

産業医に役立つ最新の研究報告

職場の健康管理 —生活習慣を再考する—

村田勝敬 岩田豊人 前田恵理

プロローグ

秋田大学医学系研究科環境保健学 (旧衛生学) 講座では、産業保健領域および環境保健領域における有害環境因子の神経影響を中心に研究している。これまで、神経影響の評価に用いる高次中枢機能検査 (P300)、脳神経機能検査 (聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位)、自律神経機能検査 (心電図心拍変動, QTc 時間)、神経行動機能検査 (身体重心動揺, ふるえ, 反応時間) を効率良く、かつ正確度・再現性を一定に保てるよう工夫を凝らしながら、労働者のみならず小児も対象として測定してきた¹⁻⁷⁾。

これとは別に、職場の定期健康診断 (以下、健診) 結果に関心があり、全国の職場における心電図、血糖、血中脂質、肝機能、血圧の有所見率 (平成 25 年厚生労働省データ) が各々 9.7%, 10.2%, 32.6%, 14.8%, 14.7% であるのに対し、秋田県では各々 16.3%, 16.9%, 43.7%, 23.1%, 23.7% と、全国値に比べて 5% 以上も高いことに心を痛めていた。確かに、酒処と言われる秋田県では飲酒量が多くかつ東北地方固有の過剰塩分摂取のため、肝機能異常や高血圧の有所見率が高いことは頷ける。しかし、どれ位の飲酒量から健康影響は現れるのか、また心電図、血糖、脂質の有所見率が高いのはどう説明するのか。このような疑問が次から次に湧いてくる。本稿は、これらの疑問に応えるべく疫学的手法を用いた研究結果を紹介する。なお、一連の研究対象は秋田県内の一健康保険組合に属する販売従事者 (約 3,400 名) であったことから、所得、学歴、県民性は概して均一な

集団であると考えられた。

高血圧に関連する要因

1. Dakeishi M, Murata K, Tamura A, Iwata T. Relation between benchmark dose and no-observed-adverse-effect level in clinical research: effects of daily alcohol intake on blood pressure in Japanese salesmen. *Risk Anal* 2006; 26: 115-24.

秋田県では高血圧の有所見率が高く、この理由として塩分の過剰摂取が原因と考えられる。しかし、正確な塩分摂取量を算出するために 3,000 人規模の大集団に対して陰膳法で調べる計画を立案しても実行可能性に難がある。その上得られるデータも、調査期間中の正確な値であっても、長期の塩分摂取量を反映するか疑わしい。何故なら、陰膳法の対象者は同量の食事を一人前多く作らねばならず、普段と異なる簡易メニューを愛好する傾向があるからである。そこで、塩分は皆一様に多目に摂っていると仮定し、飲酒が血圧に及ぼす影響を解析した。

研究対象は詳細な飲酒・喫煙習慣や職場ストレスなどの質問票調査に同意し、その後同一健診機関の定期健診を受診した男性 1,100 名 (年齢は 44±11 歳) であった。飲酒習慣は 1 週間に 350 ml 缶 (この他、500 ml 缶, 大瓶) ビール, 日本酒, 20 (あるいは 25) 度焼酎等々をどれ程飲むのか具体的に質問し、1 日当たりの 100% エタノール量 (g/日) に換算した (このため、毎週 350 ml 缶ビール 1 本を飲んでも“飲酒者”となる)。健診機関が水銀血圧計で測定した値を用い、収縮期血圧 140

mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上を高血圧と定義した。職場ストレスはストレス強度を5段階で尋ねて数値化した。飲酒量は0, 0.1~30.0, 30.1~60.0, 60.1~90.0, 90 g/日以上との5区分としてダミー変数を当て嵌めて多重ロジスティック回帰分析するとともに、連続量としてベンチマークドース (BMD) 法で BMD 95%信頼下限値 (BMDL) を算出した。収縮期/拡張期血圧は、年齢、肥満指数 (BMI)、喫煙習慣、職業ストレスなどを調整しても、飲酒量の増加に伴って高くなった。高血圧に対する調整 Odds 比は100%エタノール換算値が 60.1~90.0 g/日の飲酒群から有意になった (2.88, 95%信頼区間 1.38 ~ 6.01)。また、収縮期/拡張期血圧の BMDL も約 60 g/日 (ビール換算で1日 500ml 缶 3 本) と算出され、無毒性量 (NOAEL) と BMDL はほぼ同じ意味を持つと考えられた。なお、高血圧発症リスクは加齢に伴い高くなるので、算出される飲酒量の臨界値 (critical value) は対象集団の平均年齢が高くなると低下する。すなわち、退職前後の人はもっと少量の飲酒で高血圧が発症することになる。

