

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19790437
 研究課題名 (和文) 交替制勤務者の生活習慣病および前立腺がんリスクに関する後ろ向きコホート研究
 研究課題名 (英文) Retrospective Cohort Study of the Risk of Lifestyle-related Diseases and Prostate Cancer among Shift Workers
 研究代表者
 久保 達彦 (KUBO TATSUHIKO)
 産業医科大学・医学部・講師
 研究者番号： 00446121

研究成果の概要 (和文)：某企業に 1981 年から記録保存されている交替制勤務就業歴と定期健康診断結果に関する電子記録を用いて交替制勤務に伴う疾病リスクの正確な推計を試みた。その結果、肥満については勤務開始後約 10 年たってからリスクが健在化する実態が Kaplan-Meier 生存曲線によって視覚的に示された (相対危険度=1.14, 95%信頼区間: 1.01, 1.28)。また注目が集まっている前立腺がんリスクについては統計学的に有意な結果は得られなかったが、リスクが高まる傾向が観察された (相対危険度=1.79, 95%信頼区間: 0.57, 5.68)。

研究成果の概要 (英文)：The authors investigated the effect of shift work on the risk of obesity and prostate cancer in the retrospective cohort study, which was established on a health-care database from a Japanese manufacturing corporation. Kaplan-Meier survival analysis visually demonstrated significant risk of obesity among shift workers. The risk became apparent after 10 years of follow-up (RR=1.14, 95%CI: 1.01, 1.28). Non-significant increase in risk of prostate cancer was also observed among shift workers (RR=1.79, 95%CI: 0.57, 5.68).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,600,000	0	1,600,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,200,000	480,000	3,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学, 公衆衛生学・健康科学

キーワード：産業医学, 交替制勤務, 生活習慣病, 前立腺がん, 肥満, 体内時計

1. 研究開始当初の背景

交替制勤務は生産効率や社会福祉サービスの向上を目的として幅広い産業分野において採用されており、本邦における交替制勤務従事者数は推計 1,058 万人 (夜勤務を含む

交替制勤務者に限定しても約 520 万人) に上ると推計されている。不規則な生活習慣を強いられる交替制勤務者においては予てより睡眠障害、消化器疾患、循環器疾患等の生活習慣病のリスクが報告されているが、近年、乳ガンや前立腺ガン等の悪性新生物につい

てもリスクの高まりが報告されるようになり特に注目を集めている。

2007年12月、WHO（World Health Organization）の関連組織として発ガンリスクに関する権威ある分類を発表しているIARC（International Agency for Research on Cancer）は“交替制勤務（概日周期の乱れを含む）”の発ガン性をグループ2A（ヒトに対して恐らく発ガン性がある）に分類すると発表した。グループ2Aは5段階ある発ガン性分類のなかでグループ1（ヒトに対して発ガン性がある）に次ぐ高位の分類である。この発表の各方面への影響は甚大で、デンマークでは20年以上の交替制勤務従事の後に乳ガンに罹患した女性労働者に対して同国の労働者災害補償保険による保障が実施される状況に至っている。

IARCにおける発ガン性分類は学際的な専門科学者によって構成されたワーキンググループによる疫学研究及び動物実験研究のエビデンスレビューに基づいて判定が行われている。交替制勤務による悪性腫瘍リスクについては、動物実験研究エビデンスは十分に存在すると判定されている（Sufficient evidence in experimental animal）。実験研究エビデンスの一例として骨肉腫細胞を移植したマウスを用いた実験で、交替制勤務者が受けているような不規則な光刺激環境に暴露される群と12時間周期の明暗環境におかれた群の腫瘍発育等を比較した報告がある。この研究では不規則光刺激を受けたマウスにおいて腫瘍発育が有意に促進されマウスの生存期間が短縮し、さらに遺伝子レベルでは癌抑制遺伝子p53の発現抑制と腫瘍内新生血管形成を制御する癌遺伝子c-Mycの過剰発現が観察されたと報告されている。

このような実験的エビデンスが存在する一方でIARCが当該リスクをGroup1（発ガン性がある）ではなくGroup2A（恐らく発ガン性がある）に分類した理由は、現状では疫学研究エビデンスが不足している（Limited evidence in human）と判定したためであった。当該リスクについてのエビデンス、特に疫学的エビデンスの拡充については国際的な関心と期待が寄せられている。

