平成 28 年 10 月 23 日 第 64 回日本職業・災害医学会学術大会  
「中国都市部で働く日本人と中国人における職業性ストレスと心血管リスクの関連：労災過労死研究」  
仙台 発表者 服部朝美、Li Jue、金野敏、宗像正徳
- 6 平成 28 年 11 月 24 日 勤労者の過労死予防セミナー(大阪産保センター・産業医研修)  
「上海で働く日本人労働者の職業ストレスと健康障害の関係」  
大阪 発表者 宗像正徳
- 7 Feb 9~14 ,2017 3rd World Congress on Clinical Lipidology  
「Manager class may be a risk of dyslipidemia in Japanese men working in Shanghai - The Rosai Karoshi Study -」  
Brisbane 発表者 Munakata M, Hattori T, Li J.
- 8 平成 29 年 5 月 13 日 第 6 回臨床高血圧フォーラム  
「上海で働く日本人女性の心血管リスク因子と生活習慣の関連：労災過労死研究」  
岡山 発表者 服部朝美、宗像正徳、李 覚
- 9 平成 29 年 10 月 1 日 第 65 回日本心臓病学会学術集会 日本心臓病学会・日本循環器心身医学会ジョイントシンポジウム

「中国で働く日本人勤労者の過労と健康障害の関係 - 労災過労死研究 -」  
大阪 発表者 宗像正徳

10 平成 29 年 11 月 2 日 平成 29 年度北海道産業保健総合支援センター研修会  
「上海で働く日本人労働者の職業ストレスと健康障害の関係:労災過労死研究」  
札幌 発表者 宗像正徳

11 Nov 11~15 ,2017 American Heart Association 2017  
「Risk of glucose intolerance is increased in Japanese male manager working in  
Shanghai - The Rosai Karoshi Study -」  
Anaheim , USA 発表者 Munakata M, Hattori T, Jue Li.

12 平成 29 年 11 月 24 日 平成 29 年度福岡産業保健総合支援センター研修会  
「中国で働く日本人労働者の職業ストレスと心血管リスク:労災過労死研究」  
福岡 発表者 宗像正徳

13 平成 29 年 11 月 25 日 第 65 回日本職業・災害医学会学術大会  
「上海で働く日本人勤労者の過重労働の実態と健康障害の関係:労災過労死研究」  
北九州 発表者 宗像正徳、服部朝美、李覚

14 平成 29 年 11 月 25 日 第 65 回日本職業・災害医学会学術大会  
「上海で働く日本人男性管理職では糖代謝異常リスクが上昇している:労災過労死研究」  
北九州 発表者 服部朝美、李覚、宗像正徳

15 平成 29 年 12 月 4 日 平成 29 年度京都産業保健総合支援センター研修会  
「上海で働く日本人労働者の職業ストレスと健康障害の関係:労災過労死研究」  
京都 発表者 宗像正徳

16 平成 29 年 12 月 20 日 平成 29 年度東京産業保健総合支援センター研修会  
「上海で働く日本人労働者の職業ストレスと健康障害の関係:労災過労死研究」  
東京 発表者 宗像正徳

○ 論文

1 Hattori T, Munakata M.

Blood pressure measurement under standardized indoor condition may mask seasonal  
blood pressure variation in men with mildly elevated blood pressure

Clin Exp Hypertens. 2015;37(4):317-22. doi: 10.3109/10641963.2014.960975. Epub  
2014 Oct 2.

- 2 Hattori T, Munakata M.  
Low job control is associated with higher diastolic blood pressure in men with mildly elevated blood pressure : the Rosai Karoshi study.  
Industrial Health. 2015;53:480-488.
- 3 Muratsubaki T, Hattori T, Li J, Fukudo S, Munakata M.  
Relationship between Job Stress and Hypo-high-density Lipoproteinemia of Chinese Workers in Shanghai : The Rosai Karoshi Study  
Chinese Medical Journal 129(20) : 2409-2415、2016
- 4 Tayama J, Li J, Munakata M.  
Working Long Hours is Associated with Higher Prevalence of Diabetes in Urban Male Chinese Workers : The Rosai Karoshi Study  
Stress Health. 2016 Feb;32(1):84-7. doi: 10,1002/smi.2580. Epub 2014 Apr 30.
- 5 服部朝美、李覚、宗像正徳  
上海で働く日本人女性の心血管リスク因子と生活習慣の関連 : 労災過労死研究  
日本職業・災害医学会誌 65 : 337-342, 2017

## 【研究課題 3】

### 職場高血圧に関する調査研究

《はじめに》

診察室で測定された血圧が正常であっても、それ以外の時間帯での血圧が高い、いわゆる仮面高血圧（逆白衣高血圧とも称する）は、通常の持続的高血圧と同等以上に脳心血管事故を起こしやすく予後不良であることが注目されている。この仮面高血圧の主要部分を占めるのが職場高血圧であり、職場でのストレスによって血圧が上昇する病態と位置付けられており、勤労者では月曜日に心血管事故が高率に発症することが知られている。

そこで、高血圧症例と正常血圧症例を対比しながら、職場高血圧の実態や血圧の週間リズムを明らかにするため、典型的な勤労者を対象に、休日（土曜日または日曜日）に比し、週日（月曜日及び金曜日）の作中に血圧が上昇する程度と職場ストレスとの関係进行分析し、月曜日に多発する勤労者の脳心血管疾患を予防に役立てるため研究を行った。

#### 【研究 1】 勤労者では、月曜日午前にダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）が上昇する

《目的》

心筋梗塞や脳卒中などの心血管事故は、月曜日の午前に高率に発症する事実は古くから知られていたが、その原因は不明であった。しかも、この現象は 65 歳未満の勤労者に限定され、高齢者や入院患者には当てはまらない。

そこで、最大の古典的心血管リスクである血圧に注目し、その週間および日内リズムを検討した。

《対象及び方法》

65 歳未満で、週日のみ勤務し、夜勤をしない典型的な勤労者(207 名（男性：114 名、女性：93 名、平均年齢 51 歳）を対象に休日（土曜日または日曜日）および平日 2 日間（月曜日及び金曜日）の計 3 日間で、起床時、午前 10 時、午後 4 時、入眠前の 4 機会に血圧と心拍（脈拍）数を測定した。

《結果》

血圧に関しては、週間と日内リズムの間に有意な交互作用を認めなかったものの、月曜日午前のダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）は特異的に、全体( $p=0.017$ )でも女性( $p=0.006$ )でも有意に上昇することを初めて明らかにした。（図 1）

《考察》

なぜ月曜日の午前に集中して心血管事故を起こすのか、これまで不明であった。今回の研究結果はダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）の上昇が心血管事故に関与することを示唆する。月曜日午前は、休み明けからダッシュして 1 週間のスケジュールを進めて行かねばならないストレスが、ダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）を上昇させるものと考えられる。

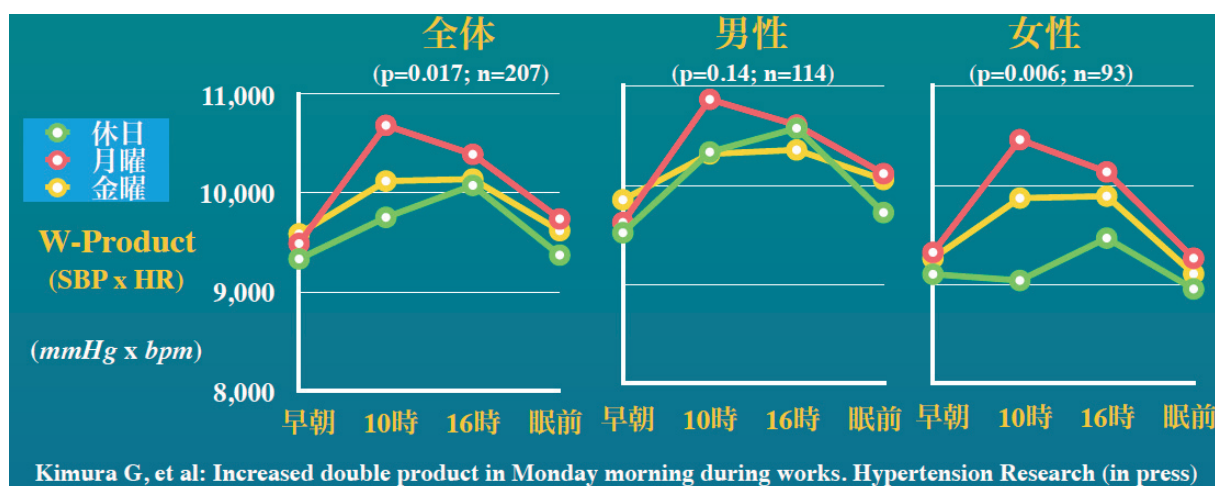


この結果は、もしかすると、プレミアム・フライデー以上に、月曜日の仕事量抑制を行うことで勤労者の心血管事故を予防し、QOLを改善する上で重要であるかもしれない。

《データ》

(図1) 血圧/心拍数の週間/日内変動

(月曜日の午前 ダブルプロダクト上昇)