肝障害に関連する要因

2. Dakeishi M, Iwata T, Ishii N, Murata K. Effects of alcohol consumption on hepatocellular injury in Japanese men. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202: 31-9.
3. Iwata T, Arai K, Saito N, Murata K. The association between dietary lifestyles and hepatocellular injury in Japanese workers. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231: 257-63.

飲酒の肝機能に及ぼす影響についての対象者は 37±12 歳の男性 1,113 名であった。同一健診機関による定期健診結果から BMI と肝機能検査の AST, ALT, γ -GTP (以下, GGT) が、また飲酒・喫煙習慣は前述の質問票から得られた。いずれの肝機能指標も年齢, BMI および飲酒量が増すと有意に高くなり、さらに年齢, BMI, 喫煙習慣を調整しても飲酒量と有意な関係を保った。AST および GGT はビール, 日本酒, 焼酎, ウィスキーの個別飲酒量とも有意な関連を示したが、ALT はウ

ィスキー飲酒量とのみ有意な関連を示した。BMD 法で年齢, BMI, 喫煙習慣を調整して BMDL を算出すると、GGT で 100%エタノール換算 36 g/日, AST で 52 g/日, ALT で 94 g/日と算出された。以上より、肝機能指標では GGT が飲酒影響を最も受け易く、以下 AST, ALT の順であり、大瓶ビール2本を毎日飲んでいると AST の異常が発現する計算になる。但し、飲酒習慣のない人に GGT 高値が認められる場合は、職場内で有機溶剤等の曝露を受けていないかどうか再確認しなくてはならない。

生活習慣の肝機能に及ぼす影響に関する研究の対象者は 35±9 歳の男性 1,809 名であった。質問票調査では、飲酒・喫煙・運動の習慣、睡眠時間、朝食欠食・間食の有無、夕食時間の規則性の他に昼食メニュー (持参弁当, コンビニ弁当, 外食, カップ麺, おにぎり, 他を複数回答) を尋ね、特に「カップ麺」を選択する場合は週当たりの個数も記入して頂いた。肝機能異常を健診機関が使っている ALT \geq 30 IU/L, AST \geq 30 IU/L, GGT \geq 50 IU/L と定義すると、有所見率は各々 28.2%, 14.2%, 23.0%であった。肝機能指標は年齢および BMI と有意な正の相関があり、これらは肝機能評価の際に無視できない交絡因子であると考えられた。肝障害に及ぼす影響を多重ロジスティック回帰分析で検討すると、カップ麺摂食と飲酒 90.1 g/日以上が ALT 高値に対して、飲酒 30.1 g/日以上と運動習慣が AST 高値に対して、過剰睡眠, カップ麺とおにぎり摂食, 飲酒 0.1 g/日以上が GGT 高値に対して有意に関連する要因と推定された。同じ交絡因子を用い、カップ麺摂食習慣の有無を週当たりの摂食回数に変えて再解析すると、カップ麺週 1-2 個摂食群の ALT 高値に対する Odds 比は 1.33 (95%信頼区間 1.01 ~ 1.75) であり、カップ麺週 3 個以上摂食群では Odds 比が 1.47 (1.07 ~ 2.01)、またカップ麺週 3 個以上摂食群の GGT 高値に対する Odds 比は 1.42 (1.02 ~ 1.99) であった。用量依存性が認められたことから、昼食時のカップ麺摂食習慣は ALT 高値に選択的に関連する要因であ

ると推定された。なお、この因果関係の機序は不明であるが、カップ麺類 100 g 当たりの飽和脂肪酸量は「五訂日本食品標準成分表」によると 7.31 ~ 8.72 g であり、「穀類」の中で最も高い方に属することと関連するのかもしれない。

高脂血症に関連する要因

4. Arai K, Maeda E, Iwata T, Tanaka O, Murata K, Sakamoto M. Impact of dietary behaviors on dyslipidemia in Japanese male workers. *Ann Transl Med Epidemiol* 2014; 1: 1003.

