

令和4年度労災疾病臨床研究事業費補助金
「過労死等の実態解明と防止対策に関する総合的な労働安全衛生研究」
分担研究報告書(疫学研究)

過重労働の生体負担を評価するバイオマーカーの検討
—看護師とトラックドライバーを対象とした研究の再分析—

研究分担者 井澤修平 独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所
過労死等防止調査研究センター・上席研究員

＜研究要旨＞

【目的】本研究では、慢性炎症反応の指標として唾液中 C 反応性蛋白(CRP)に注目し、看護師・トラックドライバーの 2 つの労働者集団において、労働関連要因(シフトの違い、労働時間、睡眠時間など)との関連を探索的に検討することを目的とした。

【方法】本研究では、過去に報告された看護師とトラックドライバーの研究データを再分析した。看護師を対象とした研究(研究 1)では、12 時間夜勤の看護師 15 名、慢性期病棟の 16 時間夜勤の看護師 15 名が含まれた。トラックドライバーを対象とした研究(研究 2)では、地場運行ドライバー 34 名、長距離運行ドライバー 54 名が含まれた。両研究ともに、採取した唾液から CRP を測定し、労働関連要因と CRP 値の関連を分析した。

【結果】研究 1 では、12 時間シフトと 16 時間シフトの看護師の CRP 値に有意な差は認められなかったが、12 時間シフトの群では、仕事の量的負担の得点が高いほど($r = 0.52, p = 0.046$)、また、夜勤回数が多いほど($r = 0.54, p = 0.038$)、CRP 値が高いことが示された。研究 2 では、地場のトラックドライバーは長距離トラックドライバーよりも CRP 値が高く($F(1.0/84.1) = 7.5, p = 0.007$)、地場のトラックドライバーでは、睡眠時間が短いほど休日明けの出庫時の CRP 値が高いことが示された($r = 0.40, p = 0.018$)。

【考察】看護師・トラックドライバーという 2 つの労働者集団において、労働関連要因と唾液中 CRP 値の関連を検討した結果、唾液中 CRP は、夜勤の頻度、仕事の負担感、睡眠時間との関連が認められ、また、トラックドライバーにおいては、地場運行と長距離運行という働き方の違いによっても CRP 値の差が認められた。これらの結果は、唾液中 CRP が過重労働の生体負担を評価する指標として有望であることを示している。今後、労働関連要因と過労死等を結びつける要因として慢性炎症のバイオマーカーについて、データの蓄積がさらに必要である。

【この研究から分かったこと】交替勤務に従事する看護師やトラックドライバーのデータを再分析した結果、唾液中 CRP は、夜勤回数や仕事の負担感、睡眠時間、運行パターン等と関連していた。このことから、今後のデータの蓄積が求められるものの、唾液中 CRP が過重労働による生体負担の評価指標として有用であることが示唆される。

【キーワード】CRP、夜勤、ストレス

研究分担者:

久保智英(労働安全衛生総合研究所過労死等防止調査研究センター・上席研究員)
松元 俊(同センター・研究員)
池田大樹(同センター・研究員)

疾患の発症リスクとなることは知られており、最近ではそのメカニズムとして慢性炎症反応に注目する研究が増えている。慢性炎症反応とは、急性の炎症反応とは異なり、炎症マーカー(例えば、C 反応性蛋白や炎症性サイトカイン)の濃度が通常よりも 2~4 倍程度に高い状態が持続することである。慢性炎症反応が高いことは動脈硬化の進展のプロセスとも密接に

A. 目的

心理社会的ストレスや長時間労働が循環器

関連している。例えば、喫煙、肥満、高血圧などは血管内皮を傷つけ、炎症反応を惹起し、その炎症反応が長期に続くことで粥腫(プラーク)が形成され、比較的大きな動脈硬化が進行すると考えられている。近年では、心理社会的な要因が慢性炎症反応と関連することも多く報告されており、慢性炎症反応は心理社会的要因と循環器疾患の発症を結びつける一つのメカニズムであると考えられている(例えば、Eguchiらの研究¹⁾)。

