

(別添1)

労災疾病臨床研究事業費補助金

過労死の要因となる
脳心血管病の発症・再発に関する研究に関する研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上信孝

平成28 (2016) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告

過労死の要因となる脳心血管病の発症・再発に関する研究	-----	1
研究代表者氏名 井上信孝		

II. 分担研究報告

1. 冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究に関する研究	----	6
井上信孝 宗像正徳		
2. 生活習慣病症例における 精神的ストレスと職業性ストレスの関連に関する研究	-----	12
武居明日美、岩田幸代、井上信孝		
3. 勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究	-----	17
吉岡隆之 小澤徹 井上信孝		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	27
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	30
-----------------	-------	----

(別添3)

総括研究報告

過労死の要因となる脳心血管病の発症・再発に関する研究

研究代表者 氏名 井上信孝 神戸労災病院 副院長

研究要旨

過労死の主要な原因疾患である急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤とし、その発症には精神的ストレスが大きな役割を果たしている。勤労者の場合は、職場でのストレスが精神的ストレスの主要な要因である。一方、高血圧、脂質異常症、糖尿病等の危険因子は、血管床で酸化ストレスを亢進させる。本研究は、虚血性心疾患と脳血管障害に焦点をあて、その病態・発症機転をストレス応答の観点から包括的に検討し、過労死予防、脳心血管病の二次予防に関して新たな指針を確立することを目標としている。そのために、冠動脈疾患症例におけるストレス応答の研究、生活習慣病症例における職業性ストレスと精神的ストレスとの関連の検討、冠動脈疾患症例に勤労世代の動脈硬化危険因子の特徴の検討を行った。その結果、生活習慣病症例において、職業性ストレスと精神的ストレスが関連していることが明らかになった。さらに、冠動脈疾患症例における検討では、勤労世代と高齢者では危険因子の罹患率に差異があり、勤労世代では脂質異常症の管理が十分でないことが判明した。冠動脈症例の検討では、酸化ストレスから心血管病の指標LOX-Indexの意義に関しては確認できたが、過労が誘因となった症例に対して、精神的ストレス・職業性ストレスをいかに評価するか等の問題点も明らかになった。

A. 研究目的

過労死は、1980年頃から社会問題化されている。が、それ以前から、日本の職場環境の問題点が指摘されてきた。日本人の特性ともいえる「勤勉さ」と、戦後からの国の復興と経済発展に邁進する時代背景もあいまって、勤労・仕事至上主義の社会が構築されてきた。エコノミック・アニマルは、高度経済成長期の1970年にパキスタンのブット外相が、経済的利潤の追求を第一として活動する人々を批判し、日本の経済進出のあり方についての問題点を指摘した、かなり古い言葉ではある。当時に比べて、職場環境は改善されてきているとはいえ、昨今の「ブラック企業」の報道等からも判断されるように、現時点でも経済優勢の労働環境に対する批判はあり、事実、過労死を伝える報道は後を絶えない。過労死は、本人はもとより、その遺族さらには社会にとっても極めて大

きな損失であり、過労死を予防することは喫緊の重要な課題である。

過労死の対象の脳心血管病は、脳血管疾患として、1) 脳内出血(脳出血) 2) くも膜下出血3) 脳梗塞 4) 高血圧性脳症、心臓疾患として、1) 心筋梗塞2) 狭心症3) 心停止(心臓性突然死を含む) 4) 解離性大動脈瘤である。過労死に関連するこれらの心筋梗塞、脳卒中等の脳心血管病の発症には、糖尿病、脂質異常症、高血圧、肥満といった生活習慣病に伴う危険因子が深く関与している。こうした危険因子によって血管内皮細胞が傷害され、それによって引き起こされる複雑なプロセスによって動脈硬化が惹起される。脳心血管病は、動脈硬化を基盤として発症するが、精神的ストレス、心理的ストレスや、社会的ストレスが、その発症に重要な役割を果たしている。

本研究は、脳心血管病に焦点をあて、発症・病態の進展過程をストレス応答の観点から包括

的に検討し、過労死予防、脳心血管病の二次予防に関して新たな指針を確立することを目標とする。その目的のために、冠動脈疾患にて入院した勤労者や、生活習慣病にて加療中の症例を対象とし、勤務状況、生活歴、精神的ストレスや職業性ストレスを評価するためのアンケート調査を行った。冠動脈疾患にて加療した症例の診療録から動脈硬化危険因子の解析を行った。次項の分担研究報告書では、以下の検討結果を報告する。

- 1) 冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究（井上、乙井、宗像報告）
- 2) 生活習慣病症例における精神的ストレスと職業性ストレスの関連に関する研究（武居、岩田、井上報告）
- 3) 勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究（吉岡、小澤、井上報告）

B. 研究方法

- 1) 冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究

冠動脈疾患にて入院加療を受け、研究参加の同意を得た男性勤労者と、対照として年齢分布を一致させた当院人間ドック受診者との精神的ストレス、職業性ストレス、酸化ストレスの観点からのリスク因子LOX-Indexについて検討した。

- 2) 生活習慣病症例における精神的ストレスと職業性ストレスの関連に関する研究
糖尿病、脂質異常症、高血圧の生活習慣病にて、通院中の症例を対象に、職業性ストレスと、精神的ストレスとの関連を検討した。

- 3) 勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究

冠動脈インターベンション治療を施行した症例を勤労世代と、超高齢者の群に分け、動脈硬化危険因子の罹患状況や、脂質管理状況を診療録から後ろ向きに比較検討した。

上記の各検討において、職業性ストレスの評価は、Job Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。JCQは、仕事の裁量権(control)と、仕事に対する要求度(demand)のふたつの観点から評価するものである。つまり仕事に対する裁量権がなく(job controlが低い)、労働負荷が大きい環境ほど(job demandが高い)、職業性ストレス job strainが高いとする考え方である。Job controlと、job

demandさらには、社会的な支援を22項目からなるアンケートにて簡便に点数化し評価する方法である。JCQのjob demandの値を、job controlの値で除したものを job strain indexとして、職業性ストレスの目安として評価した。

また、精神的ストレスは、Self-rating Depression Scale (SDS)にて評価した。SDSは、20項目からなるアンケートで、最低得点は20点、最高得点は80点で、40点以上を精神的ストレス陽性と判定した。

また、酸化ストレスからの評価として、LOX-Indexを測定した。LOX-indexは、血液中の変性LDL濃度とLOX-1の可溶性成分 sLOX-1 (soluble LOX-1) 濃度との積であり、主任研究者が、吹田コホート研究にて脳心血管病の発症リスクを評価する新たな臨床指標であることをしました。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年4月1日施行予定）に則り、神戸労災病院及び東北労災病院における倫理委員会の承認を得て実施された。また、個々の対象者への事前の説明を十分に行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立てることが出来るように事後の結果説明を行った。また、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

- 1) 冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究

冠動脈疾患にて加療を受けた勤労者を対象に、SDSを用いて精神的ストレスを、JCQを用いて職業性ストレス、LOX-Indexを用いて酸化ストレスの各ストレス指標を人間ドック受診者と比較検討した。LOX-Indexは、冠動脈疾患症例で高値であったが、SDS、JCQで評価した精神的ストレス、職業性ストレスは、両者で有意な差は認めなかった。

- 2) 生活習慣病症例における精神的ストレスと職業性ストレスの関連に関する研究
生活習慣病症例において、職業性ストレスと、抑

うつは・精神的ストレスは、有意に相関していた。SDSとJCQを用いたサブセット分類にて、個々の例を、精神的及び、職業性ストレスの観点から、個々の健康状態を分類し把握することができると考えられる。

3) 勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究

経皮的冠動脈血行再建を受けた虚血性心疾患患者の冠動脈危険因子において、超高齢者群と勤労世代群で大きな差異があることが明らかとなった。すなわち、勤労世代群で脂質異常症を呈するものが多く、加齢とともに血清脂質値は低下していた。脂質管理状況の比較では、二次予防対象患者であるにも関わらず、全体の約半数は管理目標値を達成できていないという現状であり、勤労世代では、超高齢者群に比べ、中性脂肪、HDL-Cの管理目標達成率が有意に低いとの結果であった。冠動脈疾患危険因子の管理状況は、世代により大きくことなる現状が明らかになった。

D. 考察

今回の一連の研究によって、過労死関連疾患である、虚血性心疾患の発症に関連する要因が明らかになることを目指している。こうした要因が明らかになることにより、病態に則した過労死の防止対策の構築が期待できる。また、酸化ストレス、精神的ストレスの観点から、労働者の健康状態を細分化する方法を提供でき、労働衛生上の指導がよりきめ細かく行えると期待できる。

冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究では、冠動脈疾患症例では、LOX-Indexは、対照である人間ドック受診者に比べて有意に高値であった。今回の横断的な検討は、LOX-Indexが高値と脳心血管病のリスクが高まるというこれまでの知見を支持するものである。しかしながら、精神的ストレスと、職業性ストレスをそれぞれSDS、JCQにて検討したが、冠動脈症例を、人間ドック受診者との間には有意な差は認めなかった。これまでの様々な臨床研究にて、精神的ストレス及び、職業性ストレスは、心血管病の発症の主要な危険因子であると知見とは合わない結果であった。今回の検討は、一施設で症例数が少ない研究であることがその理由として考えられる。今後、全国の労災病院による臨床研究を進

展させて明らかにしていきたい。また、過労死防止を検討する上で、職業性ストレス、精神的ストレスを評価する方法にも課題があると考えられる。現在、JCQ、SDSをはじめ種々の評価法が実臨床で使用はされているが、その多くが開発されオリジナル設定されてからかなり時間が経っているものであり、多様化した現在社会にふさわしいものか、的確に評価しえているかに関しては、検討するべきであると思われる。まず我々臨床家に求められものは、職業性ストレスが起因して発症したと考えらえる症例に対しては、多面的なアプローチからの詳細な情報収集を行い、その発症の鍵となる因子を明らかにすることが重要であると考えられる。

生活習慣病症例における精神的ストレスと職業性ストレスの関連に関する研究では、生活習慣病症例において、職業性ストレスと抑うつ・精神的ストレスが有意に相関しており、SDSとJCQを用いたサブセット分類にて、個々の例を、精神的及び、職業性ストレスの観点から分類し把握することができるのではないかと考えている。

勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究では、世代・年代によって、冠動脈危険因子の罹患率に大きな差異があり、勤労世代では脂質異常症の管理が十分でないことが明らかになった。過労死を予防するには、脳心血管病の基盤となる動脈硬化の予防が重要であり、それには、個々の症例を把握し、それに基づいた動脈硬化危険因子の管理がまず重要であると考えられた。

E. 結論

精神的ストレスと職業性ストレスの両者の評価からのサブセット分類による新たな評価法の提案、勤労世代の動脈硬化危険因子の特徴の解明等の成果があったが、過労が誘因となった心血管病症例に対して、精神的ストレス・職業性ストレスをいかに評価するか等の問題点も明らかになった。過労が誘因となって発症する心血管病の発症機転の解明には多くの課題がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, Suzuki A, Ozawa T, Iwata S, Takei A. A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression In Patients with Lifestyle-Related Diseases. *Internal Medicine*. 55(9) 1071-1075,2016.

2) Otsui K, Inoue N, Yamamoto M, Aoki H, Ozawa T, Domoto K, Suzuki A, Iwata S, Takei A, Inamoto S, Inoue N. Super-elderly case of abdominal aortic aneurysm associated with disseminated intravascular coagulation. *Journal of Cardiology Case*. 11, 48-51, 2015.

3) 宗像正徳、木玄次郎、井上信孝. 労災疾病9分野研究：生活習慣病. *日本職業災害医学会会誌* 63 (3) 142-146, 2015.

4) 木村玄次郎、井上信孝、宗像正徳、太田原顕、和泉雅章、山内淳、長門谷克之、水野広海 パイロット研究のプロトコールと職場ストレスの定量化 *日本職業災害医学会会誌* 63 (1) 36-40, 2015.

5) 井上信孝 職業性ストレスと心血管病 *日本職業災害医学会会誌* 63 (5) 241-246, 2015.

6) 井上信孝 心血管病発症機転におけるストレス応答 *日本職業・災害医学会会誌* 63 (2) 61-67, 2015.

7) 吉岡隆之、小澤徹、乙井一典、白木宏明、高原宏之、鄧皓之、平山園子、岩田幸代、武居明日美、稲本真也、井上信孝 超高齢者虚血性心疾患症例における、脂質異常症の管理実態の検討 *心臓* (in press) 2016.

2. 学会発表

1) Inoue N. A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression in Patients with Lifestyle-Related Diseases. *Singapore Health Biomedical Congress 2015 シンガポール* 2015年10月2日

2) 吉岡隆之、小澤徹、乙井一典、白木宏明、高原

宏之、鄧 皓之、平山園子、岩田幸代、武居明日美、稲本真也、井上信孝

超高齢虚血性心疾患症例における冠動脈危険因子の管理実態の検討(脂質異常症を中心に) 第63回 日本心臓病学会 学術集会 横浜 2015年9月

3) 乙井一典、吉岡隆之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝【労災疾病研究】生活習慣病症例における職業性ストレスと精神的ストレスとの関連 第63回日本職業・災害医学会 東京 2015.11.22

4) Toh H, Takei A, Suzuki A, Takahara H, Shiraki H, Yoshioka T, Otsui K, Hirayama S, Ozawa T, Iwata S, Inoue N. Transvenous Pacemaker Implantation in the patients with single ventricle and new onset complete block. 第8回APHRS(Asia Pacific Heart Rhythm Society) 2015年11月メルボルン・オーストラリア

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

分担研究報告

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究

研究代表者 氏名 井上信孝 神戸労災病院 副院長
研究分担者 氏名 乙井一典 神戸労災病院 総合内科 副部長
研究分担者 氏名 宗像正徳 東北労災病院 生活習慣病研究センター

研究要旨

過労死の主要な原因疾患である急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤として発症する。精神的ストレスや職業性ストレスは、心血管病の重要な危険因子である。また、動脈硬化危険因子は、生体において、酸化ストレスを亢進させることが報告されている。今回の研究は、過労死の主要な要因である冠動脈疾患症例において、職業性ストレス、精神的ストレス、酸化ストレスの各々のストレス指標を包括的に明らかにすることを目的としている。対象は、2014年12月から、2015年12月末まで神戸労災病院にて冠動脈疾患にて入院加療を受け、研究参加の同意を得た男性勤労者 (n=72例, 平均年齢 58.9 ± 7.6 歳) と、年齢分布を一致させた当院人間ドック受診者(n=149例, 平均年齢 58.4 ± 9.4 歳)を対照として検討した。精神的ストレスはSelf-rating Depression Scale (SDS)にて、職業性ストレスはJob Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。さらに、酸化ストレスからの心血管病のリスク評価として、LOX-Indexを測定した。その結果、LOX-Indexは、対照である人間ドック受診者に比べて有意に高値であった。精神的ストレス・抑うつに関しては、急性心筋梗塞症例と人間ドック受診者において、精神的ストレス陽性者の割合に有意差は認めなかった。また、人間ドック受診者と、冠動脈疾患症例において、職業性ストレスに有意な差は認めなかった。職業性ストレスによる心血管病の発症機転の解明には、さらに多面的な評価からの今後の検討が必要である。