## [研究2] 職場高血圧の頻度と心血管リスク

《目的》

「研究1：勤労者では、月曜日午前にダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）が上昇する」では、血圧に関して、週間と日内リズムの間に有意な交互作用を認めなかったものの、月曜日午前のダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）は特異的に、全体 ( $p=0.017$ ) において女性 ( $p=0.006$ ) においても有意に上昇することを明らかにした。

しかし、職場高血圧の頻度や心血管リスクについては不明のままだったので、日中かつ週日のみ就労している血圧正常と診断されている勤労者を対象にして、月曜日の午前のダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）が上昇するかを検討した。

《対象及び方法》

日中かつ週日のみ就労している典型的な勤労者で、健診などで血圧正常と診断されている男性81名、女性76名（合計157名、平均年齢46歳）を対象に、休日（土曜日または日曜日）と週日（月曜日及び金曜日）の3日間で起床時（起床後1時間以内に、排尿を済ませ、朝食や降圧薬服用前）、午前10時、午後4時、就眠時（飲酒や入浴後1時間以上してから）の4機会に血圧と心拍数を測定した。結果は直ちにインターネット経由で解析センターへ自動送信した。

## 《結果》

起床時や就眠時の血圧を加味すると 157 名中 70 名（45%）は、実は高血圧に分類された。そこで更に 午前 10 時と午後 4 時の血圧を加味すると、27 名（17%）が職場高血圧と診断され、残りの 60 名（38%）が厳格な正常血圧と判断された。（図 1）

「研究 1：勤労者では、月曜日午前にダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）が上昇する」の知見における、月曜日午前のダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）上昇に注目すると、高血圧群（n=207 例）に比し、厳格正常血圧群で最も低く抑制されており、職場高血圧群では、高血圧群と厳格正常群との中間に位置した。「研究 1：勤労者では、月曜日午前にダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）が上昇する」と同様、収縮期血圧そのものには、週間リズムが乏しく、いずれの群でも心拍数が月曜日の午前に上昇する傾向を認めた。（図 3、4）

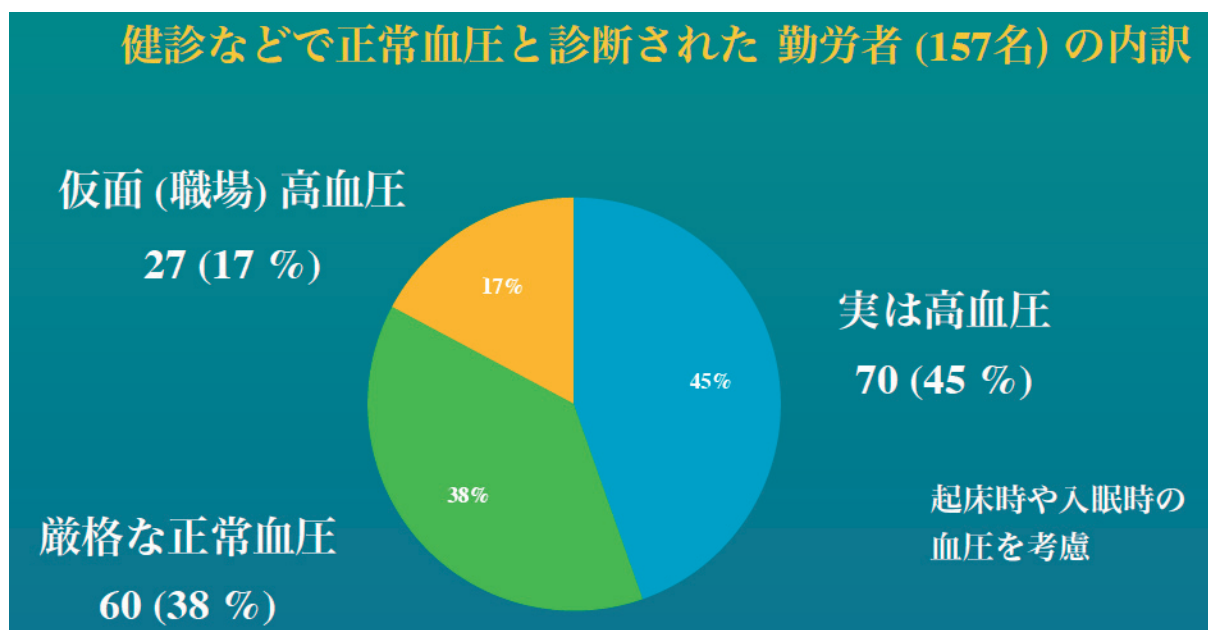
## 《考察》

血圧分類や心血管リスクを正確に判定するためには、起床時や入眠時に加え、仕事中の血圧と心拍数を測定することが重要と考えられた。

職場高血圧としての仮面高血圧の心血管リスクが、以前から想定されていたとおり、持続的高血圧と同等か否かは更なる検討が必要である。少なくとも、ダブルプロダクト（収縮期血圧と心拍数の積）から推測する限り、職場高血圧の心血管リスクは、持続的高血圧より低い可能性もあろう。職場ストレスとの関連など、職場高血圧に関する詳細な検討が求められる。

《データ》

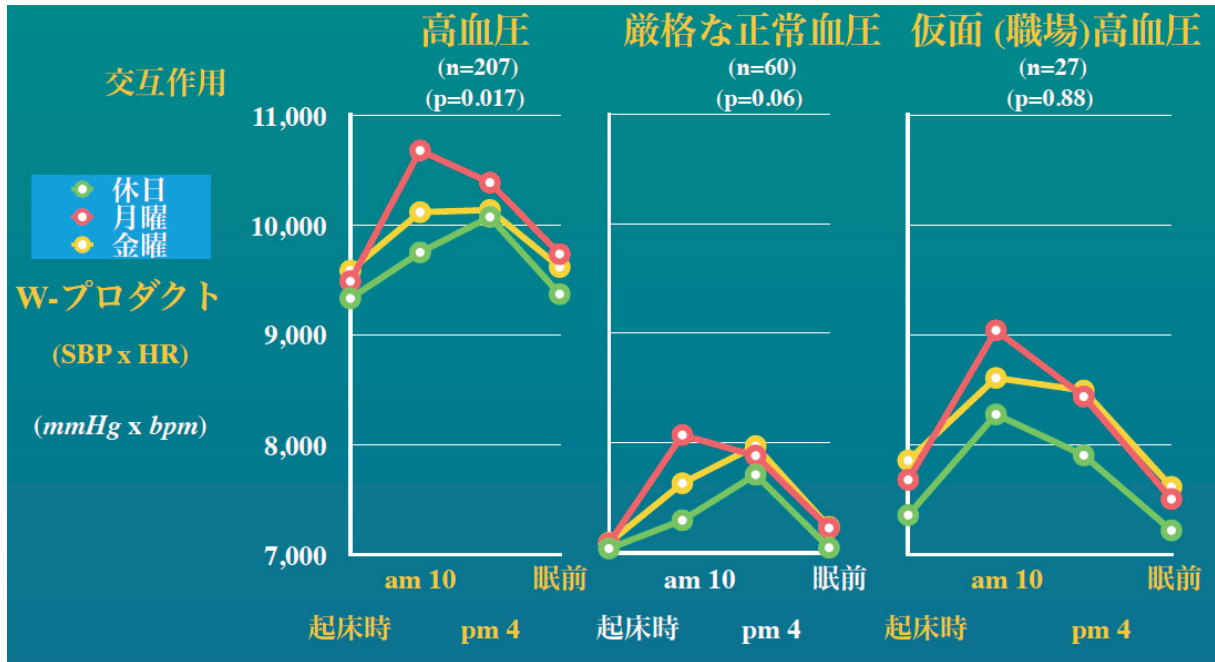
(図1) 正常血圧の分類表



(図2) 仮面 (職場) 高血圧の頻度

血圧分類	説明	人数	構成割合 (%)
起床時/入眠時 常に 血圧正常 (仕事中は問わない)	起床時/入眠時 何れも SBP < 135 かつ DBP < 85	87 (♂ 33, ♀ 54)	100
日中の工作中 血圧上昇 (職場高血圧)	SBP のみ ≥ 135	7 (♂ 4, ♀ 3)	8
	DBP のみ ≥ 85 のみ	8 (♂ 4, ♀ 4)	9
	SBP ≥ 135 かつ DBP ≥ 85	12 (♂ 5, ♀ 7)	14
	上記計 SBP ≥ 135 または DBP ≥ 85	27 (♂ 13, ♀ 14)	31
日中、夜間を問わず 血圧正常	常に SBP < 135 かつ DBP < 85	60 (♂ 20, ♀ 40)	69