本研究では特にC反応性蛋白(CRP)をとりあげる。ここ数十年では血中のCRPを高感度に測定することが可能となっており、高感度CRPは慢性炎症反応の指標の一つとして考えられている。高感度CRPはAmerican Heart Associationでは循環器疾患の発症リスクの一つの基準として位置づけられており²⁾、日本のコホート研究においても、虚血性心疾患との関連が報告されている³⁾。また、CRPは唾液中からも測定することが可能であり、血中CRPと唾液中CRPは中程度の相関があることがわかっている⁴⁾。

本報告では、過去に報告された看護師⁵⁾やトラックドライバーの研究^{6,7)}の再分析を行う。前者は異なる夜勤シフトの看護師の勤務間インターバルを検討した研究であり、後者は、長距離トラックドライバーと地場運行のトラックドライバーの働き方を検討した研究である。これらの研究ではいずれも唾液を採取し、CRPの測定を行っている。看護師、トラックドライバーは過労死等防止対策を考える上で重要な職種であることも鑑み、本報告では、両職種の労働に関連した要因(シフトの違い、労働時間、睡眠時間など)と唾液中CRPの関連を探索的に検討し、過重労働の生体負担を評価するバイオマーカーとしての、唾液中CRPの適用可能性を検討することを目的とした。

B. 方法

1. 対象者

本研究では、過去に報告された看護師とトラックドライバーの研究データを再分析した。看護師を対象とした研究は2017年に実施されたものであり、夜勤・交替制勤務に従事する看護師を対象としたものであった⁵⁾。急性期病棟の12時間夜勤の看護師15名、慢性期病棟の16時間夜勤の看護師15名が含まれていた。本報告ではこの研究を研究1として扱った。

トラックドライバーを対象とした研究は2018年と2019年に実施されたものであり、日帰りの地場運行のドライバーと2泊3日以上運行に従事する長距離ドライバーを対象としたものであった^{6,7)}。なお、2018年と2019年のどちらの調査にも参加した対象者については、2019年のデータは分析から除外し、本報告では地場運行ドライバー34名、長距離運行ドライバー54名のデータを解析の対象とした。本報告ではこの研究を研究2として扱った。

いずれの研究も、労働安全衛生総合研究所研究倫理審査委員会にて審査され、承認を得た上で行われたものであった(通知番号: H2824, H2917, H3006)。

2. 唾液の採取ならびにCRPの測定

唾液の採取はサリソフト(ザルスタット社)を用いて実施した。対象者が自身で舌下にスワブを留置することによって唾液を採取した。得られた唾液は冷凍状態で保存した。

得られた唾液から、酵素免疫測定法に基づくキット(Salivary C-Reactive Protein ELISA Kit, Salimetrics LLC, PA, USA)によってCRP濃度(pg/ml)を測定した。測定間、測定内の変動係数は、それぞれ11.2%、5.9%であった。

3. 調査項目

睡眠の質や睡眠時間についてはピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)⁸⁾により評価した。

また研究1では、仕事の量的負担・仕事のコントロールについて職業性ストレス簡易調査票⁹⁾により評価した。

上記のアンケートに加え、デモグラフィックデータとして性別、年齢、身長、体重、喫煙習慣、労働時間、夜勤回数、疾患既往歴、服薬などについて情報を収集した。

4. 研究手続き

1) 研究1

研究1は3週間の観察研究であり、観察期間が開始する前の説明会の際に、上述のアンケートへの記入を依頼し、唾液の採取を実施した。説明会は16~18時の時間帯に実施された。

2) 研究2

研究2は1週間あるいは2週間の観察研究であり、研究開始時の説明会の際に、上述のアンケートへの記入を依頼した。唾液の採取は観察期間中の休日明けの勤務日の出庫前のタイミング、休日前の最後の勤務日の帰庫後のタイミングで実施した。

5. 統計解析

研究 1・2 ともに、CRP 値は、対数変換を施したのちに、統計解析を実施した。

研究 1 では、12 時間夜勤と 16 時間夜勤の看護師の背景要因・労働関連要因などを示し、それらの変数、ならびに CRP 値について群間の差を独立した t 検定、または χ^2 検定で検証した。また、群ごとに、労働関連要因と CRP 値のピアソンの相関を算出した。

