

夜勤・交代勤務と血清中 25-OH ビタミン D 濃度の関連

伊藤弘明*1 翁 祖銓*2 齊藤宏之*3 小川康恭*4
中山邦夫*5 大平雅子*6 森本兼曩*5 牧 祥*7
高橋正也*8

勤務形態の多様化に伴い労働者の生活時間帯が多様化し、生活時間帯のずれによる健康影響が危惧されている。夜勤のある交代勤務者は日光照射の機会が減少しビタミン D 不足になることが懸念される。長期間の交代勤務による骨粗鬆症性骨折リスクの上昇が米国の看護師を対象とした疫学研究によって示されており、これには夜勤・交代勤務によるビタミン D 不足が一因として疑われているが、夜勤者の 25-OH ビタミン D (25OHD) 濃度を調べて検証した例はまだほとんどない。夜勤を含む交代勤務者に対するレアメタルの長期慢性ばく露の影響に関する研究の一環として、夜勤・交替勤務者に対するレアメタルの長期慢性ばく露が骨粗鬆症性骨折リスクの上昇をどのように修飾するか検討しておく必要がある。その際、リスク上昇の背景要因を検討しておくことは重要であるので、主となる要因の一つであるビタミン D との関係を検討することとした。本研究では夜勤・交代勤務者の 25OHD 濃度を測定し、常日勤者のそれと比較検討した。2009 年 7 月下旬に大阪府内の金属取扱工場（総従業員数 60 名程度）に勤務する夜勤・交代勤務者・常日勤者のうち同意の得られた合計 19 名から採血を実施した。血清を分離し凍結保存し、25OHD 濃度をラジオイムノアッセイ法で測定した。測定に際しては、プール血清から調製したコントロール血清を併行して測定し、測定の実験性を監視した。25OHD は参加者 19 名全員の血清から測定された。交代勤務者は全員男性であったため、解析対象者を男性労働者 (23-62 歳, n=14) に限定した。その際、勤務時間帯が不明であった一名を除外した。検定の結果、群間の 25OHD 濃度に差はなく ($p=0.98$)、勤務時間帯の違いによる差は観察されなかった。本研究では夜勤のためにビタミン D 不足になるという仮説を支持する結果は得られなかった。

キーワード: 夜勤, 交代勤務, 勤務体制, 勤務時間帯, ビタミン D 不足, 断面研究.

1 はじめに

勤務形態の多様化に伴い労働者の生活時間帯が多様化し、生活時間帯の違いによる健康影響が危惧されている。交代勤務・夜勤で働く労働者が増えており、先進国では約 20%の労働者があるような勤務体制で働いている¹⁾。夜勤・交代勤務は循環器疾患やホルモン関連腫瘍を含む様々な疾患のリスクを増加させることが示されてきている²⁻⁴⁾。たとえば交代勤務者は夜勤によって日光照射の機会が減少しビタミン D 不足になることが懸念される。20 年以上の交代勤務による骨粗鬆症性骨折リスクの上昇が米国の看護師を対象とした大規模前向きコホート研究によって示されており、これには夜勤・交代勤務による日

光照射不足に伴うビタミン D 不足が一因として疑われているが⁴⁾、夜勤者の 25-OH ビタミン D (25OHD) 濃度を調べて検証した例はまだほとんどない。ビタミン D は肝臓で 25OHD に代謝され、さらに腎臓で活性型ビタミン D に変換される。25OHD はビタミン D 代謝物の中で最も半減期が長く、個人のビタミン D レベルの指標として広く用いられている。夜勤・交代勤務が個人のビタミン D レベルに及ぼす影響が明らかになれば、骨粗鬆症性骨折を含む交代勤務関連疾患から労働者を守るために有効な対策を立てることができる。

