

交替勤務、危険因子と心血管疾患

Shift work, risk factors and cardiovascular disease

Henrik Boggilid, MD Anders Knutsson, PhD,
Scand J Work Environ Health 1999;25(2):85-99

【要約】

交替勤務と心血管疾患の罹患率、死亡率、そして古くからの危険因子の変化に関する文献が総説としてまとめられた。17の研究が交替勤務と心血管疾患の危険について取扱っている。心血管疾患の危険因子の原因メカニズムは、概日リズムや社会の時間的パターンの乱れと関連している。社会的支援、ストレス、行動（喫煙、食事、アルコール、運動）や生化学的変化（コレステロールや中世脂肪などの）がこの文献では議論されている。リスクは、おそらく多様な要因があるが、その文献は、交替勤務者の行動に焦点を当て、他の原因が関与する可能性を否定してきた。多くの研究には、方法論的な問題があるとされている。たとえば、バイアスや暴露分類、アウトカム分類、そして比較群の適正などである。このトピックに関するさらなる研究の方向性に対する提案がなされている。

キーワード 心血管疾患の疫学、総説、危険因子、仕事のスケジュール

心血管疾患は、多くの工業国で死因や機能不全の原因として一番多いとされている。薬や手術、そして第3の手段である予防という行為は、心血管疾患の致死率を変化させてきたのかもしれない¹。しかし、合理的な一次予防をするには、心血管疾患の原因に狙いを定め、結果として心血管疾患の事故を防ぐべきである。

心血管疾患の原因は、多因子あり、過去10年間で職場環境の状態の様々が、心血管疾患の病因に絡んでいるとわかってきた^{2,3}。いろいろな化学物質、二硫化炭素、ニトログリセリン、コバルト、砒素、溶剤、有機リン酸エステルが心血管疾患の原因として認識された。それらの因子の公衆衛生に対するインパクトは、暴露された人の数に関していえば、限られている。社会的視点にたつて⁴、もっと重要なのは、身体を動かさない作業での心理社会的因子、単純で変化なくストレスの高い職場環境、受動喫煙、そして交替勤務であり、それらは、職業性の危険因子として認識されてきた。²デンマーク人の罹患数や化学物質や心理社会的な因子として知られている危険率の調査をした Olsen と Kristensen は⁵、心理社会的な因子が、病因の約20%を占める（身体を動かさない作業は除かれる、なぜなら、余暇の間に中和されるから）としている。職場での危険因子を扱うことは、結果として心血管疾患の有病率に大きな影響を与えることになる。

文献的には、交替勤務の定義に対する決まった見解は得られていない。しかし、交替勤務の定義が、外で仕事をするを広く含んで解釈されるため、交替勤務とは、固定化された準夜勤や深夜勤、あるいは当番制勤務あるいは通常の3交替勤務を含むことになる。24時間営業のサービ

スへの需要が増えていることが主な理由から、交替勤務をしている従業員の数は、増えているように思える。ヨーロッパでは、約 18%の労働力が、少なくとも夜間の 25%働いている⁶。さらに多くの人は普通の時間働き、これはヨーロッパ以外の工業国から得た推定値と一致した数字である⁷。この特徴は、交替勤務は、心血管疾患が最も多く起こりうる職場環境危険因子の一つであることを説明している。

交替勤務と心血管疾患との間の繋がりに関する知識は、特に重要である。なぜなら、交替勤務の問題は、それらの繋がりをうまく扱うことによって予防しうることが唯一可能であるからである。最初の暴露を除去することによってではなく、なぜなら、技術的に、経済的に、あるいは公衆サービスの義務のために、普通の勤務時間に外で働く労働力の一部をもつことは必要だからである。この状況とは対照的に、化学物質は、心臓毒性の物質があまりない物質によって、代用されることはしばしばあり、高負荷の仕事が作られる段階で再構成することによって、より低い負荷の仕事へ変化することがある。

この論文では、交替勤務と心血管疾患とのつながりを説明することを試みようと思う。それは、予防を可能性にするポイントを確認するためであり、まず、予測される関係をはっきりさせ、それから関係を変化させるかもしれないし、最終的には研究の将来の方向性を提案することによってである。

方法

文献は、MEDLINE や NIOSHTIC からキーワードを使って検索し、MESH では、交替勤務、仕事のスケジュール、心血管危険因子、心血管疾患と関連させて検索した。発行された論文の参考文献リストを検証し、再調査を実施した。交替勤務や夜勤、また、産業保健における循環器病学についての ICOH の科学委員会からの会議報告を読んで参考にした。場合によっては、この分野の研究者と連絡を取ることもあった。

その研究が英語かスカンジナビアであるか、交替勤務労働者と日勤労働者、あるいは勤務スケジュールの変化した後をフォローされた労働者の比較をしている研究であったなら、あるいは実際の心血管疾患のエンドポイントが報告されている研究であったなら、含まれているだろう。

すべての研究は、時間を軸とした研究、交絡因子や選択バイアスを調整し、ばく露と結果を測定し、一般的な研究デザインや統計学的な解析を考慮された Kristensen の原則に基づいた方法で質を評価されている。

結果

エビデンス評価

17 の研究が交替勤務労働者の心血管疾患のエンドポイントをはっきりさせている。その内半数が、1989 年に Kristensen が書いた今までに最も包括的と考えられる総説の中で、評価されている²。Kristensen は、このように結論付けている。「研究結果と質の間には正の相関があり、そのためこの分野での比較的良質な研究は、心血管疾患が比較的高い罹患率であることを指摘している。」そして、Knutsson らが、相対危険度が 1.4 と報告しており、この結果は、最も納得できる評価である⁸。1993 年にその総説は改版され⁹、根本としては 1 つ研究が加えられているが結

論は同じであった。Akerstedt ら¹⁰、Orth-Gomer¹¹、Wagner¹²によっても総説が出されたが、彼らの結論も同じであった。

17の研究は、表1に羅列されている。それぞれの研究でもっとも納得のいく評価を、図1に抽出した。症例対照研究やいくつかのコホート研究が有病率を報告しているが、それらの根本には、オッズ比が計算されている。Thchsenによる研究¹⁴では我々は交替勤務のすべてのタイプをプールし、比較のために、95%信頼区間を計算した。最も多くの研究は、複数のリスク評価を報告した。我々は、年齢、性別、国籍、地方、職種、社会的階級などの交絡因子を補正すべきであるという視点がなされるべきである。一方、コレステロール、喫煙、社会的支援やその手の類は、補正されるべきではない。なぜなら、それらは、潜在的な交絡因子よりも、交替勤務と心血管疾患とを結びつける修飾因子であるからである。我々は、このレポートの中で後にもっと詳しくこの点について議論している。我々は、この点では妥協しなければならなかった。なぜなら、全く補正がされていない評価あるいは交絡因子として考えられているすべての因子変量を補正した評価どちらかを報告している研究で区別が成されていないからである。

表1 交替勤務と心血管疾患の罹患率、死亡率に関する疫学研究（以前交替勤務だった人は含まない）
 (PR=罹患率,OR=オッズ比,95%CI=95%信頼区間,AMI=心筋梗塞,SMR=標準化死亡率,RR=相対危険度
 ICD=国際疾病分類,WHO=世界保健機関,SHR=標準化入院率,DM=糖尿病,BMI=ボディーマスインデックス)

| 参考文献 ^a | 対象集団 ^b | 暴露/対照 | 疾患 | 調整交絡因子 | 主要結果 ^c |
|------------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|
| 断面調査 | | | | | |
| Thisis-Evensen,1949(106)(XX) | 1390人、その内1/3は交替勤務者、388人が症例 | 3交替/同じ工場での平常勤務 | 死亡率、心血管疾患? | . | PR 34%交替勤務、25%平常勤務; OR 1.55(95%CI 1.21-1.97) |
| Aanonsen,1964(13)(XX) | 男性、380人の交替勤務者、345人の平常勤務者、13症例 | 連続した交替勤務/平常勤務 | 罹患率、狭心症、心筋梗塞 | 年齢 | PR:1.1%交替勤務、2.6%平常勤務、OR 0.43(95%CI 0.11-1.59) |
| Michel-Briand1981(61)(x) | 男性、退職してる、99人の交代勤務者、93の平常勤務者、19の男性例、ブルーカラー、199人の交替勤務者、68名の平常勤務者;約45症例 | 交替勤務?/平常勤務 | 罹患率、狭心症 | . | PR:12.12%交替勤務、7.56%平常勤務、OR 1.69(95%CI 0.64-4.51) |
| Koller,1983(26)(xxx) | 男性、ブルーカラー、199人の交替勤務者、68の平常勤務者、約45症例 | すばやい3交代ローテーション/同じ工場の平常勤務 | 罹患率、ICD390-459(静脈瘤、低血圧を含む心血管疾患) | 年齢、年上であること、仕事の状態 | PR:19.9%交替勤務、7.4%平常勤務;OR 3.17(95%CI 1.2-8.4) |
| 症例対照研究 | | | | | |
| Alfredsson,1982(100)1974-1976(xxx) | 男性、65歳未満、334例、882症例 | 全体、ローテーション勤務(日勤と夜勤が換わる)/平常(?) | 罹患率と死亡率(ICD410.00-410.99) | 年齢、地位、喫煙 | OR 1.25(95%CI 0.97-1.62) |
| Menamme,1996(19)(xxx)1950-1992 | ネスト化された症例対照、男性、50歳未満、467症例、467対照 | 1ヵ月3交代勤務/同じ工場の平常勤務 | 罹患率と死亡率、心筋梗塞 | 年齢、体重、身長、喫煙、血圧、仕事の状態(熟練、やや熟練、未熟) | OR 0.9(95%CI 0.68-1.21);量反応関係はなし |
| Steenland,1996(20)(xx) | ネスト化された症例対照、男性、163症例、781対照 | 一般的な夜勤/現在平常勤務 | 心血管疾患死亡率 | 年齢、人種、工場 | OR _{log} 0.64(95%CI 0.28-1.47) |
| Knutsson,1998(15)(xxx)1992-1994 | 男性:1417症例、1808対照;女性:589症例、834対照 | 最近5年間で交替勤務か夜勤/平常勤務 | 罹患率と死亡率、心筋梗塞 | 年齢、喫煙、仕事の負荷、教育、地域 | OR _{log} 男性:1.3(95%CI 1.1-1.6);女性:1.3(0.9-1.8) |