本研究の対象は 36 ± 10 歳の男性 1,582 名であった。前述した質問票調査の他に同一健診機関で測定された中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール値を用いて解析した。生活習慣の中の昼食メニューでは、弁当 (持参・コンビニ) が 56.4% と最も高く、次にカップ麺 52.3%、おにぎり 13.7%、外食 10.2% (複数回答) の順であった。日本動脈硬化学会の定めた中性脂肪 150 mg/dl 以上 (高中性脂肪血症) は対象集団の 17.3%、LDL コレステロール 140 mg/dl 以上 (高 LDL コレステロール血症) は 18.9%、HDL コレステロール 40 mg/dl 未満 (低 HDL コレステロール血症) は 4.7% であった。中性脂肪と LDL コレステロールは年齢および BMI と有意な正の相関を示した。HDL コレステロールは BMI と有意な負の相関を示すが、年齢依存性は見られなかった。脂質代謝に影響する生活習慣を重回帰分析で調べると、睡眠時間、カップ麺および飲酒量が中性脂肪の上昇に、朝食欠食が LDL コレステロールの上昇に、喫煙習慣が HDL コレステロールの低下に関連した。逆に、飲酒量は LDL コレステロール低下および HDL コレステロール上昇と有意に関連した。同じ交絡因子を全て含む多重ロジスティック回帰分析で解析すると、高中性脂肪血症に対するカップ麺摂取の Odds 比は 1.58 (95% 信頼区間 1.12 ~ 2.22) であり、低 HDL コレステロール血症に対するカップ麺摂取の Odds 比は 2.04 (1.15 ~ 3.62) であった。さら

に、高中性脂肪血症に対する週当たりのカップ麺 1-2 個摂取の Odds 比は 1.52 (1.05 ~ 2.20)、3 個以上の Odds 比は 1.67 (1.10 ~ 2.53) であった。以上より、昼食のカップ麺摂取習慣は高中性脂肪血症や低 HDL コレステロール血症の発症と関連することが示唆された。

心電図異常に関連する要因

5. Maeda E, Iwata T, Murata K. Effects of work stress and home stress on autonomic nervous function in Japanese male workers. *Ind Health* 2015; 53: 132-8.

定期健診の心電図検査はその形状やパターンで判断されるが、傍らで心電波形の RR 時間や QT 時間のように数値化されるデータも得られる。健診で殆ど活用されていない後者データのうち、QT 関連指標は自律神経機能を反映し、しかも QT 延長は虚血性心疾患の発症と関連すると考えられている。QT 関連指標には、 $(QT \text{ 時間}) \div \sqrt{(RR \text{ 時間})}$ で算出される Bazett の QTc 時間や $(QT \text{ 時間}) \div (656 \div (1 + 0.01 \times (\text{心拍数})))$ から算出される Rautaharju の QT 指数等がある。また、労働者のストレスには職場ストレスだけでなく家庭内ストレスもあり、このようなストレスも心血管系疾患や突然死と関連することが示唆されている。

ストレスの自律神経機能 (QT 関連指標、血圧、心拍数) に及ぼす影響に関する研究の対象者は 19 ~ 59 (平均 35) 歳の脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病、アルコール依存症の既往のない男性 1,809 名であった。質問票では職場ストレスおよび家庭内ストレス (夫婦関係、親子関係、介護、家庭内労働などを一括り) の有無の他、飲酒・喫煙・運動習慣の有無、睡眠時間などが調べられた。職場ストレス有群は全体の 63.8% で、無群と比べて有意に高齢・BMI 高値で、睡眠時間が短く、拡張期血圧は高く、QTc 時間も長かった。家庭内ストレス有群は全体の 18.3% であったが、無群より有意に睡眠時間が短く、喫煙者が多く、QTc 時間および QT 指数は有意に大きかった。重回帰分析の結