夜勤を含む交代勤務者に対するレアメタルの長期慢性ばく露の影響に関する研究の一環として、夜勤・交替勤務者に対するレアメタルの長期慢性ばく露が骨粗鬆症性骨折リスクの上昇をどのように修飾するか検討しておく必要がある。その際、リスク上昇の背景要因を検討しておくことは重要であるので、主となる要因の一つであるビタミン D との関係を検討することとした。本研究では夜勤・交代勤務者の 25OHD 濃度を測定し、常日勤者のそれと比較検討した。

2 対象と方法

2009 年 7 月下旬に大阪府内の金属取扱工場（総従業員数 60 名程度）に勤務する夜勤・交代勤務者・常日勤者を対象に断面研究を行った。42 名の定期健康診断受診者のうち 25 名（年齢 22-62 歳）が研究参加に同意し、そのうち合計 19 名から空腹時血液の提供が得られた。

*1 (独) 労働安全衛生総合研究所 有害性評価研究グループ (現: 順天堂大学医学部)

*2 (独) 労働安全衛生総合研究所 健康障害予防研究グループ (現: 米国国立毒性研究センター (NCTR/FDA) システムトキシコロジー研究部)

*3 (独) 労働安全衛生総合研究所 環境計測管理研究グループ (現: 研究企画調整部・有害性評価研究グループ)

*4 (独) 労働安全衛生総合研究所 理事

*5 大阪大学大学院医学系研究科

*6 大阪大学大学院医学系研究科 (現: 滋賀大学教育学部)

*7 (独) 労働安全衛生総合研究所 有害性評価研究グループ (現: 大阪大学薬学部)

*8 (独) 労働安全衛生総合研究所 作業条件適応研究グループ

研究参加者は自記式質問票に回答した。質問票は勤務体制や作業内容を含む職業歴ならびに睡眠習慣や夜勤の週に日中外出する頻度を含む生活習慣に関する項目を含んでいる。さらに、健康診断結果から年齢、性別、身長、体重を含む体格や健康状態に関する情報を得た。研究参加者はインフォームド・コンセントを経て同意書にサインして研究に参加した。本研究は独立行政法人労働安全衛生総合研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した。

対象者は調査実施時の勤務体制に従い次のように3群に分けられた。常日勤者(勤務時間は主に8:30-17:00)、夜勤のない交代勤務者(主に8:30-17:00と13:10-21:35;さもなければ8:30-17:00と10:30-19:00)、そして夜勤のある交代勤務者である。夜勤のある交代勤務者は3班からなり、一週間交代で次の3つの勤務時間帯で働いていた。日勤(8:30-17:00)、夕勤(13:10-21:35)そして夜勤(21:30-6:00)である。工場は週5日操業のため、夜勤の頻度は3週間に5回であった。

採血後、血清を分離し凍結保存し、25OHD濃度をラジオイムノアッセイ(RIA)法で臨床検査機関(エスアールエル)にて測定した。25OHD測定においてRIA法はcompetitive protein binding assay法よりも正確であることが示されている^{5,6)}。さらに分析の日間変動による誤差を回避するために全検体を同一日に測定し、測定に際しては、プール血清から調製したコントロール血清を併行して測定し、測定の再現性を監視した。分析者は勤務体制を含む対象者の情報を知らされずに分析した。

交代勤務者は全員男性であったため、解析対象者から女性(n=4, 全員常日勤者)を除外し男性労働者(23-62歳, n=14)に限定した。その際、勤務時間帯が不明であった一名を除外した。最終的に常日勤者6名、夜勤のない交代勤務者4名、夜勤のある交代勤務者4名を解析対象とした。この3群間で血清中の25OHD濃度をKruskal-Wallis検定を用いて比較した。さらに、年齢を共変量とした共分散分析を行った。統計解析はR(version 2.10.1)⁷⁾を用いて行った。検定はすべて両側で行い、有意水準は0.05とした。

