

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790561

研究課題名（和文） 職業性ストレスによる心血管疾患発症機序の解明：マルチバイオマーカーを用いた検討

研究課題名（英文） Elucidation of the mechanism of developing cardiovascular disease by job stress: a multi-biomarker assessment.

研究代表者

大塚 俊昭 (OTSUKA TOSHIAKI)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：80339374

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、労働者に対して職業性ストレス調査と各種生化学的および生理学的バイオマーカーを測定し、両者の関連性を検討することにより職業性ストレスによる心血管疾患発症リスク増加の機序を明らかにすることである。某2箇所の職場において職業性簡易ストレス調査および心血管リスクを反映する各種生化学的バイオマーカーおよび生理学的マーカーとして上腕動脈の動脈硬化指標を測定し、職業性ストレスとの関連性を検討した。その結果、N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)と仕事の裁量度との間に有意な負の相関関係を認め、さらに仕事による心身症状のうち、「怒りを感じる」「内心腹立たしい」「仕事が手に付かない」状態と上腕動脈硬化指標の一つである Volume elastic modulus (VE)との間に有意な相関関係を認めた。これらの結果より、職業性ストレスに伴って心臓ストレスの上昇や上腕動脈の血管特性の悪化が引き起こされる可能性が示唆された。また、NT-proBNPや上腕動脈 VE の測定が職業性ストレスにともなう心血管リスクを反映するマーカーとなりうる可能性も示された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of the present research was to elucidate the mechanisms by which job stress increases the risk of cardiovascular disease, by asking job stress and by measuring several biochemical markers and brachial artery stiffness indices as physiological markers in 2 workplaces. There was a significant negative correlation between N-terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP), a marker of cardiac stress, and job control. In addition, the volume elastic modulus (VE), a marker of brachial artery stiffness, was significantly correlated with “I feel anger.”, “I am irritating on the inside.”, and “I cannot do any work.” among the questions about the psychosomatic state during working. These results raise the possibility that job stress increases cardiac stress and impairs brachial artery properties. The measurement of NT-proBNP and VE may also be useful for evaluating cardiovascular risk caused by job stress.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	100,000	30,000	130,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：職業性ストレス、動脈硬化、バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

様々な社会心理的ストレス、特に職業性ストレスによる心血管疾患発症リスクの増加が、社会問題となっている。職業性ストレスが心血管リスクを増加させる機序として、血圧の上昇や不安定化、神経内分泌系を介した交感神経の活性化、凝固線溶系異常などが現在のところ考えられているが、未だ十分な解明には至っていない。

循環器学の発展により、心血管疾患発症機序の解明における様々な生理学的・生化学的バイオマーカーの有用性が明らかとなってきた。しかしながら、産業衛生学分野においては、職業性ストレスと心血管バイオマーカーとの詳細な関連性についての報告は少ない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、企業に属する労働者を対象に職業性ストレス調査と各種バイオマーカーを測定し、両者の関連性を検討することにより、職業性ストレスによる心血管疾患発症リスク増加の機序を明らかにすることである。

3. 研究の方法

本研究は、3年計画のうち1年目は企業側との調整を行い、2年目および3年目に職業性ストレスおよび様々な生化学的・生理学的バイオマーカーの測定を行った。全ての研究プロトコルは日本医科大学倫理審査委員会で承認され、全ての研究対象者から文書によるインフォームド・コンセントを得た。

2年目では、東京都内の某IT企業において定期健康診断を受診した社員268人(平均39才、男性226人)を対象に、自己記入式職業性ストレス調査(職業性ストレス簡易調査)および、心血管関連生化学的バイオマーカーの測定を行った。職業性ストレス簡易調査票の質問項目は、以下のウェブサイトを示されている。

<http://www.tmu-ph.ac/topics/pdf/questionnairePDF.pdf>

調査票は、仕事内容について17項目、心身症状について29項目、周囲の人々との関係性について9項目、満足度について2項目の合計57の質問項目から成り立っている。回答は、仕事内容についてはの質問に対しては、1. そうだ、2. まあそうだ、3. ややちがう、4. ちがう、の4段階から選択し、心身症状につ