コホート研究

| | | | | | |
|----------------------------------|--|--|-----------------------------|---|---|
| Taylor,1972(21)(xx)1956-1968 | 男性、52歳以上、4188交替勤務者、3860平常勤務者、540症例 | 10年以上10の工場での夜勤/平常勤務が10年以上(半年以下の交替勤務)、集団と比較 | 死亡率、心筋梗塞 (ICD400-468) | 年齢 | SMR102交替勤務、92平常勤務; R1.00(95%CI 0.84-1.18) |
| Angresbach1980(107)(xx)1966-1977 | 370交替勤務者、270平常勤務者、102症例 | 半年以上、連続した12時間ローテーションの交替勤務/半年以上非連続の交替勤務 | 罹患率、心筋梗塞、不整脈、高血圧など(病欠出勤から) | | 16.8%交替勤務、14.8%平常勤務; R1.13(95%CI 0.79-1.63) |
| Alfredsson,1985(25)(xxx)1976 | 男性と女性、20-64歳、985096、1201症例 | 全体(平常勤務以外)/平常勤務 | 罹患率と心筋梗塞(410-410.99) | 年齢 | SMR男性:115(95%CI 104-126);女性:152(CI 119-191) |
| Knutsson,1986(8)(xxxx)1968-1983 | 男性、20歳以上、394交替勤務者、110平常勤務者、43症例 | 6ヶ月間ローテーションした3交替勤務(工程のオペレーター)/平常勤務(メンテナンス)同じ工場 | 罹患率と死亡率、狭心症と心筋梗塞(WHO基準) | 年齢、喫煙、家庭状態 | RR1.4(95%CI 0.7-2.7)、仕事の暴露が2-20年の間の量反応関係; OR _{log} 1.53(95%CI 0.65-3.64) |
| Akerstedt,1987(16)(xxxx)1976 | 男性、20-64歳、1059症例 | 全体(夜を含む)/平常勤務 | 罹患率、心筋梗塞(ICD410-414) | 年齢、仕事の状態、同居、子供、地域、国籍 | SMR 心筋梗塞:148(95%CI 112-191);虚血性心疾患:128(95%CI 103-158) |
| Tuchsen,1993(14)(xxx)1981 | 男性、20-59歳、12938885966症例 | 全体(夜と朝、遅い夜勤、2.4時間勤務、その他不規則な状態)/平常勤務 | 罹患率、虚血性心疾患(ICD8410-414) | 年齢 | SHR、1群:193(90%CI 151-236)、2群:215(90%CI 192-240)、3群:168(90%CI 166-182)、4群172(90%CI 166-182); SHR 178(95%CI 1170-186) |
| Kawachi,1995(17)(xxx)1988-1992 | 女性看護師、42-67歳、46956交替勤務者、32153平常勤務者、292症例 | 1年以上1カ月に3回夜勤(ローテーション)/平常勤務(固定した準夜勤や夜勤) | 罹患率と死亡率、心筋梗塞 | 年齢、喫煙、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、閉経後のホルモン療法、運動、性別、遺伝、アトピー、BMI、余暇の運動、アルコール、血圧、脂質、仕事の負荷;ブルーカラーやある仕事に対する評判 | RR1.31(95%CI 1.02-1.68)、量反応 |
| Tenkanen,1997(18),1997-1993 | 男性、40-50歳、564交替勤務者、511平常勤務者、?症例 | 5つの工場でゆっくりにしたローテーションの3交替勤務/平常勤務 | 罹患率と死亡率、虚血性心疾患(ICD9410-414) | 年齢、社会階級、睡眠、喫煙、体重、身長、体力 | RR1.33(95%CI 0.89-1.99)、弱い量反応関係 |
| Begg,1998(22)1971-1993(xxx) | 男性、40-59歳、1123交替勤務者、4084平常勤務者、1006症例 | 14の会社で交替勤務あるいは不規則な勤務/平常勤務 | 罹患率と死亡率、虚血性心疾患(ICD8410-414) | 年齢、社会階級、睡眠、喫煙、体重、身長、体力 | RR0.9(95%CI 0.7-1.1) |

a 研究全体の質は、有用な登録と同様に、Kristensenに基づく:(程度xからxxxまで)

b 性、年齢、数[暴露された、暴露されない、症例(コホート)、症例と対照(症例対照)]

c 選択される結果:イタリックで書かれた解析数値

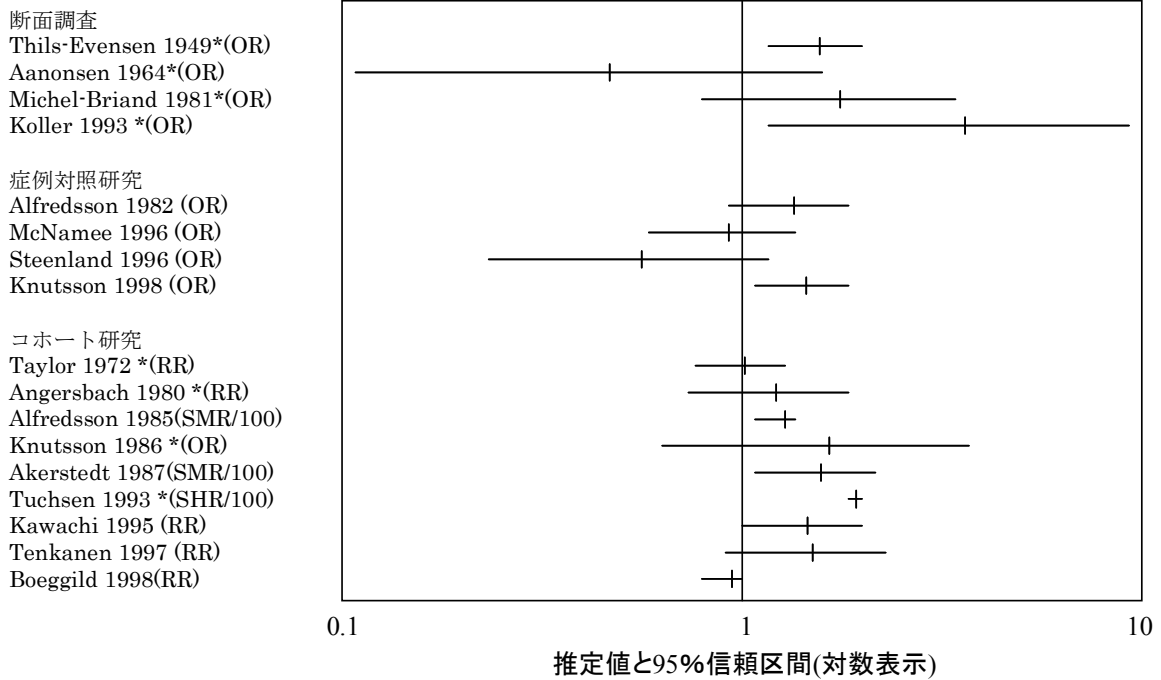


図1 男性における交替勤務と心血管疾患の相関関係

表1は、17の研究でオッズ比が0.4から3.6という、とても異なった結果になったことを示している。危険度は、1から2まで幅があった。大きな研究の多くは、危険度が1.4であった。一方、14の大きな研究では、同じように方法論上の質は大雑把には同じであったが、関係性を見つけることは出来なかった。表1は、一様ではない研究（後で議論するが、）の印象を与えている。

4つの調査が量-反応パターンについて調べようとした。Knutssonら⁸は、20年で交替勤務が急に増えたことを指摘し、その相対危険度は、2.8であったとしている。Kawachiらは¹⁷、それとは同じ割合ではないが、リスクが増加したことを示している。Tankanenらは¹⁸、弱く統計学的に有意ではないが、量-反応関係を報告している。最後に、McNameeらは¹⁹、量-反応パターンは、無かったとしている。

閉経までに、女性は心血管疾患になる確率が男性よりも低い。この違いは、エストロゲンなどホルモンの違いや生活習慣の違いなどが理由であると考えられており²³、女性が交替勤務に免疫があるとは考えられていない。²⁴Alfredssonらの研究²⁵の中で、女性のリスクについて扱われてきたが、オッズ比が1.7と指摘したKnutssonら¹⁵や、アメリカの看護師における相対危険度が1.3であると指摘したKawachiら¹⁷によると、その中では、昼間ではない時間帯に多くの割合働いている女性労働者では、の標準化死亡率が152（95%信頼区間は119-191）に上がったとされている。これらの数字は、女性が男性と同様のリスクをもっていることを示している。

心血管疾患の進展はゆっくりであるため、交替勤務を始めて数年以内で病気が出ると疑うことはできない。Knutssonらの研究⁸によると、交替勤務の2年後に、リスクが増加することがわかった。しかし、異なった時間のずれに伴った危険度の違いが見られなかったと彼らは論じているため、時間のずれを含んでいないのである。McNameeら¹⁹は、異なった時間のずれのデータを解析し、危険度の違いがないことを見つけた。同様に交替勤務をやめると、その後心血管疾患の危険度は低下し、結果として、ばく露されていない手段と似たリスクになっていくことが期待されるであろう。同様のことは、喫煙を中断する場合で示されている。以前交替勤務をしてい

た労働者に関するいくつかの研究^{21,26}が行われているが、交替勤務を外れた後の時間がその後の危険度に対し、どのような影響を及ぼしているのかを検証していない。

研究が多様性なため、メタアナリシスをするには問題がある。しかし、最も正当なリスク評価は、Knutsson ら⁸の今のところ方法論的には最も確信のもてる研究が示した相対危険度が 1.4 という結果である。彼らの結果は、量-反応関係や男女共に同じリスクであるということによって、立証されている。

原因メカニズム

次のセクションでは、交替勤務と心血管疾患とを結び付けている可能性のある生物学的な経路を検証している。リスクファクターという言葉は、一般的には、環境と心血管疾患やその先におこる病気を結びつけている因子を指していたものであったが、それは、病気を強く予想させ、研究から研究へ、他の寄与因子とは独立して量依存性になっている²⁷。その結果、250以上の危険因子が同定された²⁸。しかし、この文献では、我々は、それらの中では少数派の因子だけを扱ってきた。そして、生まれつきの因子（年齢、性別、家族性高コレステロール血症、遺伝病）²⁹ではなくて、変化することができる因子（喫煙、食事、社会的なサポート）に焦点をあててきた。さらには、我々は、リスク因子を外部リスク因子と身体の反応を外部リスク因子へ指定するバイオマーカーへ分けた。

このあとのセクションは、Knutsson ら³⁰によってオリジナルに提案されたモデルを基にしている。3つの異なる、しかし交替勤務から疾患へ結びつける相互関係がある経路を同定している。それは、概日リズムのミスマッチ、社会的な乱れ、行動の変化である。4番目の経路は、そのモデルでは、オリジナルでは、バイオマーカーの変化からはなっていない。そのモデルは、もともとリスクファクターとして受け入れられていた潜在的な影響を議論する際に、精神的救いとして使われていた。

概日リズムと睡眠との間のミスマッチ

交替勤務が身体の概日リズムに変化をもたらし、その結果、身体の恒常性のアンバランスを起こすこと、それは内的脱同調つまり、関連した概日リズムと関連したミスマッチであった。概日リズムのミスマッチは、栄養に関して重要になるかもしれない。なぜなら、酵素活性や空腹が概日リズム的であって、交替勤務労働者の食事と同調しないかもしれないからである。ある報告では、コレステロール値が食事の配給時間と関係があると指摘しており、食事の多くを夜に摂取する場合、コレステロールがより高くなると指摘している³¹。交替勤務は、しばしば、食事摂取時間を変え、その結果、バイオマーカーの値が変化するのかもしれない。

