

## 心臓病と交替勤務の関連についての疫学的エビデンスのまとめ

全体を見渡して、疫学データは、交替勤務と心臓疾患の間に緩やかな関連性があることを示している。交替勤務は、心臓疾患に結びつく妥当なメカニズム（サーカディアンリズムの崩壊）がある。しかしながら、疫学研究は、まだ相対的に少ない。そして、それらは一致していない。従って、交替勤務と心臓疾患の因果関係を推定することは出来ない。疫学的に、研究課題としては非常に難しいテーマである。そして、我々は、より確信を持って結論付ける前に、更なるデータを待たなければならない。

交替勤務の影響を示したそのような研究は、従来の心臓疾患のリスクファクターに変化が生じることによって、この影響は調整される。しかしながら、これらのリスクファクターは、うまく測定することが出来ない、または、興味の対象として、本当のリスクファクターではなかったのかもしれない。更に、交替勤務が、現在示されているメカニズムによってうまく説明できない、理解できない循環器系に影響を与えるかもしれない。いくつかの選択バイアスが、結果をゼロ方向へ向かせるバイアスとなる。しかしながら、一般的な集団からいくつかの関連性があるという発見は、社会階層が交絡となっているかも知れないというほかのエビデンスもある。

## 交替勤務に関する法律

Kogi は最近、1990 年からの、主に ILO の勧告と（少なくとも理論的には）ヨーロッパ経済共同体（EEC）内では効力を持つ 1993 年の欧州議会の指令からなる、組織的な労働に関する国際法のレビューを行った。これらの法律は、より広範に、全ての労働組織に適応されている。しかし、交替勤務に関するものは、わずかしかない。ILO の勧告は（1）交替勤務への対応の仕方について、一定の間隔をあけるように、全ての労働者に助言している（2）交替勤務に適応できないときには、似たような日勤業務に転職すること（3）交替勤務に対して特別手当を出すこと（4）交替勤務の細かい点に関して労働者と使用者は相談すること（5）24 時間連続勤務ではなく、24 時間の間に、11 時間は勤務と勤務の間に間隔をあけなさい、としている。それは、（1）24 時間のうちで、少なくとも 11 時間は休憩を取りなさい（2）7 日間に 1 回は少なくとも 35 時間連続の休養を取る（3）一週間の最大労働時間は 48 時間とすること（4）夜勤で問題が生じたときには日勤に異動すること、を要求している。

アメリカでは、（パイロットやトラックドライバー、鉄道の運転手のような）交通機関で働く労働者に対しては、いくつかの法律があるにもかかわらず、交替勤務をカバーする法律はない。NIOSH は、交替勤務に関するガイドラインを出版している。

## 過重労働と心臓疾患

過重労働は、一般的に、ストレスが多く、疲れるものであると思われる。そして、睡眠不足と相関している。従って、心臓疾患と交替勤務に対して同様の仮説としてのメカニズムが、二つ含まれている。一般的に、仕事をしているときは、仕事をしていないときと比べて、血圧

が上がっている。だから、より長時間働くことは、血圧が上がった状態が、より長くなることになる。<sup>200</sup> 最終的に、24 時間血圧計で測定すると、長時間労働は、平均血圧を上げることがわかっている。心臓疾患に対する長時間労働が及ぼす影響に関する一つのモデルとして、この上昇した血圧が、急性心筋梗塞を引き起こすと言われている。

長時間労働と心臓疾患の研究は、交替勤務と心臓疾患の研究と同様に、方法論としての難しさを抱えている。選択バイアスを避けるために、潜在的な交絡が可能な限り似通った労働者の集団を比較することが大切である。そして、一過性の曝露に対して、注意がしっかりと払われた長期間の研究が好ましい。

心臓疾患のリスクファクターとしての長時間労働は、長時間労働は一般的にストレスであると考えられているので、ストレスに関するより一般的な文献と分けることは難しい。ストレスの因子の一つとしての長時間労働が、心臓疾患のリスクを高めるとした昔の文献が 2,3 個ある。<sup>224, 264</sup> より最近では、Falger と Shouten が、病院と、コントロールとして市中の人々を用いて、男性の急性心筋梗塞の症例の研究を行なった。市中のコントロールではなく、病院のコントロールにおいて、喫煙や、年齢、教育、そして自己申告の疲労調査で調整した後で、自己申告の残業時間が長い（時間について明確な定義はない）ことが、急性心筋梗塞のリスクを 2 倍にしていた。これらの研究の主目的は、長時間労働というよりも、ストレスに置かれていた。

職業が異なる場合、仕事の習慣が異なるという副次的な調査方法を使用した仕事のカテゴリーに基づく対象集団より推測した長時間労働に関する他の 2 つの研究がある。<sup>37, 88</sup> これらの研究は、間接的なエビデンスだけを提示し、ここではレビューしない。

現在に至るまでで最も重要な研究は、長時間労働とストレスを、独立した影響として分離することを試みたものである。これら両方の因子をマッチングすることで測定を試みたり、長時間労働を質的に測定したりすることによって、その試みを行なった。<sup>95, 111, 243</sup> そういった研究のうち、二つは、長時間労働と血圧に関心を向けたものである。一つは、長時間労働と心筋梗塞についての症例対象研究である。公式な疫学的な根拠がないにも関わらず、3 つの研究は全て日本発である。日本では、長時間労働は一般的であり、長時間労働による死「過労死」は、世間でも広く周知されていることである。しかし、それらへの疫学的な公式なエビデンスは無い。

Hayashi らは、(月間 60 時間以上の) 長時間労働をしている 10 人の血圧が正常な男性と、月間の残業時間が 30 時間未満の 11 人の血圧が正常なコントロールを用いて研究を行った(グループ A)<sup>95</sup>。血圧は、日常的に測定された。研究者は、軽度の高血圧を有する 15 人の曝露者と 11 人のコントロールを用いた研究も行った(グループ B)。長時間労働の残業時間数が変化するグループも設けた(グループ C)。グループ A、B と C は全員同じ会社で働いている。そして、グループ C は同じ部署で働いている。曝露群とコントロール群は、年齢や体型、喫煙習慣が似ている集団である。時間毎の血圧が一ヶ月にわたって測定され、平均された。その結果は、グループ A とグループ B においては、曝露群とコントロール群で血圧の高さに有意差が認められた。グループ C は、3 グループの中で、最も興味深い結果となった。その理由は、長期

間にわたって測定を行い、潜在的な交絡要因を取り除けているからであるが、収縮期血圧と拡張期血圧が有意に上昇していた。そして、より多く働いたときに、睡眠中の血圧が有意に低下した（月間平均 96 時間と 43 時間の比較）。

Iwasaki らは、前月の 1 週間あたりの労働時間に応じて、同じ会社のセールスマンを 2 つのグループに分けて、収縮期血圧の研究を行なった。1 回の血圧測定と比較すると、1 週間の労働時間が 65 時間以上のグループの、50-59 歳のグループにおいて、より短い労働時間のグループ（1 週間の労働時間が 57 時間）よりも、それほど時間に差が無かったにもかかわらず、収縮期血圧が高くなった。喫煙と体脂肪（Body mass）は、有る、無いで比較可能である。この研究は、その横断研究の性格、交絡因子の可能性、1 回の血圧測定の信頼性による曝露効果（exposure effect）の、単なる弱い証明に過ぎない。