果、職場ストレスはいずれの自律神経機能とも有意な関連を示さなかったが、家庭内ストレスは QTc 時間 ($P = 0.062$) および QT 指数 ($P = 0.04$) と関連した。血圧や心拍数はストレスとの有意な関連を示さなかった。QTc 時間 ≥ 420 msec^{1/2}, QT 指数 ≥ 105 , 心拍数 ≥ 75 を異常, また収縮期血圧 ≥ 140 mmHg ないし拡張期血圧 ≥ 90 mmHg を高血圧として多重ロジスティック回帰分析をおこなうと、家庭内ストレスのみが QT 指数の高値と有意に関連した (Odds 比 2.68, 95%信頼区間 1.05 ~ 6.83)。以上より、QT 関連指標を用いた自律神経機能に、職場ストレスだけでなく、家庭内ストレスも関連すると考えられた。

血糖異常に関連する要因

6. Dakeishi M, Murata K, Sasaki M, Tamura A, Iwata T. Association of alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotypes with fasting plasma glucose levels in Japanese male and female workers. *Alcohol* 2008; 43: 143-7.

秋田の県南地域の料理は所謂“甘辛味”指向が強く、これが血糖検査の有所見率を高めている可能性は否定できない。そうではあるが、本研究ではアルコール脱水素酵素 2 (ADH2, 近年 ADH1B と名称変更) とアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の遺伝子型が糖尿病リスクとなるか否か検討した。対象は定期健診時に空腹時血糖が調べられ、かつ ADH2 および ALDH2 の遺伝子型の測定に同意した男性 492 名 (21~61 歳) と女性 183 名 (20~57 歳) であった。この他、質問票で詳細な飲酒状況と喫煙習慣も調べられた。ADH2*1/*1 (不活性型), *1/*2, *2/*2 遺伝子型は男性 (カッコ内は女性) で各々 6.5 (7.1) %, 38.0 (37.7) %, 55.5 (55.2) % であった。同様に ALDH2*1/*1 (活性型), *1/*2, *2/*2 遺伝子型は男性 (女性) で各々 77.0 (76.5) %, 21.3 (20.8) %, 1.6 (2.7) % であった。男性では、ADH2*1/*1 群の空腹時血糖は ADH2*1/*2 および *2/*2 群と比べ有意に高かったが、ALDH2

に関して統計的に有意な差は観察されなかった。女性では、ALDH2*1/*1 群の空腹時血糖は ALDH2*1/*2 および *2/*2 群より有意に低かったが、ADH2 に関して有意差はなかった。また、飲酒量と ALDH2 遺伝子型との間に有意な相互作用が女性で認められた。以上より、ADH2 および ALDH2 の遺伝子型 (すなわち、不活性型ないし失活型) は糖尿病リスクとなり得るが、これらの遺伝子型の糖代謝に及ぼす影響には性差があると考えられた。

エピローグ

産業医が労働衛生の三管理を考える時、「まず職場全体をしかと眺めよ」と言われる。少なくとも、健康管理においては職場の定期健診結果から有所見率を算出し、それを全国および自県データと比較することを推奨したい。その結果、仮に有所見率が高いのが肝機能検査であるならば、最初に疑うべきは職場内にある有害化学物質 (例えば、四塩化炭素やクロロホルムなどの有機溶剤) の存在とその曝露である。高濃度曝露は作業環境測定で検知されるが、第 1 管理区分下の低濃度曝露の慢性影響として ALT や AST が 25~45 IU/L 程度で推移することもありうる。このような時、前述した ALT ≥ 30 IU/L や AST ≥ 30 IU/L の厳しい判定基準を用いると、有所見率の異変として認識され、職場改善に結びつける契機となる。さらに、大規模事業場においては部署 (課) 別の有所見率を再計算すると、それらの対比から問題解決のヒントが見えてくるかもしれない。考え得る作業環境要因や作業要因を風潰しに調べ上げ、悉く否定されるなら、消去法により残された原因—食事に係わる生活習慣など—を考える。実際、肝機能障害の疑われた労働者に精密検査を勧めると、その多くは、ウィルス性肝炎などではなく、脂肪肝と診断されていた。