A. 研究目的

過労死の主要な原因疾患である急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤として発症する。また、精神的ストレスや職業性ストレスは、心血管病の重要な危険因子である。

一方、動脈硬化を基盤とした心血管病は、血管内皮障害からはじまる炎症性疾患と捉えることができる。高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、喫煙など、動脈硬化危険因子の存在下では、血管床において酸化ストレス

が亢進している。LOX-1は血管内皮細胞に存在する酸化変性をきたしたLDLの受容体で、LOX-1と変性LDLが結合すると血管内皮細胞に慢性的な炎症状態が生じ、血管病変が進展する。LOX-indexは、血液中の変性LDL濃度と、LOX-1の可溶性成分 sLOX-1 (soluble LOX-1) 濃度との積であり、主任研究者は、吹田コホート研究にして、LOX-Indexが、脳心血管病の発症リスクを評価する新たな臨床指標であることを明らかにした。

今回の研究は、過労死の主要な要因である冠動脈疾患症例において、職業性ストレス、精神的ストレス、酸化ストレスの各々のストレス指標を

包括的に明らかにすることを目的している。そのため、神戸労災病院に入院加療をうけた男性勤労者を対象とし、発症時の職歴、職業性ストレス、精神的ストレスを検討し、さらにLOX-Indexに関しても評価した。対照として、年齢分布を一致させた当院人間ドック受診者においても同様の検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象

2014年12月から、2015年12月末まで当院にて冠動脈疾患にて入院加療を受け、研究参加の同意を得た男性勤労者 (n=72例, 平均年齢58.9±7.6) と、年齢分布を一致させた当院人間ドック受診者 (n=149例, 平均年齢58.4±9.4)を対照として検討した。人間ドック受診者は、全て冠動脈疾患の存在は、検診担当医にて、否定されている。

冠動脈疾患の内訳は、急性心筋梗塞17例、狭心症41例、陳旧性心筋梗塞症例14例であった。急性心筋梗塞症例に関しては、退院前の状態安定期に、アンケート及び、採血を行った。冠動脈疾患症例、人間ドック受診者とも研究対象者には、今回の研究の趣旨を説明し、書面による同意を取得している。

2) 職業性ストレスの評価

今回の検討では、職業性ストレスは、Job Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。JCQは、仕事の裁量権(control)と、仕事に対する要求度(demand)のふたつの観点から評価するものである。つまり仕事に対する裁量権がなく(job controlが低い)、労働負荷が大きい環境ほど(job demandが高い)、職業性ストレス job strainが高いとする考え方である。Job controlと、job demandさらには、社会的な支援を22項目からなるアンケートにて簡便に点数化し評価する方法である。JCQのjob demandの値を、job controlの値で除したものを job strain indexとして、職業性ストレスの目安として評価した。

3) 精神的ストレスの評価

各症例の精神的ストレスは、Self-rating Depression Scale (SDS)にて評価した。SDSは、20項目からなるアンケートで、最低得点は20点、最高得点は80点で、40点以上を精神的ストレス陽性

と判定した。

4) LOX-Index測定

LOX-Indexの測定は、NKメディコ社に委託して施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成27年4月1日施行予定)に則り、神戸労災病院及び東北労災病院における倫理委員会の承認を得て実施された。また、個々の対象者への事前の説明を十分に行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立てることが出来るように事後の結果説明を行った。また、個人情報の保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

1) 冠動脈疾患症例のLOX-Index

図1は、冠動脈症例と、人間ドック受診者のLOX-Indexの比較である。このように、冠動脈疾患では、LOX-Index値が人間ドック受診症例に比べて、統計学的に有意に高値であった。

2) JCQで評価した職業性ストレス

JCQアンケートでjob demandの値を、job controlの値で除した job strain indexとして、職業性ストレスの目安として評価した。図2は、その結果であるが、人間ドック受診者と、冠動脈疾患症例にて、職業性ストレスに有意な差は認めなかった。

3) SDSで評価した精神的ストレス

図3は、急性心筋梗塞症例と、人間ドック受診者の抑うつ・精神的ストレスの比較である。SDSにて40点以上を精神的ストレス陽性と判定した。人間ドック症例: 27.5%、急性心筋梗塞症例: 29.1%で、図3で示すように急性心筋梗塞症例と人間ドック受診者において、精神的ストレス陽性者の割合に有意差は認めなかった。

D. 考察

心筋梗塞、脳卒中等の脳心血管病の発症には、

糖尿病、脂質異常症、高血圧、肥満といった生活習慣病に伴う危険因子が深く関与している。こうした危険因子によって血管内皮細胞が傷害され、それによって引き起こされる複雑なプロセスによって動脈硬化が惹起される。この動脈硬化の進展のプロセスに、酸化ストレスが深く関わっている。また、心血管病は、精神的ストレス、心理的ストレスや、社会的ストレスが、その発症に重要な役割を果たしている。過重な業務による疲労や精神的なストレスが主要な原因の一つとなり、脳心血管病が発症し、死亡または、重篤な障害に至る場合が過労死である。今回、冠動脈疾患にて加療を受けた勤労者を対象に、SDSを用いて精神的ストレスを、JCQを用いて職業性ストレス、LOX-Indexを用いて酸化ストレスの各ストレス指標を検討した。その結果、LOX-Indexは、対照である人間ドック受診者に比べて有意に高値であった。今回の横断的な検討は、LOX-Indexが高値と脳心血管病のリスクが高まるというこれまでの知見を支持するものである。

今回の検討で、精神的ストレスと、職業性ストレスをそれぞれSDS、JCQにて検討したが、冠動脈症例を、人間ドック受診者との間には有意な差は認めなかった。これまでの様々な臨床研究にて、精神的ストレス及び、職業性ストレスは、心血管病の発症の主要な危険因子であると知見とは合わない結果であった。今回の検討は、一施設で症例数が少ない研究であることがその理由として考えられる。今後、全国の労災病院による臨床研究を進展させて明らかにしていきたい。また、過労死防止を検討する上で、職業性ストレス、精神的ストレスを評価する方法にも課題があると考えられる。現在、JCQ、SDSをはじめ種々の評価法が実臨床で使用はされているが、その多くが開発されオリジナル設定されてからかなり時間が経っているものであり、多様化した現在社会にふさわしいものか、的確に評価しえているかに関しては、検討するべきであると考え。まず我々臨床家に求められるものは、職業性ストレスが起因して発症したと考えられる症例に対しては、多面的なアプローチからの詳細な情報収集を行い、その発症の鍵となる因子を明らかにすることが重要であると考えられる。

E. 結論

冠動脈疾患にて加療を受けた勤労者を対象に、SDSを用いて精神的ストレスを、JCQを用いて職業性ストレス、LOX-Indexを用いて酸化ストレスの各ストレス指標を人間ドック受診者と比較検討した。LOX-Indexは、冠動脈疾患症例で高値であったが、SDS、JCQで評価した精神的ストレス、職業性ストレスは、両者で有意な差は認めなかった。過労死の要因となる、職業性ストレスによる心血管病の発症機転の解明には、多面的な評価からの今後の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, Suzuki A, Ozawa T, Iwata S, Takei A. A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression In Patients with Lifestyle-Related Diseases. *Internal Medicine*. 55(9) 1071-1075,2016.
- 2) 井上信孝 職業性ストレスと心血管病 日本職業災害医学会会誌 63 (5) 241-246, 2015.
- 3) 井上信孝 心血管病発症機転におけるストレス応答 日本職業・災害医学会会誌 63 (2) 61-67, 2015.

2. 学会発表

- 1) Inoue N. A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression in Patients with Lifestyle-Related Diseases. Singapore Health Biomedical Congress 2015 シンガポール 2015年10月2日
- 2) 乙井一典、吉岡隆之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝【労災疾病研究】生活習慣病症例における職業性ストレスと精神的ストレスとの関連 第63回日本職業・災害医学会 東京 2015.11.22

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

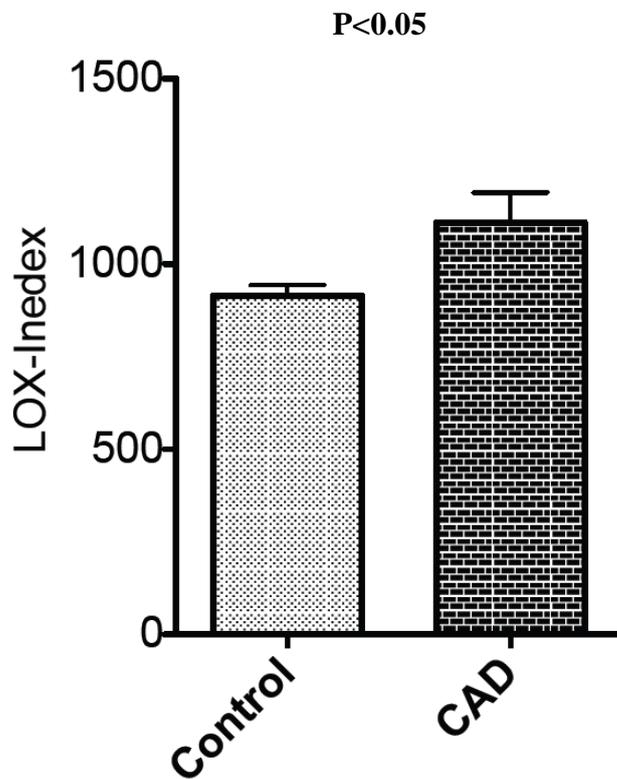


図1 当院にて入院加療をうけた冠動脈疾患(CAD)と、人間ドック受診者のLOX-Indexの比較

冠動脈疾患では、LOX-Index値が人間ドック受診症例に比べて有意に高値であった
ノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定法

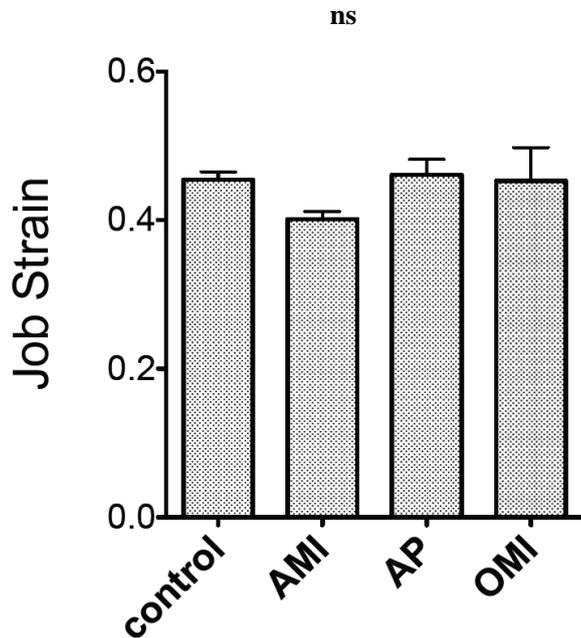


図2 職業性ストレスの評価 職業性ストレスをJCQによるjob strain indexにて評価した。Control:人間ドック受診者 AMI: 急性心筋梗塞 AP: 狭心症 OMI: 陳旧性心筋梗塞
Job strain index で評価した職業性ストレスには有意差は認めなかった。

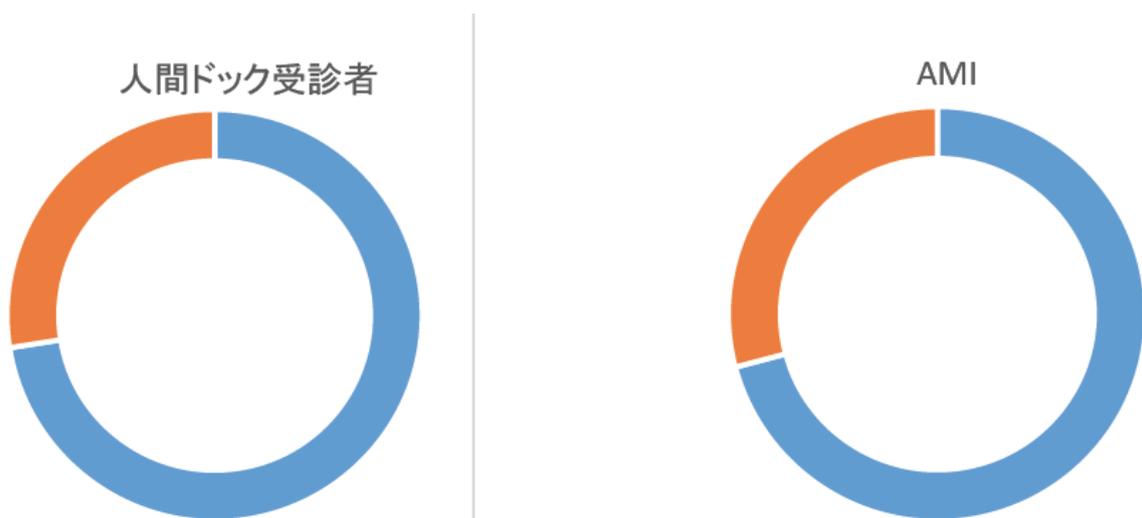


図3 SDSによる精神的ストレス・抑うつの評価 (SDS)にて評価した。SDS に、40点以上を精神的ストレス陽性と判定した。
人間ドック症例: 27.5%、急性心筋梗塞症例: 29.1%
オレンジ色: 抑うつ有り。人間ドック受診者と、急性心筋梗塞との間で、差異はなかった。

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

生活習慣病症例における精神的ストレスと職業性ストレスの関連に関する研究

研究代表者 氏名 武居明日美 神戸労災病院 循環器内科部長
研究代表者 氏名 岩田幸代 神戸労災病院 循環器内科部長
研究分担者 氏名 井上信孝 神戸労災病院 副院長

研究要旨

過労死の要因となる上述の疾患は、食生活、喫煙等の嗜好など様々な環境因子が関与し、発症の基盤には、高血圧、糖尿病、脂質異常症といった生活習慣病が基盤にある。こうした生活習慣病にて、動脈硬化病変が進展し、心血管病は、精神的ストレス、心理的ストレスや、社会的ストレスが、その発症に重要な役割を果たしている。こうした背景を踏まえ、本研究の目的は、生活習慣病症例における、職業性ストレスと、精神的ストレスの関連を検討した。対象は、糖尿病、脂質異常症、高血圧にて、神戸労災病院内科外来通院中の症例231例 (M/F=198/33、年齢 57.0 ± 8.8)。精神的ストレスはSelf-rating Depression Scale (SDS)にて、職業性ストレスはJob Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。結果：SDSで評価した抑うつは、JCQの評価のJob demandと正に、Job controlと負に相関していた。また、Job demand値をJob controlで除したJob strain indexは、SDSと正の相関を示した。多変量解析の結果、年齢、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無で調整しても、SDSは、Job demandと正に、Job controlと負に、Job strain indexと正に相関していた。SDSとJCQを同時に評価することにより、個々の例を、精神的及び、職業性ストレスの観点から分類・評価することができる。このSDS-JCQサブセット分類を用いると、個々の健康状態を分類し把握することができ、職場での勤労者の健康指導の推進に有用であると考えられる。