リズムのミスマッチも、病気の発現と関連した重要な点であると考えられている。いくつかの研究では、心筋梗塞や狭心症が発症する時は、早朝が多いという良く知られた臨床経験が報告されてきた。このような時間生物学的なリズムは、目覚めているときの酸素の供給と需要の間のミスマッチによって説明されてきた。もし、酸素供給の概日リズムが夜勤での酸素供給の変化に即座に適応していなかったなら、このミスマッチは、脆弱な人において心筋梗塞の発症を高めるかもしれない。交替勤務者で心筋梗塞が時間帯でどのように生じるのかをみた研究はない。しかし、

月曜日にピークがくるということは、仕事が増えることがリスクファクターになり³²、午後の遅い時間帯に第2のピークがくるということは、昼間寝ている状態から起きることから生じていると報告されている³³。

夜勤労働者に心室性期外収縮が増加するという事は、リズムと同調できないことによって、同様に説明されてきていた³⁴。

交替勤務者は、平常勤務者よりも睡眠が不足し、疲労が多いと知られている³⁵。睡眠不足と心血管疾患との関係の可能性に関して、知見は限られたものしかない。睡眠時無呼吸症候群は心血管疾患の危険因子である³⁶。しかし、交替勤務と睡眠時無呼吸症候群の関係をみた研究はない。Vital Exhaustion という概念において、疲労は心血管疾患の危険因子であるが、これも交替勤務者の間では報告されていない^{37,38}。ストレスが睡眠の問題を引き起こすだけでなく、睡眠不足がストレスとして考えられている³⁹。睡眠を奪われるというストレスは、この論文で後ほど議論することになる。結論としては、疲労、睡眠時無呼吸、そして概日ミスマッチはリスクファクターかもしれないが、しかし、文献的に交替勤務とそれらとの繋がりには示されていない。

社会の時間的パターンの乱れ、社会的支援、ストレス

その他交替勤務の良く知られて結果としては、家庭生活での問題である。なぜなら、仕事の時間が社会的な活動を妨げ、家庭とレクリエーションに使える時間を減らすからである。また、場合によっては社会の孤立やその後のストレスに繋がっていく可能性があるためである。

社会的な支援が心血管疾患のリスクファクターとして明らかになってきている⁴⁰、そして、交替勤務労働者の主なストレスの原因として、家庭生活と仕事生活との関係における問題がその一つとして挙げられているため、社会的な支援は、交替勤務と心血管疾患との間での相互作用において重要なこととなるかもしれない。そのリスクは、個人個人で、家庭のパターンや家庭内の力学と結びついているため、その結果、測定することは難しい。交替勤務者における心血管疾患の発生と関連している交替勤務者の家族と社会的支援を評価することを試みた研究はない。

ストレスは、おそらく交替勤務と疾患との関係において重要な要素の一つであるだろう。ストレスの定義は多岐に及び、しかし一般的には、人と環境との特別な関係として、ひどく骨の折れるもの、あるいは人の資質を超えるもの、あるいは人の健康を危険にさらすこととして、みられている⁴¹。この定義は、人は同じのストレスに違った反応を示すことを示唆している。産業の場では、ストレスは要求と裁量の大きさ、人と環境の不適合、努力報酬不均衡などによって定義されてきた。Lazarus にとって定義されたストレスが、コレステロールの変化とは関係しているが⁴²、心血管疾患のエンドポイントとは関係していないことがわかっている。仕事のストレインモデルと努力報酬不均衡モデルは共に心筋梗塞と関連しているとされている^{43,44}。しかし、それらのモデルが、交替勤務と関連している特定のある種のストレスを、適切に測定したかどうかは明らかではない〔家族と仕事生活との関係や睡眠障害を引き起こす可能性のある概日リズムの生理学的非同期性において〕⁴⁵⁻⁵¹。

ストレス体験を精神生理学的変化と結びつける可能性のあるメカニズムは、広く研究されてきた⁵²。しかし、一つの調査⁵³のみしか交替勤務とストレスそして心血管危険因子との関係を調べていない。この研究は、異化のマーカースとして糖化ヘモグロビンを測定し、昼間平常勤務の労働

者よりも交替勤務の労働者の方が高い値を示していることを調べた。交替勤務者は、しかし、職場環境（例えば騒音や時間外労働）のストレスにさらされている。

社会的な支援とストレスが、交替勤務者の心血管疾患のリスクへどのような影響を与えるかは、文献的には、あまり目立った注目を受けてきていない。

行動の変化

交代勤務のストレスをうまく扱おうと行動するストレスの影響や、一般的に職場環境が悪いという直接的な影響（夜に社員食堂が閉まっている）の両者から判断すると、交替勤務者と昼間平常勤務者の生活習慣は異なるかもしれないと思われる。交替勤務と平常勤務での行動についての研究が表 2 に示してある。

表 2
交替勤務者の生活習慣関連危険因子に関する論文。特に記述がなければ、最初の数値は、交替勤務者であり、その他は、平常勤務者である。統計学的に有意な結果は、イタリックで書かれている。結果が実数で書かれていなければ、+は統計学的に有意差があることを示し、0が統計学的に有意差がないことを示している。

| 文献 | 人 | 喫煙 | アルコール摂取者 | 食事 | 運動 | BMI |
|--------------------------|------------------------------|------------------|-----------|----|----|----------------|
| 症例対照研究とコホート研究のベースライン | | | | | | |
| | | <i>64.9/54.8</i> | • | • | • | 体重 : 76.6/74.4 |
| Michel-Brand,1986(61)(x) | 99交替勤務者 93平常勤務者 | 51/53 | 0 | • | • | • |
| Gordon,1986(48)(x) | 1661交替勤務者 ? 平常勤務者+固定した夜勤者 | 0 | + | • | • | • |
| Knutsson,1986(8)(xxx) | 394交替勤務者 110平常勤務者 | <i>74/50</i> | • | • | • | • |
| De Backer,1987(62)(xx) | 243交替勤務者 401平常勤務者 | 48/40 | 20.8/20.7 | 0 | 0 | 24.9/24.7 |
| Knutsson,1988(55)(xxx) | 361交替勤務者 240平常勤務者 | <i>54/39</i> | • | • | • | 25.8/25/9 |
| Knutsson,1989(56)(xxx) | 329交替勤務者 233平常勤務者 | <i>43/33</i> | 0 | • | • | • |

| | | | | | | |
|------------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Cesana,1990(74)(x) | 150交替勤務者 150平常勤務者 | + | ・ | ・ | ・ | 0 |
| Burse,1990(74)(x) | 57交替勤務者 57平常勤務者 | Matched | ・ | ・ | ・ | 0 |
| Costa,1990(60)(x) | 158交替勤務者 44平常勤務者 | 22/39 | 49.3/48.6 | ・ | 74.1/81.8 | 26.1/25.6 |
| Romon,1992(63)(xxx) | 73交替勤務者 73平常勤務者 | タバコ/day | グラム/日:9.3/15.6 | 0 (消費量,炭水化物,脂肪) | マッチさせた | 24.6/24.7 |
| Lasfargues,1996(56)(xx) | 1400交替勤務者 1400平常勤務者 | 男性:46.2/38.4 女性:41.9/32.3 | グラム/日:男性:23/25 女性:2/5 | 水と牛乳が多い,肉を食べない | 1時間>/日 58.9/55.9女性:50.7/26.7 | 男性:25.3/24.8, 女性:23.7/22.7 |
| Nakamura et al,1997(64)(xxx) | 32交替勤務者 239平常勤務者 | 76.9/71.6 | 毎日:54/40 | ・ | 69.2/50.2 | 23.4/23.0 |
| Kntsson,1998(59)(xx) | 906交替勤務者 5414平常勤務者 | 男性:24/22 女性:31/27 | ・ | ・ | ・ | ・ |
| Boggild,1998(22)(xx) | 1123交替勤務者 4084平常勤務者 | 76.1/71.0 | グラム/日 使用者では:17.7/16.8 | ・ | 持久力 (VO2) 33.4/32/7 | 体重 (kg):78.0/76.9 |
| 前向き研究 | | | | | | |
| Thorell,1976(68)(xxx) | 33交替勤務者 | 0 | 0 | 0 | 0 | ・ |
| Orth-Gomer,1983(65)(xxx) | 46交替勤務者 時計回りと反時計回り | 4.7(タバコ/交替)/4.4 | ・ | ・ | ・ | 0 |
| Knutsson,1990(66)(xxx) | 12交替勤務者 13平常勤務者 | 0 | ・ | +(食事中の繊維) | ・ | ・ |
| Lennernas,1994(31)(xxx) | 22交替勤務者 | ・ | ・ | +(食事中の配膳) | ・ | ・ |

a 研究全体の質はKristensenに基づく: (程度 x から x x x x x x まで)

心血管疾患に対して最も危険な因子の一つとして、タバコは、交替勤務と心血管疾患の間を結ぶ重要な部分をもっているかもしれない。13の断面調査の中の6調査⁵⁴⁻⁵⁹で交替勤務者は、平常勤務者よりも有意に喫煙率が高いとしている(表2)。ある研究⁶⁰では、交替勤務者が平常勤務者より喫煙しないと報告している。残りの研究^{48,61-64}では、両者では違いは指摘できなかったとしている。2つのコホート研究^{8,22}がなされているが、交替勤務者の方が有意に喫煙している報告している。新たに交替勤務になった労働者あるいは、交替勤務へスケジュールがシフトした労働者への比較的短い前向き研究では(約1年間のフォローアップ)、交替勤務労働者は、喫煙を始めたり、喫煙習慣を変えたりするような習慣の変化はなかった^{65,66}。この結果は、交替勤務労働者の喫煙習慣がゆっくり変化することを示している。7つの陽性の結果をしめした研究では、量的な違いは10-40%あったとしている。タバコの消費量を調整しようとした研究は、喫煙習慣がリスクの増加を十分に説明しているとしている。

中等度の量のアルコール摂取は、心血管疾患の予防になると報告されている。10の報告で、アルコールの消費について報告されている⁶⁷。6つの断面研究^{56,58,60-62,64}と一つの前向き研究⁶⁸で

は、平常勤務者と交替勤務者では、違いがないと指摘している。一方交替勤務者において、一つの研究⁶³はアルコール消費が少ないと指摘し、2つの研究^{22,48}では多いと指摘している。γGTP, AST, ALTをバイオマーカーとした研究が一つあるが、平常勤務者と交替勤務者では差を認めなかったとしている⁵⁶。