研究 2 では、地場運行ドライバーと長距離運行ドライバーの背景要因・労働関連要因などを示し、それらの変数の群間の差を独立した t 検定、または χ^2 検定で検証した。CRP 値については、群(地場・長距離)と時間(出庫時・帰庫時)を固定効果、被験者変数を変量効果、唾液採取時刻を共変量(固定効果)とした線形混合モデルを実施した。また、群ごとに、労働関連要因と CRP 値のピアソンの相関を算出した。

C. 結果

1. 研究 1

研究 1 の対象者の背景要因・労働関連要因を表 1 に示す。12 時間シフト群では仕事のコントロールが低く、11 時間未満の勤務間インターバルを経験している看護師が多いことが示された。唾液採取のタイミングは、日勤後、夜勤前など対象者によりばらつきがあったが、群間では有意なばらつきは認められなかった。CRP 値については、12 時間シフト群 ($0.57 \pm 0.3 \log \text{ pg/ml}$) と 16 時間シフト群 ($0.58 \pm 0.2 \log \text{ pg/ml}$) の間に有意な差は認められなかった ($t(28) = 0.1, p = .91$)。

労働関連要因と CRP 値の相関を求めたところ、12 時間シフト群では、仕事の量的負担の得点が高いほど ($r = 0.52, p = 0.046$)、また、夜勤回数が多いほど ($r = 0.54, p = 0.038$)、CRP 値が高いことが示された(図 1)。仕事のコントロール、睡眠の質、睡眠時間、労働時間、勤務間インターバル(11 時間未満)との相関は

表 1 研究 1 の対象者(12 時間シフト・16 時間夜勤シフト看護師)の背景要因・労働関連要因
(n (%), 平均 \pm SD)

	12 時間シフト (N=15)	16 時間シフト (N=15)	p
性別(女性) n (%)	15 (100.0)	15 (100.0)	
年齢(歳)	27.5 \pm 2.1	28.2 \pm 3.4	0.49
BMI(kg/m ²)	20.2 \pm 1.8	20.4 \pm 2.6	0.81
喫煙習慣(喫煙者) n (%)	1 (6.7)	3 (20.0)	0.28
仕事の量的負担	10.1 \pm 1.2	9.6 \pm 1.2	0.31
仕事のコントロール	6.5 \pm 1.2	7.9 \pm 1.0	0.02
睡眠の質得点(PSQI)	4.6 \pm 2.3	4.8 \pm 2.9	0.84
睡眠時間(PSQI)	6.1 \pm 1.0	6.2 \pm 0.8	0.76
労働時間(月あたり)	165.4 \pm 12.6	166.4 \pm 11.3	0.83
夜勤回数(月あたり)	5.3 \pm 1.6	5.3 \pm 2.1	1.00
勤務間インターバル(11 時間未満) n (%) ^{a)}	7 (50.0)	0 (0.0)	0.002
唾液採取のタイミング n (%)			0.45
日勤後	7 (46.7)	10 (66.7)	
夜勤前	2 (13.3)	0 (0.0)	
夜勤後	1 (6.7)	1 (6.7)	
休日	5 (33.3)	4 (26.7)	

a) 3 週間の観察期間中に 11 時間未満の勤務間インターバルを経験していたもの(勤務間インターバルを評価できなかった対象者は除く)

PSQI:ピッツバーグ睡眠質問票

表 2 研究 2 の対象者(地場・長距離運行ドライバー)の背景要因・労働関連要因(n (%), 平均±SD)

	地場運行 (N = 34)	長距離運行 (N = 54)	p
性別(男性) n (%)	34 (100.0)	54 (100.0)	
年齢(歳)	49.6±6.8	50.6±6.6	0.48
BMI(kg/m ²)	25.4±4.1	25.4±3.7	0.95
喫煙習慣(喫煙者) n (%)	19 (55.9)	38 (70.4)	0.17
循環器疾患既往歴(高血圧症含む) n (%)	13 (38.2)	19 (35.2)	0.77
脂質低下薬 n (%)	1 (2.9)	1 (1.9)	0.74
降圧剤 n (%)	8 (23.5)	10 (18.5)	0.57
睡眠の質得点(PSQI)	5.2±2.9	5.1±2.8	0.93
睡眠時間(PSQI)	6.0±1.1	6.8±1.4	0.002
一運行当たりの拘束時間(時間)	11.5±1.7	78.3±31.0	0.000
勤務間インターバル(11 時間未満) n (%) ^{a)}	18 (52.9)	3 (8.3)	0.000
唾液採取時刻(出庫)	5:43±1:47	11:06±5:30	0.000
唾液採取時刻(帰庫)	16:08±2:55	9:54±7:04	0.000

a) 1 週間あるいは 2 週間の観察期間中に 11 時間未満の勤務間インターバルを経験していたもの(勤務間インターバルを評価できなかった対象者は除く)