A. 研究目的

過労死の対象の脳心血管病は、脳血管疾患として、1) 脳内出血(脳出血) 2) くも膜下出血3) 脳梗塞 4) 高血圧性脳症、心臓疾患として、1) 心筋梗塞2) 狭心症3) 心停止(心臓性突然死を含む) 4) 解離性大動脈瘤である。こうした疾患の発症に職業性の要因が主な原因である時に過労死とみなされる。過労死は、本人はもとより、その遺族さらには社会にとっても極めて大きな損失であり、過労死を予防することは喫緊の重要な課題である。

過労死の要因となる上述の疾患は、食生活、喫煙等の嗜好など様々な環境因子が関与し、発症

の基盤には、高血圧、糖尿病、脂質異常症といった生活習慣病が基盤にある。こうした生活習慣病にて、動脈硬化病変が進展し、心血管病は、精神的ストレス、心理的ストレスや、社会的ストレスが、その発症に重要な役割を果たしている。

こうした背景を踏まえ、本研究の目的は、生活習慣病症例における、職業性ストレスと、精神的ストレスの関連を明らかにすることである。

B. 研究方法

1) 対象

糖尿病、脂質異常症、高血圧にて、神戸労災病院内科外来通院中の症例231例 (M/F=198/33、

年齢 57.0 ± 8.8)を対象とした。このうち68症例は冠動脈疾患を有していた(表1)

2) JCQによる職業性ストレスの評価

本検討では、職業性ストレスは、Job Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。JCQは、仕事の裁量権(control)と、仕事に対する要求度(demand)のふたつの観点から評価するものである。つまり仕事に対する裁量権がなく(job controlが低い)、労働負荷が大きい環境ほど(job demandが高い)、職業性ストレス job strainが高いとする考え方である。Job controlと、job demandさらには、社会的な支援をアンケートにて簡便に点数化し評価する方法である。JCQのjob demandの値を、job controlの値で除したものを job strain indexとして、職業性ストレスの目安として評価した。

3) 精神的ストレスの評価

各症例の精神的ストレスは、Self-rating Depression Scale (SDS)にて評価した。SDSは、最低得点は20点、最高得点は80点で、40点を精神的ストレス陽性と判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成27年4月1日施行予定)に則り、神戸労災病院及び東北労災病院における倫理委員会の承認を得て実施された。また、個々の対象者への事前の説明を十分に行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立つことが出来るように事後の結果説明を行った。また、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

1) JCQで評価した職業性ストレスとSDSで評価した抑うつ・精神的ストレスとの関連

図1にて、SDSスコアとJCQの各項目との相関を示す。SDSで評価した抑うつは、JCQの評価のJob demandと正に、Job controlと負に相関していた。また、Job demand値をJob controlで除したJob strain indexは、SDSと正の相関を示した。

多変量解析の結果、年齢、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無で調整しても、SDS

は、Job demandと正に、Job controlと負に、Job strain indexと正に相関していた。つまり、職業性ストレスが負荷されるほど、精神的に抑うつであることが理解できる。今回の我々の検討は、これまでの種々の職種・状況において、職業性ストレスと抑うつと密接に関連を検討している研究結果に矛盾しない結果であった。

D. 考察

今回の検討で示すように、生活習慣病症例において、精神的ストレスと、抑うつ・精神的ストレスと深く関連していた。SDSとJCQを用いると、図2で示すように、精神的ストレス及び、職業性ストレスの観点から、各個人を評価することができる。つまり、SDSとJob strain indexとの分布で、抑うつの有無をSDS 40点以上、職業性ストレスの有無をJob strain index 0.5で評価すると、各対象は4つのサブセットに分類することができる。図3のサブセット3は、SDSが低くJCQも低い場合であり、職業性ストレスのなく抑うつでもない、いわば健全な状態といえる。サブセット2は、SDSが高く、JCQも高く、職業性ストレスとともに、抑うつを有している。このサブセット2にある場合は、抑うつの原因として、職場環境に問題があることが示唆される。それに対して、サブセット1は、SDSが高いが、JCQは低値である。ここに分類される場合は、抑うつに原因に職業性ストレス以外の要因が関与している可能性が考えられる。例えば家族や個人的なことに抑うつの原因があるのかもしれない。また、サブセット4は、職業性ストレスが高度であるが、SDS値は低い。この場合は、職業性ストレスに適応していると推察することができる。このように、SDS-JCQサブセット分類を用いれば、職業性ストレスと精神的ストレスの観点から、個々の健康状態を分類し把握することができる。ストレスチェックシステムにも応用でき、職場での勤労者の健康指導の推進に寄与すると考えられる。精神的及び、職業性ストレスの観点から、個々の健康状態を分類し把握することができる。ストレスチェックシステムにも応用でき、職場での勤労者の健康指導の推進に寄与すると考えられる。

E. 結論

生活習慣病症例において、職業性ストレスと、

抑うつは・精神的ストレスは、有意に相関していた。SDSとJCQを用いたサブセット分類にて、個々の例を、精神的及び、職業性ストレスの観点から、個々の健康状態を分類し把握することができ、職場での勤労者の健康指導の推進に有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, Suzuki A, Ozawa T, Iwata S, Takei A. A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression In Patients with Lifestyle-Related Diseases. *Internal Medicine*. 55(9) 1071-1075,2016.
- 2) 井上信孝 職業性ストレスと心血管病 日本職業災害医学会会誌 63 (5) 241-246, 2015.
- 3) 井上信孝 心血管病発症機転におけるストレス応答 日本職業・災害医学会会誌 63 (2)61-67, 2015.

2. 学会発表

- 1) Inoue N. A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression in Patients with Lifestyle-Related Diseases. Singapore Health Biomedical Congress 2015 シンガポール 2015年10月2日
- 2) 乙井一典、吉岡隆之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝【労災疾病研究】生活習慣病症例における職業性ストレスと精神的ストレスとの関連 第63回日本職業・災害医学会 東京 2015. 11. 22

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

表1 検討対象 臨床像

Table 1. Patient Characteristics.

Age, mean (SD), y	57.0	8.8
Male sex, no. (%)	198	85.7
Diabetes no. (%)	74	32.0
Hypertension no. (%)	130	56.3
Hyperlipidemia no. (%)	160	69.3
Current smokers no. (%)	97	42.0
CAD (%)	68	29.4

CAD: coronary artery disease

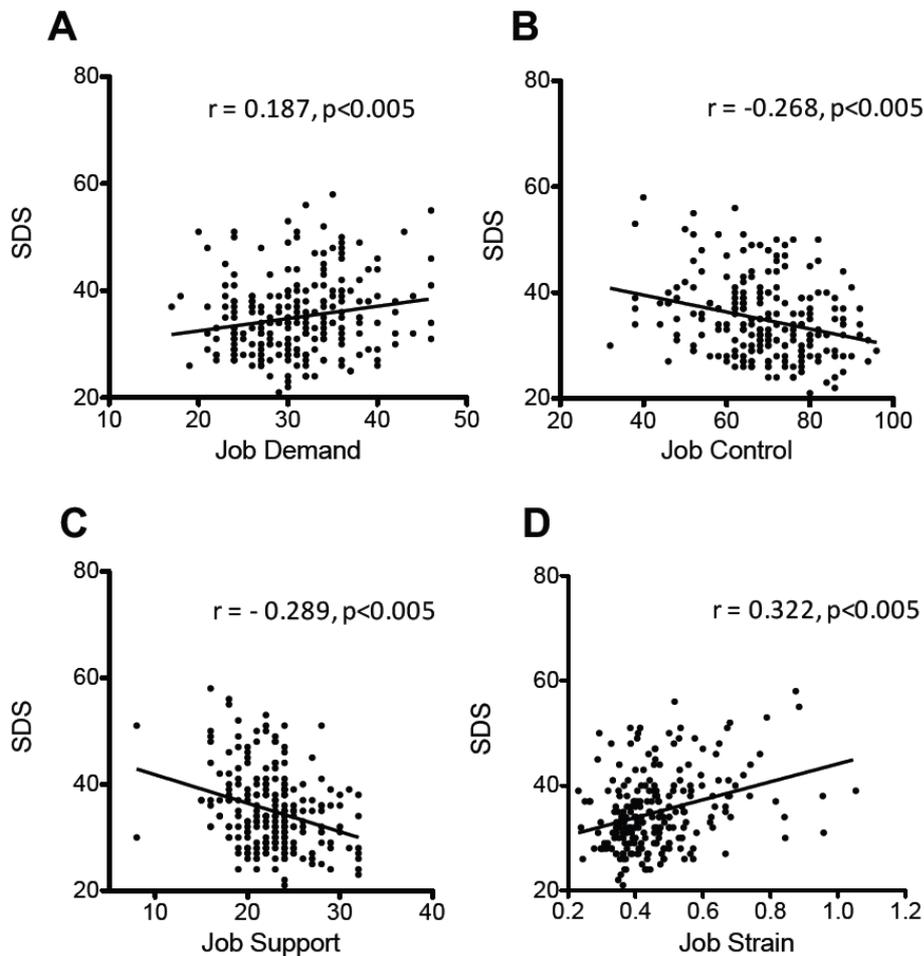


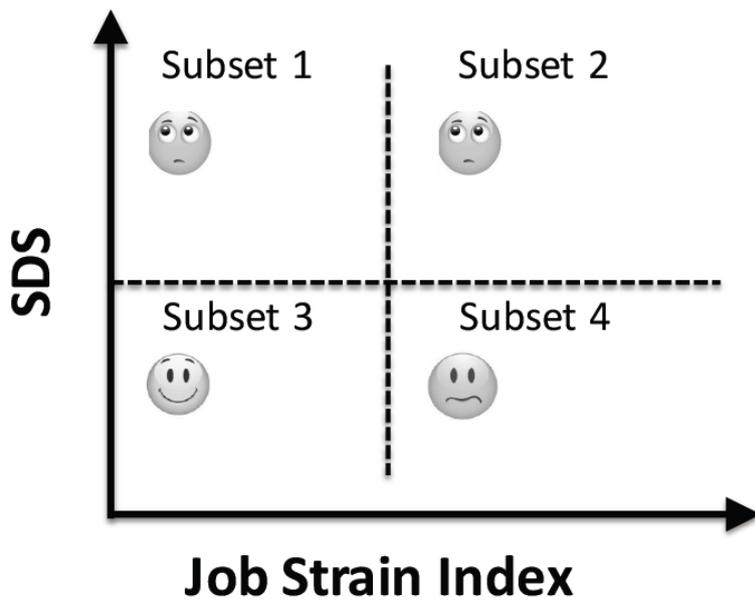
図1 JCQで評価した職業性ストレスと、SDSで評価した精神的ストレスの関連
 SDSで評価した抑うつは、JCQの評価のJob demandと正に、Job control ,job supportと負に相関していた。また、Job demand値をJob controlで除したJob strain indexは、SDSと正の相関を示した。

Table 2. A Multiple Regression Analysis Showing an Association between Depression and Occupational Stress.

	Model 1 (R ² =21.0%)					Model 2 (R ² 15.8%)				
	B	B	SE	p value	VIF	B	B	SE	p value	VIF
Age	-0.056	-0.046	0.055	0.408	1.255	-0.019	-0.015	0.055	0.779	1.167
Sex	-0.074	-1.537	1.333	0.250	1.158	-0.069	-1.414	1.353	0.296	1.129
CAD	-0.060	-0.959	1.027	0.351	1.165	-0.085	-1.346	1.052	0.201	1.167
HT	-0.107	-1.564	0.934	0.095	1.141	-0.104	-0.107	0.960	0.114	1.141
Diabetes	0.078	1.212	0.996	0.025	1.148	0.056	0.875	1.017	0.391	1.135
HL	-0.109	-1.709	1.055	0.107	1.261	-0.109	-1.702	1.078	0.116	1.247
Smoking	0.070	1.021	0.924	0.270	1.106	1.114	0.070	0.933	0.075	1.068
Job demands	0.169	0.207	0.078	0.008*	1.113	-	-	-	-	-
Job control	-0.177	-0.106	0.038	0.006*	1.138	-	-	-	-	-
Support	-0.238	-0.440	0.119	<0.001**	1.147	-	-	-	-	-
JSI	-	-	-	-	-	0.295	15.663	3.378	<0.001**	1.068

B: Standardized coefficient, B: Coefficient, SE: standard error, VIF: variance inflation factor, CAD: coronary artery disease, HT: hypertension, HL: hyperlipidemia, JSI: job strain index

SDSスコアを従属変数とした多変量解析の結果、年齢、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無で調整しても、SDSは、Job demandと正に、Job controlと負に、Job strain indexと正に相関していた。つまり、職業性ストレスが負荷されるほど、精神的に抑うつであることが示された。



SDSによる精神的ストレスと、JCQによる職業性ストレスのサブセット分類

SDSとJob strain indexとの分布で、抑うつの有無をSDS 40点以上、職業性ストレスの有無をJob strain index 0.5で評価すると、各対象は4つのサブセットに分類することができる。サブセット3は、SDSが低くJCQも低い場合であり、職業性ストレスのなく抑うつでもない、いわば健全な状態といえる。サブセット2は、SDSが高く、JCQも高く、職業性ストレスとともに、抑うつを有している。このサブセット2にある場合は、抑うつの原因として、職場環境に問題があることが示唆される。それに対して、サブセット1は、SDSが高いが、JCQは低値である。ここに分類される場合は、抑うつに原因に職業性ストレス以外の要因が関与している可能性が考えられる。例えば家族や個人的なことに抑うつの原因があるのかもしれない。また、サブセット4は、職業性ストレスが高度であるが、SDS値は低い。この場合は、職業性ストレスに適応していると推察することができる。このように、SDS-JCQサブセット分類を用いれば、職業性ストレスと精神的ストレスの観点から、個々の健康状態を分類し把握することができる。

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究

研究分担者 氏名 吉岡隆之 神戸労災病院 循環器内科
研究分担者 氏名 小澤 徹 神戸労災病院 循環器内科 部長
研究主任者 氏名 井上信孝 神戸労災病院 副院長

研究要旨

急性心筋梗塞や脳血管障害等の脳心血管病は、過労死の主要な原因疾患であり、働き盛りの年代でこうした疾病に罹患し、ADLが損なわれることは、社会にとっても大きな損失であり、過労死を予防することは喫緊の重要な課題である。急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤とし発症する多因子疾患であるが、「加齢」は動脈硬化の強力な危険因子であり、超高齢化社会の到来は、今後動脈硬化を基盤とした心血管病を増加させることにつながる事が予想される。動脈硬化危険因子である糖尿病、高血圧、異常症に対する管理目標も「年齢」という要素も十分考慮する必要がある。今回、勤労者の世代と、高齢者の危険因子の管理状況を明らかにするために、以下の検討を行った。検討1:冠動脈インターベンション治療を施行した勤労世代と、超高齢者の虚血性疾患症例の各危険因子の罹患状況を後ろ向きに比較し探求した。検討2:狭心症あるいは心筋梗塞と診断され、かつ冠動脈造影検査が施行された症例のうち、冠動脈疾患の既往歴のある二次予防対象症例の脂質管理状況を勤労世代と、超高齢者で比較検討した。検討1の結果:経皮的冠動脈血行再建を受けた虚血性心疾患患者の冠動脈危険因子において、超高齢者群と勤労世代群で大きな差異があることが明らかとなった。すなわち、勤労世代群で脂質異常症を呈するものが多く、加齢とともに血清脂質値は低下していた。また冠動脈疾患を有する超高齢者では、高血圧を有する割合が高くなっていった。検討2の結果:脂質管理状況の比較では、二次予防対象患者であるにも関わらず、全体の約半数は管理目標値を達成できていないという現状であり、勤労世代では、超高齢者群に比べ、中性脂肪、HDL-Cの管理目標達成率が有意に低いとの結果であった。冠動脈疾患危険因子の管理状況は、世代により大きくことなる現状が明らかになった。