(図3) 血圧分類とダブルプロダクト



(図4) 血圧/心拍数の週間/日内変動



【研究成果の発表状況】

○ 学会等

- 1 平成 29 年 11 月 25 日 第 65 回日本職業・災害医学会学術大会  
「職場高血圧に関する調査研究（労働者健康安全機構 29 労災病院 共同研究）第 2 報職場高血圧の頻度と心血管リスク」  
北九州 発表者 木村玄次郎

○ 論文

- 1 Kimura G, Inoue N, Mizuno H, Izumi M, Nagatoya K, Ohtahara A, Munakata M and Workplace Hypertension Co-operative Study by 29 Rosai Hospitals belonging to the Japan Organization of Occupational Health and Safety.  
Increased double product on Monday morning during work  
Hypertension Research advance online publication 23 February 2017; doi:  
10.1038/hr.2017.16
- 2 木村玄次郎、宗像正徳、井上 信孝、長門谷 克之、和泉 雅章、太田原 顕、水野広海、高野英行、鮫島睦夫、崎原 哲、佐々木享、吉成和之、大久保信司、山内雅人、浅原敏之、並木淳郎、近藤武志、大村昌夫、佐藤信之、笹川泰司、絹野裕之、槇野祐也、加藤真隆、林泰、難波靖治、本藤達也、関耕三郎、佐藤晃、岩田康義、黒田智寛、高津博行、山佐稔彦、松村敏之  
職場高血圧に関する調査研究、労働者健康安全機構 29 労災病院共同研究（第 1 報）  
勤労者では月曜日にダブルプロダクトが上昇する  
日本職業・災害医学会会誌 65 : 252-254、2017

## 【研究課題 4】

### 精神的ストレスの心血管病発症機転に関する調査研究

#### 《目的》

現代はストレス社会であり、多くの勤労者が日々ストレスと向きあって生活している。労働環境のグローバル化、なかなか改善しない経済状況、それに伴うリストラや早期退職勧告、一方で次々にもたらされる技術革新等、これらの多くの要因によって、職場環境は激しく変化しており、こうした急激な変化によって誘発される勤労者の健康への影響が懸念される。現在の政府もこうした状況に対して、働き方改革を推進しようとしている。

勤労者に負荷される精神的ストレスが、心血管病の重要な危険因子であることは、これまでの多くの臨床的検討にて明らかにされている。精神的ストレスが生体系に対してどのような影響を与えるかに関しては、完全には解明されていないが、ストレスが負荷されると、二つの大きな系、すなわち交感神経系と、視床下部 (Hypothalamus)-下垂体 (Pituitary)-副腎皮質 (Adrenal Cortex) からなる HPA 系が活性化される。またそれ以外にも、様々な神経体液性因子の発現動態がダイナミックに変化する<sup>1)</sup>。交感神経系、HPA 系の活性化は、内分泌系、神経系、免疫系に対して大きな影響を及ぼす。こうした因子のなかで、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) は、もともとは神経保護物質として作用し、抑うつを伴った症例ではその血中濃度が低下していることが報告され、精神的ストレスとの関連が指摘されている。主任研究者は、BDNF が冠循環において酸化ストレスを亢進し、病態の悪化をきたすことを明らかにした<sup>2)</sup>。この結果は、精神的ストレスが、BDNF を介して酸化ストレスとクロストークしている可能性を示すものである。

また一方で、動脈硬化に起因する心血管病は、血管内皮障害によって惹起される炎症性疾患と捉えることができる。高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの動脈危険因子は、生体において、酸化ストレスを亢進させる。主任研究者は、カテーテル治療を施行した冠動脈疾患症例の組織片を用いた検討、不安定狭心症症例では、冠動脈血管床において活性酸素の産生が亢進していることを報告した<sup>3)</sup>。亢進した酸化ストレスは、悪玉コレステロール LDL を酸化変性させる。その過程にて生成される酸化 LDL は、血管内皮障害をきたし、それに引き続いて生じる炎症性機転は、動脈硬化の進展に深く関連している。主任研究者は、吹田コフォート研究にて、酸化 LDL とその受容体である LOX-1 との両者を評価した LOX-Index が、心筋梗塞や脳梗塞の発症を予測しうる新規の臨床バイオマーカーであることを明らかにした<sup>4)</sup>。

こうした背景のもと、本研究は、種々のバイオマーカーを評価しストレス応答の視点から、過労死や職場ストレスに起因する心血管病に対する予防法の開発を目的としている。

#### 《対象及び方法》

神戸労災病院において、研究参加の同意を得た人間ドック受診者 836 例（男性 502 例、女性 334 例）及び循環器疾患や高血圧、脂質異常症、糖尿病等の生活習慣病にて加療中の症例（外来症例 151 例；男性 130 例、女性 21 例、入院症例 164 例；男性 141 例、女性 23 例）を対象とした。

アンケート聴取に同意を得られた症例では、精神的ストレスを Self-rating Depression

Scale (SDS, 最低 20 点～最高 80 点)にて評価した。40 点台以上を抑うつ傾向ありと判定した。また、職業性ストレスは Job Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。JCQ の Job demand の値を Job control の値で除した値 Job strain index を職業性ストレスの目安とし、Job strain index が 0.5 以上を職業性ストレス高度と判断した。

血液サンプル摂取の同意を得られた症例では、臨床生化学検査に加えて、LOX-Index 及び BDNF を測定した。

《結果》

[1 職業性ストレスと精神的ストレスの関連]

生活習慣病症例における、職業性ストレスと、精神的ストレスの関連を検討した。本研究項目における対象者は、糖尿病、脂質異常症、高血圧にて神戸労災病院内科外来通院中の症例及び人間ドック受診者の 231 例 (M/F=198/33、年齢 57.0 ± 8.8) である。

「図 1」に、SDS スコアで評価した精神的ストレスと、JCQ で評価した職業性ストレスとの関連を示す。SDS で評価した抑うつは、JCQ の評価の仕事要求度と正に、仕事コントロール度及び仕事支援度と負に相関していた。また、仕事要求度を仕事コントロール度で除した Job strain index は、SDS と正の相関を示した<sup>5)</sup>。