PSQI:ピッツバーグ睡眠質問票

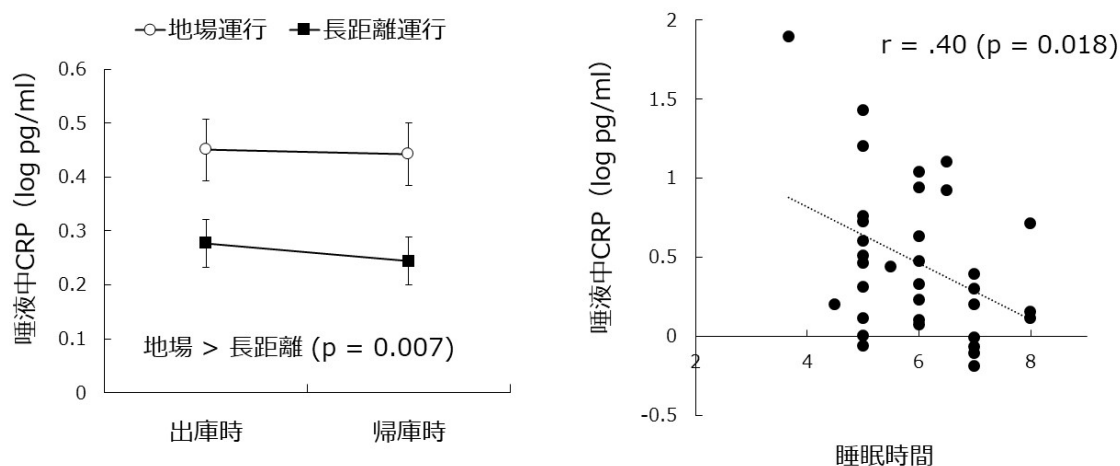


図 2 地場運行・長距離運行ドライバーの唾液中 CRP 値(唾液採取時刻を調整した値と標準誤差、左図)ならびに地場運行ドライバーにおける睡眠時間と休日明けの出庫時の唾液中 CRP の関連(右図)

が高く、地場運行ドライバーでは特に睡眠時間が短いほど、休日明けの出勤時(出庫時)のCRP値が高いという結果が得られた。したがって、トラックドライバーにおいては、唾液中CRPは睡眠時間に代表されるような疲労からの回復の度合いに関連している可能性が示された。

過去にCRPを含む血中の炎症マーカーと仕事ストレスの関連を調べた研究は散見されるが、唾液中CRPと労働関連要因との関連を調べた研究は少ない。その中で、例えば、先行研究¹⁰⁾では、若い警察官において仕事ストレスが高いほど唾液中CRPが高いことを報告している。この結果は、本研究の看護師の研究の結果と矛盾しないものである。CRPを含む炎症系バイオマーカーは循環器疾患の予測因子であり、またうつ病などの精神病理にも関わるところが大きい。今後、労働環境要因と過労死等を結びつける要因として慢性炎症のバイオマーカーについて、データの蓄積がさらに必要である。

本研究の限界点や留意点として数点あげることができる。一点目に、唾液採取時刻が対象者によって異なっていた点である。唾液中CRPは日内変動が少なく¹¹⁾、またトラックドライバーのデータでは唾液採取時刻を調整した解析を実施したが、解釈には注意が必要である。二点目に、本研究では、特に看護師の研究では対象者数が少なかった点である。三点目に、本研究では探索的に労働関連要因と唾液中CRPの相関を求めたが、交絡要因を調整した分析は実施していない点である。特にトラックドライバーでは循環器疾患既往歴や服薬習慣を有する対象者が含まれており、今後は対象者数を増やした上で多変量の解析が必要である。四点目に、本研究ではCRP以外のバイオマーカーは扱っていない。例えば、仕事ストレスの文脈ではコルチゾールが指標としてよく用いられる。我々の過去の研究でも、日勤のIT系労働者において勤務間インターバルが短いと唾液中コルチゾールが高いことを報告している¹²⁾。今後の研究では、本研究で対象としたようなシフトワーカーでも関連が認められるか、炎症系マーカーとあわせて系統的な検証が必要である。