A. 研究目的

急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤とし発症する多因子疾患である。

一方で、「加齢」は動脈硬化の強力な危険因子であり、超高齢化社会の到来は、今後動脈硬化を基盤とした心血管病を増加させることに繋がると予想される。また一方で、急性心筋梗塞や脳血管障害は、過労死の主要な原因疾患であり、働き盛

りの年代でこうした疾病に罹患し、ADLが損なわれることは、社会にとっても大きな損失であり、過労死を予防することは喫緊の重要な課題である。

動脈硬化危険因子である糖尿病、高血圧、異常症に対する管理目標も「年齢」という要素も十分考慮する必要がある。今回、勤労者の世代と、高齢者の危険因子の管理状況を明らかにするために、以下の検討を行った。検討1: 勤労世代と超高齢者冠動脈インターベンション施行症例の冠動脈危険因子の罹患状況の検討

本院において、冠動脈インターベンション治療を施行した勤労世代と、超高齢者の虚血性疾患症例の各危険因子の罹患状況を後ろ向きに比較し探求した。

検討2: 勤労世代と超高齢者の脂質管理状況の比較検討

狭心症あるいは心筋梗塞と診断され、かつ冠動脈造影検査が施行された症例のうち、冠動脈疾患の既往歴のある二次予防対象の脂質管理状況を勤労世代と、超高齢者で比較検討した。

B. 研究方法

検討1: 勤労世代と超高齢者冠動脈インターベンション施行症例の冠動脈危険因子の罹患状況の検討

対象: 本院において初回冠動脈インターベンション（以下PCI）を施行した、80歳以上の患者（超高齢者冠動脈疾患群：以下HA-CAD群）84名と、60歳以下の患者（勤労世代冠動脈疾患群；以下MA-CAD群）140名の合計224名を検討した（表1-1）。

検討2: 勤労世代と、超高齢者の脂質管理状況の比較検討

対象は、本院において2011年6月から2014年5月の期間に、狭心症あるいは心筋梗塞またはその「疑い」と診断され、かつ、冠動脈造影検査が施行された患者325名の内、冠動脈疾患の既往歴のある二次予防対象患者76名について検討した。対象患者76名の内、69歳以下群(n=20)、80歳以上群(n=27)の二群を抽出し、二次予防各指標：LDLコレステロール(以下、「LDL-C」)、中性脂肪(以下、「TG」、HDLコレステロール(以下、「HDL-C」)の達成率を比較検討した(表1-1)。

次に、対象患者76名のうち、冠動脈造影検査の結果、冠動脈病変の再発の有無で、再発あり群(n=52)、再発なし群(n=24)の二群に分け、両群間で二次予防各指標の達成率を比較検討した。

検討1及び、検討2で、LDL-C値については、Friedewald式による値を用いて検討した。脂質管理目標値は、日本動脈硬化学会のガイドラインに準じて、LDL-C<100mg/dl、HDL-C \geq 40mg/dl、TG<150mg/dlとした。血液検査採取条件は基本的には早朝空腹時とした。群間の比較は χ^2 乗検定で評価し、p<0.05を有意とした。高血圧、糖尿病、慢性腎不全、脂質異常症の診断は、それぞれ、高血圧治療ガイドライン2014(日本高血圧学会)、糖尿病治療ガイド2012-2013(日本糖尿病学会)、CKD診療ガイド2012(日本腎臓学会)、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版(日本動脈硬化学会)に準じて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成27年4月1日施行予定)に則り、神戸労災病院及び東北労災病院における倫理委員会の承認を得て実施された。また、個々の対象者への事前の説明を十分に行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立つことが出来るように事後の結果説明を行った。また、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

検討1: 勤労世代と超高齢者冠動脈インターベンション施行症例の冠動脈危険因子の罹患状況の検討

PCIの標的血管、罹患病枝数はHA-CAD群とMA-CAD群の間で有意差を認めなかった(表1-2)。緊急PCIの割合もHA-CAD群51.2%、MA-CAD群53.6%で有意差を認めなかった。PCI全体の成功率は、HA-CAD群92.9%、MA-CAD群98.6%と、超高齢者群でやや低値であった。特に慢性完全閉塞例のPCIの成功率は、MA-CAD群80.0%であるのに対してHA-CAD群では40.0%であった。

冠動脈危険因子に関しては、脂質異常症を有する症例は、MA-CAD群70.7%、HA-CAD群46.4%であった。血清総コレステロール値、中性脂肪値、

HDLコレステロール値の平均値は、それぞれMA-CAD群 209.4 ± 48.2 mg/dl、 167.0 ± 121.2 mg/dl、 47.2 ± 19.8 mg/dl HA-CAD群 174.7 ± 35.2 mg/dl、 106.6 ± 48.4 mg/dl、 50.0 ± 13.0 mg/dl、であり、加齢とともに血清脂質値が低下することが推察された。高血圧を有する症例は、MA-CAD群40.7%、HA-CAD群76.2%で、高齢者に有意に多かった。糖尿病を有する症例は、MA-CAD群41.4%、HA-CAD群34.5%であった。3期以上のCKDを有する症例は、MA-CAD群17.9%、HA-CAD群64.3%、eGFR (mL/min/1.73m²)はそれぞれ、73.7、50.2であった。(表2)

検討2:勤労世代と、超高齢者の脂質管理状況の比較検討

対象患者の背景について、表2-1に示す。平均年齢は、 74.6 ± 8.5 歳。冠動脈疾患の再発のある症例は52例、再発のない症例は24例であった。再発のある群では、糖尿病、慢性腎不全、脂質異常症の保有例が多い傾向にあった。スタチンなど薬剤使用状況については、両群間で差はなかった。また、69歳以下は20例、80歳以上は27例であった。慢性腎不全症例は80歳以上群で16例(59.3%)と多く、脂質異常症症例は69歳以下群で13例(65.0%)と多かった。一方スタチンの内服率は80歳以上群で少ないという結果であった。

次に、冠動脈疾患の既往のある症例の脂質管理の達成率の現状について検討した(図2-1)。LDL-Cの管理目標値(100mg/dl未満)の達成率であるが、69歳以下群(n=20)では、55%(11名)、80歳以上群(n=27)では55.6%(15名)であり、両群間に有意差はなかった。中性脂肪の管理目標値達成率は、69歳以下群で40%(8名)、80歳以上群で77.8%(21名)であった。HDL-Cに関しては、69歳以下群で60%(12名)、80歳以上群では88.9%(24名)の達成率であった。中性脂肪及びHDL-Cの管理目標値達成率は、いずれも80歳以上群で有意に高かった。また、両群間の脂質値の比較を図2-2に示す。LDL-C値は有意差を認めなかったが、中性脂肪値は、69歳以下群では80歳以上群に比べて有意に高値であった。またHDL-Cは、逆に69歳以下群では80歳以上群に比べて有意に低値であった。これは、脂質管理目標達成率の比較と一致した結果であった。

脂質管理目標達成率に関して、冠動脈疾患の再発の有無にわけて検討した(図2-3)。LDL-Cの

脂質管理目標値達成率は、冠動脈疾患の再発を認める群(n=52)で55.8%(29名)、再発を認めない群(n=24)で54.2%(13名)であった。TGの脂質管理目標達成率は、冠動脈疾患の再発を認める群で63.5%(33名)、再発を認めない群で62.5%(15名)であった。いずれも再発の有無で有意差を認めなかった。ただし、HDL-Cに関しては、冠動脈疾患の再発を認める群で75%(39名)、再発を認めない群で91.7%(22名)の達成率であり、再発を認める群で達成率が低かった。また、両群間の脂質値の比較を図4に示す。血清脂質値自体は、冠動脈疾患の再発の有無でLDL-Cと中性脂肪値に関しては差を認めず、HDL-Cに関しては再発群で低い傾向であった。

さらに脂質管理目標達成率に関して、冠動脈疾患の再発の有無だけではなく、年齢を考慮して検討した(表2-2、図2-4)。LDL-Cの脂質管理目標達成率については、69歳以下群(n=20)のうち、冠動脈疾患の再発を認めた群(n=14)では達成率が57.1%(8名)、再発のなかった群(n=6)では50.0%(3名)であり、再発の有無で有意差を認めなかった。しかしながら、80歳以上群(n=27)では、冠動脈疾患の再発を認めた群(n=21)では47.6%(10名)の達成率であったのに対し、再発のなかった群(n=6)では83.3%(5名)の達成率であった。このように、80歳以上に限定すると、冠動脈疾患の再発を認めた群で有意に達成率が低かった。

中性脂肪の脂質管理目標達成率については、69歳以下群(n=20)のうち、冠動脈疾患の再発を認めた群(n=14)では42.9%(6名)、再発のなかった群(n=6)では33.3%(2名)の達成率であった。80歳以上(n=27)では、冠動脈疾患の再発を認めた群(n=21)では81.0%(17名)の達成率、再発のなかった群(n=6)では66.7%(4名)の達成率であり、再発の有無に関わらず、69歳以下群で達成率が低いという結果であった。

HDL-Cの脂質管理目標達成率については、69歳以下(n=20)では、冠動脈疾患の再発のあった群(n=14)で42.9%(6名)、再発のなかった群(n=6)で100%の達成率であった。また、80歳以上(n=27)では、再発のあった群(n=21)で85.7%(n=18)、再発のなかった群(n=6)では100%(6名)の達成率であった。69歳以下の冠動脈疾患再発のある群では、特にHDL-Cの管理目標達成率が低いとの結果であった。

D. 考察

今回、超高齢者と、勤労世代の虚血性心疾患の危険因子のプロフィールを比較検討した。本検討では、経皮的冠動脈血行再建を受けた虚血性心疾患患者の冠動脈危険因子において、超高齢者群と壮年中年群で大きな差異があることが明らかとなった。すなわち、壮年中年群で脂質異常症を呈するものが多く、加齢とともに血清脂質値は低下していた。また冠動脈疾患を有する超高齢者では、高血圧を有する割合が高くなっていた。これは、古く1978年のThe Pooling Project Research Groupの報告¹⁾から提唱されてきたことで、加齢とともに冠動脈危険因子としての脂質異常症の寄与度は低下するという報告と矛盾しない。Yamasa²⁾も同様の報告をしており、虚血性心疾患を有する若年者112例、65歳以上の高齢者102例について、若年者に比し高齢者で高脂血症が少なく高血圧が多かったと述べている²⁾。

また、脂質管理状況の比較では、二次予防対象患者であるにも関わらず、全体の約半数は管理目標値を達成できていないという現状であり、勤労世代では、超高齢者群に比べ、中性脂肪、HDL-Cの管理目標達成率が有意に低いとの結果であった。

E. 結論

経皮的冠動脈血行再建を受けた虚血性心疾患患者の冠動脈危険因子において、超高齢者群と勤労世代群で大きな差異があることが明らかとなった。すなわち、勤労世代群で脂質異常症を呈するものが多く、加齢とともに血清脂質値は低下していた。脂質管理状況の比較では、二次予防対象患者であるにも関わらず、全体の約半数は管理目標値を達成できていないという現状であり、勤労世代では、超高齢者群に比べ、中性脂肪、HDL-Cの管理目標達成率が有意に低いとの結果であった。冠動脈疾患危険因子の管理状況は、世代により大きくことなる現状が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉岡隆之、小澤徹、乙井一典、白木宏明、高原宏之、鄧皓之、平山園子、岩田幸代、武居明

日美、稲本真也、井上信孝 超高齢者虚血性心疾患症例における、脂質異常症の管理実態の検討 心臓 (in press) 2016.

2. 学会発表

- 1) 吉岡隆之、小澤徹、乙井一典、白木宏明、高原宏之、鄧皓之、平山園子、岩田幸代、武居明日美、稲本真也、井上信孝 超高齢虚血性心疾患症例における冠動脈危険因子の管理実態の検討 (脂質異常症を中心に) 第63回 日本心臓病学会 学術集会 横浜 2015年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1-1 検討1の対象症例

	勤労世代 冠動脈疾患群 (MA-CAD 群) n = 140	超高齢者 冠動脈疾患群 (HA-CAD群) n = 84
年齢	53.5±6.1	83.3±3.2
男/女	120/20	44/40

表 1-2 検討1の対象症例の患者背景

冠動脈疾患患者背景			
	超高齢者群 冠動脈疾患症例 (n=84)	勤労世代 冠動脈疾患症例 (n=140)	p 値
病変			
1VD	69(82.1%)	22(87.1%)	n.s.
2VD	7(8.3%)	8(5.7%)	n.s.
3VD	2(2.4%)	2(1.4%)	n.s.
LMT+1VD1	(1.2%)	0(0%)	n.s.
LMT+2VD1	(1.2%)	2(1.4%)	n.s.
CTO lesion	5(6.0%)	10(7.1%)	n.s.
急性心筋梗塞	25(29.8%)	46(32.9%)	n.s.
緊急PCI	43(51.2%)	75(53.6%)	n.s.
PCI 成功率	92.9%	98.6%	p<0.05
CTO 成功率	40.0%	80.0%	p<0.05

表2 検討1の対象症例の動脈硬化危険因子の罹患率

	勤労世代 冠動脈疾患群 MA-CAD群	超高齢者 冠動脈疾患群 HA-CAD群
糖尿病	41.4%	34.5%
高血圧	40.7%	76.2%
脂質異常症	70.7%	46.4%
T-Chol (mg/dl)	209.4±48.2	174.7±35.2
TG (mg/dl)	167.0±121.2	106.6±48.4
HDL(mg/dl)	47.2±19.8	50.0±13.0
慢性腎臓病 (3期以上)	17.9%	64.3%
平均eGFR (mL/min/1.73m ²)	73.7	50.2
蛋白尿	17.1%	53.5%