現在のところ、最も完成度の高い研究は、Sokejima と Kagamimori による初回の心臓発作で生き残った 195 人と、心臓発作を起こしていない、年齢と職業を調整された 331 人を対照とする研究がある。<sup>243</sup> 対照は毎年の定期健康診断を受診している労働者のリストから選ばれた。仕事のマッチングは、8 つの仕事のカテゴリーによって行なわれた。診療録上のデータ、血圧、コレステロール値、耐糖能、体脂肪、そして喫煙習慣は、ケースと対照のどちらにもある。仕事の心理社会的な状態や座業の時間も同様である。最後の 2 つの因子（仕事の心理社会的な状況と座業の時間）は、分析の中では心臓疾患と関係は無かった。一方、前者（診療録上のデータ、血圧、コレステロール、耐糖能、体脂肪、喫煙習慣）は、リスクファクターである。ケースの場合は梗塞が生じる前、対照の場合はインタビューを受ける前の、1 ヶ月の労働時間は、平均して 9.2 時間異なっているだけであった。しかしながら、データがカテゴリー化されたときには、対照と比較して、前月の労働時間が、長いか短い（11 時間より多いか、7 時間より少ないか）、どちらかの労働時間を有意に増加させる。このことは、労働時間と心臓疾患の間に、U 字型の関係が有ることを示している。著者は、短時間の労働がリスクを増加させるということは、早い段階からこの疾患に苦しんでいる（結果として労働時間が短縮する）か、労働時間一杯働くこのとの防護効果（protective effect）から、来ているのかもしれない。著者は、また、梗塞が生じる前の 1 年間に、労働時間が急増すると、梗塞のリスクが高まるという有意な傾向があることを発見している。よって、労働時間が長くなるほうに変化することは、リスクを増加させることになる。この発見は、血圧が高くなることが心臓発作をもたらすという仮説に基づいている。

まとめると、文献は少ないが、長時間労働は血圧を高め、心臓疾患を増加させるといういくつかの示唆がある。それは、その他の仕事上のストレスフルな状況とは独立したものである。これらの発見は暫定的なものであると、見られている。しかし、長時間労働と心臓疾患の関連性は、より多くの研究を行うに値する、非常に興味をそそる研究課題である。

## 化学的物理的要因

### Chemical and Physical Factors

最近、仕事と心臓血管疾患の関連性についての興味の大部分は、心理社会的な因子に焦点が当てられている。しかしながら、心血管疾患と潜在的な関連性を調査した研究が行なわれた職業性の化学的、物理的要因は多くある。寒冷環境、騒音、受動喫煙のような因子のいくつかは、一般的である。

### 寒冷環境

いくつかの疫学的研究は、18°C以下の気温への曝露と 50 歳以上の冠動脈疾患や心臓血管疾患による死亡率がわずかに上昇することに明らかな関連があることを明らかにしている。<sup>66</sup> ヨーロッパで、寒冷曝露による死亡のリスクがこのように上昇するのは、多くは暖冬の地域で、より寒冷な家に住む集団で、ほとんど衣服を着用せずに、外出することが少ない人々の中で生じている。1986 年から 1992 年までの間の、ロンドンに在住する 50-69 歳の男性を対象にした大規模な研究では、通常の生活における寒冷への曝露が、血液の凝集時間の延長をもたらし、収縮期血圧や拡張期血圧の両方を上昇させることが十分に確認されている。これらの変化は、最初に寒くなった日に生じ、2-3 日持続する。<sup>55</sup> 適切に室内を暖め、外出中にも適切に防寒することで、死亡率の上昇を防ぐことができる。

10 月から 3 月の平均気温が -27°C になる極端に寒い Yakutsk による集団の研究では、50-59 歳の個人の CVD や CAD による死亡率は、変わらなかった。その他の、シベリアの都市との比較では、寒冷ストレスに関連するこの死亡率に欠けているものは、結果として例外的に暖かい衣服を着て、-20°C 以下の気温では外出を減らすことにあるようだ。<sup>54</sup> これらの研究では、冬に定常的にまたは周期的に外出する年配の労働者は、CVD や CAD による死亡リスクがわずかに増加しているかもしれない。しかしながら、余分なリスクは、適切な衣服（例：オーバーコート、手袋、そして帽子）や、暖かい場所で休憩を取る機会を持つことによって、防止することが出来るかもしれない。外で曝露する年配の労働者の死亡率は、将来的な研究のエリアである。

死亡率と寒冷曝露の比較は、冬場の気候が暖かい地域でも興味を持たれている。その効果は、例えばイタリアやギリシャなどのヨーロッパで観察されているようである。更に、寒い気温の研究は、室内室外に関わらず、20°C 以下に曝露するような労働者に対して興味向けられている。運動心電図検査の間、狭心症様の症状がともなう、伴わないに関係なく、ST 部分の低下は、一時的な心筋梗塞が生じていることが示唆される。CORDIS 研究の結果、周囲の気温が 20°C 以下の場所で働く女性の労働者の中で、無痛性の ST 低下が生じる割合が有意の増加することが発見することができた。年齢や仕事の種類、喫煙や相対的な体重を調整したものである。突然の寒冷への曝露は、冠動脈の攣縮を引き起こすことが生物学的に妥当なようである。寒冷昇圧テスト (Cold Pressor Test) は、冠動脈疾患や異型狭心症を持っている患者だけでなく、全く問題の無い人にも、心筋のかん流の異常を引き起こす。<sup>124a, 221a</sup>

## 暑熱環境

急性心筋梗塞は、稀であるが、重症の熱射病や熱中症の後に、生じることがあるかもしれない。それらは、広範な組織の損傷を伴う。<sup>77</sup> 労働者集団の中で、熱中症や熱射病での、急性虚血性心疾患のリスクは分かっていない。熱中症になったメッカの巡礼者の研究では、21% が、急性心筋虚血様の変化が心電図上認められている。アメリカでの熱波は、老人全体の死亡率の上昇と明らかな関係がある。あるヨーロッパの研究では、最高気温が 33°C を超えたときには、45 歳から 65 歳の男性の、一日あたりの心血管疾患による死亡者数が増加していた。<sup>240a</sup>

熱中症や熱射病は、確かに、冠動脈疾患を持つ人に、心筋虚血を生じるような急性のリスクファクターになる。熱中症や熱射病の原因となるよりも低いときには、冠動脈疾患を持つ心筋虚血のリスクが、熱中症の程度と関連していることが分かった。<sup>230,251c</sup> 平炉 (open-hearth) で働く鉄鋼業の作業員のある疫学研究では、CAD による死亡率の上昇は認めなかった。しかしながら、2 番目の、フランスの炭酸カリウム鉍における鉍夫の研究では、熱い地下の掘削作業をする環境が、IHD のリスクを増加させることが分かった。ネガティブスタディとなった潜在的な理由としては、屈強で、健康な労働者が選ばれて、雇われていることが上げられる。<sup>288</sup>

活動的な成人の労働者が死亡率のパターンを上げることがあるかどうかを決定する熱波に対する更なる研究や、高温に断続的に曝される職業グループのより多くの研究は、興味深い。熱中症や熱射病に対する早期発見、早期治療が、冠動脈疾患を持つ労働者に心筋虚血が生じさせることを予防し、その影響を限定的なものとするかもしれない。<sup>50</sup>

## 騒音

騒音への曝露と高血圧または血圧の上昇についての研究は、2 つの側面に注目している。一般的には 80dB 超の騒音曝露の客観的な測定と、曝露期間である。いくつかの研究は、騒音に曝露している労働者がいらいらする程度を騒音として定義していた。2 つの最近のレビューでは、客観的な騒音曝露と高血圧の関連性について、異なった結論に達していた。<sup>65,267</sup> 動物での経験では、本態性高血圧を持つラットの騒音への曝露は、虚血性心筋障害の数が増加する。<sup>99</sup> この話題が、全て解決されたわけではないが、騒音と高血圧には、量反応関係があるかもしれない。すなわち曝露期間の重要性は、明らかになっていない。<sup>70,101,295</sup> 騒音と高血圧の因果関係を支持する人たちは、血圧が上昇することにより、CAD の相対リスクが若干 (1.1-1.2) 増加することを指摘している。<sup>65</sup> 全体として、議論があるかもしれないが、高騒音レベルに長時間曝露することは、血圧の慢性的な上昇をもたらすことの証拠は多くある。