しかしながら交替制勤務による健康影響には以下の3つの点において、その疫学的評価に困難と課題が指摘される。すなわち、①長期間に渡る正確な暴露情報（交替制勤務への就業歴）の把握が困難であること、②産業保健的配慮によって健康な者が交替制勤務者に選別される、あるいは何らかの疾病に罹患した交替制勤務者が日専勤務に配置転換されることで、交替制勤務者の疾病リスクが実際よりも低く見積もられること（Healthy Worker Effect）、③交替制勤務従事者と日勤

者の社会経済的格差が結果に与える影響を無視できないこと、である。

本研究課題ではこのような背景を踏まえ、所属研究機関である産業医科大学が企業との間を持つ特殊なネットワークを最大限活用することで先述した研究上の制約に対処し、交替制勤務者の疾病リスクの正確で質の高い評価を行うことを目的として立案された。

2. 研究の目的

本研究は研究代表者らがこれまでの研究で得た知見を発展させ、特に下記の点を検証することを目的とした。

（1）交替制勤務者の肥満リスクの正確な評価

研究ではまず交替制勤務者の肥満リスクについての評価を試みた。肥満は近年の産業保健現場において特に重点的な管理対象となっている。この背景には我が国において中高年男性を中心に肥満者の割合が増加傾向にあり労働者の健康状態に大きな影響を及ぼしているという実態に加えて、平成20年度から「高齢者の医療の確保に関する法律」に基づいて特定健診・特定保健指導の制度が運用開始されたという社会的要因も大きい。特定健診・特定保健指導においては、内臓脂肪型肥満に着目した「内臓脂肪症候群（メタボリックシンドローム）」という疾病概念が導入され、糖尿病、高血圧症、高脂血症等の原因状態としての肥満のコントロールに力が置かれている。かつて個人の健康自己管理の問題として扱われていた肥満は、やがて“作業関連疾患の危険因子”として認識されるようになり、現在では特定健診制度の導入によりそのコントロールは“企業（健康保健組合）の法的責務”として取り扱われるようになってきている。交替制勤務が肥満リスクに及ぼす影響の正確な評価は労働衛生上の重要課題と考える。

（2）交替制勤務者の前立腺がんリスクの評価

研究ではさらに交替制勤務者の前立腺がんリスクについての評価を試みた。前述の通り近年、交替制勤務者の悪性腫瘍リスクが国際的な関心を集めている。現状では女性交替制勤務者における乳がんリスクについてのエビデンスが蓄積されつつあるが、それと比較して男性交替制勤務者における前立腺がんリスクについての疫学研究報告は検索し

えたかぎり 3 報に止まっている。報告数が不足している背景には、女性における看護職のような研究協力を得やすい労働者集団が男性においては見出しにくいことなどの課題が考えられる。交替制勤務が前立腺がんリスクに及ぼす影響の評価には国際的にも特に高い注目が集まっている。

3. 研究の方法

研究デザインは後ろ向きコホート研究である。研究データは某企業に 1981 年から記録保存されている就業履歴と定期健康診断結果についてのデータベースから収集された。当該データベースでは交替制勤務従事情況について、深夜業従事履歴の保存を目的として労働安全衛生法に基づく一般定期健康診断受診時点での勤務態様（日専・4 組 3 交替等）が各個人毎に記録されている。交替制勤務への暴露情報は同データを参照することにより収集された。

(1) 肥満リスクについて

肥満についての症例情報としては一般定期健康診断における身長及び体重測定結果を参照され、肥満の症例定義には Body mass index (BMI \geq 25.0kg/m²) が用いられた。交絡要因としての生活習慣等については、健康診断の際に自記式調査票を用いて収集された各生活習慣についての問診情報のうち、欠損値を除いたなかで最も古い情報を参照することで情報を収集した。生活習慣等の情報としては、喫煙（吸う、すわない、やめた）、現在飲酒（あり、なし）、週 3 日以上の運動（あり、なし）についての情報が収集された。女性の交替制勤務従事者はほとんど存在しなかったためデータは男性に限定して抽出され、初回健診時の年齢が 29 歳以下で初回健診時に肥満がなく (BMI $<$ 25.0kg/m²)、2 回以上の健診受診記録があり、かつ観察期間において勤務形態が「日勤のみ」または「三交替制勤務のみ」であった 9,912 名 (平均年齢 23.7 歳) を最終的な解析対象者とした。肥満リスクの相対危険度の推計には Cox proportional-hazards model を用い、年齢、飲酒、喫煙、運動習慣の各因子を統計学的に補正した。さらに Kaplan-Meier 法によりリスク状態を視覚的に示す生存曲線を描いた。生存曲線の検定には Log-rank 検定を用いた。