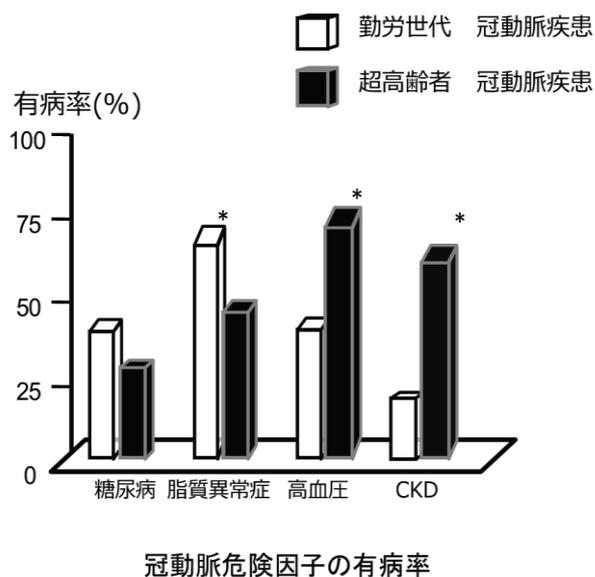


図 1

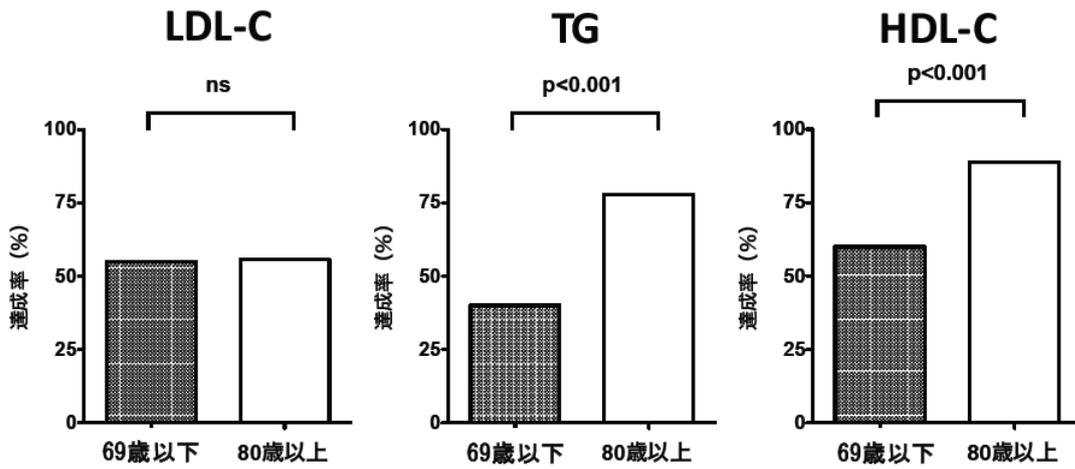
表2-1 検討2の対象症例

	全体	69歳以下	80歳以上
n	76	20	27
平均年齢(歳)	74.6±8.5	63.1±4.5	83.1±2.4
高血圧(n)(比率%)	37(48.7)	10(50.0)	13(48.1)
糖尿病(n)(比率%)	26(34.2)	7(35.0)	9(33.3)
慢性腎不全(n)(比率%)	36(47.4)	6(30.0)	16(59.3)*
脂質異常症(n)(比率%)	40(52.6)	13(65.0)	7(25.9)*
冠動脈疾患の再発(n)(比率%)	52(68.4)	14(70.0)	21(77.8)
スタチンの内服(n)(比率%)	50(65.8)	15(75)	14(51.9)
EPAの内服(n)(比率%)	15(19.7)	2(10)	5(18.5)
エゼチミブの内服(n)(比率%)	5(6.6)	3(6)	1(3.7)
フィブラートの内服(n)(比率%)	3(3.9)	1(5)	0(0)

* p<0.05

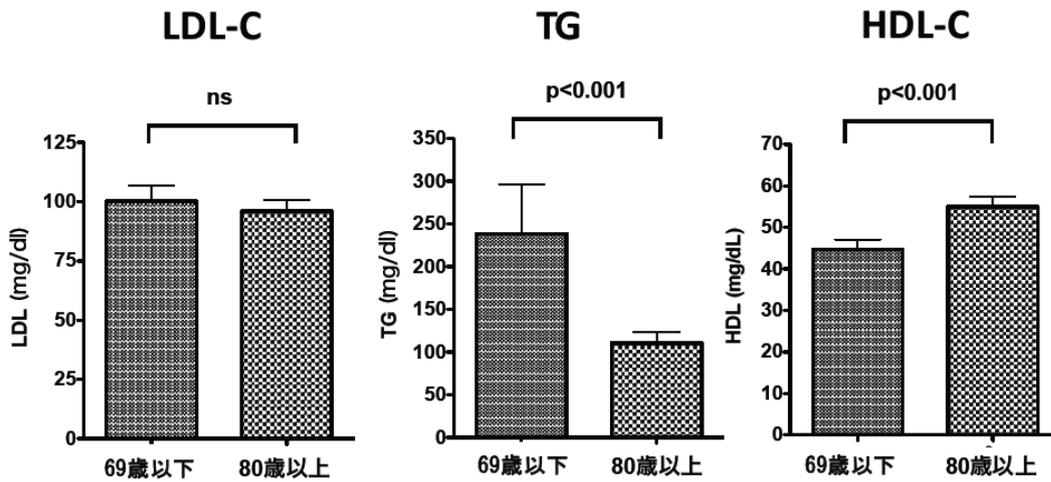
	全体	再発なし	再発あり
n	76	24	52
平均年齢(歳)	74.6±8.5	73.1±8.0	75.3±8.1
高血圧(n)(比率%)	37(48.7)	12(50.0)	25(48.1)
糖尿病(n)(比率%)	26(34.2)	6(25.0)	20(38.5)
慢性腎不全(n)(比率%)	36(47.4)	8(33.3)	28(53.8)
脂質異常症(n)(比率%)	40(52.6)	10(41.7)	30(57.7)
スタチンの内服(n)(比率%)	50(65.8)	15(62.5)	35(67.3)
EPAの内服(n)(比率%)	15(19.7)	4(16.7)	11(21.1)
エゼチミブの内服(n)(比率%)	5(6.6)	1(4.2)	4(7.7)
フィブラートの内服(n)(比率%)	3(3.9)	1(4.2)	2(3.8)

図2-1



69歳以下と80歳以上群の2群間での脂質管理目標達成率の比較

図2-2



69歳以下群と80歳以上群の2群間で脂質値の比較

図2-3

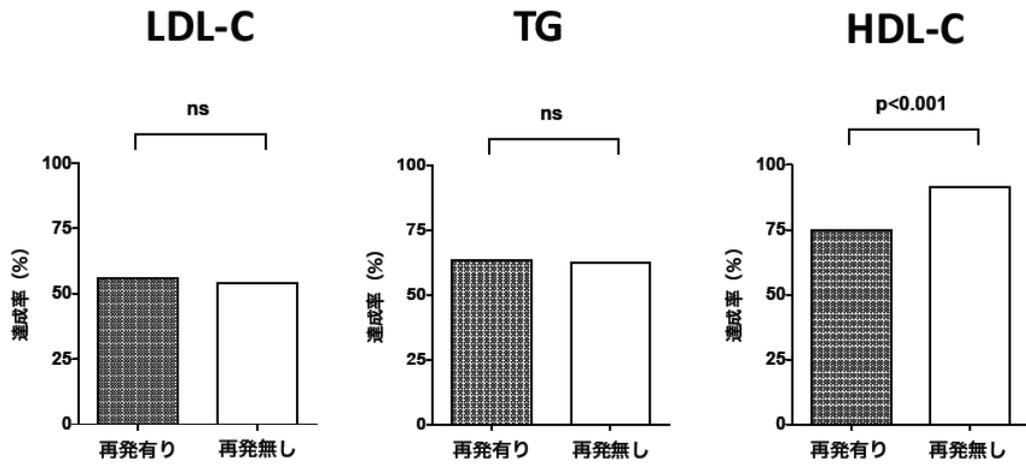
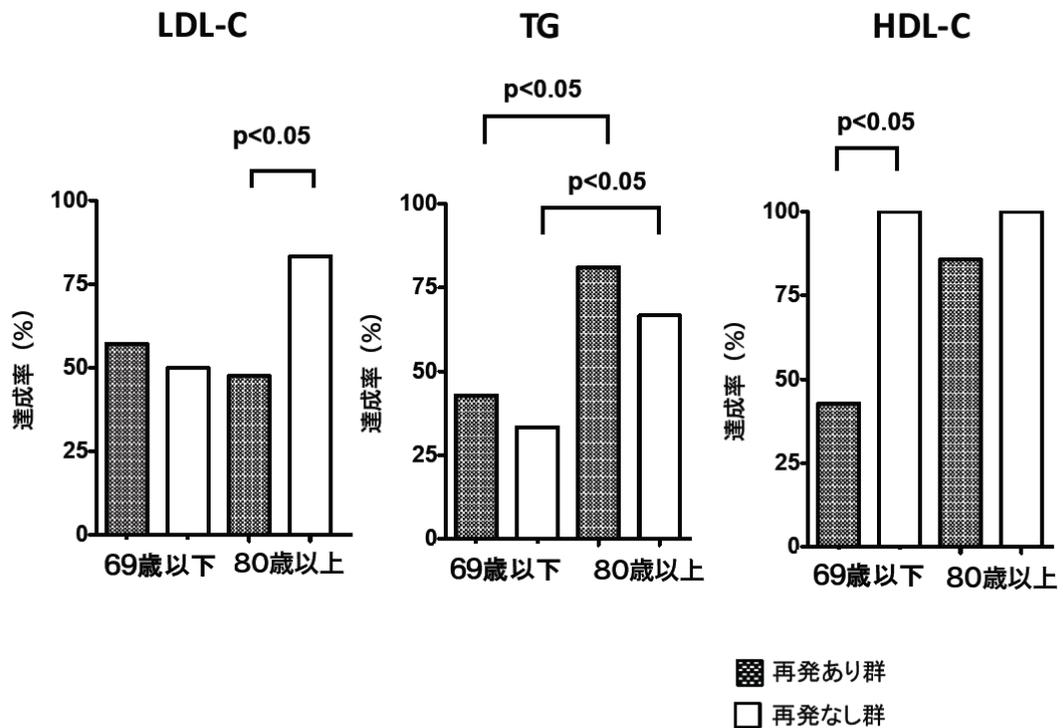


図2-4



冠動脈病変再発の有無と年齢群別の比較

表2 再発の有無と年齢群別の内訳

	69歳以下 (n=20)	80歳以上 (n=27)
再発あり (n)	14	21
再発なし (n)	6	6

	LDL-C		TG		HDL-C	
	69歳以下	80歳以上	69歳以下	80歳以上	69歳以下	80歳以上
再発あり(% ,n)	57.1(8)	47.6(10)	42.9(6)	81.0(17)	42.9(6)	85.7(18)
再発なし(% ,n)	50.0(3)	83.3(5)	33.3(2)	66.7(4)	100.0(6)	100.0(6)

(別添5)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上信孝	120歳まで健康に生きるコツ	井上信孝	120歳まで健康に生きるコツ	ヘルス研究所	大阪	2016	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宗宗像正徳、木村玄次郎、井上信孝	労災疾病9分野研究：生活習慣病	日本職業災害医学	63 (3)	142-146	2015
木村玄次郎、井上信孝、宗像正徳、太田原顕、和泉雅章、山内淳、長門谷克之、水野広海	パイロット研究のプロトコールと職場ストレスの定量化	日本職業・災害医学会会誌	63 (1)	36-40	2015
井上信孝	職業性ストレスと心血管病	日本職業・災害医学会会誌	63 (5)	241-246	2015
井上信孝	心血管病発症機転におけるストレス応答	日本職業・災害医学会会誌	63 (2)	61-67	2015
吉岡隆之、小澤徹、乙井一典、白木宏明、高原宏之、鄧皓之、平山園子、岩田幸代、武居明日美、稲本真也、井上信孝	超高齢者虚血性心疾患症例における、脂質異常症の管理実態の検討	心臓	in press		2016
Gorog DA, Otsui K, Inoue N	Usefulness of Platelet Function Tests to Predict Bleeding with Antithrombotic Medications	Cardiology in Review	23(6)	323-327	2015

Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, Suzuki A, Ozawa T, Iwata S, Takei A.	A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression In Patients with Lifestyle-Related Diseases	Internal Medicine	55	1071-1075	2016
Otsui K, Gorog DA, Yamamoto J, Yoshioka T, Iwata S, Suzuki A, Ozawa T, Takei A, Inoue N.	Global Thrombosis Test - A possible monitoring system for the effects and safety of dabigatran	Thrombosis Journal	8(13)	39	2015
Ozawa T, Shinke T, Shite J, Takaoka H, Inoue N, Matsumoto H, Watanabe S, Yoshikawa R, Otake H, Matsumoto D, Og	Effects of human atrial natriuretic peptide on myocardial performance and energetics in heart failure due to previous myocardial infarction	J Cardiol	66 (3)	232-238	2015
Inoue N, Otsui K, Yamamoto M, Aoki H, Ozawa T, Domoto K, Suzuki A, Iwata S, Takei A, Inamoto S, Inoue N.	Super-elderly case of abdominal aortic aneurysm associated with disseminated intravascular coagulation.	Journal of Cardiology Case	11	48-51	2015

研究成果の刊行物・別刷

A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression in Patients with Lifestyle-related Diseases

Nobutaka Inoue, Kazunori Otsui, Takayuki Yoshioka, Atsushi Suzuki, Toru Ozawa,
Sachiyo Iwata and Asumi Takei

Abstract

Objective Karoshi, which is the Japanese term for death from over-work, is usually the extreme result of cardiovascular diseases, and occupational stress plays a pivotal role in the pathogenesis. Depression is closely associated with atherosclerotic cardiovascular disease. The present study was undertaken to examine the relationship between occupational stress and depression.

Methods We enrolled 231 consecutive outpatients with lifestyle-related diseases such as diabetes, hyperlipidemia and hypertension were enrolled. Occupational stress was measured by qualitative constructs assessing job control, job demands, and worksite social support using a job content questionnaire (JCQ). The job strain index measured by the ratio of job demands to job control was used as an indicator of the occupational stress. Depression was evaluated by the Self-rating Depression Scale (SDS).

Results A univariate linear regression analysis showed the SDS scores to be positively correlated with job demands and the job strain index and negatively correlated with job control and worksite social support. Multiple regression analyses to predict the SDS scores demonstrated that job demands were positively associated with SDS scores and job control and worksite social support were negatively associated with SDS scores after controlling for other variables. The job strain index was positively related to SDS scores.

Conclusion Occupational stress expressed as the job strain index was strongly associated with depression. By simultaneously using the SDS and JCQ, the health conditions of patients could be classified based on occupational stress and mental stress, and this classification could help to promote a healthy work environment and guide individual workers.

Key words: mental stress, job stress, coronary artery disease, karoshi, stress check system

(Intern Med 55: 1071-1075, 2016)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5920)

Introduction

Karoshi, which is Japanese term for death from over-work, is usually the extreme result of cardiovascular diseases. Even though the problem was widely recognized in the 1980s, many people are still dying or killing themselves after being subjected to excessive occupational stress. Compensation for work-related death caused by stroke or cardiovascular disease has increased in Japan. According to statistics from the Health, Labor and Welfare Ministry of Japan, there were 106 instances of compensation in 2009 and 133 in 2013. Therefore, there is a compelling need to ensure the

reduction of occupational stress. Through an amendment of the Occupational Safety and Health Act on June 25, 2014, a mandatory stress check system will commence in Japan at the end of 2015. This stress check system will include an assessment of worker stress status, the results of which will be provided to each worker. The results will be analyzed in each workplace to enable the identification of the stressors, thus leading to improvements in the work environment. With such an effort, the prevention of mental health-related disorders, including karoshi, is therefore anticipated.

Although it is difficult to evaluate the precise extent of occupational stress, there are several methods including the effort-reward imbalance model and demand-control model.

Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Japan

Received for publication June 11, 2015; Accepted for publication August 2, 2015

Correspondence to Dr. Nobutaka Inoue, nobutaka@kobe.h.rofuku.go.jp

Regarding the demand-control model, the job content questionnaire (JCQ) developed by Karasek is one of the most commonly used scales to assess environmental job stressors (1). Occupational stress can be measured by qualitative constructs such as job control, job demands and worksite social support. Job strain refers to a situation where job control which is a person's ability to make decisions and use their skills at work is low and the job demands, which include the pace and mental intensity of the work are high. Many investigations have demonstrated that the validity of the JCQ to evaluate occupational stress among Japanese employees (2). Previous investigations indicated that the job strain index, an indicator of occupational stress based on the ratio of job demands to job control, was an independent risk factor for cardiovascular diseases and hypertension in workers (3-5).

Previous clinical and epidemiological investigations have provided evidence that depression is closely associated with atherosclerotic cardiovascular disease. For example, Wulsin et al. performed a meta-analysis to examine the relative risk of depression for the onset of coronary artery disease (6). They reported that the combined overall relative risk of depression for the onset of coronary artery disease was 1.64 [95% confidence interval (CI)=1.41-1.90]. Furthermore, depression exerts a significantly negative impact on the prognosis of patients with coronary artery disease. According to the results of a meta-analysis, post-myocardial infarction depression is associated with a 2- to 2.5-fold increased risk of an impaired cardiovascular outcome (7). Given its importance in the pathogenesis of coronary artery diseases, depression is a pivotal factor linking occupational stress and karoshi. In the present investigation, the relationships between occupational stress as evaluated by the JCQ and depression were examined in outpatients with lifestyle-related diseases such as diabetes, hyperlipidemia and hypertension.

Materials and Methods

Patients

Between May 2014 and June 2015, 231 consecutive outpatients with lifestyle-related diseases including diabetes, hypertension and hyperlipidemia were recruited, and 29.4% of the enrolled subjects had coronary artery disease. The purpose of the present study was explained to the participants in the documents and written informed consent was obtained. The study was approved by the ethics committee of Kobe Rosai Hospital.

All enrolled patients were interviewed and clinically examined. Demographic information (age and sex) and medical history were recorded. Hypertension was defined as systolic pressure ≥ 140 mmHg or diastolic pressure ≥ 90 mmHg, or the use of antihypertensive drugs. Dyslipidemia was defined as plasma low-density lipoprotein ≥ 140 mg/dL, plasma triglycerides ≥ 150 mg/dL, or plasma high-density lipoprotein < 40 mg/dL or the use of lipid-lowering drugs. Diabetes mel-

litus was defined as a previous or current plasma fasting glucose ≥ 126 mg/dL or the use of hypoglycemic agents. The diagnosis of coronary artery disease was based on the guidelines of the Japanese Circulation Society and the coronary stenotic lesions were documented with coronary angiography.

Evaluation of occupational stress by the job content questionnaire

Occupational stress evaluated using the demands-control-support model was measured with the JCQ developed by Karasek (1). The JCQ includes scales for job demands (five items; score range, 12-48), job control (nine items; score range, 24-96) and worksite social support (eight items; score range, 8-32), with four-point response options from 1 (strongly disagree) to 4 (strongly agree). The job strain index, which is calculated by dividing job demands by job control, has been used as an indicator of the occupational stress with higher scores indicating greater strain.

Evaluation of depression by the self-rating depression scale

The Self-rating Depression Scale (SDS) designed by Zung was used to quantify the level of depression in patients experiencing depression-related symptoms (8). The SDS includes 10 positively worded items and 10 negatively worded items that assess the symptoms of depression. The item responses are rated from 1 to 4, and higher scores correspond to more frequent symptoms. Therefore, for each item, patients give a score according to whether the item has occurred: 1= never/very rarely/rarely; 2= once in a while/some of the time/occasionally; 3= relatively often/very often/often; 4= most of the time/always/almost always. The SDS scores were used to define four categories of depression severity: within the normal range (below 40 points); presence of minimal to mild depression (40-47 points); presence of moderate to marked depression (48-55 points); and presence of severe to extreme depression (56 points and above). In the present study, the subjects having scores over 40 points were defined as being depressed.

Statistical analysis

Continuous data are provided as the mean and standard deviation (SD). Categorical variables are displayed as a number (percentage). Univariate and multiple linear regression analyses were used to explore the relationship between the SDS score and the JCQ. A standardized coefficient and the 95% confidence interval (CI) were calculated after adjusting for sex, and the presence of coronary artery diseases, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and current smoking status. For collinearity problems, job demand, job control and worksite social support were used in Model 1 as variables of occupational stress, and the job strain indices were used in Model 2.

To evaluate the collinearity between variables, the variance inflation factor (VIF) was estimated in each model. If

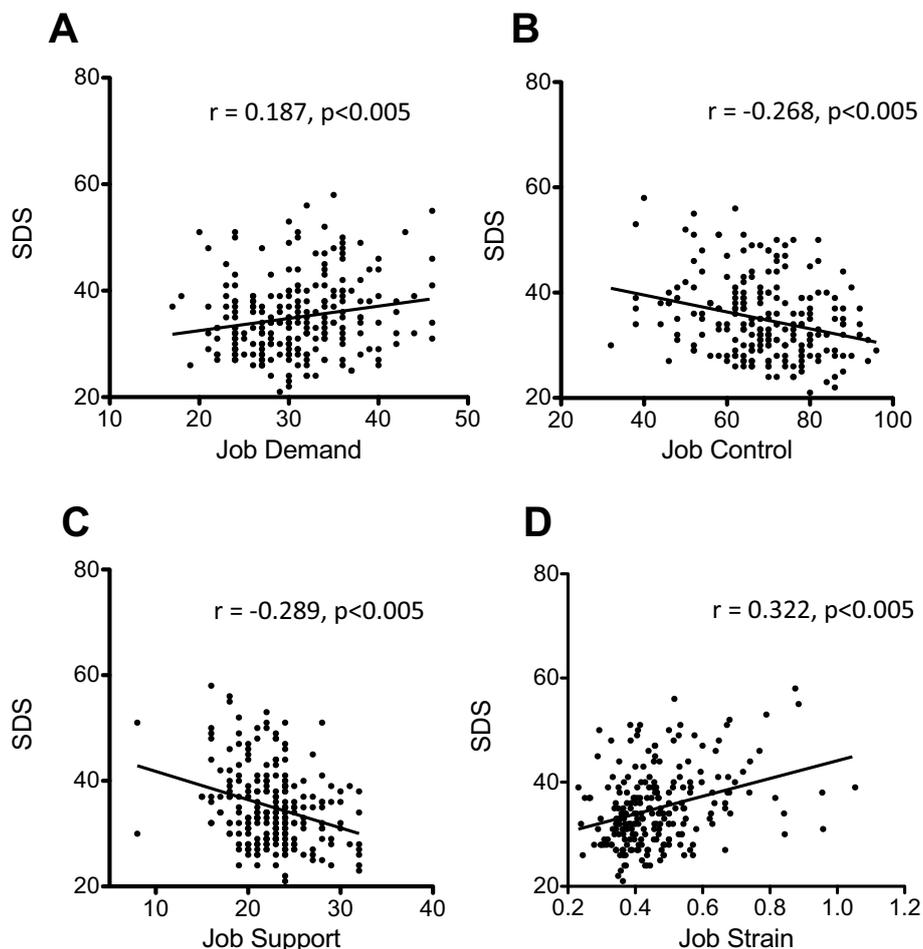


Figure 1. The relationship between depression and job demands, job control and workplace social support, and the job strain index in Japanese patients with lifestyle-related diseases.

Table 1. Patient Characteristics.

Age, mean (SD), y	57.0	8.8
Male sex, no. (%)	198	85.7
Diabetes no. (%)	74	32.0
Hypertension no. (%)	130	56.3
Hyperlipidemia no. (%)	160	69.3
Current smokers no. (%)	97	42.0
CAD (%)	68	29.4

CAD: coronary artery disease

the estimated VIF for one variable is over 10, there is a strong possibility of the existence of collinearity. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics Version 22. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 231 patients were enrolled in this study, and their characteristics are shown in Table 1. The relationship between occupational stress and depression was examined in Japanese patients with lifestyle-related diseases. A univariate linear regression analysis demonstrated that SDS scores were positively correlated with job demands and the job

strain index and negatively correlated with job control and worksite social support (Fig. 1).

Table 2 summarizes the results of multiple regression analyses to predict the SDS scores. In Model 1, job demands were positively associated with SDS scores and job control and worksite social support were negatively associated with SDS scores after the controlling for age, sex and the presence of coronary artery diseases, diabetes, hypertension, hyperlipidemia and current smoking status. In Model 2, the job strain index was positively related to SDS scores. The estimated VIFs indicated that there was little evidence for the existence of collinearity. Thus, a high job strain index was a considerable risk factor for depression.

Discussion

This cross-sectional investigation clearly demonstrates the close relationship between the occupational stress and depression. We found that occupational stress expressed as the job strain index was strongly associated with depression. Furthermore, high job demands and low social support at the workplace were also associated with depression. Our findings are consistent with previous cross-sectional and longitudinal studies demonstrating that job strain and its com-

Table 2. A Multiple Regression Analysis Showing an Association between Depression and Occupational Stress.

	Model 1 (R ² =21.0%)					Model 2 (R ² 15.8%)				
	β	B	SE	p value	VIF	β	B	SE	p value	VIF
Age	-0.056	-0.046	0.055	0.408	1.255	-0.019	-0.015	0.055	0.779	1.167
Sex	-0.074	-1.537	1.333	0.250	1.158	-0.069	-1.414	1.353	0.296	1.129
CAD	-0.060	-0.959	1.027	0.351	1.165	-0.085	-1.346	1.052	0.201	1.167
HT	-0.107	-1.564	0.934	0.095	1.141	-0.104	-0.107	0.960	0.114	1.141
Diabetes	0.078	1.212	0.996	0.025	1.148	0.056	0.875	1.017	0.391	1.135
HL	-0.109	-1.709	1.055	0.107	1.261	-0.109	-1.702	1.078	0.116	1.247
Smoking	0.070	1.021	0.924	0.270	1.106	1.114	0.070	0.933	0.075	1.068
Job demands	0.169	0.207	0.078	0.008*	1.113	-	-	-	-	-
Job control	-0.177	-0.106	0.038	0.006*	1.138	-	-	-	-	-
Support	-0.238	-0.440	0.119	<0.001**	1.147	-	-	-	-	-
JSI	-	-	-	-	-	0.295	15.663	3.378	<0.001**	1.068

β : Standardized coefficient, B: Coefficient, SE: standard error, VIF: variance inflation factor, CAD: coronary artery disease, HT: hypertension, HL: hyperlipidemia, JSI: job strain index

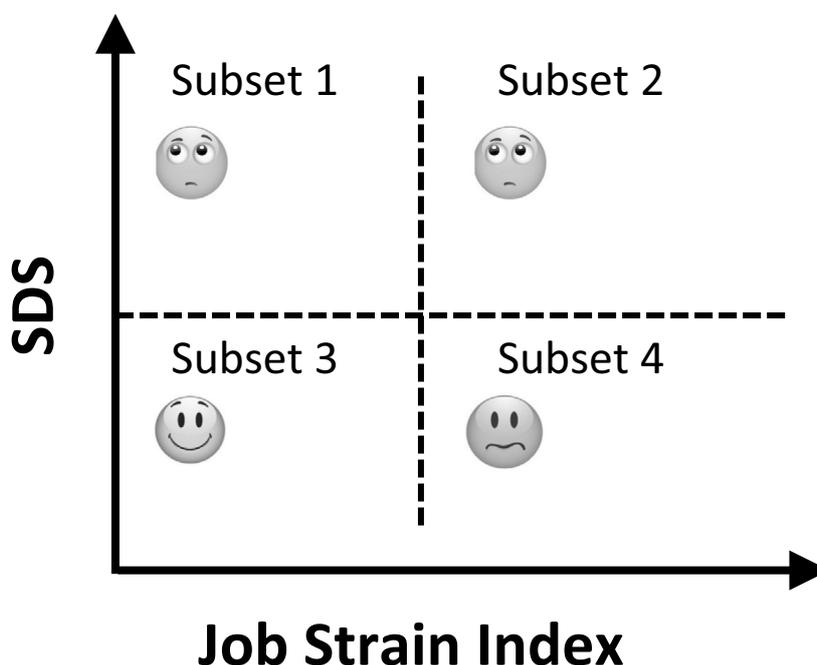


Figure 2. The classification of health conditions by using the SDS and JCQ simultaneously. The classification is based on the presence or absence of occupational stress and depression. Subset 1 consists of subjects with depression, but without occupational stress; subset 2 consists of subjects with occupational stress and depression; subset 3 consists of subjects with neither occupational stress nor depression; subset 4 consists of occupational stress, but without depression.

ponents are related to an increased risk of depression. A prospective general population-based study from Japan demonstrated that men, but not women, with high-strain jobs had a more than two-fold increased risk for stroke (9). Other studies have demonstrated that social support in the workplace is inversely associated with the incidence of coronary heart disease via the buffering effects on occupational stress (10, 11). Furthermore, lower social support in the workplace was associated with increased blood pressure and hyperlipidemia (12, 13). Thus, there is a close link between occupational stress, cardiovascular disease and stroke. Taken together with the present investigation, depression might be a key factor mediating the pathogenesis of these diseases in

the subjects experiencing high occupational stress.

The mechanisms by which depression induces and exacerbates cardiovascular diseases remain to be clarified; however, it is necessary to be considered such mechanisms from two perspectives; the physiological and behavioral responses (14). In terms of the physiological response, two major systems are activated, the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Through the activation of the sympathetic nervous system, the vascular tone is increased, platelets are activated and blood pressure as well as the heart rate are increased. These physiological responses might contribute to the development of cardiovascular diseases. Alternatively, the activation of the

HPA axis could exacerbate glucose and lipid metabolism, leading to atherosclerotic heart disease. Moreover, mental stress also affects behavioral responses, such as smoking, alcohol abuse and avoidance of physical activity. Furthermore, mental stress may also be associated with poor medical adherence. These behavioral factors play a pivotal role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. It is speculated that occupational stress could lead to cardiovascular diseases via the above-mentioned mechanism induced by depression.

Kitaoka-Higashiguchi et al. compared the SDS scores of Japanese workers based only on job demand and job control (15). They reported that the SDS scores were highest in high jobs demand and low job control conditions. Their findings are consistent with those of the present investigation. By using the SDS and JCQ simultaneously, the health conditions could be assessed based on two different aspects, occupational stress and mental stress. Given that the subjects with SDS scores over 40 points were defined as being depressed, and those with a job strain index over 0.50 were defined as having occupational stress, all subjects were divided into four subsets as shown in Fig. 2. This classification is based on the presence or absence of occupational stress and depression. Subset 3 represents those with neither occupational stress nor depression; subset 4 consists of subjects with occupational stress, but without depression; subset 1 consists of subjects with depression, but occupational stress; subset 2 consists of subjects with occupational stress and depression. The depression experienced by the subjects in the subset 2 is likely caused by excessive occupational stress whereas the subjects in subset 1 might suffer from stressors other than occupational stress such as family matters or personal reasons. The subjects in the subset 4 might be doing well because they are able to cope with occupational stress. Thus, this classification system could contribute to promoting healthy workplace and guide individual workers.

The research described herein is a cross-sectional research; therefore, the causal relationship between depression and job stress is unclear. We speculate that job stress could lead to depression. Alternatively, depression may also lead to inefficient work, which may induce greater self-evaluated job stress. Taken together, there is a possibility that a vicious cycle consisting of job stress and depression might exist.