特に食事での飽和と不飽和脂肪酸の割合は、心血管疾患のリスクファクターとして確立されているが、脂肪から摂取されたエネルギーの量が独立した危険であるとされている⁶⁹。交替勤務者の食事は、13の研究で最近 Lennernas によって、彼女の論文の中で検証されている⁷⁰。その食事に関する研究によると、交替勤務者と平常勤務者の間では、栄養摂取という点では、ほとんど違いはないが、食事の頻度や食事摂取の時間帯について交替勤務者では、変化が生じたことをいくつか報告している。栄養データと心血管疾患のバイオマーカーとの関係を扱った6つの研究がある。2つの断面研究^{62,63}では、交替勤務者と平常勤務者では、エネルギー、炭水化物、脂肪、たんぱく質の摂取に違いはなかった。一方、一つの研究⁵⁸では、交替勤務者は、牛乳や水の摂取が多く、食事を抜くこと、バイオマーカーでの一致した違いは無かった。前向き研究では、炭水化物が高い菓子の摂取頻度が多いことが見られ⁶⁶、摂取時間のばらつきが認められた^{31,71}。前向き研究の一つは、平常勤務者と交替勤務者では、食事の違いは無かったとしている⁶⁸。食事の給仕は、コレステロールに関係している³¹。それは、摂取と代謝の概日周期が合わないことによって生じる結果であるように思える。

定期的な運動は、心血管疾患を予防する⁷²。3つの研究^{58,60,62}では、運動習慣の違いは無いとしているが、一方一つの研究⁵⁸では、一日1時間以上運動する割合が交替勤務の女性でより高いことを示している。ある前向き研究では、日勤務者と夜勤務者の間には、運動のパターンには違いがないことを示している⁶⁸。またある研究では、平常勤務者において運動をする割合が高いことを指摘している⁶⁴。一方、あるコホート研究では、研究の当初から、交替勤務者が高いフィットネス能力を持っていると報告している²²。

栄養と運動習慣の違いは、結果的には、体重の違いをもたらす。また、中等度の体重増加は、心血管疾患の危険因子として認められてきた⁷³。交替勤務の8つの研究^{55,57,60,62-65,74}では、体重やBMIの違いがないことが報告されている。二つの研究^{22,58}では、交替勤務者が平常勤務者よりも負荷があることを報告している。興味があるがしかし不確定な問題が、Nakamuraら⁶⁴によって最近挙げられている。それによると、平常勤務者と交替勤務者でBMIの違いがないとしても、交替勤務者は、内臓の脂肪組織が多く、これは、心血管疾患の危険因子として考えられていることである。

生物学的なメカニズム（バイオマーカー）

心血管疾患の進展は、ゆっくりであり、2つの別々のプロセスからなる。ゆっくりと動脈硬化が進展することとその後血栓が形成されることである^{29,75}。それは、はっきりした病気がそれらのプロセスにおけるマーカーの値の変化に先行されるという点である⁷⁶。最も調査されている指標はコレステロールとその他の脂質〔中性脂肪、アポリポ蛋白A、アポリポ蛋白B〕^{29,77,78}で、これらは動脈硬化を反映する。他のマーカーは、凝固と線溶過程を反映するマーカーであり、血小板、フィブリノゲン⁷⁹、VIIc凝固因子^{80,81}、tPA,tPAIやその相補体⁷⁵である。それらすべてが

独立した因子として考えられている。HbA1C は、糖代謝やストレスのバイオマーカーにもなり^{82,83}、心血管疾患の確立された危険因子とされてきた⁸⁴。高血圧や心肥大の心電図上のサインは、同様にリスク因子として確率されており、それらはこの総説でのバイオマーカーとして考えられている。

文献検索では、27 の研究が交替勤務労働者での心血管疾患のバイオマーカーについて研究していることが明らかになった。ほとんどの研究は、表 3 に示してある。

16 調査の内 10 の調査では、コレステロールのレベルは、平常勤務者と交替勤務者では違いが無かった(表 3)^{55,57,60,62,63,65,74,85-87}。5 つの研究^{31,54,64,66,68}では、交替勤務者の方が重要であるまたは、交替勤務の異なった組織に関連して重要であるということを示している。研究の一つ⁵⁸は、男性の交替勤務者は重要ではなく、しかし、女性との間に違いがないことを示している。6 つの前向き研究^{31,65,66,68,86,87}の内 3 つ^{31,66,68}は、コレステロールの有意な変化があったことを示している。有意な違いのあった研究でのコレステロールの変化の大きさは、3%から 20%の間であった。HDL コレステロールと LDL コレステロールにおける平常勤務者と交替勤務者の違いは、3 つの断面調査^{60,62,63}によって評価されたが、統計学的に有意差は無かった。長期間の研究の一つ³¹では、食事と LDL:HDL 率との関係が見つかった。しかし、一方では、わずかしかな夜勤をしていない人⁸⁷では、LDL:HDL 率は減少した。一方、別の研究では、変化は見られなかった⁸⁶。

アポリポ蛋白について、平常勤務から交替勤務までその変化を調べている。ApoB は統計学的に有意に増加しており、ApoB:ApoA 比の増加も見られている⁶⁶。断面研究において、平常勤務者と交替勤務者での違いは見られなかった⁸⁸。

中性脂肪は、12 の研究^{54,55,57,58,60,62-66,86,87}の中で調査されている。その中で 4 つの研究^{55,58,63,65}では、交替勤務者で統計学的に有意に高いことが指摘されている。Ornth-Gomer は⁶⁵、時計周りのローテーション(日勤から夜勤、そして準夜勤へシフトしていくのではなく、日勤から準夜勤、夜勤勤務へとシフトしていく)よりも、反時計周りのローテーションの方が、中性脂肪が高いことを示している。

プラスミノゲンアクチベーターやプラスミノゲンアクチベーターインヒビター (t-PA と t-PAI) は、線溶系の因子として測定された⁸⁹。そして、交替勤務者では、その値の位相がずれて、値が減少した。この結果は、交替勤務者において、血栓の溶解が、活性低下によって遅れることを示唆している。研究の一つ⁸⁵は、平常勤務者よりも交替勤務者の方が、フィブリノーゲンの値がより高くなっていることを示している。

血圧や高血圧の 19 の研究の内 9 つの研究^{22,54,55,57,58,63,64,74,85}において、平常勤務者と交替勤務者の間に違いは無かった。2 つの研究^{61,90}が平常勤務者で血圧がより高いことを指摘しており、ある研究ではそれが低いと指摘し⁹¹、ある研究では交替勤務者において拡張期血圧が高いことを指摘し⁶⁰、ある研究では収縮期血圧が交替勤務者においてより高く⁶⁵、別の研究では低いことを指摘⁹²している。3 つの研究⁹³⁻⁹⁵が 24 時間血圧を測定した。その内の一つ⁹⁴では、平均血圧では、違いがなかったが、夜勤勤務者において、収縮期と拡張期の血圧で、高いプラトーの状態がより長くなっていた。交替勤務者と平常勤務者の間での違いは、小さい〔最大でも 3mmHg 拡張期血圧が高いということである〕。そのような違いは、心血管疾患のリスクを 10%高めることに関連している⁷⁷。ドイツから出ている総説⁹⁶では、交替勤務と高血圧のリスク増加の間に、関連

がないと結論付けている。

Bursey⁷⁴は、平常勤務者と交替勤務者から心電図をとり、正常な心電図記録の数で両者に違いがないことを指摘している（68.4%対61.4%）。ある研究³⁴は、24時間のホルター心電図を測定した時に、心室性期外収縮の数が夜勤勤務者の方が日勤勤務者よりも多いと指摘している。

5つの研究において、心血管疾患についてのバイオマーカーは24時間測定において上昇しているとしている。ある研究⁹³では、24時間血圧は、平行してズレているが、平均血圧では上昇しておらず、一方で他の研究⁹⁴では拡張期血圧と収縮期血圧の上昇が長いプラトーの状態であったと指摘されている。血圧に関する3つ目の研究⁹⁵では、労働時間に平行して血圧の位相がシフトしているが、違いは指摘されておらず、一方4つ目の研究³⁴では、平常勤務者の血圧よりも交代勤務者の血圧の方が、より心室性期外収縮が多く見られると指摘している。5つめの研究⁸⁹では、夜勤労働者では、線溶活性が低いレベルにあり、おそらく血栓のより高いリスクとなるであろう。

最も多くの研究は、結果として、動脈硬化のマーカーに集中している。確かな結論は書かれていないが、第一に方法論的によりすぐれた研究や特に数少ない前向き研究においてコレステロールと中性脂肪が共に上昇するように見える。交替勤務者のバイオマーカーは、一つの研究を除いてすべてにおいて、予測可能な方向に増加している⁵⁸。

表3

交替勤務者における心血管疾患のバイオマーカーに関する研究。特に記述がなければ、最初の数値は交替勤務者で別の数値は、平常勤務者。結果が実数で書かれていなければ、+は統計学的に正の相関があることを示し、-が統計学的に負の相関があることを示している。

0は、変化が有意ではないことを示す。(LDL=低電位リポ蛋白、HDL=高電位リポ蛋白、S=平均収縮期血圧、D=平均拡張期血圧)

HbA1C=グリコヘモグロビン、* = 交替勤務者と平常勤務者の概日リズム、24h=24時間移動血圧、t-PA=組織プラスミンノーゲンアクチベーター インヒビター

