

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22590618

研究課題名(和文) 交替制勤務者の前立腺がんリスク及び生活習慣病リスクに関するコホート研究

研究課題名(英文) Industrial cohort study of lifestyle related and cancer diseases 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：企業が長期にわたって記録・保管する健康データ(定期健康診断及び健康保険組合レセプトデータ)を利用して交替制勤務従事に伴う健康リスクに関する疫学的評価を実施し、13報の論文(うち査読有7報)と28回の学会発表(うち招待講演11回)の成果を得た。本研究により、交替制勤務者の高血圧症リスクは交替制勤務に伴う体重増加を介さずとも存在することや、シフトスケジュール毎の健康影響はアウトカムによって異なる(すべての健康影響を最適化するシフトスケジュールは恐らく存在しない)等のエビデンスが獲得された。また前立腺がんリスクについて、追跡期間の延長に伴いリスク上昇の統計学的確からしさが高まる結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：We have conducted series of epidemiological studies to evaluate health risk among shift workers using certain company data. The data included periodic health checkups results and medical claim data of the health insurance society of the company. The studies accomplished 13 papers (of those, seven papers were with peer-review process) and 28 times conference presentation (of those, 11 were invited presentation). The studies succeed to obtain new evidence such as; the risk of hypertension was still observed among shift workers free from obesity; impact of shift schedules on health varies by outcome measures and there might be no "ultimate shift schedule" which secures all health outcomes. Also for prostate cancer risk, additional prospective follow up of the workers contribute to obtain result with higher statistical likelihood compared to retrospective dataset analysis.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：産業医学 時間生物学 交替制勤務 生活習慣病 前立腺がん 体内時計 健康保険組合 レセプト

1. 研究開始当初の背景

(1) 交替制勤務とは職場で個人が就労し続けることができるよりも長い操業を実現するために勤労者が次々に交替で就労する勤務時間編成方法のこと (ILO, International Labour Organization; 国際労働機関による定義)であり、生産効率や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いる。交替制勤務には無数のシフトスケジュールが存在し、学術用語としての交替制勤務(shift work)には、通常の勤務時間(例えば朝9時から午後5時等)以外に勤務する就労形態が包括的に含まれている。

(2) そのような背景もあり、各国の労働安全衛生関連法令においては対象の定義や把握が難しい交替制勤務ではなく、深夜業(深夜時間帯の労働)の有無によって管理の対象を同定しているのが実状である。例えば本邦では深夜業は労働基準法第六十一条に基づき午後十時から午前五時の間に行われる業務とされ、六月間を平均して一月当たり四回以上、深夜業に従事していることが基準として付加的な健康管理の対象を同定している。一方で医学研究においては深夜業という用語は一般的ではなく、また交替制勤務と深夜業はほぼ同一の意味を持つ用語として用いられているのが実態である。これらの現状を踏まえ、医学研究用語としての交替制勤務と行政用語であるところの深夜業を類義専門用語として取り扱い、医学的知見と行政制度との連動をもって労働衛生を推進していくことが求められている。

(3) 厚生労働省が実施する労働安全衛生特別調査(労働者健康状況調査)と総務省が実施する労働力調査をもとにした推計では、我が国の雇用者に占める深夜業従事者割合は平成9年以降、一貫して増加傾向にあり、平成9年13.3%、平成14年17.8%、平成19年17.9%、平成24年21.8%と報告されている。実に1200万人、雇用者の約5人に1人が深夜業に従事している状況が我が国にはある。なお国際的に見ても深夜交替制勤務は一般的な就業形態であり、欧米における就業割合は15~20%、EU関係27カ国における就業割合は17.3%と報告されている。

(4) 不規則な生活を労働者に強いる交替制勤務が労働者に与える影響は多彩である。その影響は健康リスクにとどまらず、労働災害事故などの安全リスク、そして地域社会からの孤立などの社会的リスクとして整理される。健康リスクの例としては、睡眠障害などの早期影響から、肥満や糖尿病等の中期影響、晩期影響として心筋梗塞等の循環器疾患、そして近年では前立腺がんや乳がん等などの悪性腫瘍リスクまで上昇すると報告されている。