2,3 の研究は、騒音の、コレステロールのようなその他の心臓へのリスクへの影響について説明している。しかしながら、結論は明らかでない。しかし、騒音への曝露が脂質のレベルに影響を与えるという仮説が出てきている。<sup>174</sup> ある興味深く、刺激的な研究は、救急心電図の ST 低下の一時的なエピソードと、産業騒音曝露の間に、人において、有意差がボーダーラインであったというものである。<sup>81</sup> 騒音曝露がまだ一般的であるので、CVD と慢性的な高レベルの騒音への曝露の関連性に関する研究は重要である。

## 受動喫煙

Kristensen によるレビューでは、デンマークでの年齢的に早い CVD の一つのリスクファクターとして、職場の受動喫煙の重要性を強調していた。<sup>65</sup> オフィス内の、タバコによる環境中の煙のレベルと、非喫煙者の、唾液中のコニチンの測定に基づいてリスクを測定すると、仕事上の受動喫煙で、オフィスで仕事をする労働者の中から、毎年、4000 人の心臓病による死亡を引き起こしていると推定された。その数字は、職場での喫煙に制限が設けられていない職場が、28%あるという推定に基づいている。<sup>221</sup>

カジノのような、特に高濃度の受動喫煙にさらされているいくつかの職場では、CAD の発症リスクはかなり高いだろう。<sup>268</sup> 環境中のサンプリングが、環境中のタバコの煙にさらされているかを評価するために、カジノの従業員に対して実施された。27 人の参加者から取った血液中のコチニンのレベル幾何平均は、就業前が 1.34ng/ml で、終業後は、1.85ng/ml であった。どちらの幾何平均も、仕事中に受動喫煙にさらされていると回答した人の第 3 回の全国調査 (NHANESIII) の参加者の幾何平均 0.65mg/ml を超えていた。<sup>268</sup> この評価は、カジノゲームのエリアで、受動喫煙にさらされて働いている従業員のサンプルは、一般的な米国人を代表するサンプルで観察されるデータよりも悪く、これらの従業員の血液中、尿中のコチニンのレベルは、就業中に上昇していることが証明されている。このように高濃度の受動喫煙にさらされている環境が、米国内にも多く存在していることは知られていない。

## 肉体運動と振動

より高いレベルの肉体的な活動は、それが仕事であろうと、遊びであろうと、CAD や CVD のリスクを低下させることに役立っていることは、一貫して示されている。<sup>158</sup> 生物学的なプロセスが、高レベルの肉体活動の有益な効果がとても信頼できることの説明として示されている。<sup>158</sup> 肉体活動が欠如しているために生じる悪い効果のために、座業は、CAD の職業性のリスクと考えることができる。<sup>65</sup> CAD で死亡する相対リスクは、活動的な仕事と比較した場合の、座業では、2.0 であった。不幸なことに、集団内での肉体の活動レベルは、仕事の変化や交通機関の発達により減少してきている。

工作中的活動レベルや、そのタイプについて不確かながら存在していることは、予防することが出来るかもしれない。<sup>284</sup> 3 つの特異的な職業上の肉体活動が、可能性のある危険因子とされている。<sup>246</sup> 肉体活動が増加している間は、CAD の予防に有効であるが、不定期の (6METs 以上の) 過重な肉体活動は、運動直後の 1 時間に急性心筋梗塞を生じるリスクが、実際には上昇することが、ほとんどの研究で示されている。<sup>289a</sup> しかしながら、相対リスクが高いが、絶対的なリスクは低く、さらに、定期的な肉体活動が、過重な肉体活動のリスクを減少させる。

「持ち上げ」が職業的なリスクファクターであるという証明は限定的である。「持ち上げ」との関連は、その他のいくつかの交絡因子に原因があるかもしれない。<sup>246</sup> しかしながら、重量物の「持ち上げ」に関連した心筋梗塞に対する SMR が有意に上昇するという研究結果がある。大変忙しい仕事と組み合わせになったときに、そのリスクはより高くなるだろう。重力に抵抗

して行うウェイトトレーニングは、心臓病を持つ患者のリハビリとして、用いられている。<sup>19</sup> 部分的、または体全体が、振動にさらされることは、心血管システムに急激な影響を与える  
と仮定されている。この仮説をサポートしているいくつかのデータがある。この関連性について  
は、更なる研究が必要であり、いくつかの興味深い研究がある。<sup>8a, 61a</sup>

## 化学的曝露と心血管疾患

一酸化炭素、二硫化炭素 (CS<sub>2</sub>)、塩化メチル、硝酸エステルのようないくつかの職業性曝露  
の原因となる化学物質は、選ばれた心臓血管の状態に明らかに関連している。これらの曝露の  
エビデンスは、職業性曝露の程度が高いときには、はるかに強くなる。いくつかの化学物質(鉛、  
ヒ素、そして 2,3,7,8 - TCDD (テトラクロロジベンゾパラジオキシン)) について、エビデ  
ンスは、より限られており、実際の曝露の頻度も少ない。一酸化炭素や鉛、二硫化炭素への低濃  
度の曝露は、良く見られることである。

## 二硫化炭素

二硫化炭素は、フィンランドの疫学調査で、CAD のリスクが増加することと明らかに関連し  
ている。そしてそれは、1970 年以前のより高い曝露では、CAD に対する相対的なリスクの上  
昇と関連していることは明らかである。<sup>192</sup> そして、相対リスクは 1.0 以下に低下した。全体的  
に、いくつかのその他の死亡率の疫学コホート研究は、二硫化炭素は、長期間高濃度に曝露す  
るような職場では、CAD の原因となるというエビデンスを強化するものであった。<sup>166, 251b</sup> その  
メカニズムは、一次的に、直接心臓血管のシステムに副作用を及ぼすからかもしれない。心臓  
病で死亡するリスクが、いくつかのコホート研究では、現在、または最近曝露した労働者にと  
っては、かなり限定されたものであった。この仮説の重要な点は、副作用は、ある程度は可逆  
的であるかもしれないことである。

CAD のリスクを増加させることに関連する曝露のレベルについて、いくつかの議論がある。  
<sup>211</sup> 直近の死亡率を調べたコホート研究は、二硫化炭素への相対的に低い曝露が、心臓血管疾患  
による死亡率を増加させることを示している。<sup>251a</sup> 多くの職業性曝露の有害性と同様に、CAD  
による死亡率と二硫化炭素への曝露の間の量反応関係について正確なカーブを描くことは、研  
究の重要な分野である。

二硫化炭素は CAD のリスクを増加させる直接、間接のメカニズムに関与していることが示  
唆されている。興味深いことに、フィンランド人の労働者ではなく、ベルギー人と日本人にお  
ける両方の二硫化炭素の労働者で、網膜動脈の微小な動脈硬化の罹患率を増加させるという報  
告がある。心電図異常、陰性変力作用、LDL コレステロールの増加、拡張期血圧の上昇のよう  
な効果も報告されている。<sup>57, 62, 147</sup>

## 硝酸エステル

ニトログリセリンやニトログリコールのような硝酸エステルは、狭心症の原因となった。そして、過去には、更にまれであるが、高濃度に曝露した労働者が心臓突然死を起こしたこともあった。<sup>18, 105, 244a</sup> 曝露から離れるに従って、冠動脈血管の攣縮が生じると想定されていた。職場では、硝酸エステルに対して経皮的に曝露することは、主要な曝露経路であった。発破作業を行う労働者の曝露で、CADによる死亡率を調べた研究では、曝露から離れると急に影響がでることや、急激に多大な曝露が生じたときに影響が出ることは、はっきりしなかった。硝酸エステルの、急性毒性のこの仮説を確認することができる現実のケーススタディや疫学的な証明がある。曝露が途絶えてから数年間持続する慢性的な影響についてのエビデンスを発見した研究がひとつだけある。<sup>105</sup> この研究は、NTGやEDGNの心血管系への影響が、曝露から急に離脱したときに、冠動脈の攣縮が急に生じさせる理由は、単純ではなく、より複雑であることを示している。硝酸も、CADによる死亡率は有意に上昇させるが、CVDによる死亡率は有意に上昇させないことが、ある研究で明らかになったので、拡張期血圧を上昇させる可能性がある。<sup>106</sup> 古い臨床の文献では、突然死は、CADに関する前駆症状無しにまれに生じると書かれている。しかしながら、Staynerは、6ヶ月ごとに、安静時の高血圧と運動時の心電図検査異常をスクリーニングされた1970年以降に採用された労働者が、NTG曝露により、死亡リスクが付加されることはないということを発見した。<sup>244a</sup> この影響が出なかった理由は、低濃度曝露とより高いリスクの労働者を同定するための、効果的なスクリーニング方法の組み合わせによると考えられた。NTG曝露による生じる余剰リスクがあるのかどうかを決定するためには、現在曝露されている労働者による前向き研究が必要とされている。