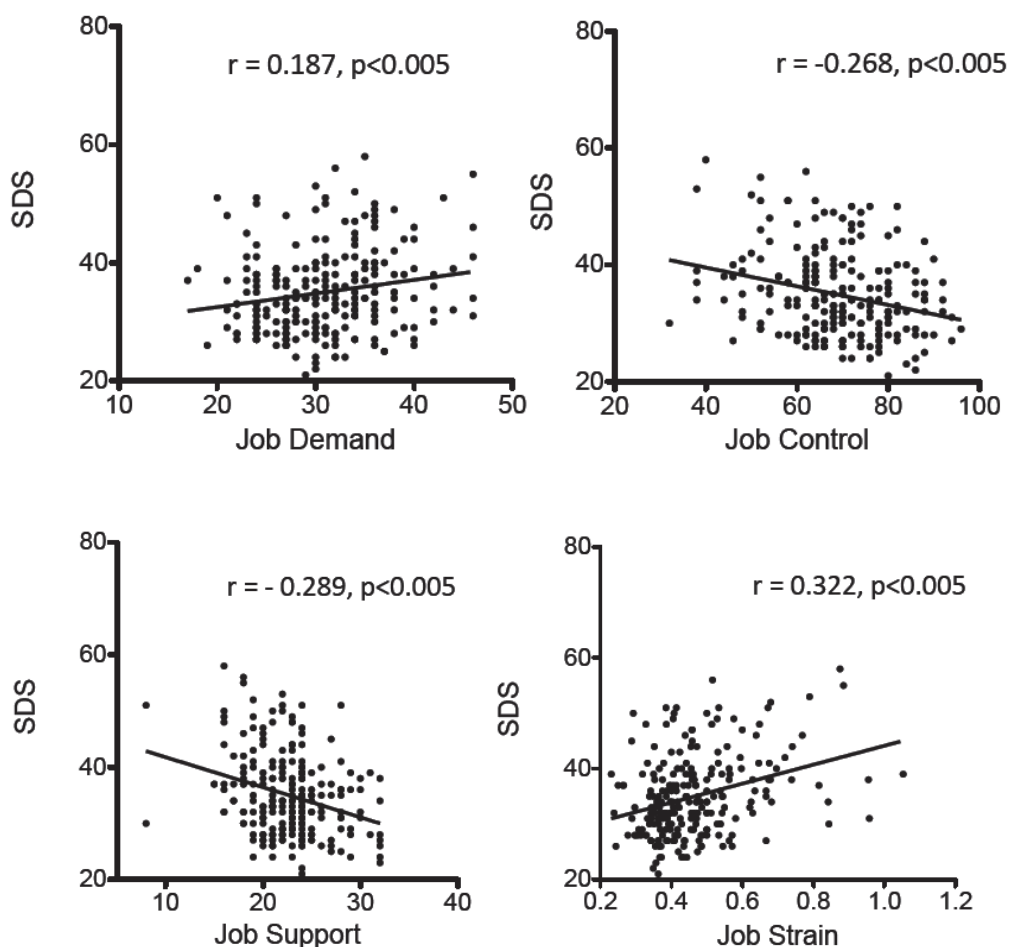


図 1 JCQ による仕事要求度、仕事コントロール度、仕事支援度、Job strain index と SDS スコアとの関連

多変量解析の結果、年齢、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無で調整しても、SDS は、仕事要求度と正に、仕事コントロール度と負に、Job strain index と正に相関していた（表 1）。つまり、職業性ストレスが負荷されるほど、精神的に抑うつであることが理解できる。今回の我々の結果は、職業性ストレスと抑うつとの密接な関連を示すこれまで研究報告と矛盾しないものであった。

表 1 SDS を従属変数とした多変量解析

	Model 1 (R <sup>2</sup> =21.0%)					Model 2 (R <sup>2</sup> 15.8%)				
	B	B	SE	p value	VIF	B	B	SE	p value	VIF
Age	-0.056	-0.046	0.055	0.408	1.255	-0.019	-0.015	0.055	0.779	1.167
Sex	-0.074	-1.537	1.333	0.250	1.158	-0.069	-1.414	1.353	0.296	1.129
CAD	-0.060	-0.959	1.027	0.351	1.165	-0.085	-1.346	1.052	0.201	1.167
HT	-0.107	-1.564	0.934	0.095	1.141	-0.104	-0.107	0.960	0.114	1.141
Diabetes	0.078	1.212	0.996	0.025	1.148	0.056	0.875	1.017	0.391	1.135
HL	-0.109	-1.709	1.055	0.107	1.261	-0.109	-1.702	1.078	0.116	1.247
Smoking	0.070	1.021	0.924	0.270	1.106	1.114	0.070	0.933	0.075	1.068
Job demands	0.169	0.207	0.078	0.008*	1.113	-	-	-	-	-
Job control	-0.177	-0.106	0.038	0.006*	1.138	-	-	-	-	-
Support	-0.238	-0.440	0.119	<0.001**	1.147	-	-	-	-	-
JSI	-	-	-	-	-	0.295	15.663	3.378	<0.001**	1.068

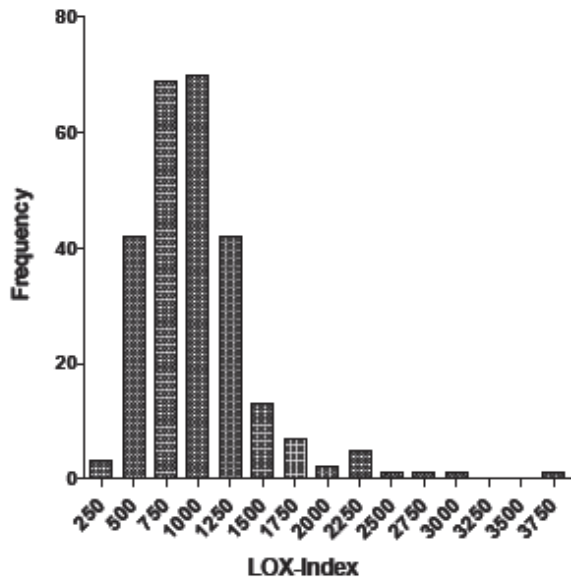
B: Standardized coefficient, B: Coefficient, SE: standard error, VIF: variance inflation factor, CAD: coronary artery disease, HT: hypertension, HL: hyperlipidemia, JSI: job strain index

## [2 精神的ストレスと LOX-Index との関連]

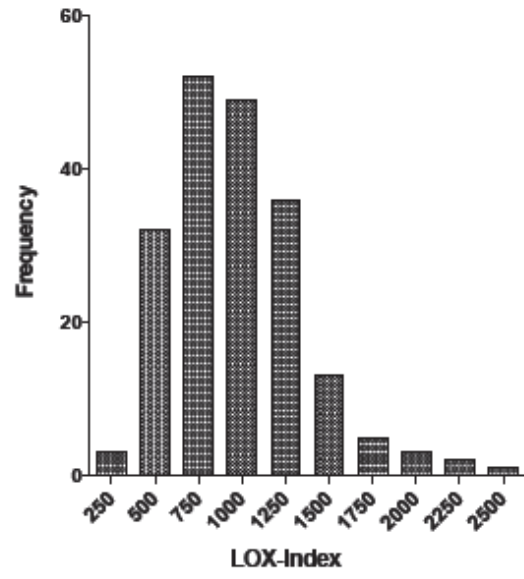
動脈硬化の発症進展に関与する高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病は生体内で酸化ストレスの増大をきたす。新たな臨床バイオマーカーLOX-Index は、酸化ストレスの観点から、脳心血管病の発症を予測するものであり、酸化 LDL を代表とする LOX-1 に結合しうる LOX-1 リガンド濃度 (LAB) と、血中の可溶性 LOX-1 濃度 (sLOX) との積である<sup>4)</sup>。今回は、LOX-Index とフラミンガムリスクスコアとの関連を検討した。フラミンガムリスクスコアは、動脈危険因子（高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無）から 10 年間の心血管イベント発症のリスクを推定するものである。本研究項目における研究対象者は、生活習慣病にて神戸労災病院内科外来通院中及び人間ドックの受診者 453 例 (M/F=257/196、年齢 54.1±9.9 歳) である。

LOX-Index の分布を「図 2」に示す。LOX-Index の対数変換値は正規分布を示した。

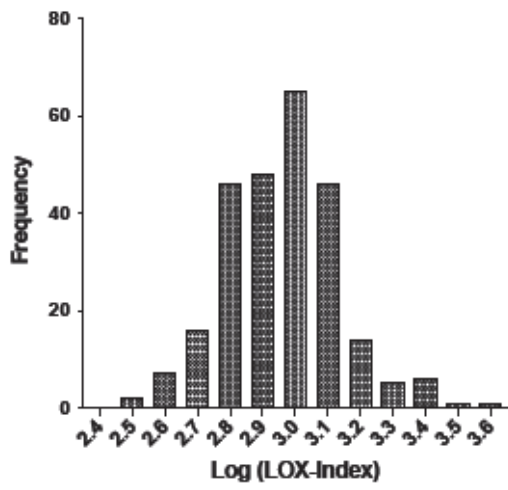




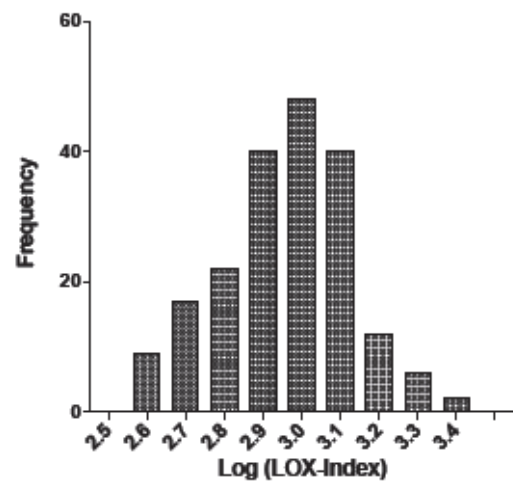
**Male**



**Female**



**Male**



**Female**

図 2 LOX-Index の分布

「図 3」に、LOX-Index とフラミンガスコアとの関係を示す。LOX-Index 対数変換値は、フラミンガムリスクスコアと有意に相関していた(図 3 左：男性、右：女性)<sup>6)</sup>。この結果は、LOX-Index が心血管病のバイオマーカーであることを裏付けるものである<sup>6)</sup>。