(5) 悪性腫瘍リスクについて、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Group2A(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。Group2Aは5段階ある発ガン性分類のなかでGroup1(ヒトに対して発ガン性がある)に次ぐ高位の分類である。IARC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による発ガン性分類は疫学研究及び動物実験研究文献のレビューに基づいて判定が行われているが、同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(Sufficient evidence in experimental animal)と判定されている。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は、通常の12時間周期の明暗環境におかれたマウスと比較して、12時間の明暗周期が2日おきに8時間ずつ前進する交替制勤務者が受けるような光刺激環境にマウスを暴露すると、腫瘍発育が促進してマウスの生存期間が有意に短縮すると報告されている。メカニズムの解明は遺伝子レベルでも進んでおり、時計遺伝子Per2変異マウスでは、癌抑制遺伝子p53の発現が抑制され、腫瘍内新生血管形成を制御する癌遺伝子c-Mycが過剰発現すると報告されている。このような確固たる動物実験的エビデンスが十分に存在する一方、IARCは当該リスクを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。その理由は、ヒトを対象とした疫学研究エビデンスが現状では未だ限定的(Limited evidence in human)と判定したためであった。

(6) 交替制勤務者の健康リスクに関する疫学研究エビデンスが質的・量的に不足している背景としては、まず研究の質を担保するための課題として、暴露情報(数十年に及ぶ交替制勤務就業歴)の正確な把握が一般的に困難で、また把握できてもシフトスケジュール毎(例えば二交替や三交替)で異なる影響を定量的に評価する方法が未だ確立されていないこと(information bias)、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産業保健的配慮によって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低く見積もられてしまうこと(selection bias)、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(社会経済因子による交絡)(confounding)、がある。また研究の量(数)に係わる課題として、とりわけ悪性腫瘍リスクについては従業員の健康情報を保持する企業は、使用者責任や安全配慮義務に関する懸念等から、研究機関へのデータ提供に消極的であることがある。このような背景が、IARCの疫学的エビデンスは限定的との判断につながったところである。

(7) 実は本邦には、上述した疫学研究の質と量に関する課題を克服できる健康情報管理体制が整っている。まず企業には深夜業従事歴として交替制勤務従事履歴情報が通常はシフトスケジュールに関する情報とともに蓄積保存されている。この情報を定期健康診断や健康保険組合のデータを突合すれば暴露及び疾病の長期にわたる正確な追跡情報を得ることができる。この豊富なデータを利用して断面研究ではなく追跡研究を実施すれば Healthy Worker effect による影響もある程度は排除可能となる。さらに社会経済的要因についても、例えば一つの企業内での評価であればその影響の程度は比較的小さいと考えられる。日本型終身雇用制度が失われつつある昨今、長期の就業履歴や健診データが単一の事業者によって管理される現在の状況は今後、失われてゆく可能性が高い。因果の有無を明らかにし、関係者が疲弊するような混乱や係争を避けるためにも速やかに研究を開始し、成果の社会応用を計ることが求められている。

2. 研究の目的

企業が長期に渡って管理し記録している交替制勤務就業履歴及び健康情報の提供を受けて、交替制勤務従事に伴う健康リスクについて従来にない精度の高い情報に基づき質の高い疫学的評価を行うこと。

3. 研究の方法

日本の某製造業企業及び同企業健康保険組合の協力のもと、研究を実施した。研究デザインは後ろ向きコホート研究である。

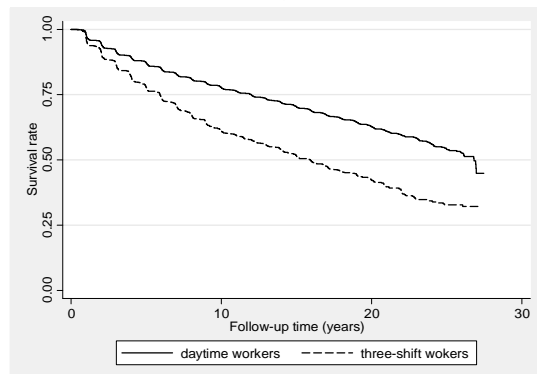
- (1) 暴露情報は1981年より現在まで継続記録保存されている交替制勤務従事記録を参照して正確な暴露情報を収集した。
- (2) 疾病罹患情報は健康保険組合が保有するレセプト情報及び定期健康診断結果を参照して収集した。
- (3) 性・年齢・既往症・家族歴・喫煙歴・飲酒歴等の生活習慣に関する情報を定期健康診断の問診項目から収集した。