A United Nations committee provided recommendations to the Japanese government in 2013 for the prevention of over-work. In response, the Karoshi Prevention Council of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan recently released a basic policy including a goal to reduce the percentage of people working 60 hours or more per week to less than 5% by 2020. Additionally, a mandatory stress check system will be started at the end of 2015. These com-

prehensive approaches could reduce the number of cases of karoshi and ultimately and eliminate them. As part of these processes, a simultaneous evaluation by the JCQ and SDS seems to be useful for assessing health conditions in a clinical practice.

The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).

References

1. Karasek R, Baker D, Marxer F, Ahlbom A, Theorell T. Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health* **71**: 694-705, 1981.
2. Kawakami N, Fujigaki Y. Reliability and validity of the Japanese version of Job Content Questionnaire: replication and extension in computer company employees. *Ind Health* **34**: 295-306, 1996.
3. Kivimaki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvone A, Vaananen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease: a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* **32**: 431-442, 2006.
4. Steptoe A, Willemsen G. The influence of low job control on ambulatory blood pressure and perceived stress over the working day in men and women from the Whitehall II cohort. *J Hypertens* **22**: 915-920, 2004.
5. Uchiyama S, Kurasawa T, Sekizawa T, Nakatsuka H. Job strain and risk of cardiovascular events in treated hypertensive Japanese workers: hypertension follow up group study. *J Occup Health* **47**: 102-111, 2005.
6. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* **65**: 201-210, 2003.
7. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* **66**: 814-822, 2004.
8. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* **12**: 63-70, 1965.
9. Tsutsumi A, Kayaba K, Kario K, et al. Prospective study on occupational stress and risk of stroke. *Arch Intern Med* **169**: 56-61, 2009.
10. Johnson JV, Hall EM. Job strain, workplace social support, and cardiovascular disease: a cross-sectional study of a random sample of the Swedish working population. *Am J Public Health* **78**: 1336-1342, 1988.
11. Falk A, Hanson BS, Isacson SO, Ostergren PO. Job strain and mortality in elderly men: social network, support, and influence as buffers. *Am J Public Health* **82**: 1136-1139, 1992.
12. Matthews KA, Cottingham EM, Talbot E, Kuller LH, Siegel JM. Stressful work conditions and diastolic blood pressure among blue collar factory workers. *Am J Epidemiol* **126**: 280-291, 1987.
13. Niedhammer I, Goldberg M, Leclerc A, David S, Bugel I, Landre MF. Psychosocial work environment and cardiovascular risk factors in an occupational cohort in France. *J Epidemiol Community Health* **52**: 93-100, 1998.
14. Inoue N. Stress and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb* **21**: 391-401, 2014.
15. Kitaoka-Higashiguchi K, Nakagawa H, Morioka Y, et al. The association between job demand, control and depression in workplaces in Japan. *J Occup Health* **44**: 427-428, 2002.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiology Cases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jccase

Case Report

A super-elderly case of abdominal aortic aneurysm associated with chronic disseminated intravascular coagulation



Kazunori Otsui (MD, PhD)^a, Mai Yamamoto (MD)^b, Humiaki Aoki (MD)^b, Toru Ozawa (MD)^a, Koji Domoto (MD, PhD)^b, Atsushi Suzuki (MD, PhD)^a, Sachiyo Iwata (MD, PhD)^a, Asumi Takei (MD, PhD)^a, Shinya Inamoto (MD, PhD)^b, Nobutaka Inoue (MD, PhD)^{a,*}

^a Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Kobe, Japan

^b Department of General Medicine, Kobe Rosai Hospital, Kobe, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 March 2014

Received in revised form 25 September 2014

Accepted 9 October 2014

Keywords:

Abdominal aortic aneurysm

Disseminated intravascular coagulation

Fibrinolysis

ABSTRACT

Chronic disseminated intravascular coagulation (DIC) is a well-known complication of aortic aneurysm. A 91-year-old Japanese woman was admitted to our hospital because of massive purpura of the lower limbs. The presence of abdominal aortic aneurysm (AAA) had been pointed out from the age of 80 years, and its diameter had gradually increased. The AAA was composed of two portions, that is, a large upper and a small lower portion, and a large mural thrombosis was observed in the lower portion. The laboratory data led to the diagnosis of DIC, and AAA was the only identifiable cause of coagulopathy. The time course of exacerbation of AAA was consistent with the progression of thrombocytopenia and purpura. Therefore, we concluded that AAA was the underlying cause of DIC. Since DIC in aortic aneurysms is associated with excessive fibrinolysis, tranexamic acid was administered as anti-fibrinolytic therapy. After that, coagulopathy was drastically improved. Our patient responded successfully to anti-fibrinolytic therapy for coagulopathy. The present case illustrates the importance of evaluation of the diameter of an aneurysm as well as intraluminal thrombosis, which may play an important role in coagulopathy including DIC. It is necessary to monitor coagulation and fibrinolysis for the follow-up of patients with AAA.

<Learning objective: We present a case report of an aged Japanese woman with abdominal aortic aneurysm associated with disseminated intravascular coagulation, and anti-fibrinolytic therapy drastically ameliorated her condition. Our case illustrates the importance of evaluation of the diameter of an aneurysm as well as conducting follow-up monitoring of coagulation and fibrinolysis.>

© 2014 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Societies are aging at a greater rate worldwide, particularly in Japan, and are creating a burden on healthcare systems to maintain adequate levels of care for aged patients with atherosclerotic cardiovascular diseases, including aortic aneurysm. For example, the number of patients with abdominal aortic aneurysm (AAA) is increasing [1,2]. The surgical or intravascular treatment of AAA is well established; however, the presence of other diseases associated with AAA complicates the therapeutic strategy.

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a characteristic complication of aortic aneurysm that was first reported by Fine et al. in 1967 associated with a case of dissecting aortic aneurysm [3]. Among preoperative patients with aortic aneurysms, 40% have elevated levels of fibrinogen degradation products and 4% experience clinically overt DIC [4]. The clinical picture of DIC in aortic aneurysm includes distinctive features of typical DIC manifested as sepsis, in which fibrinolytic processes are activated and are associated with greater risk of bleeding. Here, we describe the case of an aged Japanese woman with AAA associated with DIC, who was successfully treated with anti-fibrinolytic therapy.

Case report

A 91-year-old woman was admitted to our hospital because of massive purpura of bilateral lower limbs. The presence of AAA had

* Corresponding author at: Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike Touri, Chuo-Ku, Kobe 651-0053, Japan.

Tel.: +81 78 231 5901; fax: +81 78 242 5316.

E-mail address: nobutaka@kobeh.rofuku.go.jp (N. Inoue).



Fig. 1. Marked purpura on her lower legs at admission.

Table 1 Laboratory data on admission.

Blood cell count	Biochemistry	Coagulation tests
WBC 5600/mm ³	CRP 1.2 mg/dl	PT 15.6 s (10–14)
RBC 173 × 10 ⁴ /mm ³	T-bil 0.47 mg/dl	PT-INR 1.77
Ht 17.1%	D-bil 0.18 mg/dl	APTT 57 s (23–42)
Hb 5.1 g/dl	BUN 47.0 mg/dl	Fibrinogen 82 mg/dl
MCV 99 fl	Cr 1.8 mg/dl	AT-III 87%
MCH 29.5 pg	Na 140 mEq/l	FDP 107.2 μg/ml
MCHC 29.8%	Cl 113 mEq/l	D-Dimer 65.7 μg/ml
Plt 4.4 × 10 ⁴ /mm ³	Fe 33 μg/dl	
Reti 50%	Ferritin 192.5 ng/ml	

AAA, abdominal aortic aneurysm; DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrin/fibrinogen degradation products; AT-III, antithrombin-III; EVAR, endovascular aneurysm repair; TAT, thrombin-antithrombin complex; PIC, plasmin-α2 plasmin inhibitor complex; t-PA, tissue plasminogen activator; CRP, C-reactive protein; T-bil, total bilirubin; D-bil, direct bilirubin; PT-INR, international normalized ratio of prothrombin time.

been pointed out from the age of 80 years, and its diameter had gradually increased. Therefore, surgical therapy was recommended to her several times; however, she refused obstinately for the operation. Her medical history included a partial gastrectomy for gastric cancer. Six months before the admission, she noticed mild subcutaneous bleeding at a bruise on a lower limb that was spreading widely to both limbs. On admission, the blood pressure was 114/70 mmHg and pulse rate was 60 beats per minute, and skin oxygen saturation was 98%. The jugular vein was not dilated, and

ejection systolic murmur at the 2nd right sternal border was audible. A large pulsating mass (7 cm × 11 cm) was palpable on the abdomen, and marked purpura was observed on her lower legs (Fig. 1). Laboratory data indicated anemia, thrombocytopenia (hemoglobin 5.1 g/dl, platelet count, 4.4 × 10⁴/μL), and abnormal levels of serum coagulation factors [fibrinogen, 82 mg/dl; fibrin/fibrinogen degradation products (FDP), 107.2 μg/ml; D-dimer, 65.7 μg/ml; antithrombin-III (AT-III), 87%] (Table 1). According to

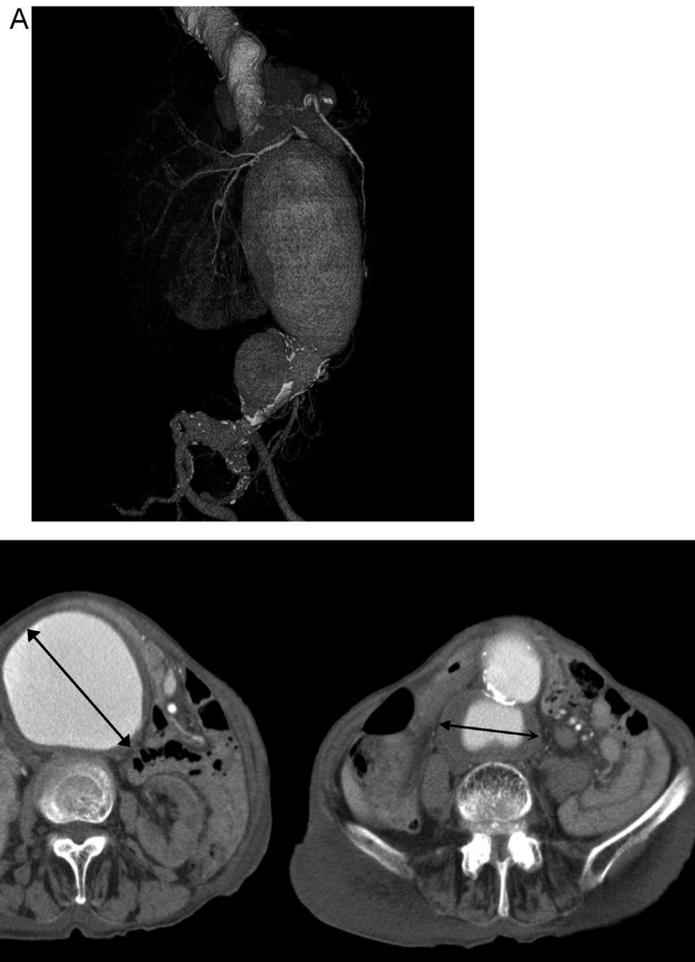


Fig. 2. (A) Three-dimensional imaging of enhanced computed tomography showing the presence of a saccular aneurysm of the abdominal aorta. The abdominal aortic aneurysm was composed of two portions, that is, a large upper and a small lower portion. (B) The cross-section imaging of abdominal aortic aneurysm showing large mural thrombosis. The dimensions of the upper and lower portions at the scanned plain were 92 mm and 47 mm, respectively.

Japanese Association for Acute Medicine criteria [5], DIC score was 13 points.

Enhanced computed tomography revealed the presence of a saccular aneurysm of the abdominal aorta, and the AAA was composed of two portions, that is, a large upper and a small lower portion. The dimension of the upper and lower portions at the scanned plain was 92 mm and 47 mm, respectively, and a large mural thrombosis was observed in the lower portion (Fig. 2).

For the investigation of the etiology of anemia and thrombocytopenia, bone marrow aspiration and endoscopic examination were performed, and their results showed no abnormality. The laboratory data led to a diagnosis of DIC, and AAA was the only identifiable cause of coagulopathy. The time course of exacerbation of AAA was consistent with the progression of thrombocytopenia, anemia, and purpura (Fig. 3). Therefore, we concluded from these findings that AAA was the underlying cause of DIC.

To control the condition of DIC, continuous infusion of heparin (12,000 U/day) and nafamostat mesilate (60 mg/day) was initially administered for several days, and AT-III and fresh-frozen plasma were administered for the consumption of coagulation factors. But, the DIC score was unchanged. Thereafter, the administration of nafamostat mesilate was given up, because of hyperkalemia. Instead of nafamostat mesilate, we started to administer camostat mesilate. However, purpura of the lower limbs and her general conditions were exacerbated; therefore, we considered that these drugs did not affect her clinical conditions or coagulopathy (Fig. 4).

DIC in aortic aneurysms is associated with excessive fibrinolysis, which may induce the bleeding tendency. Our case showed bleeding tendency, and we detected markedly elevated levels of FDP and D-dimer. These findings suggested excessive fibrinolysis; therefore, tranexamic acid was administered as anti-fibrinolytic therapy. Two days later, coagulopathy was drastically improved,

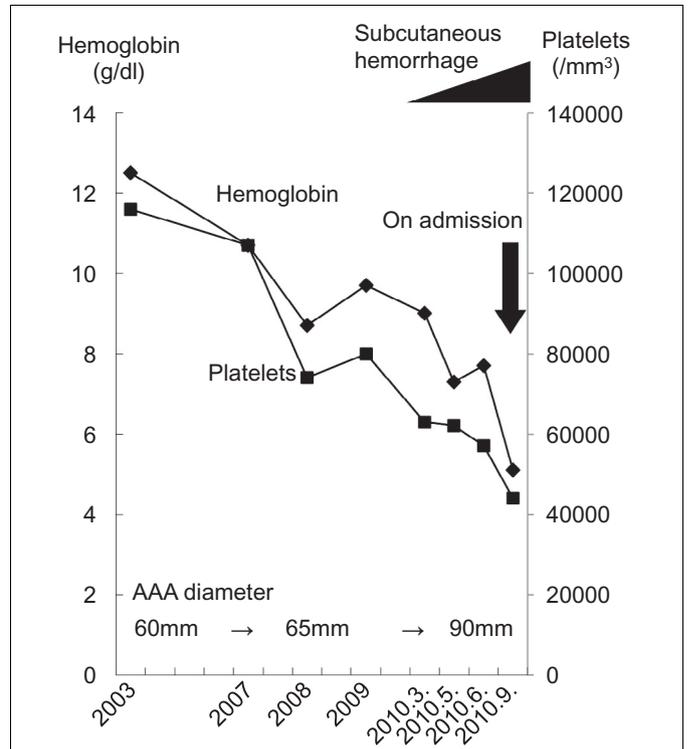


Fig. 3. Clinical course before hospitalization. AAA, abdominal aortic aneurysm.