## 一酸化炭素

一酸化炭素への実質的な曝露は、硝酸塩エステルや二硫化炭素への曝露より一般的である。一酸化炭素は、ヘモグロビンへの強力な結合能力を通じて、酸素の組織への供給を減らすことで、悪影響を及ぼす。<sup>58</sup> 更に、一酸化炭素は、心筋のミトコンドリア中のシトクロムオキシダーゼと結合し、一酸化炭素への曝露が、心筋の収縮性を直接減少させる可能性を増す。一酸化炭素への職業性の曝露が限界に達すると、カルボキシヘモグロビンのレベルが結果的に、25%以上となる。カルボキシヘモグロビンレベルが25%を超えたとき、組織への酸素の供給の低下が、心筋虚血や心筋梗塞、リズム異常、果ては突然死を生じるような原因となる。<sup>58</sup> このような高濃度の曝露は、消防活動や限られたスペースでのガソリンエンジンの使用（例：洪水で地下室に溜まった残骸を掃除するためのガソリン用の清掃機）のような内燃機関へ曝露することによって生じる。例えば、組織的な消防活動のある研究では、サンプルのうち10%で一酸化炭素濃度が1500ppmを超えていた。<sup>112</sup>

一酸化炭素の急性中毒の心臓への影響は、低濃度のレベルでさえ、一酸化炭素による低酸素ストレスに反応して、心筋への血流が増加するために、冠動脈の状態に依存する。重篤な冠動脈疾患を有する労働者は、低濃度の一酸化炭素への曝露であっても影響を受けるかもしれない。



更に、職場の内燃機関による一酸化炭素の曝露は、喫煙者が喫煙から受ける一酸化炭素の影響に更に付加されることになる。ある研究では、OSHA の許容濃度 (50ppm または 55 mg/m<sup>3</sup>) よりはるかに低濃度 (3-12ppm) の一酸化炭素濃度の職場での喫煙者のカルボキシヘモグロビンのレベルが 2.1-7.6%であった。<sup>285</sup>カルボキシヘモグロビンのレベルが 4%以上であることは、運動負荷による狭心症の誘発テストにおいて、狭心症が誘発されるまでの時間が短くなることが分かっている。例えば、OSHA が勧告している許容濃度より高濃度の一酸化炭素への曝露により、非喫煙者のカルボキシヘモグロビンレベルを 4%以上に上昇させているかもしれない。冠動脈疾患を有した労働者は、一酸化炭素に曝露する職場環境では狭心症発作の頻度が増加するかもしれない。

全体的に、曝露した労働者の死亡率研究では、一酸化炭素濃度は、曝露が継続している間の冠動脈疾患による死亡率の上昇と関連しているかもしれないというエビデンスがいくつか出ている。これらの研究のいくつかは、関連性があると出ており、その他は関連性が無いという結果である。<sup>90, 140, 249a</sup> 関連性があるとした研究のいくつかは、一つ以上の物質に曝露した労働者を含んでいる。例えば、ある研究では、フェロアロイ (合金鉄) を製造している工場の溶鉱炉で働く労働者で、冠動脈疾患による突然死が恐らく有意に増加したと報告している。<sup>104</sup> その増加は、喫煙や飲酒量では説明されていない。しかし、これらの労働者は、マンガン、一酸化炭素、そして高熱に曝露していた。2 つの研究では、高血圧の罹患率や死亡率の増加を報告していた。<sup>104, 141</sup> しかしながら、両方の研究とも、労働者は複数の要因に曝露していた。後者の観察により、慢性的な一酸化炭素への曝露は、その他の因子による心血管的な影響を増加させることが出来るという仮説を考えることが出来る。

一酸化炭素以外の心臓に悪影響を与える要因を除いて、一酸化炭素に対する曝露に対して詳細な評価を行なったいくつかの研究のひとつは、内部に良い比較対象を設定し、トンネル作業員と料金所の事務員を比較した。<sup>249a</sup> トンネル内作業員は、冠動脈疾患による死亡率が 35%増加していた。その値は、1970 年以降、換気装置の改善により一酸化炭素レベルは改善した (1970 年以前は平均で 50ppm を超えていた) ため、改善している。死亡率の上昇は、仕事を辞めた後の最初の数年間に限られている。

全般的に、疫学研究の結果は、高レベルの一酸化炭素への曝露は、少なくとも冠動脈疾患のリスクを緩やかに増加させる原因となる可能性を示唆している。消防活動や鋳物製造のように、肉体労働で、断続的に一酸化炭素に曝露する作業での、一酸化炭素に関する悪影響の研究の結果が、種々出ていることは驚くことではない。消防活動や、狭いスペースでの内燃機関の使用や、カルボキシヘモグロビンのレベルが 25%以上となるような急性の曝露は、問題の無い心機能を持っている個人に対してでさえ、ハザードとなりえるかもしれない。一方、低レベルへの曝露は、心機能に問題を持っている個人に対しては、ハザードとなりえるかもしれない。冠動脈疾患を有する個人が低レベルの曝露を受けることは、喫煙していたり、高所作業または相当な肉体労働のようなその他の虚血性心疾患のリスクを有したりしている場合には、危険性がより高くなる可能性がある。

## 塩化メチレン (Methylene Chloride)

塩化メチレン (二塩化メタン) は、一酸化炭素に代謝される。一酸化炭素の毒性と有機溶剤への曝露歴からなる臨床所見のある労働者は、塩化メチレンへの曝露の評価をすべきである。75ppm 程度の塩化メチレンへの曝露は、35ppm 程度の一酸化炭素への曝露に相当するカルボキシヘモグロビンを生じさせる。塩化メチレンは、家具の表面を加工する溶剤の共通の溶剤として用いられていた。<sup>170</sup> 塩化メチレンへの曝露のリスクは、曝露の濃度と期間に関連する。職業的に曝露する化学系の労働者についての、2 つの疫学調査では、塩化メチレンの生成物の、冠動脈疾患との関連性は見出すことが出来なかった。<sup>75, 198</sup>

## 鉛

鉛への職業的な曝露は、建設業や鉛電池の製造のようないくつかの産業では、まだ良くあることである。鉛への低レベルの曝露による微妙な臨床症状を同定することためには、勧告されている職業的な曝露限界を 80mg/dl から 40mg/dl に下げることになる。<sup>80a</sup> この程度の低レベルの曝露では、鉛は高血圧に影響する可能性がある。このような関心は、当初は、一般的な集団を対象にした研究から生じてきた。<sup>150</sup> 動物実験の最近のレビューでは、疫学的な職業的な集団や、一般的な集団の研究では、収縮期、拡張期血圧と鉛曝露には、わずかに関連を認めるという結論であった。鉛の血中濃度が 2 倍になると、収縮期血圧が 1mmHg 上昇し、拡張期血圧が 0.6mmHg 上昇する。<sup>244b</sup> レビューをした研究者は、その関連に因果関係があるかどうかについては、確かではなかった。彼らは、鉛がカルシウムの代謝を阻害する、鉛の血管平滑筋への直接的な作用、鉛の交感神経への増強作用などのいくつかの妥当な可能性のあるメカニズムがあると信じていた。直近の、労働者の横断研究でも、一貫性は無い。鉛への職業的な曝露が、高血圧に影響するかどうかについては、まだ解明されていない。