4. 研究成果

企業が保有する長期就業健康データの研究利用の実現によって本研究には、約30年の長期に渡る正確な交替制勤務就業履歴が把握されている、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、対象者は同一企業の従業員であるため社会経済的要因による影響が比較的小さい、という研究の質および解析結果の妥当性を担保する強みがある。このデータセットの解析によって以下のような知見が得られた。

(1) 交替制勤務者の高血圧症リスク

初回健診時点で高血圧症を認めない男性労働者10,173人(日専勤務者9,209人、三交替勤務者964人)の高血圧症発症リスク(症例定義:収縮期血圧 \geq 140mmHg または拡張期血圧 \geq 90mmHg)を平均12.7年、最大27.5年間追跡した結果、交替制勤務者において高血圧症リスクの有意な上昇が認められた(相対危険度=1.85, 95%信頼区間:1.68, 2.03)。この研究では追跡期間中の体重増加に着目した多変量解析が実施され、交替制勤務、ベースライン時点時BMI(body mass index)、観察期間BMI変化量はいずれもが高血圧症の独立した危険因子であること、すなわちリスクは追跡期間中に肥満を発症せず体重変動が限定的な交替制勤務者においても存在することが示された。従来の研究では交替制勤務に伴う肥満が高血圧症リスクを仲介していると考えられていたが、体重増加を来さずとも交替制勤務そのものが高血圧のリスクとなることが証明された。

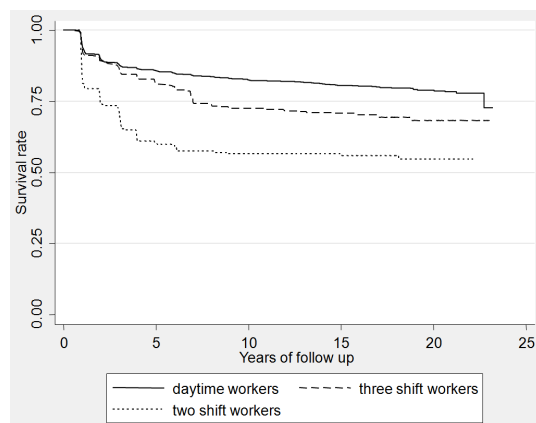


勤務態様毎の高血圧症リスク生存曲線

(2) 交替制勤務者の糖尿病リスク

男性労働者6413人(日専勤務者5608人、三交替勤務者512人、二交替勤務者293人)における耐糖能異常症の発症(症例定義:日本糖尿病学会JDS法によるHbA1c測定値 \geq 5.9%)を平均9.9年、最大23.2年間追跡した結果、交替制勤務は耐糖能異常症のリスクであることに加え、二交替勤務(相対危険度=1.78, 95%信頼区間:1.49, 2.14)のほうが三交替勤務(相対危険度=2.62, 95%信頼区間:2.17, 3.17)よりもよりリスクが高いこ

とが明らかにされた。睡眠障害は糖尿病のリスク因子であるが、長い夜勤は睡眠障害のリスク因子であることが知られている。そのため、より夜勤が長い二交替勤務（1勤務12時間）のほうが三交替（1勤務8時間）よりもリスクが高まったものと考えられた。