| 参考文献 | 人 | コレステロール (mmol/l) | LDL/HDLコレステロール | 中性脂肪(mmol/l) | アポ-蛋白(mmol/l) | 血圧(mmol/l) | 他のバイオマーカー |
|-----------------------|-------------------|---------------------|----------------|--------------|---------------|----------------|-----------------|
| 症例対照研究とベースラインのコホート研究 | | | | | | | |
| Thelle,1976(54)(x) | 1291交替勤務者 | 6.79/6.58 | · | 1.48/1.41 | · | S:127.2/126.3, | · |
| | 5224平常勤務者 | | | | | D:79.1/77.5 | |
| Fouriaud,1984(92)(x) | 94交替勤務者 | · | · | · | · | S:125.3/130.1 | · |
| | 2640平常勤務者 (女性) | | | | | | |
| Ceasana,1984(92)(x) | 100交替勤務者 | · | · | · | · | · | HbA1C:8.04/7.40 |
| | 200平常勤務者 | | | | | | |
| De Bacer,1987(62)(xx) | 243交替勤務者 | 5.21/5.28 | Ratio:32/32 | 4.7/4.7 | · | · | · |
| | 401平常勤務者 | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|-----------------------|---------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------------|--------------------------|
| Knutsson,1988(55)(xxx) | 361交替勤務者 | 5.96/5.95 | ・ | 1.61/1.43 | ・ | S:139.7/139.7, | ・ |
| | 240平常勤務者 | | | | | D:83.0/83.3 | |
| Lang,1988(90)(xx) | 396交替勤務者 | ・ | ・ | ・ | ・ | S:129.7/125.3, | ・ |
| | 900平常勤務者 | | | | | D:75.6/74.9 | |
| Cesana,1990(60)(x) | 150交替勤務者 | 0 | ・ | 0 | ・ | | ・ |
| | 150平常勤務者 | | | | | | |
| Costa,1990(60)(x) | 158交替勤務者 | 5.50/5.80 | HDL:52.6/53.9 | 149.4/144.3 | ・ | S:135.0/137.5 | ・ |
| | 44平常勤務者 | | | | | D:89.1/86.9 | |
| Burse,1990(74)(x) | 57交替勤務者 | 5.68/6.19 | ・ | ・ | ・ | S:125.1/124.0, | ・ |
| | 57平常勤務者 | | | | | D:77.6/78.7 | |
| Romon,1992(62,88)(xxx) | 73交替勤務者 | 5.50/5.54 | HDL:1.21/1.26 | 1.26/1.03 | アボA/アボB率 | S:135/134, | ・ |
| | 73平常勤務者 | | | | x x 1.21/1.32 | D85.1/86.1 | |
| Lasfargues,1996(58)(xx) | 1200交替勤務者 | 男性:5.81/5.91, | ・ | 男性:1.65/1.33 | ・ | 男性:132/133,83/83; | 白血球 |
| | 1200平常勤務者 | 女性:5.24/5.32 | | 女性:0.9/0.8 | | 女性:S:120/120,D:78/78 | 男性:7.8/6.8 女性:7.6/6.6 |
| Netterstrom,1996(85)(x) | 68交替勤務者 | 0 | ・ | ・ | ・ | 0 | ・ |
| | 1079平常勤務者 | | | | | | |
| Nakamura,1997(64)(xxx) | 33交替勤務者 | 5.70/4.98 | ・ | 1.70/1.58 | ・ | S:127.5/29.4, | フィブリノーゲン: |
| | 239平常勤務者 | | | | | D:76.7/75.5 | 2.88/2.66 |
| Boggild,1998(22)(xx) | 1123交替勤務者 | ・ | ・ | ・ | ・ | S:136/135, | ・ |
| | 4084平常勤務者 | | | | | D:83/83 | |
| Nakamura,1997(64)(xxx) | 33交替勤務者 | 0.96/1.02 | ・ | ・ | ・ | ・ | ・ |
| | 239平常勤務者 | | | | | | |
| Boggild,1998(22)(xx) | 1123交替勤務者 | ・ | ・ | ・ | ・ | ・ | ・ |
| | 4084平常勤務者 | | | | | | |
| 症例対照研究とコホート研究 | | | | | | | |
| Theorell,1976,(68)(xxx) | 33交替勤務者 | 0.96/1.02 | ・ | ・ | ・ | ・ | 総脂質:0.96/1.03 |
| | 交替/平常勤務 | | | | | | |
| Peacock,1983(91)(xxx) | 75交替勤務者 | ・ | ・ | ・ | ・ | S:0,D:- | ・ |
| Orth-Gomer,1983(65)(xxx) (from figure) | 46交替勤務者 | -4/-6b | ・ | -4/15b | ・ | S:111.6/115.6, | ・ |
| | 時計回り/反時計回り ローテーション | | | | | D:75.2/75.8 | |
| Freden,1984(86)(x) | 18交替勤務者 | 0 | HDL:0 | 0 | ・ | ・ | ・ |
| Sundberg,1987(93)(xxx) | 7交替勤務者 | ・ | ・ | ・ | ・ | 24h:0(*) | ・ |
| Chau,1989(94)(xxx) | 15交替勤務者 | ・ | ・ | ・ | ・ | 24h:+(*) | ・ |
| Baumgart,1989(95)(xx) | 17交替勤務者 | ・ | ・ | ・ | ・ | 24h:0 | ・ |
| Petermel,1990(89)(xxx) | 10交替勤務者 | ・ | ・ | ・ | ・ | ・ | t-PAI: + (*) |
| Knutsson,1990(66)(xx) | 10平常勤務者 | | | | | | |
| | 12交替勤務者 | 5.0/4.0 | ・ | 1.0/1.0 | アボB :0.84/1.03 | S:132/124, | ・ |
| Lennernas,1994(31)(xxx) | 13平常勤務者 | | | | | D:71/68 | |
| | 22交替勤務者 | + | 比:+ | ・ | ・ | ・ | ・ |
| Kecklund,1994(87)(xxx) | 66交替勤務者 | 5.4-5.4/ | 比:3.1-2.7/3.2-3.4 | 1.2-1.2/1.3-1.4 | ・ | S:132/127, | ・ |
| | 15平常勤務者 | 5.4-5.5 | | | | D:84/81 | |
| | (前-後) | | | | | | |

a 研究全体の質はKristensenに基づく: (程度 x から x x x x x まで)

b 変化率

一般的な方法論的問題

研究は、非常に異なった方法論的アプローチを使っている。研究デザインが多様であるにも関わらず、いくつかの問題は、すべての研究に関係している。ある問題の一つは、ばく露との関連である。交替勤務の一般に広く受け入れられている定義というものが無い。交替勤務は少なくとも三つの異なった様相を含んでいる。すなわち、交替勤務のタイプ（ローテーション性あるいは固定性か、夜勤を含むのか除外するのか、連続的なか非連続的なのか、週末を含むのか、含まないのか）、スケジュール〔交替勤務のスケジュールについて、連続した夜勤の数、時計回りのローテーションか反時計回りのローテーションか、あるいはその他人間工学的な基準⁹⁷⁾、そして夜勤と準夜勤の量（1カ月の夜勤の数）。いくつかの研究だけが、詳細に仕事のスケジュールについて記載している、あるいは、ばく露の量、たとえば交替勤務の年数についての情報を含んでいる。アメリカでは伝統的に、交替勤務の問題は、仕事のローテーションと関連している。一方ヨーロッパでは、夜勤それ自体にも関連している^{98,99)}。結論としては、2つのアメリカの研究と一つのヨーロッパの研究^{17,48,92)}は、準拠集団に、固定した夜勤を含んでいた。

交替勤務者としてラベルされるのに必要な生活時間のばく露は、一般的な自己報告としての交替勤務から、同じ工場に交替勤務者として10年以上務めている状態まで幅がある²¹⁾。研究の副サンプルにおいて、ばく露は、ある職業に付随してしばしば、より小さなサンプルのインタビューを元にして^{14,16,25,100)}。このアプローチは、ばく露の誤分類につながるかもしれない。なぜなら、ばく露された職業の労働者の多くが、実際交替勤務者では無いことや、その結果、より低いリスク評価になってしまうことが予想されるからである。このような予想通りにはない。それらの研究が個人レベルでのばく露分類を伴った研究よりも、高いリスク評価を示している傾向にあるのである。

いくつかの研究は、交替勤務が労働環境で行われる、しばしば、1カ月に7-8回になるとしているが、一方では、1カ月に3回の交替勤務（準夜勤あるいは夜勤）がカットオフポイントであるとしている¹⁷⁾。その結果、ばく露は、一般的には比較できない、そしていくつかの研究では、ばく露はとても弱いと考えられる。さらには、平常勤務者の中には、以前夜勤者だった人もいるかもしれない。そのような場合には、平常勤務者と交替勤務者との間のばく露の対比というのは、とても小さくなる¹⁹⁾。

他の問題として、アウトカムの定義が挙げられる。疫学研究では、心血管疾患の異なった定義やより狭い範囲の言葉の使い方での虚血性心疾患を使ってきたことがある。また、研究の一つでは、低血圧や静脈瘤もまた含めるとしているものもある²⁶⁾。ある研究では、死亡率の数字を心筋梗塞のみで扱っている場合もあるし、一方他の研究では、狭心症や心筋梗塞の罹患率も含めている場合もある。研究の中には、病院の退院登録を使っている場合もあるし、一方他の研究では、診断を確立するために、ブラインドで記録を検証しているところもある。厳しい定義をしているところは非常にまれな報告¹⁰¹⁾しかなく、突然死が、いつも心血管疾患に含まれているわけではない。

印象では、より新しい研究は、診断基準により厳格な基準をもっているということである。ほとんどすべての研究は、情報を罹患率と死亡率に結びつけている。二つの研究^{19,21)}は、死亡率の数字だけを使っている。二つとも交替勤務と心血管疾患との関連は指摘していない。心筋梗塞患

者の70%は生存し、生存者と死亡者との間の病因と個人的な要因は、共に違っているかもしれないから、今後の研究においては、これらの要素について区別を試みるのが教訓として言えることである。

多くの生化学的な要素は、概日リズムに左右されやすいが、それらの中で、いくつかのバイオマーカーが議論された。平常勤務の健康な人における研究では、概日リズムは、中性脂肪の39%の日内変動に貢献しており、総コレステロール、LDL コレステロールと HDL コレステロールの値は30-34%の日内変動があり、アポリポ蛋白の11%の日内変動がある¹⁰²。結果血液をサンプリングするタイミングが、日勤者と夜勤者あるいはスケジュールが異なるフェーズの夜勤者の間で値を比較する上でも重要になってくる。もし、血液サンプルが、日勤の後に直ぐに採血したのなら、交替勤務の影響ではなくて、測定がバイオマーカーの概日リズムの異なったフェーズで実施されたからという理由で、値は上昇するかもしれない。

バイオマーカーを報告した研究の多くが、夜勤と血液のサンプリングとの間の時間について、明確には述べていない。

我々は、疫学研究のアウトカムに関するいくつかの重要点について評価を試みている。この評価は、交替勤務の量に従って、次に、我々は診断の実体によって研究をランク付けした。方法論的に最もふさわしい研究(表1のラベルxxxとラベルxxxx)、これらはおよそ1.4のリスク評価と狭い信頼区間を示しているが、これらの例外を除いて、ランキングのいずれもリスク評価において特定のパターンを明らかにしていない。

4つ目の問題点は、比較群の選択に関することである。この群が適切であるということは、最も重要なことであり、理想的な群が、すべてにおいて(少なくとも心血管疾患のリスク因子を考える上で)交替勤務者になるべきである。研究の大部分において、対照群が「交替勤務者は、どのような人なのか、彼らは、夜間に働いていなくてもいいのか」といった本当に比較できる群ではないということがある。

多くの研究では、適切な対照群を見つけることに問題を含んでおり、なぜなら、交替勤務はしばしばある会社である役割のために使われるからである。交替勤務が、明らかに社会経済的な状態と関係しており、あまり訓練されていない労働者や、低い市民使用人の間では、より多く広まっているからである^{7,103}。心血管疾患が社会経済的な状態と関連していると知られている¹⁰⁴し、その結果、社会経済的な状態が潜在的に交絡因子となり、特に対照として一般人の研究をした場合に起こりうる。平常勤務の対照群では、あまり訓練されていない交替勤務者とは対照的に訓練されている労働者であるかもしれない。その結果、比較が、異なった社会経済的、異なった文化のバックグラウンド、異なった生活スタイルの群の間でなされることになる。心血管疾患が社会経済学的な群でより広く広まっているから、より高いリスク評価になってしまうかもしれない。社会階級で調整した疫学的研究はわずかであり、その中で二つの研究で、調整の効果が見られている。Tankan¹⁸は、ブルーカラーの平常および交替勤務者を分析して、相対危険度を出した。また、Boggild²²は、一つの社会階級に絞って社会階級を調整してみた。その結果、危険度は、それまでの値よりも低くなった。McNameeの研究¹⁹では、最初の仕事の状態を調整している。Kawachi¹⁷は、看護師だけを対象とした研究をして、配偶者の教育歴を調整した。Knutsson¹⁵は、教育レベルを調整した。ほとんどの研究では、リスク因子を含め、社会的因子の違いを調