## 有機溶剤とリズム不整

化学物質の一部は、虚血性の変化とは関係ないメカニズムで、心室性や心房性の不整脈を生じさせている。そのような事例は、解剖学的には冠血管には問題の無い個人にも生じるかもしれない。<sup>286</sup> いくつかの有機溶剤、特にクロロフルオロカーボン 113 のようなフッ化炭素は、職場環境に関連している。<sup>189</sup> 不整脈との関係が疑われる物質としては、臭化フッ化炭素 (プロモフルオロカーボン)、メチルクロロフォルム、塩化メチル、トリクロロエチレンがある。<sup>126</sup> この関連性に対する強力な証拠は、高濃度の曝露を伴う事例報告 (例: シンナー遊び) である。<sup>51</sup> その他の証拠は、臨床研究や経験的な動物観察から来ている。<sup>126</sup> 動物実験は、幅広く有機溶剤への高濃度の曝露は、心毒性があることを示唆している。しかしながら、通常の業務では、リスクは恐らく低いだろう。<sup>220</sup>

有機溶剤に関連したリズム不整のメカニズムは、不整脈の原因となるカテコールアミンの分泌の影響を、潜在的に受けているかもしれない。カテコールアミンと有機溶剤の複合作用の結果、心室性や心房性の不整脈が生じる。とても高濃度の曝露を受けると、心筋の収縮性の低下

や、呼吸抑制による低酸素症など、他のメカニズムが生じる可能性もある。

クロロフルオロカーボン 113 への曝露後、心房細動や突然死が生じたいくつかの事例がある。最も揮発性の高いフッ化炭素は、最も危険である。閉鎖されていない空間でのフッ化炭素に曝露した労働者の疫学研究と、低濃度曝露の疫学研究は、一致しない。<sup>61</sup> 病理のレジデントの中での動悸の既往歴と、外科標本を冷凍する準備をするセクションの中での、フッ化炭素への曝露の間に、関連性が認められた。<sup>244</sup> 携帯用の心電図のモニタリングと、16 人のデスクワークの航空業界で働く労働者の中での、フルオロカーボン 113 の測定の結果には、関連性が無かった。心房性と心室性の期外収縮の頻度と、低濃度の曝露（64ppm：時間加重平均（TWA））でのその他の不整脈の発現が、高濃度曝露（442ppm：TWA）と比較された。冷蔵庫修理工でも同様の研究がなされている。<sup>61</sup>

まとめると、OSHA の基準である 1000ppm を下回るフッ化炭素 113 への職業的な曝露は、心臓の不整脈には関係が無い。

有機溶剤に曝露した労働者の死亡率に関するいくつかの疫学研究が、主に航空業界、ゴム業界、化学業界そして、ドライクリーニングの業界で行なわれている。これらの研究のいずれも、有機溶剤への急性の曝露と心臓死に関連性があるかどうかを決定するには、制約がある。多くは、急性の曝露と心血管疾患の関連性を見るというよりも、慢性的な有機溶剤への曝露と発がん性との関連性を見るために、研究計画されたものであった。心臓死の大部分は、曝露を中止してから数年後に生じていた。多くは、詳細な曝露量の測定は行なわれていなかった。したがって、曝露の分類に間違いがある可能性がある。疫学研究の文献では、二硫化炭素を例外として、有機溶剤と心臓疾患による死亡率の関連性には、一貫性がない。<sup>286</sup>

いくつかの研究は、ひとつまたはそれ以上の関連性を示している。ゴム業界での症例対照研究では、多くの有機溶剤と心臓病との関連性は認められなかった。しかし、エタノールとフェノールへの曝露と心臓血管疾患での死亡率には、限定的だが関連性が認められた。<sup>287</sup> 最近の、断面研究では、フェノールではなく、ベンゼンやキシレンへの職業的な曝露と、高血圧や心室性、心房性の異所性拍動の罹患率との関連が報告されている。心臓血管疾患での死亡率が有意ではあるが、わずかに上昇することが、航空業界の労働者のトリクロロエチレンやトルエンへの曝露の研究で報告されている。この研究は、対照群が設定され、曝露の評価も注意深く行なわれている。<sup>22</sup> 一般的に、この研究では、10-20%の死亡率の増加は、関連性は無く、いくつかの有機溶剤への曝露が重なっていた。トリクロロエチレンによるその他の研究では、長期間のより高いレベルの曝露を受けた労働者の研究では、心臓血管による死亡率が増加するという証明は出来なかった。<sup>13</sup>

心理社会的要因：人における経験的なデータのレビュー

Psychosocial Factors: Review of the Empirical Data among Men

1958 年、Russek と Zohman による症例対照研究は、40 歳以下の男性 97 人のうち、詳細な

職業歴を調べた結果、健康な対照群が 20%であったのに対して、91%が職業性ストレスやスト  
レインに曝されていると判断された。<sup>224</sup> 同じ年に、Friedman、Rosenman と Carroll は、血  
中のコレステロール値と血液凝固時間、会計士の職業性ストレスの周期的な変化の間に、有意  
な相関があることを証明した彼らの独創的な論文を出版した。<sup>76</sup> これらの初期の研究以来、職  
場での心理社会的因子と心臓血管疾患との関連性を証明する研究が増加し、幅が広がってき  
ている。

約 20 年前、職業ストレスモデルが Karasek によって紹介された。職場の心理社会的な要因  
と心臓血管疾患との関連についての体系的な研究は、このモデルの大変進んでいる点である。  
そしてそれは、容易に疫学的研究に適応することが出来る。最初の仮説は、過剰な仕事量につ  
いての心理学的な要求と、仕事の裁量権が低いことが一緒になって、ストレスを生じていると  
いうものである。この組み合わせは、精神的な苦痛を引き起こす。それは、副腎皮質系の働き  
を引き起こし、精神的にとっても有害な組み合わせである。<sup>71, 74</sup> 3 つ目の次元は、社会的隔離  
(social isolation) であり、後に職業ストレスモデルに加えられた。<sup>114</sup> 2 つ目の仮説は、高い  
要求と高い裁量権は、学習を通じた新しい行動を生じさせる。ストレスへの対処能力（コーピ  
ング能力）に対して、良い変化が持続し、健康状態を改善する可能性もある（第 3 章参照：理  
論的な枠組みについて詳細な議論がなされている）。

より最近では、努力報酬不均衡モデル (Effort-Reward Imbalance (ERI)) が、Siegrist ら  
によって紹介された。<sup>233-235</sup> 仕事のそのときそのときのコントロール（例：裁量権）を強調し  
ている職業ストレスモデルと比較して、ERI モデルは、コントロールの概念を拡大して、キャ  
リア形成の機会や、仕事の安定性、名声、そして収入のような報酬に対するマクロレベルの長  
期間のコントロールを強調している。ERI モデルは、努力の量と、長期的な報酬のバランスが  
取れていないと、仕事のストレスが生じるという前提で、これらの報酬と努力のバランスを評  
価している。努力は、外的には仕事の要求により、内的にはこれらの仕事に対して過度にコミ  
ットする個々人の傾向の両方から成り立っているようである（第 3 章で更なる議論がなされて  
いる）。これらの 2 つのモデルを用いた研究に加えて、その他にいくつかの心理社会的危険因子  
が、脳血管疾患として出てくる結果に関して、潜在的に説明できる要因として研究がなされて  
いる。危険を回避するために絶えず警戒するような仕事は、いくつかの経験的なデータを妥当  
な構成がなされているものとして表現され、“Disaster potential”（不吉な可能性）という言葉  
が用いられて、ここではレビューされている。