(2) 前立腺がんリスクについて

研究実施時点で満 49 歳以上 65 歳以下で企業内前立腺がん PSA 検診受診歴がある男性労働者 4,995 人を解析対象者 (平均年齢 55.5 歳) として選別した。このうち 4,168 人は全期間において日勤勤務に従事していた日勤勤務者であり、827 人は全就業期間のうち

80%以上の期間を 4 組 3 交替勤務に従事していた交替勤務者である。前立腺がん罹患についての情報はレセプトデータ記録より収集された。交絡要因としての生活習慣等については、健康診断の際に自記式調査票を用いて収集された各生活習慣についての問診情報のうち、欠損値を除いたなかで最も新しい情報を参照することで情報を収集した。生活習慣等の情報として喫煙（吸う、すわない、やめた）、現在飲酒（あり、なし）、週 3 日以上の運動（あり、なし）、婚姻状態（はい、いいえ）についての情報が収集された。罹患率比の推計にはロジスティック回帰分析が用いられ、結果は年齢（追跡終了時点での年齢）、喫煙、現在飲酒、運動習慣、婚姻状態の各因子について統計学的に補正された。

4. 研究成果

(1) 肥満リスクについて

追跡期間中に日勤または三交替勤務に恒



常的に従事した 9,912 名 (平均年齢 23.7 歳) の男性労働者を最大 27.5 年間 (平均 13.6 年間) 追跡した結果、日勤者では 2,917 名、交替制勤務者では 402 名において肥満の罹患 (BMI $<$ 25.0kg/m²) が認められた。Cox proportional-hazards model を用いた解析によって交替制勤務者における有意な肥満リスクの上昇が示された (ハザード比=1.14, 95% 信頼区間: 1.01, 1.28)。また Kaplan-Meier 生存曲線によって交替制勤務者における肥満リスクは就業開始後 10 年ほどたってから健在化する実態が明らかになった。BMI の増加量としては、日勤者においては平均 BMI が追跡期間中に最大 2.30 kg/m² 増加していたのに対して交替制勤務者においては 2.85 kg/m² 増加していた。その差は 0.55 kg/m² であった。

(2) 前立腺がんリスクについて

PSA 検診受診歴がある男性労働者 4,995 人 (平均年齢 55.5 歳) の就業履歴が 27.8 年間 (平均 25.0 年) にわたって後ろ向きに追跡された。日勤者の 13 名及び交替制勤務者の 4 名において前立腺がん罹患が確認された。ロ

ジスティック回帰分析を用いた推計によって、統計学的には有意ではないが交替制勤務者において前立腺がんリスクが高まる傾向が観察された(相対危険度=1.79, 95%信頼区間: 0.57, 5.68)。

本研究は、その研究デザインの特性上、いくつかの強力な利点を有している。第一に、長期間に渡る正確な交替制勤務就業履歴が把握されていることがある。交替性勤務者の肥満および前立腺がんリスクに関する既存の研究では追跡期間における正確な交替性勤務就業状況が把握・考慮されている研究は稀であり、さらに本研究の追跡期間(最大27.8年)は我々の知る限り既存の研究のなかで最も長い。第二の利点として追跡研究のデザインを採用することで断面調査と比較してHealthy Worker Effectによる影響を受けにくいという点が挙げられる。産業保健的配慮によって健康な者が交替制勤務者に選別される、あるいは何らかの疾病に罹患した交替制勤務者が日専勤務に配置転換されることで、交替制勤務に健康な労働者が選別されて疾病リスクが実際より低く見積もられてしまうという、いわゆる Healthy Worker Effect の影響は断面研究においてはその影響の排除は困難である。一方で追跡研究のデザインを採択する本研究においては、健康状態の悪化を理由に日専勤務へ配置転換された労働者によってリスクが過小評価される影響の排除がある程度は可能と考えられる。本研究の第三の利点は、調査対象者は同一企業の従業員であるため社会経済的要因が結果に与える影響が比較的小さいという点である。近年、収入や学歴等に代表されるような社会経済的要因と健康指標の間には有意な関連が報告され注目を集めている。例えば産業保健分野においては、社会経済的格差は産業保健スタッフによって提供されるサービス内容の差につながり種々の健康指標の変動に影響を及ぼす可能性が考えられる。一方で本研究の対象者は全員が同一企業の正規職員であるため例えば産業保健サービスは同一のポリシーのもとで対象者に提供されている。社会経済的要因が本研究結果に与える影響は、複数企業や一般市民を対象とした調査と比べて限定的と想定される。本研究はこれらの既存の研究にない優れた利点を有しており、研究結果の信頼性と妥当性は既存の研究と比較して相当に高いものと考えられる。