整しておらず、結果に混乱を招いている。対照的に、交替勤務者は、しばしば平常勤務者よりたくさん稼ぎ、副業をもっている。

交替勤務の仕事を選ぶ人は、自分の意思で選択し、睡眠習慣や睡眠に柔軟性がない点で平常勤務との違いがあることが知られている。ある研究⁶²では、交替勤務者が性格気質（タイプA）という心血管疾患に結び付き易い性格をしているという点で平常勤務者と違うかどうか調べた¹⁰⁵。この点では、事実は判明しなかった。

年齢は心血管疾患の主な危険因子である。概して同じ工場で働く平常勤務者と比較して若い傾向にあるとされている。多くの場合、平常勤務では、交替勤務を何年かやっている人の「褒美」になっている。多くの統計学的な研究では、年齢を調整していたが、3つの古い研究^{61,106,107}では、年齢調整していなかった。また、この省略は、この3つの研究が陰性の結果であると説明できるのかもしれない。

仕事の状態は、心血管疾患の危険因子の点からも、交替勤務者と平常勤務者での違いがあるかもしれない（例えば、心毒性のある化学物質、環境からの喫煙、単調な動かない作業）。その結果、心血管疾患の交絡因子となるかもしれない。わずかな研究のみが、仕事の状態について詳細に報告しているにすぎない。この交絡因子の方向性は、予測不可能であるが、リスクを過大評価する傾向にあるだろう。ある研究では、平常勤務者と交替勤務者の間には、受動喫煙のばく露には違いがないことが示されている⁵⁹。

日勤と夜勤は、例えば、仕事の負荷の大きさにおいて違いがある。Helsinki Heart Study¹⁸では間接的にその重要性を評価している。それによると、仕事の裁量権の大きさと心理的要求度についての問診結果を報告している。平常勤務と3交替性勤務の労働者とをこの点で比較した場合、工場や機械の操作を担当している労働に従事する交替勤務者は、平常勤務者と同じように仕事を要求されるが、裁量権は低い。他の研究¹⁵では、交替勤務者は、平常勤務者よりも負荷が大きいことを報告されている。しかし違いの調整は、リスク評価を変化させなかった。また運転手、工場労働、警察、料理人など約1000人のスウェーデン人を対象とした研究では、平常勤務の女性は、交替勤務の女性よりも高い仕事の負荷を経験しているとしている。一方、男性では違いはないとしている¹⁰⁸。

最も挙げられる交替勤務の研究での方法論上の問題点の一つは、交替勤務に入るときと外れる時の選択過程の問題である¹¹。第一に交替勤務に入る場合は、応募する場合と会社の意向の両方によって決まる。作業時間に適応する能力を自己評価した点に基づいて、交替勤務に自分から応募する人は、交替勤務にあてがわれた人とは違うかもしれない。会社は、採用前試験の結果に基づいて応募者を選ぶため、それが平常勤務者と交替勤務者の違いに反映されるかもしれない。この第一の選択については、コントロールすることができず、しかしその結果真のリスクを過小評価してしまう可能性がある。

第二の選択が起きる時は、交替勤務者が交替勤務から外れるときである。ある例の場合、異動は組織変更によって強制的に起きることもある。また、医学的あるいは社会的な理由から起きる場合もある。例えば、ストレスが原因で、あるいは睡眠障害の問題などである。これら選択過程は、おそらく心血管疾患と関連している主な重要点であり、以前交替勤務に従事していた労働者のリスクから見られるような、それは、しばしば現役で交替勤務についている労働者のリスクに

比べて高いこともある。^{21,109}Taylor と Pocock は、彼らのコホート研究²¹の中で、標準化罹患率が160（95%信頼区間が121.5–210.4）（我々によって再解析している）であると報告している。研究の一つは、医学的な理由で平常勤務に異動となった従業員の心血管疾患に関する病気欠勤は、交替勤務者よりもはるかに多く、一方組織変更によって異動になった場合は、病気欠勤の発生が平常勤務者と同様であったとしている¹¹⁰。このことは、心血管疾患のリスクを持った人がなにかで警告を鳴らし、原因メカニズムが他の疾患の危険因子や健康と相互に影響し合い、選択につながったことを示唆している。

最も集めにくいコホート研究^{17,18,21,22}は、40歳台の対象者を含んでいるため、多くの例の場合、研究の対象に含まれる前に、仕事生活の半分が既に過ぎてしまっているかもしれない。そしてこの選択の過程が、結果に影響を及ぼしている可能性がある。仕事が換わる可能性が違うという点は、結果の違いを部分的には説明できるかもしれない。

ばく露が比較的厳しいため、情報のバイアスはあまり重要ではない。Knutsson は、彼の論文³⁰の中で、自己申告による交替勤務と一般的な個人記録との間での二重チェックが、両者での良い同意を示していると報告した。多くの研究において、ばく露がある時の一点の状態を測定しているので、もし交替勤務の年数がばく露変数として使われるのであれば、その問題は扱われる必要がある。

研究を見直した場合、多くの研究で、いろいろな要因を調整している。実際には、交絡因子ではなく、そのかわり、交替勤務と心血管疾患の原因に関する一連の流れに関わる因子である。これは、隠された真の違いにつながるかもしれない可能性を秘めている。

考察

日中の勤務時間に、外部で働く人において心血管疾患のリスクがどうか、扱った論文は、17あることが判っている。4つの大規模研究は、関係性について報告していない。それらの研究には方法論上の問題点はあるが、全体的な質は、大多数の論文よりも劣ってはいない。しかし、平均的には、最も確信の持てる研究⁸は、量-反応関係に言及しており、交替勤務が心血管疾患と関連しており、交替勤務が男性と女性共に40%程度リスクを増すことを示している。結果が明らかに不均質なものは、異なった設定や仕事で表現できる位に異なっているからである。その結果、交替勤務と心疾患の関係を検証する疫学研究が未だに必要となっており、しかし、その調査はもっと注意深くデザインしなければならないのである。

交替勤務と心血管疾患の関係づける原因は、部分的には取扱われてきた。交替勤務者における心血管疾患に至る3つの主な経路があるが、その中の一つの経路だけが、細部にわたって明らかにされている。文献では、生活習慣の変化に焦点を当てており、その中で、喫煙と食事の違いは、重要だとされている。一方、アルコールと運動習慣はそうではない。生活習慣は、アルコール、食事、運動についての矛盾した結果に関する理由の一つは、それら生活習慣要因が文化依存的であり、異なった生活習慣の変化を持った異なった国での交替勤務者に関連しているからである。

他の経路すなわち概日リズムにおける変化と社会的な混乱であるが、これらはごく僅かしか注目を集めていない。概日リズムの変化は、まばらに扱われてきた。概日リズムは、バイオマーカーの変化（コレステロールや中性脂肪が高くなる）を説明することができる。しかし、例えば、

線溶系活性の変化パターンの個別重要性を除くことはできない。社会的なサポート、ストレス、睡眠に関する問題は、それらが交替勤務と心血管疾患の確立した危険因子に共に共通した影響であるにも関わらず今まで全く研究されていない。更なる研究が、この分野に向けられるべきであろう。

バイオマーカーについては、交感神経と副交感神経の活性をみる指標として、血圧に焦点が当てられている。24時間血圧測定では、平均で見た場合、夜勤勤務者の血圧が少し高いかもしれない。しかし、高血圧に達する程高いわけではない。また、相対危険度が1.4ということの説明するほど、高いわけではない。

コレステロールと中性脂肪については、かなり多くの場面で研究がなされて来た。方法論的に最も確信が持てる研究では、交替勤務者は、少し高い値になることが報告されている。

方法論的な問題は、大多数の研究と関連している。一番心配なことは社会階級や異なった仕事区分、不明瞭かつ不適切なばく露指標、そして特に初期の研究では、疾病で定義された結果指標によって対照群を比較出来ないということである。

一つの決定的な方法論的な試みは、適切な対照群を見つけることである。多くの努力がそれらの群を選択することに費やされるべきである。最も高いレベルで比較可能性が維持されるべきである。もし、平常勤務者が使われるならば、少なくとも社会階級（教育レベル、収入、名声）、個人的な因子（敵意）、そして職場環境の違いについて調整する必要があるように思われる。その他の解決方法としては、交替勤務の使用を中止してきた工場を含めることや対照群として以前交替勤務についていた労働者をフォローするとよいかもしれない。なぜなら、以前の交替勤務者は、個人的にそして社会階級に関して、現在の交替勤務者にもっと酷似しているからである。選択については説明がなされるべきである。

理想的には、研究は心血管疾患の危険因子の知識を組み入れるべきであり、その関係の間に入る不可欠な要因に関する情報をコントロールすべきではない。第一の危険因子は、交絡因子としてしばしば扱われるが、例えば、タバコの消費量など、交替勤務によって増えるということも、間に入る要因として扱われるべきであるし、原因を作るものの一部として扱われるべきである。

ばく露は固定した夜勤を含めるように拡大するべきである。3つの研究^{14,15,20}で固定した夜勤について解析がなされている。二つの研究が、夜勤が固定されることは、ローテーション勤務と同じリスクになることを示唆している。異なった交替勤務のスケジュールにおいて、どのタイプの交替勤務が最も小さいリスクを与えるか明らかにするために、区別されるべきである。加えて交替勤務における夜勤の量や週末を含むか除くかについて見ておくべきである。この変化が、心血管疾患のバイオマーカーを低減させることと、長い間に心血管疾患のリスクを落とすことにつながるかどうかということ調べるため、交替勤務の負荷を低減する試みで交替勤務のスケジュールを人間工学的にデザインすることが、どれほどインパクトがあるものなのかという研究⁹⁷は、特別興味があることである。心血管疾患の危険因子についての調査結果^{65,87}は、スケジューリングが危険因子の低減につながる一つの方法であるかもしれないということを示唆している。これは、一次予防目的に不可欠な知識であり、拡大する必要がある。

昔からある3交替勤務のスケジュールは、徐々に固定した勤務時間のアレンジに置き換えられてきている。その中で、従業員は、もっと不規則な、あるいは交替システム、あるいはより長い

勤務時間の中で働くことを期待されている。従業員に与えられたコントロールの程度次第では、不規則な勤務は、更なる負荷を交替勤務者の社会生活に与えるかもしれないため、これらの分野をカバーする研究を広げていくことは価値がある。