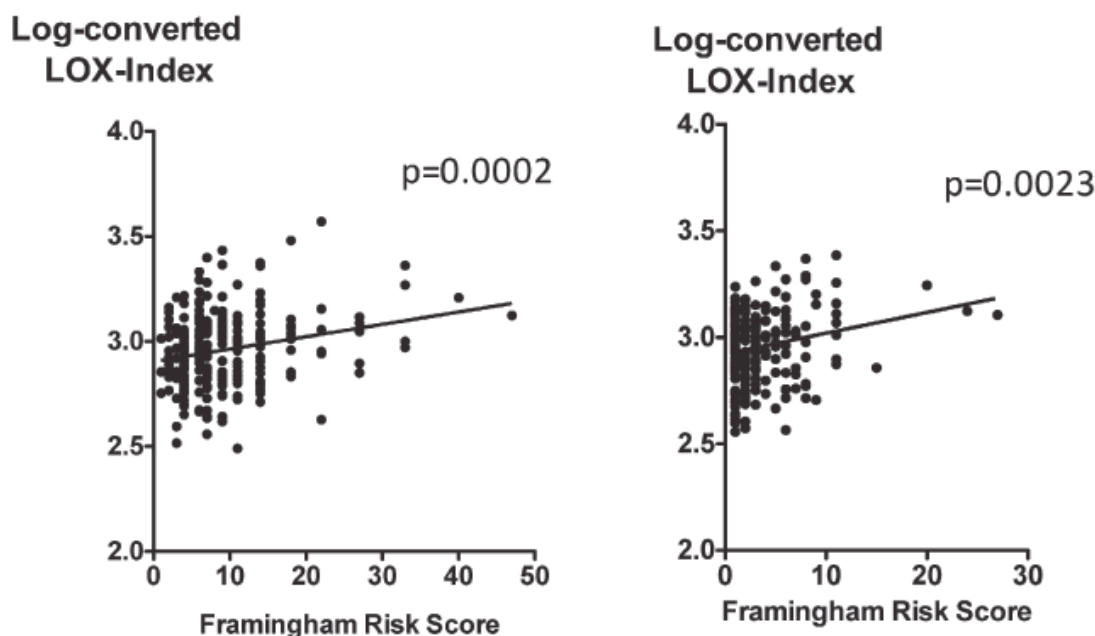


図 3 対数変換 LOX-Index とフラミンガムスコアとの関係 (左：男性、右：女性)

LOX-1 リガンド濃度 (LAB) 及び可溶性 LOX-1 濃度 (sLOX) がどのような要因で規定されるかを検討するために多変量解析を行った。その結果を「表 2」に示す。LAB は、LDL 値及び喫煙の有無に関連し、sLOX は糖尿病の有無に関連していた。

表 2 LAB、sLOX-1 を従属変数とした多変量解析

	LAB (log-converted) (R <sup>2</sup> = 14.5%)					sLOX-1 (log-converted) (R <sup>2</sup> = 1.4%)				
	B	95%CI	β	p-Value	VIF	B	95%CI	β	p-Value	VIF
Age	0.001	0.000 to 0.002	0.062	0.197	1.213	0.000	-0.002 to 0.001	-0.021	0.666	1.213
Sex	-0.012	-0.033 to 0.009	-0.057	0.257	1.292	-0.005	-0.036 to 0.025	-0.019	0.729	1.292
LDL	0.001	0.001 to 0.001	0.249	<0.001*	1.109	0.000	0.000 to 0.001	0.025	0.619	1.109
HDL	-0.001	0.002 to 0.000	-0.165	0.001*	1.502	0.000	-0.001 to 0.001	0.048	0.403	1.502
TG(log)	-0.075	-0.120 to -0.030	-0.172	1.148	1.452	-0.004	0.071 to 0.063	-0.007	0.907	1.452
DM	0.002	-0.028 to 0.032	0.007	0.888	1.155	0.052	0.007 to 0.096	0.116	0.023*	1.155
Smoking	0.073	0.043 to 0.103	0.218	<0.001*	1.102	-0.010	-0.055 to 0.034	-0.023	0.646	1.102
HT	0.019	-0.005 to 0.042	0.078	0.114	1.244	0.000	-0.035 to 0.034	-0.001	0.989	1.244

B: coefficient, β: Standardized coefficient, VIF: variance inflation factor, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, TG: triglyceride, DM: diabetes mellitus, HT: hypertension.

\* p value of < 0.05 was considered statistically significant.

さらに、LOX-Index で示される酸化ストレスと SDS にて評価される精神的ストレスの関連を検討した。「図 4」は、LOX-Index と SDS との関係を示したものであるが両者に有意な相関は認めなかった。

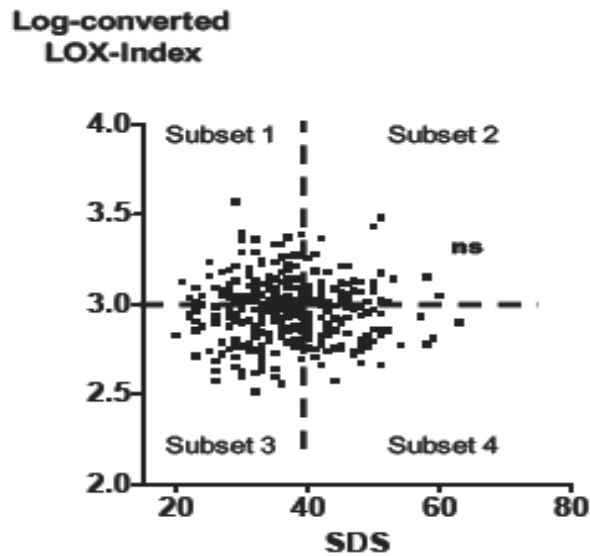


図 4 SDS スコアと対数変換 LOX-Index との関係

### [3 BDNF とストレスマーカーとの関連]

生活習慣病症例において BDNF と精神的ストレスと関連を検討した。本研究項目における研究対象者は、生活習慣病にて神戸労災病院内科外来通院中の症例及び人間ドック受診者 318 例 (M/F=208/110、年齢 56.3±11.8 歳) である。

BDNF の分布を「図 5」に示す。BDNF の対数変換値は正規分布を示した。

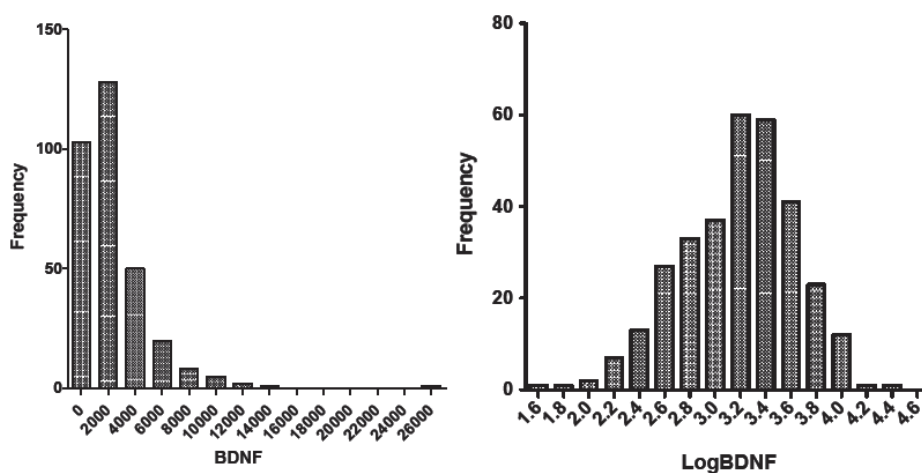


図 5 BDNF の分布

精神的ストレス SDS スコアと BDNF の対数変換値と関係を検討したが、「図 6」に示すように、関連性は認めなかった。また LOX-Index の対数変換値と BDNF の対数変換値との間も相関は認めなかった。