いての質問に対しては、1. ほとんどなかった、2. ときどきあった、3. しばしばあった、4. ほとんどいつもあった、4段階から選択する様式となっている。職業性ストレスは、仕事の量(job demand)と裁量権(job control)に関するストレスを評価し、demandが高くcontrolの低い状態をjob strainと定義した。job demandは質問票のA1-6に対する回答番号の合計、job controlはA8-10に対する回答番号の合計を用いた。job demandとjob controlを各々中央値で2分割し、各々の高低の組み合わせ(4群)からjob strain群を識別した。生化学バイオマーカーは、心臓ストレスマーカーであるN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)、酸化ストレスマーカーであるマロンジアルデヒド修飾LDL(MDA-LDL)および炎症マーカーとして高感度CRP(hsCRP)を測定した。

3年目では、心血管疾患に関する生理学的指標と職業性ストレス、とくに仕事による心身症状との関連性を検討するため、血圧脈波検査装置を用い、上腕動脈の動脈硬化指標の測定と自己記入式職業性ストレス調査(職業性ストレス簡易調査)を神奈川県内の半導体製造工場の従業員440人(38±9歳、男性404人)を対象に行った。仕事による心身症状は、職業性ストレス調査票のB1-29を用いた。上腕動脈の動脈硬化指標は、血圧脈波検査装置(ヘルスクロノスTM-2771)を用い、VE(Volume elastic modulus)およびdAMax(Maximum delta of vessel area)を測定した。

4. 研究成果

2年目の検討における対象者背景を表1に示す。職域健康診断におけるデータのため、男性が約85%を占めた。血圧、脂質代謝および糖代謝指標の平均値は正常範囲内であった。

NT-proBNP、MDA-LDL、hsCRPの3マーカーとも、job demandとjob strainとの間に統計学的な関連性は認めなかったものの、NT-proBNPとjob controlとの間に有意な負の相関を認めた($r=-0.13$, $p=0.036$ 、表2)。この結果は、仕事に対する裁量権が低い(ストレスが高い)社員においてNT-proBNP値が低値であることを意味する。NT-proBNPは、ナトリウム利尿ペプチドの1種であるBNPの産生過程で生じる物質であるが、近年の報告では、脳内にナトリウム利尿ペプチドに対す

年齢(才)	39±7
男性(%)	84.3
BMI (kg/m ²)	23.0±3.5
収縮期血圧 (mmHg)	118±13
拡張期血圧 (mmHg)	74±11
LDLコレステロール (mg/dl)	114±28
HDLコレステロール (mg/dl)	57±14
中性脂肪 (mg/dl)	107±71
クレアチニン (mg/dl)	0.85±0.13
尿酸 (mg/dl)	5.9±1.4
空腹時血糖 (mg/dl)	90±13
HbA1c (%)	5.1±0.6
NT-proBNP (pg/ml)	21.0±19.4
MDA-LDL (U/l)	81±32
hsCRP (mg/l)	0.64±1.14
Job demand (score)	12.4±3.3
Job control (score)	6.8±1.8
Job strain (%)	30.2

る受容体が存在し、ナトリウム利尿ペプチドがストレス伝達系である視床下部-下垂体-副腎皮質系を抑制する働きを持つ可能性が指摘されている。したがって、本結果から、BNP (NT-proBNP) 低値を認めるものは、この伝達系の抑制が不十分となり、職業性ストレス、とくに仕事の裁量権低下に関わるストレスに対する自覚閾値が低下している可能性が考えられた。

	NT-proBNP	MDA-LDL	hsCRP
Job demand	0.03	0.02	0.06
Job control	-0.13*	0.00	0.03
Job strain	0.09	0.06	0.03
(No=0, Yes=1)			