以下のレビューは、ヒトにおける研究で、こういった研究の大部分で実施されているように、  
サンプルが適切であるとされる査読がなされている雑誌の中で、完全に英語で出版されている  
ものからレビューした結果である。女性の中で、職場の心理社会的因子と、結果指標としての  
心臓血管疾患に関する経験的な証明が、この章の最後のほうに記述されている。

## 職業ストレスモデル

### 虚血性心疾患とその他の心血管疾患

表 3 は、虚血性心疾患またはその他の心血管疾患の最終段階に関連して、仕事のストレスまたはそれに類似した指標に関するデータを示したものである。仕事のストレスの変数が、それぞれの研究でどのように評価されたかについて簡単な記述、変数の調整、その結果が、プラスに有意だったのか、全く無かったのか、マイナスに有意だったのかについて、示されている。

(仕事のストレスや心理社会的な職場の因子についての評価の手法に関しては第 6 章で、より詳細に述べられている)。

仕事のストレスと CVD については、8 つの症例対照研究が存在する。職業ごとに仕事のストレスへの曝露量をインプットすることによって、自記式の質問票によるバイアスを取り除いているそれらの調査<sup>6, 8, 87, 265</sup>は、裁量度が低く、高い心理社会的要求に曝されたときに、裁量度の観点から、とても有意な結果が得られた。<sup>6, 8, 88</sup>その他の 5 つの研究でも、自記式の質問票により、有意な結果を得ている。例外は、Emdad らによるプロの運転手を対象にしたとても小規模な研究で、要求度や裁量度の幅が限定的であったため、仕事のストレスの影響を確認するために必要な統計量を得ることが出来なかった。<sup>64</sup>

Hallqvist らによる自記式の質問票のデータは、仕事のストレスへの曝露の程度の強さと心筋梗塞発症の相対リスクの間に、量反応関係を示すことによって、因果関係についてその他の大切な側面を提供した。その有意性は、Positive Synergy Index が、高い要求度と低い裁量度の組み合わせは、その次元の付加的な影響よりも、より大きなリスクとなることを明らかにした。

表3 男性における職業ストレスと虚血性心疾患の研究

症例対照研究						
筆頭著者 (年)	研究対象	仕事のストレスの変量の取り方	結果指標	有意な正の関係を認めたもの (調節した交絡因子)	指標	負の関係を認めたもの (有意、非有意を含む) (調節した交絡因子)
Alfredssonら (1982 & 1983)	65歳未満のスウェーデン人 症例: N=334 対照: N=882	割り付け: 多忙さ/コントロールに関するさまざまな側面から4つのグループに分けた	入院 and/or 致命的なMI	有意な正の関係を認めたもの (調節した交絡因子): 全調査を通して (年齢): 単調感 多忙 + 過重労働のテンポに対する低い権限 多忙 + 新しく学ぶものがない 40 ~ 54歳 (年齢 & 移民かどうか) or 教育程度 多忙 + ペースを調整できない 多忙 + 新しいことを学ぶチャンスがほとんどない	相対リスク 1.32 1.35 1.45 1.7	多忙 = NS 過重労働への影響が少ない = NS 新しく学ぶものがない = NS 多忙 + 単調 = NS (年齢)
Billingら (1997)	70歳未満のスウェーデン人 症例: 男性 N=531, 女性 N=236 対照: 男性 N=34, 女性 N=15	自記式: PSJSQ 主効果のみ	慢性、安定性狭心症の通院中の患者	能力 判断の自由 コントロール (年齢)	p値 <.001 <.01	精神的な要求 = NS 決定権 = NS (年齢)
Bobakら (1998)	25 ~ 64歳のチェコ人 症例 N=179 対照 N=784 フルタイム労働者	自記式: 精神的な要求 (3問)、意思決定の自由度 (8問) 4群に分けた (21%の人が仕事に疲れていると分類された)	最初の非致死性のMI	意思決定の自由度が最も高かった上位1/4 (年齢、地域、教育レベル、高血圧、その他の冠血管リスクファクター)	相対リスク 0.43	仕事の負担 = NS 最も精神的な要求の強かった上位25% = 相対危険度 0.52 (年齢、地域、教育の程度、高血圧、その他の冠血管リスクファクター)
Ermdadら (1997)	52歳未満のスウェーデン人 症例: N=13 対照: N=12 すべてプロのドライバー	自記式: PSJSQ 要求/コントロールの商	入院した虚血性心疾患	仕事の負担 = NS 精神的な要求 = NS 意思決定の自由 = NS 技術的な裁量権 = NS コントロール = NS (年齢)		
Hallqvistら (1998) Theorellら (1998)	45 ~ 64歳のスウェーデン人 症例 N=1047 対照 N=1450	自記式: PSJSQ 4群と最適な群 (曝露と力の間の最適なバランスを反映) 割付: PSJEM 意思決定の裁量度を4群に割付	最初の入院 and/or 致命的なMI	自記式: RR 仕事の負担 synergy index ・肉体的労働者 仕事の負担 46.1 synergy index 23.9 意思決定の裁量度 2.3 (高血圧、喫煙、BMI)	四分群RR 最適 2.2 4.0 10.0 11.1	自記式: ・非肉体的労働者 仕事の負担 = NS 精神的な要求 = NS 意思決定の裁量度 = NS ・肉体的労働者 精神的な要求 = NS (高血圧、喫煙、BMI)

表3 男性における職業ストレスと虚血性心疾患の研究

研究者 (年)	対象者	研究デザイン	介入	結果	解釈
Hammar (1994)	30~64歳のスウェーデン人 症例 N=13205 対照 N=22599	縦断的	多忙さ/意思決定の裁量度により4群に分類 (リラックスしている群を対照とした)	最初のMI	ブルーカラー: 単一の要素=NS 非常に忙しい+過重労働に対する権限の低さ 1.4 ホワイトカラー: 単一の要素=NS (年齢、国、暦年)
Sihm (1991)	55歳未満のデンマーク人 症例 N=52 対照 N=72 (地域、病院から選んだ)	自記式: 仕事量/コントロールの要素 4群に分類	MIの生存者	相対リスク 1.96 1.78 0.58	仕事量=NS 自主性=NS 権限=NS 矛盾する要求=NS Growth + development=NS (年齢、SES)
Theorell (1987)	45歳未満のスウェーデン人 症例 N=85 対照 N=116 (地域から)	自記式: 3つの項目で比を取る 要求(2項目)÷権限(3項目) 知的判断の自由と幅(1項目ずつ)	入院した非致死性のMI 冠動脈アテローム症	P値 0.01 0.01 0.04	精神的な要求=NS 過重労働の権限=NS 知的判断の自由=NS 精神的な要求/過重労働の権限=NS (年齢、教育、冠血管リスクファクター) 冠アテロームの程度と比、もしくは主効果=NS
Hlatky (1995)	男 N=1132 女 N=357 冠動脈撮影をしたアメリカの患者 (88%白人、60%ホワイトカラー労働者)	自記式: JCC 事前に決められたカットポイントで群分け (23%の男が仕事に疲れている群になった。女性は43%が疲れている群であった)	冠血管のアテローム化の程度		仕事の負担=quadrant term=NS 仕事の負担=index=NS (年齢、性、血圧、冠血管リスクファクター、MIの既往歴、典型的な狭心痛)