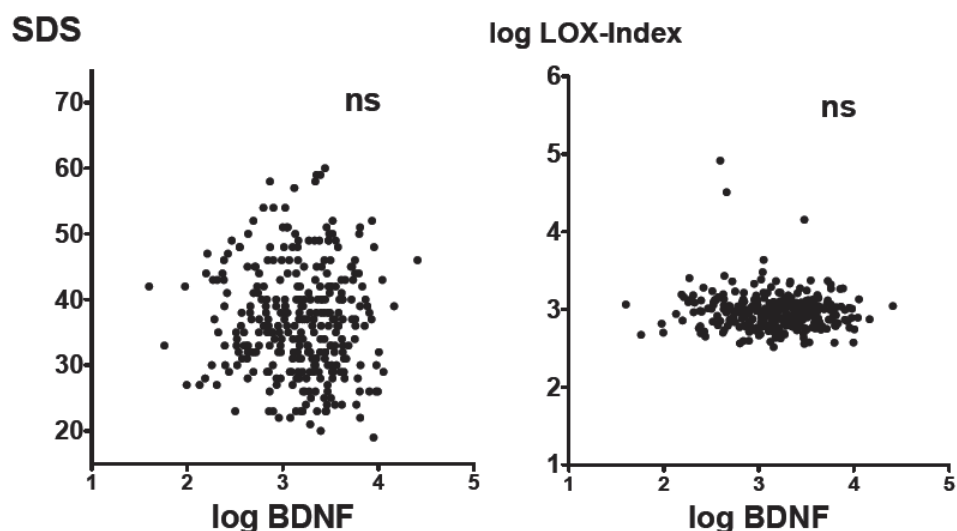


図 6 対数変換 BDNF と SDS スコア、LOX-Index との関係

#### 《考察》

##### [職業性ストレスと精神的ストレスの関連]

今回の検討で示すように、職業性ストレスは、抑うつ・精神的ストレスと深く関連していた。SDS と JCQ を用いると、精神的ストレス及び職業性ストレスの観点から、各個人を評価することができる。

つまり、SDS と Job strain index との分布で、抑うつの有無を SDS 40 点以上、職業性ストレスの有無を Job strain index 0.5 で評価すると、図 7 で示すように各対象は 4 つのサブセットに分類することができる。「図 7」のサブセット 3 は、SDS が低く Job strain index も低い場合であり、職業性ストレスはなく抑うつでもない、いわば健全な状態といえる。サブセット 2 は、SDS が高く、Job strain index も高く、職業性ストレスとともに、抑うつを有している。このサブセット 2 にある場合は、抑うつの原因として職場環境に問題があることが示唆される。それに対して、サブセット 1 は、SDS は高いが、Job strain index は低値である。ここに分類される場合は、抑うつの原因に職業性ストレス以外の要因が関与している可能性が考えられる。例えば、家族や個人的なことが抑うつの原因であるのかもしれない。また、サブセット 4 は、職業性ストレスが高度であるが、SDS 値は低い。この場合は、職業性ストレスに適応していると推察することができる。このように、SDS-JCQ サブセット分類を用いれば、職業性ストレスと精神的ストレスの観点から、個々の健康状態を分類し把握することができる。このサブセット分類は、ストレスチェックシステムにも応用でき、職場での勤労者の健康指導の推進に寄与すると考えられる。

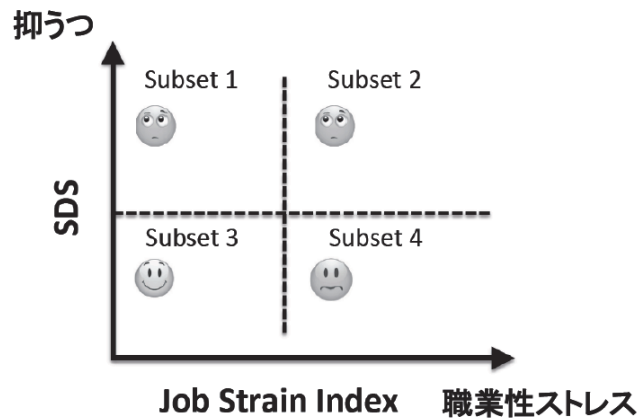


図 7 JCQ による職業性ストレス (JSI) と、抑うつ (SDS スコア) との関係

**[精神的ストレスと LOX-Index との関係]**

今回の検討では、SDS で表される精神的ストレスと LOX-Index との間には、有意な相関は認めなかった (図 4)。しかしながら、LOX-Index と SDS の両者を同時に評価することにより、各症例の精神的ストレスと酸化ストレスとを個別に評価することができると考えられる (図 8)。すなわち、LOX-Index を評価することにより、酸化ストレスの観点から脳心血管病における発症のリスクを評価でき、それに精神的ストレスの評価を加えることは、各症例の治療戦略の検討に有益であると考えられる。つまり、LOX-Index が高値の症例では、動脈硬化危険因子の是正が重要であり (図 8 でのサブセット 1 及び 2)、また SDS が高値の症例であればメンタルケアが重要と考えられる (図 8 でのサブセット 2 及び 4)。このサブセット分類を用いると、きめ細やかな患者指導の遂行が期待できる。また今回の検討では、BDNF と抑うつの間には関連性は認めなかった。その理由は不明であるが、抑うつの評価方法等の検討が必要かもしれない。

**精神的ストレスと酸化ストレスの関係**

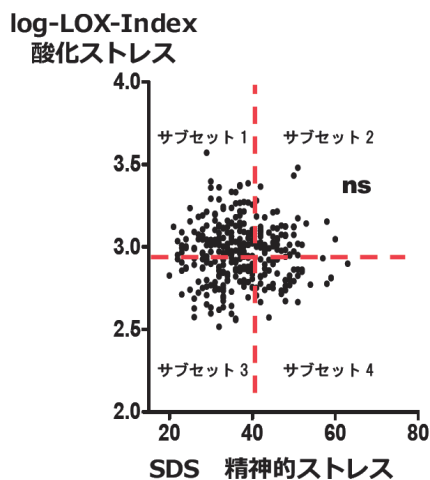
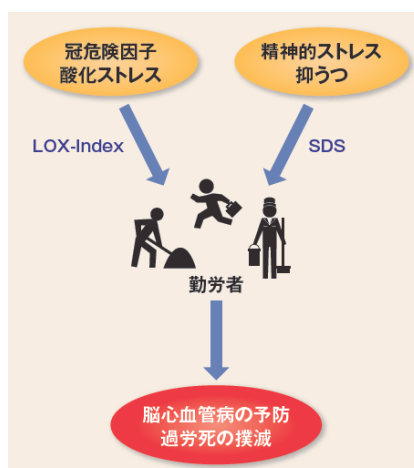


図 8 精神的ストレス (SDS スコア) と酸化ストレス (LOX-Index) との関係

## 《まとめ》



過労死問題は、解決すべき喫緊の社会問題である。2014年に施行された過労死等防止対策推進法の中で、過労死は「業務における過重な負荷による脳血管疾患若しくは心臓疾患を原因とする死亡、若しくは業務における強い心理的負荷による精神障害を原因とする自殺による死亡、又はこれらの脳血管疾患若しくは心臓疾患若しくは精神障害」として、法的に定義された。過労死関連の脳心血管病は、脳血管疾患として、①脳内出血（脳出血）②くも膜下出血 ③脳梗塞 ④高血圧性脳症、心臓疾患として、①心筋梗塞 ②狭心症 ③心停止（心臓性突然死を含む） ④解離性大動脈瘤である。このように、自死以外の過労死の疾患は、脳心血管病であり、過労死撲滅における循環器学の果たす役割は大きい。過労死撲滅に一義的に重要なことは、働く環境の改善、勤労者に対するストレス対策である。また過労死の要因となる疾患が、脳心血管病であることを考慮すると、生活習慣病の予防や治療も極めて重要である。LOX-Indexによる酸化ストレスの評価、SDSやJQC等による精神的ストレスや職業性ストレスの評価等、多面的なアプローチが、勤労者の健康を守り、過労死予防に有益であると考えられる。

## 《引用文献》

- 1) Inoue N. Stress and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(5):391-401
- 2) Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Ohashi Y, Ichikawa S, Terashima M, Mori T, Awano K, Shinke T, Shite J, Hirata KI, Yokozaki H, Kawashima S, Yokoyama M. Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2005 Oct 4;112(14):2114-20.
- 3) Azumi H, Inoue N, Ohashi Y, Terashima M, Mori T, Fujita H, Awano K, Kobayashi K, Maeda K, Hata K, Shinke T, Kobayashi S, Hirata K, Kawashima S, Itabe H, Hayashi Y, Imajoh-Ohmi S, Itoh H, Yokoyama M. Superoxide generation in directional coronary atherectomy specimens of patients with angina pectoris: important role of NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(11):1838-44.
- 4) Inoue N, Okamura T, Kokubo Y, Fujita Y, Sato Y, Nakanishi M, Yanagida K, Kakino A, Iwamoto S, Watanabe M, Ogura S, Otsui K, Matsuda H, Uchida K, Yoshimoto R, Sawamura

T. LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke.

Clin Chem. 2010 Apr;56(4):550-8.

5) Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, Suzuki A, Ozawa T, Iwata S, Takei A. A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression in Patients with Lifestyle-related Diseases. Intern Med. 2016;55(9):1071-5

6) Inoue N, Fukuyama K, Hirayama S, Yoshioka T, Ozawa T, Iwata S, Takei A. Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-Rating Depression Scale International Journal Cardiology Metabolic & Endocrine 12: 3-7, 2016

### 【研究成果の発表状況】

#### ○ 学会等

- 1 2015年10月2日 Singapore Health Biomedical Congress  
「A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression in Patients with Lifestyle-Related Diseases」  
シンガポール 発表者 井上信孝
- 2 2015年11月22日 第63回日本職業・災害医学会学術大会  
「生活習慣病症例における職業性ストレスと精神的ストレスとの関連」  
東京 発表者 乙井一典、吉岡隆之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝
- 3 2016年9月23日 Singapore Health Biomedical Congress  
「Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-Rating Depression Scale」  
シンガポール 発表者 井上信孝
- 4 2016年10月22日 第64回日本職業・災害医学会学術大会  
「ストレス応答の観点からみた、過労死の要因となる脳心血管病に機構に関する研究」  
仙台 発表者 井上信孝
- 5 2016年11月24日 勤労者の過労死予防セミナー（大阪産保センター・産業医研修）  
「ストレス応答の観点からみた過労予防」  
大阪 発表者 井上信孝
- 6 2016年12月3日 第56回 日本臨床化学会 シンポジウム  
「ストレスの視点からの脳心血管病のリスク評価 ～LOX-indexの有用性～」  
熊本 発表者 井上信孝
- 7 2017年1月28日 第45回日本総合健診医学会  
「先制医療時代の脳心血管病リスク評価 Lox-Indexの有効性」  
東京 発表者 井上 信孝

- 8 2017年10月1日 第65回日本心臓病学会日本循環器心身医学会ジョイントシンポジウム  
「過労、ストレスと心血管病発症の機序」  
大阪 発表者 井上信孝
- 9 2017年11月2日 平成29年度北海道産業保健総合支援センター研修会  
「ストレス応答の観点からみた過労予防」  
札幌 発表者 井上信孝
- 10 2017年11月24日 平成29年度福岡産業保健総合支援センター研修会  
「ストレスの心血管病に関する話題」  
福岡 発表者 井上信孝
- 11 2017年11月25日 第65回日本職業・災害医学会学術大会  
「職業性ストレス関連冠動脈疾患の臨床像」  
北九州 発表者 井上信孝、松村敏幸、太田原顕、真野敏昭、宗像正徳

○ 論文

- 1 井上信孝 心血管病発症機転におけるストレス応答 日本職業・災害医学会会誌 63: 61-67, 2015
- 2 井上信孝 職業性ストレスと心血管病 日本職業・災害医学会会誌 63: 241-246, 2015
- 3 Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, Suzuki A, Ozawa T, Iwata S, Takei A. A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression In Patients with Lifestyle-Related Diseases. Intern Med 55: 1071-1075, 2016
- 4 Inoue N, Fukuyama K, Hirayama S, Yoshioka T, Ozawa T, Iwata S, Takei A. Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-Rating Depression Scale. International Journal Cardiology Metabolic & Endocrine 12: 3-7, 2016
- 5 福山和恵、吉岡隆之、平山園子、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝 生活習慣病症例における職業性ストレスと精神的ストレスとの関連 過労死予防の観点から 日本職業・災害医学会会誌 64:255—259 2016
- 6 Inoue N. Stress Evaluation for the Prevention of Karoshi. Occup Med Health Aff 2017
- 7 福山和恵,井上信孝 総労働時間と抑うつとの関連に関する研究 一特に男女差の違いを中心に 一 日本職業・災害医学会会誌 65:147—152 2017



## 【研究課題 5】

### 動脈硬化危険因子の3次元解析に関する研究

#### 《目的》

過労死撲滅は、現在の日本における解決すべき喫緊の課題である。過労死の主要な要因である、急性心筋梗塞、心臓性突然死の多くは、冠動脈粥状硬化巣の破綻により血管内腔に血栓が形成され、内腔が閉塞ないし亜閉塞をきたして発症すると考えられており、その基盤には動脈硬化巣の進展が存在している。勤労者医療を推進するにあたり、動脈硬化を基盤とした心血管病の予防は、我々に課せられた重要な責務であり、そのためにも、脂質異常症、高血圧、糖尿病等の動脈硬化危険因子の治療・管理は、心血管病発症予防に極めて重要である。2017年動脈硬化性疾患ガイドラインでは、吹田研究を基盤として、心血管病発症を絶対リスクとして層別化することを提唱している<sup>1)</sup>。高血圧治療ガイドライン2014においても、患者背景等を考慮し個々の症例を層別化し加療していくことが示されている<sup>2)</sup>。しかしながら、こうした治療・管理指針は、ある一時点での値に基づいたものであり、その変動に関しては言及されていない。例えば、同じ血圧高値であっても、経年的に変化なく経過している症例と、急激に悪化した症例とでは、高血圧の臓器障害に与える影響に差異がある可能性があり、また高血圧の罹病期間も大きな影響を与えると考えられる。

本研究では、動脈硬化危険因子の個々の症例における経年的な変化率に着目し、「時間-経年変化」という要素を加味して検討することにより、動脈硬化危険因子をいわば3次元的に解析し、心血管病リスクを新たな視点から検討することを目的とする。そのため、本研究では、神戸労災病院で行われてきた人間ドック受診者の診療記録を後ろ向きに検討し、健康診断の個々の測定項目の経年的な変化率と、病態との関連、微量尿アルブミン排泄量との関連を検討した。こうした検討より、動脈硬化危険因子の評価に、「時間」という概念を付与し、新たな生活習慣病の対策の確立を目的とする。

#### 《対象及び方法》

神戸労災病院の人間ドックに6年連続で受診した男性103名(年齢 57.4 ± 9.8才)を対象とした。6年間における脂質値を下記の「図1」で示すように積分し、脂質経年面積指数を算出した。この脂質経年面積指数と微量アルブミン尿との関連について検討した。

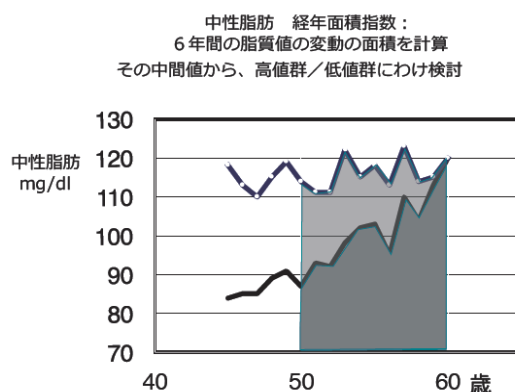


図1 脂質経年面積指数の計算

《結果》

中性脂肪経年面積指数は、「図 1」のように人間ドック受診時の中性脂肪値の 6 年間の変化を面積として計算したものがある。その中性脂肪経年面積指数を中間値から高値群と低値群に分けて検討した。

検討症例 103 名の中で微量アルブミンを呈した症例は 43 名であった。微量アルブミン尿の有無で、収縮期血圧、HbA1c、LDL 値、HDL 値、中性脂肪値には、有意差はなかった（下図 2）。

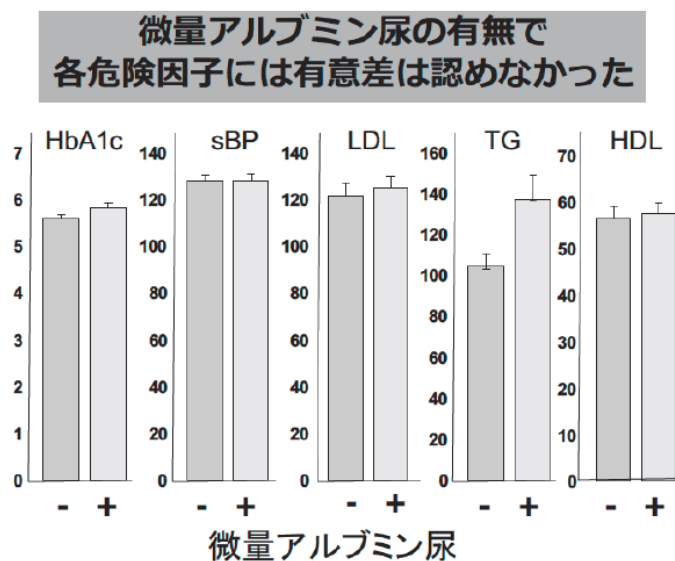


図 2

検討症例を糖尿病の有無で二分し、微量タンパク尿を呈する症例の頻度を検討した。下記の「図 3」に示すように、今回の検討では糖尿病の有無で、微量アルブミン尿を呈する症例に差は認めなかった。