3 結 果

25OHDは参加者19名全員の血清から測定された。対象者の特性は表1に示す通りで、年齢以外に勤務体制の群間で差は見られなかった。

勤務体制と血清中25OHD濃度の関連を図1に示す。箱ひげ図の箱部分の横線は上から上側四分位点、中央値、下側四分位点を示している。箱ひげ図のひげは箱の長さの1.5倍を超えない範囲で最も極端なデータ点を示している。Kruskal-Wallis検定の結果、群間の25OHD濃度に差はなく(p=0.98)、勤務時間帯の違いによる差は観察されなかった。群間で年齢に差があったが(p=0.02)、共分散分析で年齢を調整した場合も群間で25OHD濃度に差はなかった(p=0.87)。年間で紫外線の強い25OHD濃度の高い時期に調査したにも関わらず、それでもビタ

ミンD不足の基準である20 ng/mLを下回る対象者が常日勤者を含め各群に見られた。

表1 解析対象者の基本特性(平均値)。

	常日勤	交代勤 (夜勤 なし)	交代勤 (夜勤 あり)	p値*
n	6	4	4	-
年齢 [歳]	51.8	43.5	39.5	0.02
Body mass index [kg/m ²]	23.6	23.6	22.6	0.44
月労働時間 [時間]†‡	160	141	135	0.21
平均的な睡眠時間 [時間]†	6.00	6.00	6.88	0.14
通勤時間 [分]†	51.7	56.3	41.3	0.68
25-OH ビタミン D が <20 ng/mLである人数	2	1	1	-

*Kruskal-Wallis 検定。

†自己申告。

‡未回答があり n 減 (各 n=4, 4, 3)。

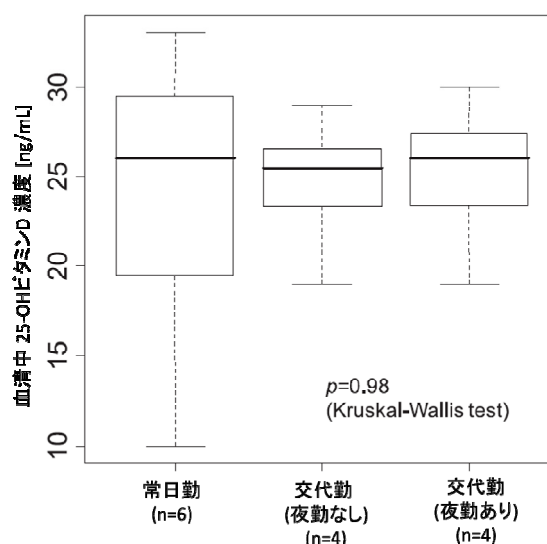


図1 勤務体制と血清中25-OH ビタミンD濃度の関連

4 考 察

太陽紫外線強度は年間で変化するため、それに伴いヒトの25OHD濃度は季節変動することが知られているが、今回の調査では全員から同一日に一斉に採血しているためその影響は排除されている。夏季の測定であったため濃度が高い労働者が多かったが、それでも14名中4名でビタミンD不足の基準である20 ng/mLを下回っており、常日勤でも低濃度(10 ng/mL)の男性労働者が一名いたことから、常日勤の室内労働者では夏季でもビタミンD不足になる可能性が示唆された。

夜勤と25OHDの間に関連が見られなかった結果は先行研究と一致している。Maedaら⁸⁾によれば、夏季において、週一回以上夜勤のある医師と医学生、室内労働者間で25OHD濃度に有意な差は見られなかった。また、

Nakamura ら⁹⁾によれば、介護施設で働く女性の中で週一回の夜勤の有無のほか年齢や日照時間等を説明変数とし、25OHD（冬季採血）を被説明変数とした重回帰分析で夜勤の効果は有意でなかった。これらの知見とは対照的に、低ビタミンD（25OHD < 12 nmol/L）の夜勤・交代勤務者の症例報告（n=1）があり¹⁰⁾、今後も夜勤と25OHDの関連を疫学的に検討する必要性が示唆されている。