勤務態様毎の耐糖能異常症リスク生存曲線

(3) シフトスケジュール毎の健康検証

交替制勤務シフトスケジュール（日勤、二交替、三交替）毎の高血圧症および耐糖能異常症罹患リスクを同一の日本人大規模コホートによって同時に評価した。研究デザインは後ろ向きコホート研究である。高血圧症の症例定義は収縮期血圧 ≥ 140 mmHg または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg とした。高血圧症リスクの解析対象者は初回健診時点で 29 歳以下で上記症例定義に該当する高血圧症を認めず、かつ観察期間全体において勤務形態が「日勤のみ(9,012人)」、「三交替勤務のみ(936人)」または「二交替勤務のみ(399人)」であった10,343人の男性労働者である。耐糖能異常症罹患リスクは症例定義を $HbA1c \geq 5.9\%$ とし、上述のコホートから $HbA1c$ 測定結果の記録があり、初回健診時点で耐糖能異常症を認めず、かつ観察期間全体において勤務形態が「日勤のみ(5,304人)」、「三交替勤務のみ(454人)」または「二交替勤務のみ(255人)」であった6,013人を対象に評価を行った。その結果、日勤者と比較した交替制勤務者の高血圧リスクは三交替勤務者(2.01, 95%信頼区間: 1.83-2.21), 二交替勤務者(1.50, 95%信頼区間: 1.31-1.73)で三交替の方が高かった。一方、耐糖能異常症リスクは三交替勤務者(1.41, 95%信頼区間: 1.13-1.76), 二交替勤務者(2.80, 95%信頼区間: 2.27-3.45)で二交替の方が高かった。結論として、シフトスケジュール毎の健康影響はアウトカムによって異なる(すべての健康影響を最適化するシフトスケジュールは存在しない)可能性が示された。

(4) 交替制勤務者の前立腺がんリスク

2011年の段階でPSA検診受診歴のある40歳以上の男性労働者4,995人(日勤勤務のみに

就業していた者4,168人と、就業期間の80%以上の期間、三交替制勤務に従事していた827人)を対象とした解析の結果、点推定結果では交替制勤務者における前立腺がん罹患リスクの増多傾向が観察された(罹患率比=1.79, 95%信頼区間: 0.57, 5.68, $p=0.32$)ものの解析対象における症例数が17例と少なく関連性を結論づける結果を得るためには症例数が不足していた。今回の研究期間に渡って追跡を5年間追跡した結果、追跡期間及び症例数の増加に伴い相対リスクは(罹患率比=1.87, 95%信頼区間: 0.91, 3.85, $p=0.089$)まで有意に近づいた。今後、追跡期間の更なる延長によって有意なリスク増多というエビデンスが得られる可能性が示唆された。この結果を受け、今後、研究班では科研費補助期間終了後も本研究を継続し、交替制勤務による悪性腫瘍リスクのエビデンス拡充を目指すこととした。

なお、交替制勤務という無くすことのできない労働衛生因子に伴う悪性腫瘍リスクを積極的に評価すべき理由としては、労働者の15-20%が従事する極めて一般的な職業曝露であること(人数が多い)、既知の他のリスク因子と比較しても相対リスクが大きい(影響も大きい)、一般論として職業性曝露であるため個人が危険を知らされないまま本意に暴露されている可能性があること、また、すでに海外では悪性腫瘍が労災として扱われる事例がでてきおり、今後、本邦でも行政裁判等の係争が起こる可能性がある(関係者が疲弊するような混乱を予防するために科学的根拠を備えておく必要がある)ことがあると思慮される。

また、交替制勤務者の健康リスクはつまるところ社会経済発展と健康の不調和に起因する課題である。すなわちその対処を医学の見地のみから議論することはナンセンスである。この避けられない健康リスクのリスクコミュニケーションにおいては、医学のみならず社会学、経営学、政策学等も含めた包括的な解釈と対応が必要とされる。また、現在その作業に従事する労働者の健康を守る立場にある労働衛生実務家には、完全ではなくともそれぞれの現場で実施可能な予防策(例えば職場がん検診制度の社内導入など)とともにリスクを伝えて交替制勤務者自身や事業者の判断を支援することが求められている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

- 久保達彦: "労働環境とサーカディアンリズム - 交替制勤務による健康影響について" 医学の歩み 253(3) 225-228 (2015), 査読無
 久保達彦: "我が国の深夜交替制勤務労