E. 結論

本研究では、看護師、トラックドライバーという2つの職種において、労働関連要因と唾液

中CRP値の関連を検討することが目的であった。その結果、12時間夜勤シフトの看護師では、仕事の量的負担が高いほど、また夜勤の回数が多いほどCRP値が高いことが示された。また、地場のトラックドライバーは長距離トラックドライバーよりもCRP値が高く、地場のトラックドライバーでは、睡眠時間が短いほどCRP値が高いという結果が得られた。これらの結果は、唾液中CRPが過重労働の生体負担を評価する指標として有望であることを示している。今後、労働関連要因と過労死等を結びつける要因として慢性炎症のバイオマーカーについて、データの蓄積がさらに必要である。

F. 健康危機情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Eguchi H, Shimazu A, Kawakami N, Inoue A, Nakata A, Tsutsumi A. Work engagement and high-sensitivity C-reactive protein levels among Japanese workers: a 1-year prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015; 88(6): 651-8.
- 2) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart

- Association. *Circulation*. 2003; 107(3): 499-511.
- 3) Iso H, Noda H, Ikeda A, Yamagishi K, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S. The impact of C-reactive protein on risk of stroke, stroke subtypes, and ischemic heart disease in middle-aged Japanese: the Japan public health center-based study. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19(8): 756-66.
 - 4) Szabo YZ, Slavish DC. Measuring salivary markers of inflammation in health research: A review of methodological considerations and best practices. *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 124: 105069.
 - 5) 久保智英, 井澤修平, 松元俊, 池田大樹, 高橋正也, 佐々木司. 分担研究報告書「交代制勤務看護師の勤務間インターバルと疲労回復に関する研究」. 平成 29 年度労災疾病臨床研究事業費補助金「過労死等の実態解明と防止対策に関する総合的な労働安全衛生研究」; 2018; 191-204.
 - 6) 松元俊, 久保智英, 井澤修平, 池田大樹, 高橋正也. 分担研究報告書「トラックドライバーの過重労働対策としての健康管理と運行管理に関する研究」. 平成 30 年度労災疾病臨床研究事業費補助金「過労死等の実態解明と防止対策に関する総合的な労働安全衛生研究」; 2019; 199-205.
 - 7) 松元俊, 久保智英, 井澤修平, 池田大樹, 高橋正也. 分担研究報告書「長距離と地場トラックドライバーの睡眠が疲労及び血圧に及ぼす影響の検討」. 令和元年度労災疾病臨床研究事業費補助金「過労死等の実態解明と防止対策に関する総合的な労働安全衛生研究」; 2020; 192-199.
 - 8) 土井由利子, 簗輪眞澄, 内出真, 大川匡子. ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学*. 1998; 13(6): 755-769.
 - 9) 下光輝一, 横山和仁, 大野裕, 丸田敏雅, 谷川武, 原谷隆史, 岩田昇, 大谷由美子, 小田切優子. 報告書「職場におけるストレス測定のための簡便な調査票の作成」. 労働省平成 9 年「作業関連疾患の予防に関する研究」; 1998; 107-115.
 - 10) Izawa S, Tsutsumi A, Ogawa N. Effort-reward imbalance, cortisol secretion, and inflammatory activity in police officers with 24-h work shifts. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016; 89(7): 1147-1154.
 - 11) Izawa S, Miki K, Liu X, Ogawa N. The diurnal patterns of salivary interleukin-6 and C-reactive protein in healthy young adults. *Brain Behav Immun*. 2013; 27(1): 38-41.
 - 12) Kubo T, Izawa S, Ikeda H, Tsuchiya M, Miki K, Takahashi M. Work e-mail after hours and off-job duration and their association with psychological detachment, actigraphic sleep, and saliva cortisol: A 1-month observational study for information technology employees. *J Occup Health*. 2021; 63(1): e12300.