夜勤の週の日光ばく露は本研究における夜勤と25OHD濃度の関連を薄めたかもしれない。自己申告の回答によれば、夜勤のある交代勤務者の4人中3人が夜勤の週の日中にしばしば外出している。日勤者がほぼ一日中室内で作業するのに対し、夜勤者は昼間の時間が自由に屋外で時間を過ごすことで、かえって日照を浴びている可能性がある。残念ながら、夜勤・交代勤務者と常日勤者の間で日照量を比較した研究はまだない。今後の課題である。

本研究の結果は、低ビタミンD以外に夜勤・交代勤務者の骨粗鬆症性骨折リスクを増加させる要因があることを示唆している。一つの可能性のある候補としてはメラトニンが考えられる。メラトニンは骨の健康に密接に関連している¹¹⁾。しかし、メラトニンの作用をビタミンDから切り離して独立に同定するのは困難である。なぜなら両者はともに日光ばく露の影響を受けるバイオマーカーだからである。

本研究にはいくつかの限界点がある。第一に、対象者数が少ないため統計学的検出力に限られることがある。それでも同様の研究はほとんどないため価値があると考えられる。次に、本研究の結果をどのような交代勤務の男女にまで一般化できるか必ずしも明確でない。たとえば男性ではもともと女性よりも25OHDレベルが高い。ほかに限界点としては25OHDの測定の不確かさが挙げられる。たしかに本研究で用いたRIA法はcompetitive protein binding assay法よりも正確であることが示されている^{5,6)}。しかし、この分野では、25OHD測定のばらつきが指摘されている^{6,12-14)}。測定誤差が関連を薄めた可能性がある。高速液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計を用いた安定同位体希釈法による測定が最も信頼性が高いが¹³⁾、装置や標準物質が高価で利用しにくい問題がある。今回は解析対象を男性に限ったが、先に触れた米国の骨折リスク研究の対象者の看護師は女性であることや標本サイズを鑑み、今後は女性を対象としnを増やし年齢以外の要因も調整した検討が必要と思われる。

本研究では夜勤のためにビタミンD不足になるという仮説を支持する結果は得られなかった。女性を含め対象者数を増やし様々な形態の夜勤・交代勤を考慮した検討が今後求められる。

（本稿の内容は Itoh et al, *Ind Health* 49(5), p.658-662, 2011 に報告した内容にもとに、査読者からの意見に従って変更を加えた。*Ind Health* 誌編集委員会には今回の公表について許諾を得ている。）

参 考 文 献

- 1) Härmä M. Shift work among women--a century-old health issue in occupational health. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2008; 34: 1-3.
- 2) Boggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1999; 25: 85-99.
- 3) Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer - considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2010; 36: 163-179.
- 4) Feskanich D, Hankinson SE, Schernhammer ES. Nightshift work and fracture risk: the Nurses' Health Study. *Osteoporos. Int.* 2009; 20: 537-542.
- 5) Ono Y, Suzuki A, Kotake M, Zhang X, Nishiwaki-Yasuda K, Ishiwata Y, Imamura S, Nagata M, Takamoto S, Itoh M. Seasonal changes of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels in a normal Japanese population. *J. Bone Miner. Metab.* 2005; 23: 147-151.
- 6) Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008; 15: 489-494.
- 7) R Development Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2010.
- 8) Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007; 40: 1653-1659.
- 9) Nakamura K, Nashimoto M, Matsuyama S, Yamamoto M. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study. *Nutrition* 2001; 17: 921-925.
- 10) Plehwe WE, Carey RP. Spinal surgery and severe vitamin D deficiency. *Med. J. Aust.* 2002; 176: 438-439.
- 11) Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Pilar Terron M, Flores LJ, Koppisepi S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv. Med. Sci.* 2007; 52: 11-28.
- 12) Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, DeLuca HF, Drezner MK. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3152-3157.
- 13) Binkley N, Krueger D, Lensmeyer G. 25-hydroxyvitamin D measurement, 2009: a review for clinicians. *J. Clin. Densitom.* 2009; 12: 417-427.

- 14) Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Seasonal changes in calcitropic hormones in Israeli men. *Eur. J. Epidemiol.* 1999; 15: 237-244.