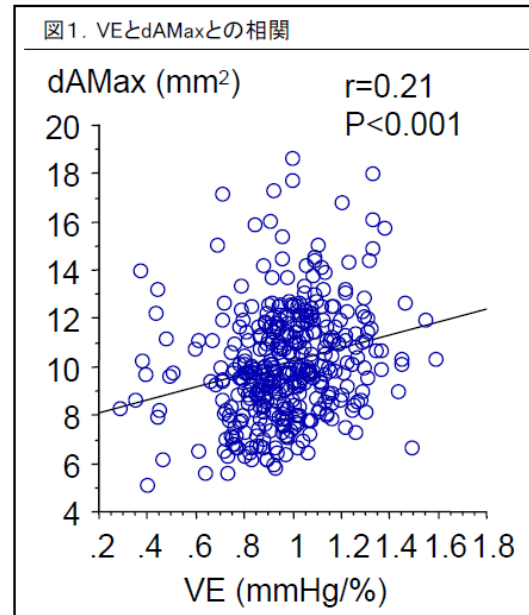
*p=0.036

次に、3年目の検討における対象者背景を表3に示す。2年目の検討と同様、企業健康診断に合わせて施行された調査のため、男性が90%以上を占めた。その他、血圧、脂質代謝および糖代謝関連指標についてもその平均値は正常範囲内を示した。

VE と dAMax は弱い正相関を示し (図1、 $r=0.21$, $p<0.001$)、両指標とも年齢と有意な正相関を示した (共に $r=0.27$, $p<0.001$)。次に、生活習慣病をはじめとする各種臨床検査指標との関連性を重回帰分析で検討したところ、VEを規定する因子は年齢および脈拍数であり、dAMaxを規定する因子は年齢、BMI、脈拍数、収縮期血圧、および空腹時血糖であった (表4)。

両動脈硬化指標と職業性ストレス簡易調査票項目中の「仕事による心身症状」に関する29項目の質問との関連性を検討した。動脈硬化指標は年齢と有意に相関するため、年齢で補正した相関 (偏相関) を求めたところ、

年齢(才)	38±9
男性(%)	91.8
BMI (kg/m ²)	23.0±3.6
収縮期血圧 (mmHg)	123±11
拡張期血圧 (mmHg)	71±9
LDLコレステロール (mg/dl)	117±29
HDLコレステロール (mg/dl)	58±14
中性脂肪 (mg/dl)	103±75
尿酸 (mg/dl)	5.8±1.3
空腹時血糖 (mg/dl)	86±9
HbA1c (%)	4.8±0.4
VE (mmHg/%)	0.98±0.18
dAMax (mm ²)	9.9±2.4



VE		
独立規定因子	標準化回帰係数 (β)	p
年齢	0.28	<0.001
脈拍数	-0.21	<0.001
Model adjusted R ² =0.11		
dAMax		
独立規定因子	標準化回帰係数 (β)	p
BMI	0.35	<0.001
年齢	0.24	<0.001
脈拍数	-0.24	<0.001
収縮期血圧	0.20	0.003
空腹時血糖	0.12	0.028
Model adjusted R ² =0.26		

「怒りを感じる」「内心腹立たしい」「仕事に手に付かない」とVEとの間に有意な関連性を認めた (表5)。一方、dAMaxは仕事による心身症状に関する質問との有意な相関は認めなかった。

以上から、上腕動脈の動脈硬化指標の測定において、VEは仕事による心身症状に伴う血管特性の悪化を反映する可能性が示唆された。

質問	偏相関係数	p
怒りを感じる	0.11	0.023
内心腹立たしい	0.10	0.038
仕事が手に付かない	0.13	0.007

結論として、本研究結果から、職業性ストレスに伴い心臓ストレスの上昇や上腕動脈の血管特性の悪化が引き起こされる可能性が示唆された。また、NT-proBNP や上腕動脈VEの測定が職業性ストレスにともなう心血管リスクを反映するマーカーとなりうる可能性も示された。

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)

[学会発表] (計3件)

- ① 大塚俊昭 他. 交替勤務者と平常勤務者における動脈硬化指標の比較および動脈硬化進展に関連する生活習慣因子の検討. 第85回日本産業衛生学会. 2012年5月、名古屋.
- ② 大塚俊昭 他. オシロメトリック法により測定した上腕動脈コンプライアンス指標を規定する動脈硬化危険因子の検討. 第11回日本AS学会. 2011年10月、東京.
- ③ 大塚俊昭 他. オシロメトリック法により測定した上腕動脈コンプライアンス指標を規定する動脈硬化危険因子の検討. 第34回日本高血圧学会. 2011年10月、東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大塚 俊昭 (OTSUKA TOSHIAKI)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：80339374

(2) 研究分担者

()