交替勤務者の危険因子に関するこれからの臨床疫学的な研究は、動脈硬化や凝固系のマーカーを含んでいるべきである。そして、そのバイオマーカーの概日リズムに対して注意が払われるべきである。血液のサンプリングは、一日に何度か、概日リズムを確立するためになされるか、あるいは、なぜなら数値が本当の違いに代わって、異なった時間枠を反映するかもしれないからである。交替勤務のスケジュールを変えたり、その過程において、従業員をフォローするような介入研究は、試みられるべきである。

「交替勤務の影響は急性に起こるのか慢性起こるのか」と「その影響は、偶然に起こるのか。あるいは生物学的な違い、社会生活環境、あるいは他の危険因子のパターンをベースにして、個人のレベルにおいて、人は影響を受けやすいのか。」という予防に関する二つの重要な問いについて、まだ回答が出ていない。一番目の問いと関連して、心筋梗塞のパターンは、酸素の需要と供給のミスマッチがあって、夜勤は急性の影響につながるのであるということを示唆している。この場合、長い間の臨床的な影響を研究するのは適当ではない。なぜなら、明白な心血管疾患を持っているあるいは持っていない人についての研究において、夜勤での変化が、ラボデータ上心血管システムに与える影響に対して、むしろ焦点が置かれるべきである。二つ目の問いについては、危険因子の相互作用に関する研究が、その答えが肯定的かもしれないことを示唆している。Helsinki Heart Study¹¹¹ と Swedish SHEEP study では共に、交替勤務、BMI、運動量、喫煙の間に強い相互作用があると報告している。ある人達は大きなリスクを呈するかもしれないし、一方では影響をうけていない人もいる。このような個人の感受性の問題も、更に脚光を浴びる必要があるだろう。

交替勤務と心血管疾患の研究のゴールは、最終的には病気を予防する力を持つようになることである。単独のメカニズムが働いているのではない。交替勤務者は、おそらく健康的な生活習慣、特に喫煙に関して、アドバイスを受けるべきであり、また、夜勤の時も規則的に食事をすべきである。しかし、そのように勧めることは、問題の一部と関連しているだけであり、他の二つの原因メカニズムについては、扱われていないのである¹¹²。わずかな研究ではあるが、交替勤務の組織が重要であると報告している。それは、交替勤務のローテーションが、時計回りか、反時計回りか⁶⁵ということ、あるいは、わずかな、あるいは多くの夜勤⁸⁷が、喫煙や食事とは無関係に、心血管疾患のバイオマーカーを説明する価値があるということである。仕事上の組織変化が、暴露を除外するのを助けることに密接に関係しているため、このような考えが及ぼす影響は、潜在的に非常に意義がある。

謝辞

この仕事は、デンマークの心臓財団とデンマークの労働環境財団からの助成金から一部を補助していただいた。

参考文献

- 1 Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. *Epidemiol Rev* 1990;12:1-15.
- 2 Kristensen TS. Cardiovascular diseases and the work environment: a critical review of the epidemiologic literature on nonchemical factors. *Scand J Work Environ Health* 1989;15: 165-79.
- 3 Kristensen TS. Cardiovascular diseases and the work environment: a critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15:245-64.
- 4 Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.
- 5 Olsen O, Kristensen TS. Impact of work environment on cardiovascular diseases in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1991 ;45:4-10.
- 6 Wedderburn A. Statistics and news: BEST 6. Luxemburg: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, 1993.
- 7 US Congress Office of Technology Assessment. Biological rhythms implications for the worker. Washington DC: US Government printing office, 1991. OTA-BA-463.
- 8 Knutsson A, Åkerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomér K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986;2(8498):89-92.
- 9 Kristensen TS. Cardiovascular diseases and the work environment. In: Cheremisinoff PN, editor. *Encyclopedia of environmental control technology*. 7th ed. Houston (TX): Gulf Publishing Company, 1994:217-43.
- 10 Åkerstedt T, Knutsson A, Alfredsson L, Theorell T. Shift work and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10:409-14.
- 11 Orth-Gomér K. Cardiovascular disease - factors of importance in shift workers. Stockholm: Arbetarskyddsverket, 1985:57-63. *Arbete och hälsa* 1985;27.
- 12 Wagner U. Schichtarbeit und ischämische herzkrankheit [Shift work and ischemic heart disease]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1989;83:229-33.
- 13 Aanonsen A. Shift work and health. Copenhagen: Scandinavian University Books, Munksgaard, 1964.
- 14 Tüchsen F. Working hours and ischaemic heart diseases in Danish men: a 4-year cohort study of hospitalization. *Int J Epidemiol* 1993;22:215-21.
- 15 Knutsson A, Hallqvist J, Reuterwall C, Theorell T, Åkerstedt T. Shift work and myocardial infarction: a case-control study. *Occup Environ Med*. In press.
- 16 Åkerstedt T, Alfredsson L, Theorell T. Arbetstid och sjukdom – en studie med aggregerade data [Work hours and disease – an analysis with aggregated data]. Stockholm: Statens Institut för Psykosocial Miljömedicin, 1987. Stressforskningsrapport, no 190.
- 17 Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, et al.

- Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 1995;92:3178-82.
- 18 Tenkanen L, Sjöblom T, Kalimo R, Alikoski T, Härmä M. Shift work, occupation and coronary heart disease over 6 years of follow up in the Helsinki Heart Study. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:257-65.
 - 19 McNamee R, Binks K, Jones S, Faulkner D, Slovak A, Cherry NM. Shift work and mortality from ischaemic heart disease. *Occup Environ Med* 1996;53:367-73.
 - 20 Steenland K, Fine L. Shift work, shift change, and risk of death from heart disease at work. *Am J Ind Med* 1996;29:278-81.
 - 21 Taylor PJ, Pocock SJ. Mortality of shift and day workers 1956-68. *Br J Ind Med* 1972;29:201-7.
 - 22 Bøggild H, Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Shift work and ischaemic heart disease – 22 year follow up in a cohort of middle-aged and elderly men [abstract]. In: *Occupational Health & Rehabilitation Institute. The second international conference on work environment and cardiovascular diseases, Tel-Aviv, Israel, March 22-25 1998. Ra'anana (Israel): Occupational Health & Rehabilitation Institute, 1998 : 12.*
 - 23 Khaw KT, Barrett-Connor E. Sex differences, hormones, and coronary heart disease. In: Marmot M, Elliott P, editors. *Coronary heart disease epidemiology: from aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press, 1992: 274-86.
 - 24 Reinberg AE, Smolensky MH. Night and shift work and transmeridian and space flights. In: Touitou Y, Haus E, editors. *Biologic rhythm in clinical and laboratory medicine*. Berlin: Springer Verlag, 1992: 243-55.
 - 25 Alfredsson L, Spetz C, Theorell T. Type of occupation and near-future hospitalization for myocardial infarction and some other diagnoses. *Int J Epidemiol* 1985; 14:378-88.
 - 26 Koller M. Health risks related to shift work. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 53:59-75.
 - 27 Epstein FH, Kannel B, Klimov N, Meade TW. Relation of risk factors to clinical events. In: Olsson AG, editor. *Atherosclerosis: biology and clinical science*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987:381-8.
 - 28 Hopkins PN, Williams RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1981;40:1-52.
 - 29 WHO scientific group on cardiovascular disease risk factors. *Cardiovascular disease risk factors: new areas for research*. Geneva: World Health Organization (WHO), 1994.
 - 30 Knutsson A. Shift work and coronary heart disease. *Scand J Soc Med Suppl* 1989;44:1-36.
 - 31 Lennernäs M, Åkerstedt T, Hambræus L. Nocturnal eating and serum cholesterol of three-shift workers. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:401-6.
 - 32 Willich SN, Lowel H, Lewis M, Hormann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation*

- 1994;90: 87-93.
- 33 Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
 - 34 Härenstam A, Theorell T, Orth-Gomér K, Palm U-B, Undén AL. Shift work, decision latitude and ventricular ectopic activity: a study of 24-hour electrocardiograms in Swedish prison personnel. *Work Stress* 1987; 1:341-50.
 - 35 Åkerstedt T. Sleepiness as a consequence of shift work. *Sleep* 1988;11:17-34.
 - 36 National Heart Lung and Blood Institute Working Group on Sleep Apnea. Sleep apnea: is your patient at risk? *Am Fam Physician* 1996;53:247-53.
 - 37 Appels A, Mulder P. Fatigue and heart disease. The association between "vital exhaustion" and past, present and future coronary heart disease. *J Psychosom Res* 1989;33:727-38.
 - 38 Appels A, Falger PR, Schouten EG. Vital exhaustion as risk indicator for myocardial infarction in women. *J Psychosom Res* 1993;37:881-90.
 - 39 Rosch PJ. Stress and sleep: some startling and sobering statistics [editorial]. *Stress Med* 1996; 12:207-10.
 - 40 Orth-Gomér K. International epidemiological evidence for a relationship between social support and cardiovascular disease. In: Shumaker SA, Czajkowski SM, editors. *Social support and cardiovascular disease*. New York (NY): Plenum Press, 1994:97-117.
 - 41 Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York (NY): Springer Publishing Company, 1984.
 - 42 Brindley DN, McCann BS, Niaura R, Stoney CM, Suarez EC. Stress and lipoprotein metabolism: modulators and mechanisms. *Metabolism* 1993;42 suppl1 :3-15.
 - 43 Theorell T, Karasek R. Current issues relating to psychosocial job strain and cardiovascular disease research. *J Occup Health Psychol* 1996;1:9-26.
 - 44 Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol* 1996;1:27-41.
 - 45 Barton J, Folkard S. The response of day and night nurses to their work schedules. *J Occup Psychol* 1991 ;64:207-18.
 - 46 Monk TH. Coping with the stress of shift work. *Work Stress* 1988;2:169-72.
 - 47 Frese M, Semmer N. Shiftwork, stress, and psychosomatic complaints: a comparison between workers in different shiftwork schedules, non-shiftworkers, and former shiftworkers. *Ergonomics* 1986;29:99-114.
 - 48 Gordon NP, Cleary PD, Parker CE, Czeisler CA. The prevalence and health impact of shiftwork. *Am J Public Health* 1986;76:1225-8.
 - 49 Borjanovic S. The influence of shift work on variability of physiological functions. Stockholm, Arbetarskyddsverket, 1985. *Arbete och hälsa* 27:1985.