表3 男性における職業ストレスと虚血性心疾患の研究

筆頭著者 (年)	研究対象	追跡年数	仕事の数取り方	仕事のスプレッドの変量の結果指標	有意な正の関係を認めたもの (有意、非有意を含む) (調節した交絡因子)	指標
Alfredssonら (1985)	20~64歳のスウェーデン人 N=958096 (総数) 人口に基づいて	1年	多忙さ/コントロールをさまざまな側面から4群に割り付けた	MIによる入院 (N=1059)	負の関係を認めたもの (調節した交絡因子)	SMR 1.21 1.13 1.18 1.25
Bosmaら (1997,1998)	35~55歳のイギリス人公務員 N=6896	5.3年	自己記入式: 精神的要求 (4項目) 裁量 (15項目) Median cutpoint quadrant Term and interaction term	自己申告: 狭心症、冠血管疾患、心臓病、虚血性心疾患の診断	(年齢) 仕事学ぶことがほとんどない 多忙で、単調な仕事 多忙で新しいことを学ぶことがほとんどない (年齢+配偶者の有無、国籍、収入、喫煙、or 重負物取扱作業)	オッズ比 1.54 1.6 1.55 1.43 1.45
Johnsonら (1989)	25~65歳のスウェーデン人 N=7219 人口ベース	9年	自己記入式: 精神的要求 (2項目) 裁量 (11項目) 支援 (5項目) 5群に分けて比較	脳血管障害による死亡率 (N=198)	仕事の負担 (自己記入) & 狭心症=NS 仕事の負担 (自己記入) & 虚血性心疾患の診断=NS 仕事の負担 (観察) & すべての結果指標=NS (年齢、追跡年数)	isostrain: ホワイトカラー=NS (年齢) 1.92 2.58
Johnsonら (1996)	25~74歳のスウェーデン人 N=12517 (コホート内症例対照研究 N=2422)	14年	割付: 精神的要求 (2項目) 裁量 (12項目) 支援 (4項目) 相互作用	脳血管疾患の死亡率 (N=521)	低い裁量 低い裁量/低い支援 (年齢、クラス、国籍、体力的な要求、教育、運動習慣、喫煙、雇用されていた最終年)	相対リスク 精神的要求=NS 仕事の負担=NS (左に同じ) 1.88 2.62
Karasekら (1981)	15~61歳のスウェーデン人 (コホート内症例対照研究 N=66)	9年 6年	自己記入式: 精神的要求 (2項目) 知的判断の自由 (2項目) 個人スプレッドの自由 度 (3項目)	脳血管疾患と脳血管疾患死亡率 (N=22) 自己記入式の冠血管疾患	低い知的判断の自由=NS 低い個人スプレッドの自由=NS (調整は左に同じ) 個人スプレッドの自由=NS (調整は左に同じ)	オッズ比 4.0 4.0 SOR 1.29 1.44



表3 男性における職業ストレスと虚血性心疾患の研究						
Theorellら (1991a)	45歳未満のスクウェーデン人 N=79 労働者、初回MIの生存者	5年	自記式： 3つの項目で4群に分けた 要求(2項目) + 権限(3項目) 知的判断の自由と幅(1 項目ずつ)	MIの再発による 死亡率 (N=13)	要求+幅(1変量のみ) 要求+知的判断の自由 (医学的なりスクワアクター)	P値 0.03 0.02 要求=NS single aspect of 意思決定の裁量=NS
Altermanら (1994)	38~56歳のアメリカ人 N=1683 シカゴ西部、健康な電気関係 のヨーロッパ系労働者 (ブルーカラー 74%)	25年	割付： QES 3群に分割 (7%が、仕事で疲れて いる群)	心臓疾患によ る死亡率	意思決定裁量が低い 収縮期血圧、コレステロール、 喫煙、アルコロール、脳血管疾患 の家族歴) = NS	RR 0.76 仕事の負担(年齢) = NS 精神的要求(年齢) = NS 意思決定の裁量(教育+年齢、収縮期血圧、コレステロール、喫煙、アルコロール、脳血管疾患の家族歴) = NS
Hlarkyら (1995)	男 N=1132 女 N=357 冠動脈造影をしたアメリカの 患者 (88%白人、60%ホワイトカ ラー労働者)	4年	自記式： JCC (カットポイント：心理 的要素>32、意思決定の 裁量<28) (23%の男が仕事に疲れ ている群になった。女性 は43%が疲れている群で あった) 仕事の負担index=商	非致死性のMIの 発症 (N=70) 心臓死 (N=42)	病的意義のある冠動脈疾患患者： 仕事の負担index & quadrant term = NS (EF、冠血管疾患の程度、心虚血を含む予後因 子) 病的意義のない冠動脈疾患患者； 仕事の負担index & quadrant term = NS (年齢、性別、EF、病的意義のない冠血管疾 患)	
Reedら (1989)	45~65歳の日系ハワイ人 N=4737 人口ベース	18年	割付： QESにより4群に分類 Multiplicative Score Vector Score (ベクトル スコア)	明らかかな心臓管 障害の発症 (N=359)	仕事の負担(すべての計算方法において) = NS 精神的要求 = NS 意思決定の裁量 = NS 文化変容された群： 低い仕事の負担(ベクトルスコア) P<0.05 (年齢、血圧&その他の冠血管のリスクファクタ ー)	
Steenlandら (1997)	25~74歳のアメリカ人 N=3575 人口ベース ブルーカラー 58%	12-16年	割付： QESにより4群に分類 17%が仕事による負担あ りに分類	心臓病の発症 (N=519)	仕事の裁量 ：最も低い群に比べて (年齢、教育、血圧、その他の冠血管の リスクファクター)	オッズ比 0.71 ブルーカラー、ホワイトカラーを層化した分 析： 仕事の負担、精神的要求、低い裁量=NS 高い裁量&高い要求のオッズ比=0.69 (ブルー カラーにおいて) (調整 左 同)

HES=Health Examination Survey, HANES=Health and Nutrition Examination Survey, JCC=job content questionnaire, NS=nonsignificant, PSJCO=psychological job strain questionnaire(Swedish),  
Notes: 有意水準 有意な関係には、95%信頼区間の低い限界が1未満 and/or p<0.05を基準としている。女性の人数は、性別による層化を行っていないときのみ記載した  
※ Karasekらによる、CVDによる死亡例の分析手法(死亡例と対照をコホート内から抽出して分析する)(1981)を、我々はコホート内症例対照研究と定義し、コホート研究の一部に含める

仕事のストレスと心臓血管疾患に関する 5 つの横断研究のうち、4 つは、仕事のストレスの要因への曝露と、結果としての発病について、自記式の質問票に頼っていた。Johnson と Hall は、仕事の要求度、裁量度、そして支援の間の相互作用が、3 つの因子の *multiplicative interaction ratio* が 1.09 で、*multiplicative* (9%だけ) 以上であった。<sup>114</sup> Karasek らは、仕事のストレスへの曝露を評価するとともに、心筋梗塞の存在を、客観的に評価するために、インピュテーション方式を用いた。<sup>124</sup> したがって、このように集団を対象にした、横断的な研究は、いかなる種類の自記式質問票のバイアスとは関係ないと考えられており、仕事のストレスと心筋梗塞の関連は有意にあることを明らかにした。

仕事のストレスと、心臓血管疾患に関する 10 のコホート研究の中で、6 つの報告では、低い裁量度を示す種々のタイプへの曝露に関して、有意な関連性を認める結果が得られ<sup>7, 9, 29, 30, 116, 247</sup> そして、4 つの研究では、低い裁量度と高い心理的な要求度の組み合わせが、有意な関連性を示した。有意な関連性を示したものは、高い心理的な要求度への曝露や、単一のストレス源(仕事の高い心理的な要求<sup>119</sup>と、低い裁量度や低いソーシャルサポート)に対するものであった。

115

4 つのコホート研究は、有意な結果が出なかった。<sup>9, 103, 218, 247</sup> このうちの 3 つは、コホートに採用後の仕事の状況を評価することなく、12-25 年間追跡したものである。例えば、参加者の中には、一時的に、仕事のストレスから全く離れてしまったような人もいた。<sup>9, 218, 247</sup> このうち、2 つでは、CHD の発症する平均年齢が高く、年齢が高くなるにつれて、CHD のインパクトは低下している。3 つとも、仕事のストレスへの曝露について、インピュテーション方式を用いていた (Chapter6 参照)。職業のコードを曝露データに変換して、自記式レポートのバイアスを取り除く便利な方法を提供している間に、インピュテーション方式は、職種内での変動に対してのアセスメントも行わず、*nondifferential* な分類の誤りにより、仕事の特性と健康状態の実際の関連性は、有意に達していない。<sup>143</sup> したがって、そのモデルに対する強力なエビデンスを提供する、インピュテーション方式を使用して有意な正相関が発見されている一方で、結果が出ないまたは、確信の持てない研究は、少なくとも部分的には、統計量を失うかもしれない。このことは、心理的な要求度という点では、特に問題である。<sup>226</sup> それは、職種間よりも職種内での分散が大きくなることを示した。そして、この分散は、平均的な価値を示したものではない。<sup>261</sup>