働者数の推計" 産業医科大学雑誌 36(4) 273-276 (2014), 査読有
久保達彦: "交替制勤務による発がんリスクコミュニケーション(特集 産業衛生と睡眠)" 睡眠医療 8(1) 69-73 (2014), 査読無
Tatsuhiko Kubo, et al. (他 9 名、掲載順 1 番): "An industry-based cohort study of the association between weight gain and hypertension risk among rotating shift workers." Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine 55. 1041-1045 (2013), 査読有
久保達彦ら(他 4 名、掲載順 1 番): "深夜業の定義に関する国際比較: 交替制勤務者の健康管理推進のために(第 3 部「作業負担と就業生活」, <特集>産業医と労働安全衛生法四十年)" 産業医科大学雑誌 35(0) 163-168 (2013), 査読有
久保達彦: "避けられない不規則生活とアンチエイジング" アンチ・エイジング医学 9(2) 35-39 (2013), 査読有
久保達彦: "交替制勤務者の生活習慣病および悪性腫瘍リスク(特集 概日リズムと疾患: 病態・診断・治療の最新知見) -- (特論)" 日本臨床 71(12) 2206-2212 (2013), 査読無
Ichiro Oyama, Tatsuhiko Kubo, et al. (他 8 名、掲載順 2 番): "Retrospective cohort study of the risk of impaired glucose tolerance among shift workers" Scandinavian Journal of Work, Environment & Health 38. 337-342 (2012), 査読有
久保達彦ら(他 7 名、掲載順 1 番): "健康影響予測評価 HIA と企業における活用(4)女性による三交替勤務開始に対する HIA(後編)推奨意見報告による意思決定への反映" 労働の科学 67(4) 230-233 (2012), 査読無
久保達彦ら(他 7 名、掲載順 1 番): "健康影響予測評価 HIA と企業における活用(3)女性による三交替勤務開始に対する HIA(前編)スクリーニング" 労働の科学 67(3) 159-163 (2012), 査読無
Tatsuhiko Kubo, et al. (他 2 名、掲載順 1 番): "Industry based retrospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating shift workers." International Journal of Urology 18. 206-211 (2011), 査読有
Tatsuhiko Kubo, et al. (他 11 名、掲載順 1 番): "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 68. 327-331 (2011), 査読有
久保達彦: "交替制勤務者の悪性腫瘍リスク--前立腺がん・乳がんリスクを中心に(特集 知っておくべき夜勤の健康影響--その最前線)" 労働の科学 65(9) 516-520 (2010), 査読無

[学会発表](計 28 件)

Tatsuhiko Kubo.: "Night shift work and risk of cancer - Key information of the issue for practice" 31st International Congress on Occupational Health, Mini-symposium by Working Time Society. (20150602). COEX, World Trade Center, Seoul, Korea (Invited lecture)
久保達彦: "交替制勤務者の発がんリスク" 第 88 回日本産業衛生学会・日本産業衛生学会奨励賞受賞講演. (20150514). コングレ コンベンションセンター(大阪市)(招待講演)
久保達彦: "交替制勤務者の健康管理の発展方向性 発がんリスクを踏まえて" 産業保健人間工学第 19 回大会シンポジウム 2 産業保健と睡眠. (20141115). 北九州学術研究都市学術情報センター(北九州市)(招待講演)
Tatsuhiko Kubo, et al (他 9 名、掲載順 1 番): "Risk of Hypertension and Impaired Glucose Tolerance among Two and Three Shift Workers" 20th World Congress of Epidemiology. (20140817). Dena ' ina Civic and Convention Center, Anchorage, USA (Oral presentation)
久保達彦: "避けられない勤労者不規則生活 - 抗加齢医学の視点から交替制勤務者健康リスクに学ぶこと" 第 87 回日本作業衛生学会メインシンポジウム 1 抗加齢・健康長寿に向けた産業医学の新展開. (20140523). 岡山コンベンションセンター(岡山市)(招待講演)
久保達彦: "避けられない不規則生活とアンチエイジング - 交替制勤務による健康影響に学ぶこと" 第 13 回日本抗加齢医学会総会シンポジウム 22 生活の基盤となる体内時計機構 ~ 分子から生体まで ~ (20130630). パシフィコ横浜(横浜市)(招待講演)
久保達彦: "交替制勤務に伴う乳がんリスクの論点 - 看護労働現場における現実的対応" 第 35 回日本睡眠学会定期学術集会シンポジウム 18 交替勤務に従事する看護師の睡眠問題 - 現場のニーズと研究とのギャップ. (20130628). 秋田キャッスルホテル(秋田市)(招待講演)
久保達彦: "Retrospective cohort study