本研究ではまず長期間の追跡期間を有する質の高いデータを用いた評価において、交替制勤務者における肥満リスクの増加が明らかに示された。産業保健現場における保健指導(特定保健指導)の際には、対象者の勤務形態も念頭においた指導が実施されるべ

きであろう。今後、肥満ハイリスクグループである交替制勤務者にとってより受け入れやすく効果的な食事・運動・保健指導についての検討を進め、科学的根拠に基づいた指導方法を開発してゆく必要性がある。

一方、前立腺がんリスクについてはリスクが高まる傾向は示されたものの症例数が不足しており統計学的に有意な結論は得られなかった。本研究では職域における調査であったために退職後の前立腺がん罹患状況の把握が困難という研究デザイン上の制約がある。石綿による肺がん発生を例にとるまでもなく職業性腫瘍は暴露から発症までに数十年かかることがあり、退職後の罹患状況についての情報収集は必須と考えられる。特に高齢男性に好発する前立腺がんに関する調査の場合、この必要性は顕著であろう。本研究においては症例数が少なく統計学的に有意な結果は得られなかったが追跡期間を延長し退職後も長期に追跡を行うことで統計学的検定に耐える十分な症例数が検知される可能性が予見される。ただちに可能な対応としては労働者コホートの追跡期間の延長や追跡対象者の拡大が考えられるが、本課題についてより実態に迫る疫学的エビデンスを構築してゆくためには、交替制勤務従事歴に関する正確な情報収集に加えて退職後も含めた長期の追跡調査を実現する研究デザインが必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

① Tatsuhiko Kubo, et.al.
Retrospective Cohort Study of the Risk of Obesity among Shift Workers: Findings from the Industry-based Shift Workers' Health Study, Japan
Occupational and Environmental Medicine
査読有、2010 (in print)

[学会発表] (計7件)

① Tatsuhiko Kubo, et.al.
Risk of Prostate Cancer among Rotating-Shift Workers: Findings from the Japan Shift workers' Health Study
The 19th International Symposium on Shiftwork and Working Time,
2009年8月4日
San Servolo Island (Venice)

② Tatsuhiko Kubo, et.al.

Retrospective Cohort Study of the Risk of Obesity among Shift Workers: Findings from the Japan Shift workers' Health Study
The 19th International Symposium on Shiftwork and Working Time,
2009年8月4日
San Servolo Island (Venice)

(4)研究協力者

小山 一郎 (OYAMA ICHIRO)
産業医科大学・医学部・非常勤助教

③久保達彦, 他,

交替制勤務者の肥満リスクに関するコ
ホート研究

第19回日本疫学会学術総会
2009年1月24日
金沢市文化ホール (金沢市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

久保 達彦 (KUBO TATSUHIKO)
産業医科大学・医学部・講師
研究者番号: 00446121

(2)研究分担者

(3)連携研究者

大友 一 (OTOMO HAJIME)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号: 40550372

丸山 崇 (MARUYAMA TAKASHI)
産業医科大学・産業医学実務研修センター・助教
研究者番号: 20533194

藤野 善久 (FUJINO YOSHIHISA)
産業医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 80352326

藤本 直浩 (FUJIMOTO NAOHIRO)
産業医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 00446121

松本 哲朗 (MATUMOTO TETSURO)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50150420

松田 晋哉 (MATSUDA SHINYA)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50181730