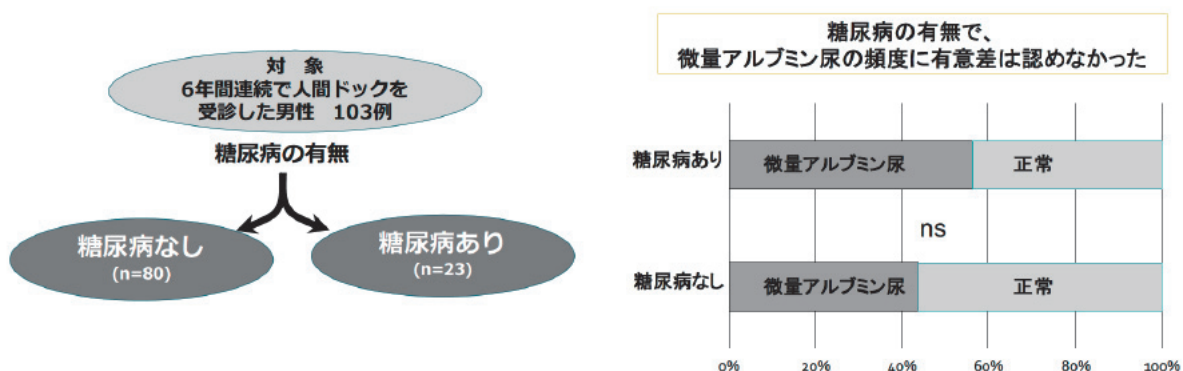


図 3

次に、高中性脂肪血症の有無で二分し、微量アルブミン尿を呈する症例の頻度を検討した。下記の「図4」に示すように、高中性脂肪血症の有無で微量アルブミン尿の有無に差は認めなかった。

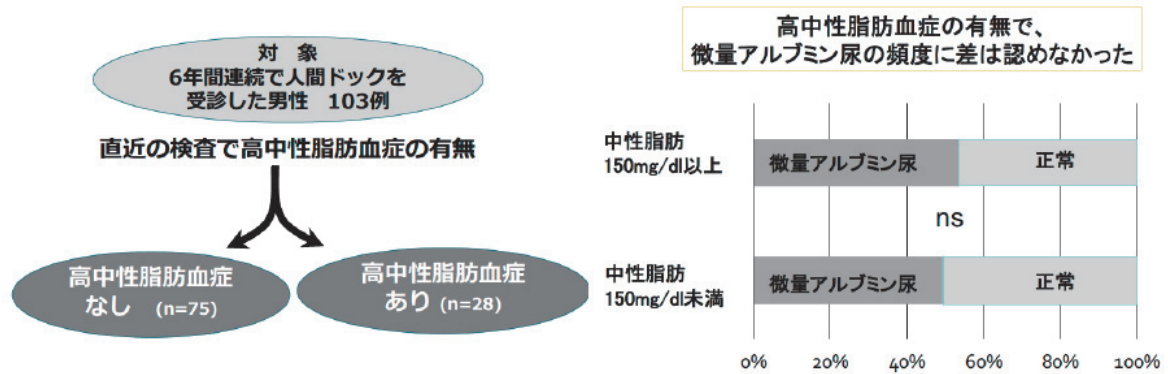


図4

中性脂肪値を6年で積分した中性脂肪-経年面積指数を中間値にて二分し、微量アルブミン尿の頻度を検討した。中性脂肪-経年面積指数高値群では、低値群に比べて有意に微量アルブミン尿を呈する症例が有意に多かった（下図5）。

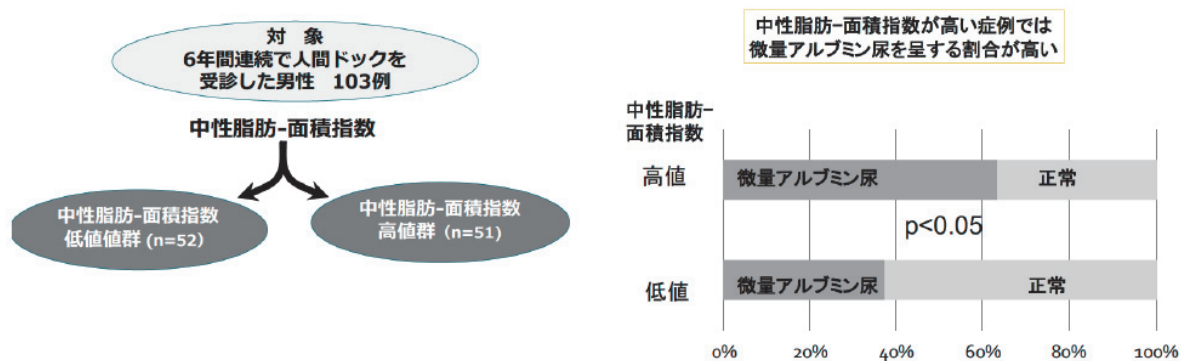


図5

《考察》

高血圧、脂質異常症、糖尿病など冠動脈危険因子である生活習慣病対策には、これまでの多くのエビデンスに基づき、各危険因子に関してガイドラインより治療指針が明確に記載されている。しかしながら、こうしたガイドラインで示されている治療指針において、動脈硬化危険因子の経時的な変化を考慮したものはない。本研究における知見は、動脈硬化危険因子の評価に「時間」という概念を付与することが、有意義であることを示唆するものである。

個人の臨床検査値の変化を的確に捉えるために、長期的な個体内変動を考慮する必要性が指摘されている。最近こうした観点から、個人が生涯にわたり自らの健康・医療データを

経年的に把握できる仕組み(Personal Health Record; PHR)が注目されている。PHRは個人が自分自身の医療・健康情報を収集・保存し活用する仕組みのことである。その目的は、個人の健康・医療・介護データ等を総合的に管理し、経時的に参照することにより、個人の健康増進や疾病の予防・管理・治療等を通して、健康増進を図ることである。近年のICTの技術革新によりPHRを容易に収集できる環境が生まれつつある。PHRは、自己管理を通して健康を考えるきっかけを生み出すツールでもあるが、「時間」という概念を付加することによって、さらに有益な生活習慣病の管理指針の確立が期待できると考えられる。

今回の検討では、経年的変化を考慮した中性脂肪-経年面積指数の高値群では、低値群に比べて有意に微量アルブミン尿を呈する症例が多いことが明らかになった。微量アルブミン尿の心血管病発症における重要性は多くの臨床研究から明らかにされている。最近、亘理町コホート研究にて、微量アルブミン尿が心血管病イベント発症の独立した危険因子であることが明らかにされた<sup>3)</sup>。本研究は、中性脂肪-経年面積指数と微量アルブミン尿との関連を横断的に検討したものであるが、症例数を増やした前向き臨床研究にて、中性脂肪-経年面積指数の臨床的意義をさらに検証することが今後の課題である。

#### 《引用文献》

- 1) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版
- 2) 高血圧治療ガイドライン 2014
- 3) Konno S, Munakata M. Moderately increased albuminuria is an independent risk factor of cardiovascular events in the general Japanese population under 75 years of age: the Watari study. PLoS One. 2015 Apr 7;10(4)

#### 【研究成果の発表状況】

##### ○ 学会等

- 1 2016年7月14日 第48回 日本動脈硬化学会総会・学術集会  
「経時的変化を考慮した脂質異常症の検討 -脂質年変動面積を用いた検討」  
東京 発表者 福山和恵、吉岡隆之、高原宏之、乙井一典、鄧皓之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝
- 2 2016年10月22日 第64回日本職業・災害医学会学術集会  
「経時的変化を考慮した脂質異常症の評価 -脂質年変動面積を用いた検討 -」  
仙台 発表者 吉岡隆之、福山和恵、高原宏之、乙井一典、鄧皓之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝

本研究は、独立行政法人 労働者健康安全機構 労災疾病等医学研究・開発、普及事業により  
行われた。

「労働者の健康支援」領域

テーマ:生活習慣病