臨床循環器の世界で、特に興味をひきつけるのは、Hlatky らが行った、仕事でのストレスへの曝露と、冠動脈の動脈硬化の程度を心臓カテーテル検査で評価した結果、横断研究でも有意差が無く、前向き研究でも有意差が無かったという研究である。<sup>103</sup> この結果を発表した直後の反応として、アメリカ心臓学会が発表した以下のような声明がある。「職場での心理的なストレスが、冠動脈疾患のリスクを高めると広く信じられているけれども、ある科学者が発表した新しい研究によると、その信じられていることを支持する科学的な研究は根拠が乏しいと言える。それらの研究では、仕事のストレスは冠動脈血管の危険因子として重要ではない」。<sup>10</sup> 我々はこの結論は正しくないと信じている。この研究は、当初から職業性ストレス仮説を証明するため

に研究が計画されたわけではないようであった。この研究のもともとの目的は、冠動脈疾患を持つ患者の中の、就業形態を評価するものであった。<sup>168</sup>用いられたサンプリングの方法（冠動脈造影を実施された胸痛を有する全ての患者を評価）は、その目的には適っていたかもしれない。しかし、CVDにおける社会心理的なストレスの役割を研究する意図では適当ではない。

その研究に似た実験が、内的妥当性の減弱と密接に関連する相互連結の多くを明らかにした。一貫して安定した胸痛を有する患者で、冠動脈造影を大学病院で受診したものを、研究のサンプルとした。また、その横断研究のエンドポイントは、冠動脈の動脈硬化の程度とした。その際に、曝露と結果の病態生理学的な関係は、大きくゆがめられる可能性が高くなった。<sup>109, 215</sup>胸痛の過度な報告は、冠動脈疾患のない多くの患者を作り出している。しかし、職業性ストレスの自記式のレポートとともに、医療機関に送り、血管造影に送られたこういった人々の本質的な数の限りにおいては、このことは職業性ストレスに対するオッズ比を低めることになるだろう。選択バイアスは、誤った分類の例である。その結果、バイアスは、結果が出ない方向に誘導する。職業性ストレスと心血管疾患との間にある効果は、同定することは難しくなるだろう。なぜならば、胸痛の報告の頻度は、研究対象となった患者のほうが、似たような年齢構成の集団よりも、少なくとも絶対値として高くなるだろう。<sup>219</sup>

胸痛を持っているが異常の無い冠動脈を有している患者は、職業的、行動的に制限されているグループであるとみなされた。<sup>42, 154, 195, 200, 206, 208</sup>交絡を伴う大きな問題も、Haltkyらの研究には存在している。異常を有しない冠動脈または、病的意義の乏しいCADを有する患者は、病的意義のあるCADを有する患者よりも、ホワイトカラーの仕事についていることが多かった（ $P=0.0001$ ）。社会経済的な状態による調整はまだなされていない。性別による層化が行なわれていないことが、病因論的な関連性をわかりにくくしている。自記式のデータによると、男性の23%に対し、43%の女性が職業上のストレスを受けていると分類されている。異常のない冠動脈を有する患者の48%が女性であるが、病的な意義のあるCADを有する女性は14%であった。シンドロームXへの女性の有病率は高いのだが、<sup>199</sup>心室の痛みに対する感度を増強することで特徴付けられるシンドロームXの記載は無かった。<sup>282</sup>仕事での裁量度と仕事でのストレスの片方、または両方が低いと報告したCADの患者は、不釣合いに1年間のフォローアップで仕事を辞めてしまっていたというエビデンスもある。<sup>168</sup>このことは、研究に参加した時点での職業性ストレスへの曝露と、その結果生じる心血管に関連する事象との関連を更に弱めることになる。

あるコホート研究では、心理的要求度、裁量度、そして社会的サポートへの曝露の蓄積性について、重要なことを行なった。<sup>116</sup>この研究を実施した研究者たちは、裁量度の低い仕事に長期間従事することがCVDによる死亡率にどれほど寄与しているかについて、その病因論的関連性が、その前に計算をしたある時点での職業性ストレスの評価（7-16%）とよりも、実際に大きくなった（35%）ことを強調している。ストレスへの曝露の蓄積性を評価することで、健康的でない労働状況による心臓血管への影響の程度が、これまで相当過小評価されていたことが明らかになった。

これらの研究を統合することで、低い裁量度と職業性ストレスの片方、または両方への曝露とその結果生じる CVD との間に正相関があることが証明される。限界があるけれども、エビデンスは、職業性ストレスや低い裁量度への曝露と CVD との間に、(ある時点での曝露の程度<sup>87</sup>とその持続期間<sup>116</sup>の両方について) 量反応関係が存在することを示している。そのコホート研究は、確実な因果関係のエビデンスに関して、その他の重要な「一部」を提供する。それは、関連性の一時的な性質が期待される方向性を示すということに基づいている。

## 血圧

携帯式血圧の研究：Chapter 5 で念入りに語られたように、社会心理的に影響する職場という要素が、虚血性心疾患の危険性を増す機序となる可能性は大いにある。動脈圧の上昇と高血圧が外来において最もよく認識され重要な危険因子であるように、携帯式血圧、特に仕事中に記録された血圧は、日常の血圧とは対照的に最も重要な予後因子となる。

表 4 は職場の緊張と (もしくは) その成分と、随時血圧との関連について要約されている。11 個の外来血圧の横断研究のうち、5 つにおいて、仕事中の随時収縮期血圧 (SBP) は職業ストレスを受けると有意に上昇効果があることが分かった。<sup>41, 159, 227, 228a, 276</sup> この 5 つの中で、外出業務に記録された 4 つの研究では、職業ストレスを受けていた時間の中で、休憩時間や仕事をしていない時間に随時収縮期血圧が有意に上昇していたことが分かった。一つの追跡研究では、大事なことだけ言えば、休憩時間と同様に仕事においても、低い判断能力が携帯式収縮期血圧に対して有意に独立した予測因子となることを示した。<sup>91</sup> 高い心理的業務要求もまた、仕事中の携帯式収縮期血圧における有意な上昇と関連していることがわかった。<sup>228a</sup> 2 つの研究では、携帯式拡張期血圧は、職業ストレスにさらされている間、休み時間への持ち越し効果とともに有意に上昇した。<sup>159, 27, 28a, 59, 76</sup>

有意な用量作用関係が次の 3 つの研究で認められた。職業ストレスが、より極端なレベルで定義されるとき (例：高い要求、低い裁量、もしくはその組み合わせ—9 番目の項目、Chapter 6)、血圧の作用もまたより大きくなる。従って、1992 年 Schnall らの研究では、Landsbergis らの研究を解析すると、職業ストレスが普通量の 4 分割の業務で定義された場合、外来収縮期血圧は +6.6mmHg 上昇する効果を示したが、9 番目の項目が使われたときには効果は +11.5mmHg となった。<sup>152, 28a</sup> Heorell らによる境界型高血圧における研究では、「中間」レベルの職業ストレス (と低いレベルの肉体的労働) を受けると、仕事中の外来収縮期血圧は、「高い」職業ストレスでは、+11.9mmHg の上昇であったのに比べ、+7.4mmHg の効果に関連した。<sup>259</sup> この研究においては、インピュテーション方式で個人的な研究におけるバイアスが未然に防がれていた。