of the risk of obesity among shift workers: findings from the Industry-based Shift Workers' Health study, Japan" 第30回産業医科大学学会・第24回産業医学推進研究会全国大会(合同開催)学会賞受賞講演(20121020).産業医科大学ラマティーンホール(北九州市)(招待講演)

久保達彦: "交替制勤務者の発がんリスク-時間生物学への扉" 第10回日本時間生物学会学術奨励賞受賞講演.(20120916).北海道大学学術交流会館(札幌市)(招待講演)

久保達彦: "交替制勤務従事看護師の悪性腫瘍リスクに関する議論の要点" 第85回日本産業衛生学会市民公開シンポジウム「看護師が健康に働き続けるための職場の課題と対策」(20130316).名古屋国際会議場(名古屋市)(招待講演)

久保達彦: "From the Viewpoint of Occupational Medicine-Cancer Risk due to Shift Work" 第89回日本生理学会大会シンポジウム体内時計の生理学的意味を他の研究分野から問う.(20120329).信州大学松本キャンパス(長野県松本市)(招待講演)

久保達彦: "交替勤務者の悪性腫瘍の疫学エビデンスと研究・実務的対応の方向性" 第18回日本時間生物学会学術大会シンポジウム:生活リズムと健康の疫学.(20111125).名古屋大学(愛知県名古屋市)(招待講演)

Tatsuhiko Kubo, et al (他8名、掲載順1番): "Retrospective Cohort Study of the Risk of Hypertension among Shift Workers" 30th International Congress on Occupational Health.(20120319). Cancun Center, Cancun, Mexico(Oral presentation)

Tatsuhiko Kubo, et al (他3名、掲載順1番): "Cancer Risk among Shift Workers-Future Perspective of the Risk Assessments" XII Congress of the European Biological Rhythms Society.(20110823). University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Tatsuhiko Kubo, et al (他6名、掲載順1番): "Prospective Cohort Study of Preexisting Sleep Disorders and Subjective Adaptation to Shift Work" 20th International Symposium on Shiftwork and Working Time.(20110630). Radisson Blu Royal Park Hotel, Stockholm, Sweden

Tatsuhiko Kubo, et al (他6名、掲載順1番): "Retrospective Cohort Study of the Risk of Impaired Glucose Tolerance among Shift Workers: Findings from the Industry-based Shift Workers' Health Study, Japan"

20th International Symposium on Shiftwork and Working Time.(20110628). Radisson Blu Royal Park Hotel, Stockholm, Sweden(Oral presentation)

〔図書〕(計2件)

久保達彦: "睡眠マネジメント-産業衛生・疾病の関わり方から最新改善対策まで 第2章第4節 交替勤務者の発がんリスクマネジメント(P82-90)" エヌティーエス出版. 328 (2014)

久保達彦: "体内時計の科学と産業応用原稿第26章交替制勤務による発がんリスク(P218-225)" シーエムシー出版. 252 (2011)

〔その他〕(計2件)

久保達彦: "交替制勤務者の発がんリスク 最新動向とその論点" 21世紀産業医学研究会.(20140221). 厚生労働省(千代田区)

久保達彦: "働く人々の健康と体内時計-これからの医師・医療に求められるもの" 夢ナビライブ2013 | 国公立大学・私立大学 合同進学ガイダンス(20130713). 東京ビッグサイト(江東区)(招待講演)

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

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

村松 圭司 (MURAMATSU Keiji)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00644022

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

林田 賢史 (HAYASHIDA Kenshi)
産業医科大学病院・部長
研究者番号: 80363050

(3) 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