前述した肝機能検査と脂質検査の両結果を併せ考えると、常習多飲者と習慣性カップ麺摂食者の健診データに或る特徴が見えてくる。すなわち、

多飲者では GGT, 中性脂肪, AST の高値があつても, 高 LDL コレステロール血症や低 HDL コレステロール血症, ALT 高値の発生頻度は概して低い. 一方の習慣性カップ麺摂食者では ALT と中性脂肪の高値が目立ち, 時に低 HDL コレステロール血症に陥っていることもあろう. 我々は, 定期健診の事後措置として, 後者の労働者に対しカップ麺摂食を控えるよう指導している (例えば, 月 4 個以下). 斯くして, 異なる食習慣を持つ地域や異なる業種・職種の労働者にこれらの結果が適用可能であると主張するつもりはないが, 本稿が職場の健康管理の進め方の手がかりになることを密かに願っている. さらに労働者の日々の行動を観察する中で疑問が湧くならば, それを回答可能な仮説 (research question) に置き換え, 当該職場で自ら検証する心意気を示して頂きたい.

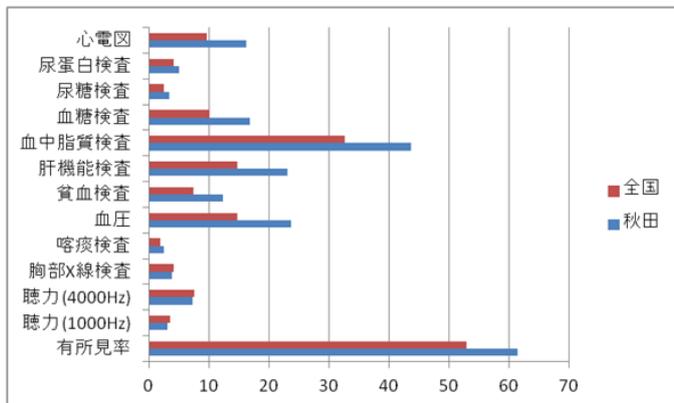
- Chinese miners and smelters. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80: 381-387.
- 3) Ando S, Iwata T, Ishikawa H, et al. Effects of acute alcohol ingestion on neuromotor functions. *Neurotoxicology* 2008; 29: 735-739.
 - 4) Murata K, Inoue O, Akutsu M, et al. Neuromotor effects of short-term and long-term exposures to trichloroethylene in workers. *Am J Ind Med* 2010; 53: 915-921.
 - 5) Yaginuma-Sakurai K, Murata K, Shimada M, et al. Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 2010; 32: 240-245.
 - 6) Harari R, Julvez J, Murata K, et al. Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 890-896.
 - 7) Arai K, Nakagawa Y, Iwata T, et al. Relationships between QT interval and heart rate variability at rest and the covariates in healthy young adults. *Auton Neurosci* 2013; 173: 53-57.

引用文献

- 1) Murata K, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, et al. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 2004; 144: 177-183.
- 2) Iwata T, Sakamoto M, Feng X, et al. Effects of mercury vapor exposure on neuromotor function in

むらた かつゆき	秋田大学大学院 医学系研究科 環境保健学講座
いわた とよと	秋田大学大学院 医学系研究科 環境保健学講座
まえた えり	秋田大学大学院 医学系研究科 環境保健学講座

定期健康診断結果 (平成25年一厚生労働省労働基準局調べ)



健康診断実施機関の名称	在籍労働者数	00327	
健康診断実施機関の所在地	受診労働者数	00332	
計 00225			
健康診断項目	実施者数	有所見者数	有所見率
聴力検査 (オージオメーターによる検査) (1000Hz)	00332	0008	34.5%
聴力検査 (オージオメーターによる検査) (4000Hz)	00332	0033	60.2%
聴力検査 (その他の方法による検査)	0000	0000	
胸部エックス線検査	00330	0070	24.0%
尿検査	00327	0009	2.8%
尿検査 (蛋白)	00327	0008	5.5%
血圧	00332	0095	38.6%
貧血検査	00277	0044	19.3%
肝機能検査	00270	0039	34.5%
血中脂質検査	00270	0020	60.2%
血糖検査	00270	0041	24.0%
腎臓検査 (糖)	00327	0009	2.8%
心電図検査	00270	0044	19.3%
医師の指示人数	0000	0000	
歯科健診	0000	0000	