- 50 Scott AJ, Ladou J. Shiftwork: effects on sleep and health with recommendations for medical surveillance and screening. In: Scott AJ, editor. Shiftwork. Philadelphia (PA): Hanky & Belfus Inc, 1990:273-99. Occupational medicine: state of the art reviews, vol 5.
- 51 Singer B, Terborg J, Mayer S. Attitudinal, circadian, circumstantial, and subject selection explanations of shiftwork effects on health. *J Occup Med* 1994;36:66-9.
- 52 Ely D. Organization of cardiovascular and neurohumoral responses to stress: implications for health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1995;771:594-608.
- 53 Cesana G, Panza G, Ferrario M, Zanettini R, Arnoldi M, Grieco A. Can glycosylated hemoglobin be a job stress parameter? *J Occup Med* 1985;27:357-60.
- 54 Thelle DS, Forde OH, Try K, Lehmann EH. The Tromso heart study. *Acta Med Scand* 1976;200: 107-18.
- 55 Knutsson A, Åkerstedt T, Jonsson BG. Prevalence of risk factors for coronary artery disease among day and shift workers. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:317-21.
- 56 Knutsson A. Relationships between serum triglycerides and g-glutamyltransferase among shift and day workers. *J Int Med* 1989;226:337-9.
- 57 Cesana G, Finotte S, De Vito G. CHD risk factors prevalence in middle aged shift workers. In: Costa G, Cesana G, Kogi K, Wedderburn A, editors. Shiftwork: health, sleep and performance. Frankfurt am Main: Peter Lang, 1990:362.
- 58 Lasfargues G, Vol S, Cacès E, Clésiau HL, Lecomte P, Tichet J. Relation among night work, dietary habits, biological measures, and health status. *Int J Behav Med* 1996;3: 123-34.
- 59 Knutsson A, Nilsson T. Tobacco use and exposure to environmental tobacco smoke in relation to certain work characteristics. *Scand J Soc Med* 1998;26:183-9.
- 60 Costa G, Betta A, Uber D, Alexopoulos C. Estimate of coronary risk in a group of Italian shiftworkers. In: Costa G, Cesana G, Kogi K, Wedderburn A, editors. Shiftwork: health, sleep and performance. Frankfurt am Main: Peter Lang, 1990:363-9.
- 61 Michel-Briand C, Chopard JL, Guiot A, Paulmier M, Studer G. The pathological consequences of shift work in retired workers. In: Reinberg A, Vieux N, Andlauer P, editors. Night and shift work: biological and social aspects. Oxford (UK): Pergamon Press, 1980:399-407.
- 62 De Backer G, Kornitzer M, Dramaix M, Peeters H, Kittel F. Irregular working hours and lipid levels in men. In: Schling G, Mori H, editors. Expanding horizons in atherosclerosis research. Berlin: Springer Verlag, 1987:217-24.
- 63 Romon M, Nuttens MC, Fievet C, Pot P, Bard JM, Furon D. Increased triglyceride levels in shift workers. *Am J Med* 1992;93:259-62.
- 64 Nakamura K, Shimai S, Kikuchi S, Tominaga K, Takahashi H, Takana M, et al. Shift work and risk factors for coronary heart disease in Japanese blue-collar workers: serum lipids and anthropometric characteristics. *Occup Med* 1997;47:142-6.

- 65 Orth-Gomér K. Intervention on coronary risk factors by adapting a shift work schedule to biological rhythmicity. *Psychosom Med* 1983;45:407-15.
- 66 Knutsson A, Andersson H, Berglund U. Serum lipoproteins in day and shift workers: a prospective study. *Br J Ind Med* 1990;47:132-4.
- 67 Rimm EB, Klasky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996;312:731-6.
- 68 Theorell T, Åkerstedt T. Day and night work: changes in cholesterol, uric acid, glucose and potassium in serum and in circadian patterns of urinary catecholamine excretion. *Acta Med Scand* 1976;200:47-53.
- 69 Ulbricht TLV, Southgate DAT. Coronary heart disease: seven dietary factors. *Lancet* 1991;338:985-92.
- 70 Lennernäs MA-C. Nutrition and shift work: the effect of work hours on dietary intake, meal patterns and nutritional status parameters [dissertation]. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 1993.
- 71 Lennernäs AC, Andersson A, Hambræus L. Nutrient intake and dietary patterns among male shiftworkers in Sweden. In: Costa G, Cesana G, Kogi K, Wedderburn A, editors. *Shift work: health, sleep and performance*. Frankfurt am Main: Peter Lang, 1990:386-91.
- 72 Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328:538-45.
- 73 Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997;53:307-21.
- 74 Burseley RG. A cardiovascular study of shift workers with respect to coronary artery disease risk factor prevalence. *J Soc Occup Med* 1990;40:65-7.
- 75 Jespersen J, Munkvad S, Gram JB. The fibrinolysis and coagulation systems in ischaemic heart disease — risk markers and their relation to metabolic dysfunction of the arterial intima. *Dan Med Bull* 1993;40:495-502.
- 76 Hulka BS. Overview of biological markers. In: Hulka BS, Wilcosky TC, Griffith JD, editors. *Biological markers in epidemiology*. New York (NY): Oxford University Press, 1990:3-15.
- 77 Manson JE, Tosteson H, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326: 1406-16.
- 78 Thelle DS. The relative importance of blood lipids and other atherosclerosis risk factors. *Eur Heart J* 1992;13:29-33.
- 79 Møller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscler Thrombz* 1991;11:344-50.
- 80 Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick

- Park Heart Study. *Lancet* 1993;342: 076-9.
- 81 Segal A. Hypertriglyceridaemia and vascular risk—report of a meeting of physicians and scientists, University College London Medical School. *Lancet* 1993;342:781-7.
- 82 Kelly S, Hertzman C, Daniels M. Searching for the biological pathways between stress and health. *Ann Rev Public Health* 1997;18:437-62.
- 83 Netterstrøm B, Danborg L, Olesen H. Glycated hemoglobin (HbA1C) as a measure of job stress. *Behav Med* 1988;14: 13-6.
- 84 Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41:202-8.
- 85 Netterstrøm B, Kristensen TS, Møller L, Jensen G, Schnohr P. Psykisk arbejdsmiljø og helbred [Psychosocial work environment and health]. København: Arbejdsmiljøfonden, 1996.
- 86 Fréden K, Olsson IL, Orth-Gomér K, Åkerstedt T. Effekten på sömn, vagbesvär och kardiovaskulära riskfaktorer av övergang från moturs till medurs skiftrotation hos poliser [Effects on health and well-being of a change to clock-wise shift rotation in a group of policemen]. Stockholm: Statens Institut for Psykosocial Miljömedicin, 1984 Stressforskningsrapporter, no 175.
- 87 Kecklund G, Åkerstedt T, Göranson B, Söderberg K. Omläggning av skiftschema: konsekvenser för välbefinnande, hälsa, sömn/vakenhet och arbetstrivsel: resultatrapport 2: frågeformulär, dagbok och hälsoundersökning [Changing shift schedule: effects on well-being, health, sleep/wake behaviour and work satisfaction: report of results 2: questionnaire, diary data and health examination]. Stockholm: Statens Institut for Psykosocial Miljömedicin, 1994. Stressforskningsrapporter, no242.
- 88 Romon M, Grabiard MH, Nuttens MC, Fievet C, Bar JM, Pot Ph, et al. Plasma lipids and shift work. In: Costa G, Cesana G, Kogi K, editors. *Shiftwork: health, sleep and performance*. Frankfurt am Main: Peter Lang, 1990: 399-404.
- 89 Peternel P, Stegnar M, Salobir U, Salobir B, Keber D, Vene N. Shift work and circadian rhythm of blood fibrinolytic parameters. *Fibrinolysis* 1990;4 suppl: 113-5.
- 90 Lang T, Pariente P, Salem G, Tap D. Social, professional conditions and arterial hypertension: an epidemiological study in Dakar, Senegal. *J Hypertens* 1988;6:271-6.
- 91 Peacock B, Glube R, Miller M, Clune P. Police officers' response to 8 and 12 hour shift schedules. *Ergonomics* 1983;26:479-93.
- 92 Fouriaud C, Jacquinet-Salord MC, Degoulet P, Aimé F, Lang T, Laprunge J, et al. Influence of socioprofessional conditions on blood pressure levels and hypertension control. *Am J Epidemiol* 1984;120:72-86.
- 93 Sundberg S, Kohvakka A, Gordin A. Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers. *J Hypertension* 1988;6:393-6.

- 94 Chau NP, Mallion JM, Gaudemaris Rd, Ruche E, Siche JP, Pelen O, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in shift workers. *Circulation* 1989;80:341-7.
- 95 Baumgart P, Walger P, Fuchs G, Eiff MV, Vetter H, Rahn KH. Diurnal variations of blood pressure in shift workers during day and night shifts. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:463-6.
- 96 Wagner U. Schichtarbeit und hypertonie [Shift work and hypertension]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1991;84:191-3.
- 97 Knauth P. Designing better shift systems. *Appl Ergon* 1996;27:39-44.
- 98 Wilkinson RT. How fast should the night shift rotate? *Ergonomics* 1992;35:1425-46.
- 99 Wedderburn A. How fast should the night shift rotate? A rejoinder. *Ergonomics* 1992;35:1447-51.
- 100 Alfredsson L, Karasek R, Theorell T. Myocardial infarction risk and psychosocial work environment: an analysis of the male Swedish work force. *Soc Sci Med* 1982;16:463-7.
- 101 Fraser GE. Defining ischemic heart disease syndromes. In: Fraser GE, editor. *Preventive cardiology*. Oxford: Oxford University Press, 1986:23-7.
- 102 Rivera-Coll A, Fustes-Arderiu L, Diez-Noguera A. Circadian rhythmic variation in serum concentrations of clinically important lipids. *Clin Chem* 1994;40:1549-53.
- 103 Nord-Larsen M, Ørhede E, Nielsen J, Burr H. Lønmodtagernes arbejdsmiljø 1990 [Work environment of employees, 1990]. København: Arbejdsmiljøfondet, 1992.
- 104 Syme SL. Social class and cardiovascular disease. In: OrthGomér K, Schneiderman N, editors. *Behavioral medicine approaches to cardiovascular disease prevention*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates, 1996:43-50.
- 105 Suls J, Wan CK. The relationship between trait hostility and cardiovascular reactivity: a quantitative review and analysis. *Psychophysiology* 1993 ;30:615-26.
- 106 Thiis-Evensen E. Skiftarbeid og helse [Shift-work and health]. Porsgrunn: Andreas Jakobsens boktrykkeri, 1949.
- 107 Angersbach D, Knauth P, Loskant H, Karvonen MJ, Undeutsch K, Rutenfranz J. A retrospective cohort study comparing complaints and diseases in day and shift workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;45:127-40.
- 108 Knutsson A, Nilsson T. Job strain in shift and daytime workers. *Int J Occup Environ Health* 1997;3 suppl 2:s78-s81
- 109 Roller M, Kundi M, Cervinka R. Field studies of shift work at an Austrian oil refinery. I: health and psychosocial well-being of workers who drop out of shiftwork. *Ergonomics* 1978;21:835-47.
- 110 Thiis-Evensen E. Skiftarbeid og helse – II [Shift-work and health – II]. Porsgrunn: Norsk Hydro, 1956.
- 111 Tenkanen L, Sjöblom T, Härmä M. Joint effect of shift work and adverse life-style factors on the risk of coronary heart disease. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:272-8.

112 Koller M. Occupational health services for shift and night workers. *Appl Ergon* 1996;27:31-7.