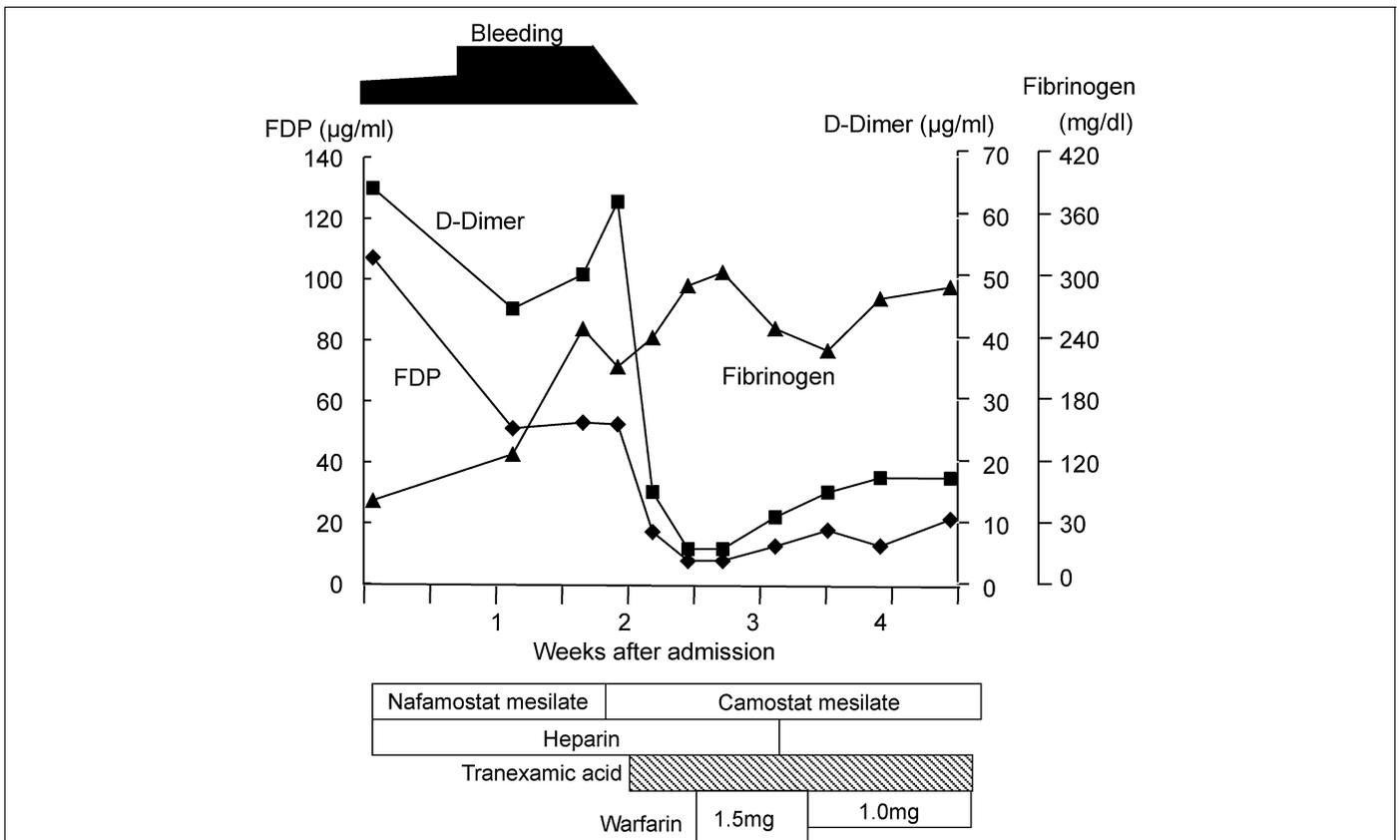


Fig. 4. Clinical course after hospitalization. FDP, fibrinogen degradation products.

and the DIC score had decreased to 6 points. Anemia, thrombocytopenia, and purpura became less severe (Fig. 4). Because she was at extremely high-risk of rupture, we proposed endovascular aneurysm repair (EVAR) of AAA to her; however, she refused it. After the improvement in the bleeding tendency, she and her family eagerly desired to go back home. Since the continuous administration of heparin forced the patient to be hospitalized, the intravenous administration of heparin was switched to warfarin carefully. She was discharged after converting from heparin to warfarin therapy.

Discussion

DIC is characterized by systemic activation of coagulation leading to organ failure through the development of fibrin clots that may cause bleeding because of insufficient levels of platelets and coagulation factors. Siebert and Natelson proposed the following criteria for DIC associated with AAA [6] as follows: chronic bleeding, consumptive coagulopathy, reversal of laboratory data after aneurysm repair, and maintenance of the values for 3 months. We did not repair the AAA of the patient reported here; however, the correlation between the time course of exacerbation of AAA with the progression of coagulopathy indicates their association.

Among the characteristics of DIC associated with aortic aneurysm, fibrinolysis is markedly enhanced, and bleeding tendency is prominent. This fibrinolysis-dominant DIC is characterized by the activation of both coagulation and fibrinolysis. The criteria of enhanced-fibrinolytic-type DIC are as follows. (1) Prerequisite: thrombin-antithrombin complex (TAT) $\geq 20 \mu\text{g/L}$ and plasmin- $\alpha 2$ plasmin inhibitor complex (PIC) $\geq 10 \mu\text{g/L}$. (2) Laboratory findings – at least two of the following findings: (1) FDP $\geq 80 \mu\text{g/ml}$, (2) fibrinogen $< 100 \text{ mg/dl}$, and (3) increased FDP/D-dimer ratio (decreased D-dimer/FDP ratio). (3) Reference findings – more severe bleeding is likely with the following findings: (1) decreased platelet count ($< 50,000/\mu\text{L}$) and (2) decreased $\alpha 2$ plasmin inhibitor activity ($< 50\%$) [7]. In the present case, FDP and fibrinogen were $107.2 \mu\text{g/ml}$ and 82 mg/dl , respectively. Since tranexamic acid was effective, the process of fibrinolysis played a pivotal role in coagulopathy in the present case; however, the diagnosis regarding fibrinolysis-dominant DIC was incomplete in the present case. In general, the use of tranexamic acid for anti-fibrinolytic therapy is not recommended for patients with DIC. Furthermore, there is the possibility that such therapy could exacerbate the coagulopathy; therefore, it is necessary to consider whether the coagulopathy is primarily caused by fibrinolysis-dominant DIC. To confirm the diagnosis, we should assess the values of TAT and PIC in the present case.

The mechanism responsible for the association of DIC with aortic aneurysm is unknown; however, chronic existence of intraluminal thrombosis might play an important role in the pathogenesis of DIC via an inflammatory process or as a source of proteinases. Regional intravascular coagulation may occur at the site of mural thrombosis of aneurysmal aorta. Although it is not

‘disseminated,’ it may systemically influence the coagulation systems. Recently, Siennicka et al. reported a negative correlation between tissue plasminogen activator (t-PA) and the thickness of intraluminal thrombosis of AAA [8]. On the other hand, Aho et al. reported that there was no relationship between them [9]. Thus, there is still a controversy between plasma t-PA and the mural thrombosis of AAA. Pathophysiology of DIC in the aortic aneurysm is an important subject to be clarified.

Our patient’s aneurysms were gigantic with diameters greater than 90 mm, and we recognized that she was at an extremely high-risk of rupture. Surgery or EVAR are safe for treating aged patients [10,11]. Because of the aging population, the present patient illustrates the importance of optimizing the treatment of cardiovascular diseases of the aged.

In summary, we presented a case report of an aged Japanese woman with AAA associated with DIC, and anti-fibrinolytic therapy drastically ameliorated her condition. Our experience illustrates the importance of evaluation of the diameter of an aneurysm as well as intraluminal thrombosis, which may play an important role in coagulopathy including DIC. It is necessary to monitor coagulation and fibrinolysis for the follow-up of patients with AAA.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. *Circulation* 2007;115:2865–9.
- [2] Sakalihan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2005;365:1577–89.
- [3] Fine NL, Applebaum J, Elguezabal A, Castleman L. Multiple coagulation defects in association with dissecting aneurysm. *Arch Intern Med* 1967;119:522–6.
- [4] Fisher Jr DF, Yawn DH, Crawford ES. Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. A prospective study of 76 cases. *Arch Surg* 1983;118:1252–5.
- [5] Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006;34:625–31.
- [6] Siebert WT, Natelson EA. Chronic consumptive coagulopathy accompanying abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg* 1976;111:539–41.
- [7] Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care* 2014;2:20–6.
- [8] Siennicka A, Drozdzyńska M, Chelstowski K, Cnotliwy M, Jastrzebska M. Haemostatic factors and intraluminal thrombus thickness in abdominal aortic aneurysm. Is secondary fibrinolysis relevant? *J Physiol Pharmacol* 2013;64:321–30.
- [9] Aho PS, Niemi T, Piilonen A, Lassila R, Renkonen R, Lepäntalo M. Interplay between coagulation and inflammation in open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair – impact of intra-aneurysmal thrombus. *Scand J Surg* 2007;96:229–35.
- [10] Jackson RS, Chang DC, Freischlag JA. Comparison of long-term survival after open vs endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysm among Medicare beneficiaries. *JAMA* 2012;307:1621–8.
- [11] Biancari F, Catania A, D’Andrea V. Elective endovascular vs. open repair for abdominal aortic aneurysm in patients aged 80 years and older: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:571–6.

職業性ストレスと心血管病

井上 信孝

独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院副院長

独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院循環器内科部長

(平成 27 年 4 月 6 日受付)

要旨：精神的ストレスは、過労死の要因となる脳心血管病の重要な危険因子である。職業性ストレスにより精神的な負荷が高まると、交感神経系や HPA 系の活性化という生体応答だけではなく、喫煙や飲酒の増加、運動不足、身体非活動また、医療アドヒアランスの低下など、行動学的な要因が加わり、脳心血管病のリスクが増大する。本邦において、労働安全衛生法が一部改正され、メンタルヘルス対策の充実・強化等を目的として、従業員数 50 人以上の全ての事業場においてストレスチェックの義務化が 2015 年 12 月から開始される。様々な職種において、職場におけるストレスを定量的に評価することは困難であるが、今回の改正に基づくストレスチェックの最低限必要な要件として、「仕事のストレス要因」、「心身のストレス反応」及び、「周囲のサポート」の 3 領域に関する項目を含むことが求められている。本稿では、こうしたストレスの評価法の意義、職場におけるストレス応答の心血管病の発症機転における重要性について概説する。

(日職災医誌, 63: 241—246, 2015)

—キーワード—

精神的ストレス, 過労死, 酸化ストレス

1. 職業性ストレスとストレスチェック

2014 年 6 月 19 日、メンタルヘルス対策の充実・強化等を目的として、従業員数 50 人以上の全ての事業場にストレスチェックの実施を義務付ける「労働安全衛生法の一部を改正する法案（通称：ストレスチェック義務化法案）」が国会で可決・成立した。今回新たに導入されるストレスチェック制度は、定期的に労働者のストレスの状況について検査を行い、本人にその結果を通知して自らのストレスの状況について気付きを促し、個人のメンタルヘルス不調のリスクを低減させることを目的としている。さらに、検査結果を集団的に分析し、職場におけるストレス要因を評価し、職場環境を改善させることで、リスクの要因そのものも低減させることを目指している。

今回の取り組みは、職場環境での精神的ストレスが健康に対して悪影響をきたしている事実に基づいているものであり、これまでの疫学的調査・臨床研究にても、精神的ストレスは、心血管病の重要な危険因子であることが明らかにされている¹⁾。また、長期間にわたる疲労の蓄積は脳・心臓疾患の発症の要因となる。脳・心臓疾患の労災補償状況は、1990 年代後半から増加傾向となってい

た請求件数は 2006 年度に 938 件となり、2000 年代後半にかけてやや減少したが、2009 年度から再び増加し、2011 年度には 898 件で、2013 年度は 784 件とやや減少した。一方、精神障害の労災補償請求は、年々増加しており、2009 年度が 1,136 件であったが、2013 年度では 1,409 件であった（表 1）。今回のストレスチェック実施の義務化に伴い、こうした労災補償請求件数が実際減少していくか、今後期待して注目していきたい。

2. 冠動脈疾患と精神的ストレス

職場でのストレスと心血管病の発症に関連性に関しては、日々臨床で実感するところである。以下に、職場でのストレスが、急性冠症候群の発症に関与した一例を紹介したい。

症例は、50 代後半の男性。職種は事務。煙草 20 本/日、飲酒量は、ビール 350ml 程度。高血圧、脂質異常症、軽度の抑うつにて、近医通院中であった。最近、職場での配置転換があり、そこへの職場環境への適応がうまくいかず、それをストレスと感じるようになっていた。徐々に不眠傾向にあり、それをまぎらわすために、自然と飲酒量が増加。その頃から、労作に関連しない胸痛、胸部不快感、チクチクした感じを自覚、精査目的にて神戸労

表1 脳・心臓疾患の労災補償状況

		2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度
脳・心臓疾患	請求件数	767	802	898	842	784
	決定件数	709	696	718	741	683
うち死亡	請求件数	237	270	302	285	283
	決定件数	253	272	248	272	290

精神障害の労災補償状況

		2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度
精神障害	請求件数	1,136	1,181	1,272	1,257	1,409
	決定件数	852	1,061	1,074	1,217	1,193
うち自殺(未遂も含む)	請求件数	157	171	202	169	177
	決定件数	140	170	176	203	157

災病院に紹介受診された。複数の冠動脈危険因子を有するものの、胸痛の性状は冠動脈疾患としては非典型的で、初診時、心臓神経症に由来するものと判断し、まずは非侵襲的に精査をすすめることとした。外来にて施行した運動負荷心筋シンチグラフィーで、左前下行枝領域の心筋血流障害を認めた。その運動負荷試験後帰宅後、これまでの胸痛とは性質のことなる胸部圧迫感を自覚し、救急外来受診し、不安定狭心症となり緊急入院となった。

緊急冠動脈造影では、左前下行枝#6に99%の狭窄病変を認め、同部位にBare Metal Stentを留置し、血行再建に成功した。その後は経過順調で軽快退院となった。退院時に施行した抑うつ判定 SDS (Self-rating Depression Scale) 試験(最低20点から最高80点、40点未満=抑うつ性に乏しい、40点台=抑うつ性あり)では、50点と抑うつ傾向を示した。退院後も、非典型的な胸痛を頻回に認め、本院に入退院をくり返したが、いずれの入院においても心筋虚血は証明されず、心臓神経症であると診断した。本症例は、抑うつに伴ったいわゆる心臓神経症と、真の冠動脈疾患の両者を有していると考えられた。Heartは、「心臓」だけでなく「こころ」とも訳することができる。本症例のように、心臓だけでなく、こころが病んでいる症例は、日常臨床で日々経験するところである。

これまでの臨床的な検討で抑うつは、冠動脈発症の重要な危険因子であることが示されている。臨床研究のメタ分析の結果によると、抑うつの冠動脈疾患発症の相対的なリスクは1.64であった²⁾。一方、NIPPON DATA80/90は、厚生労働省の循環器疾患基礎調査1980年、1990年の二つのコホートを追跡したもので、日本における心臓病、脳卒中等の循環器疾患及びその危険因子に関して、その現状を把握することを目的としたものである。この調査結果によると、総コレステロールが240から259mg/dLを有する場合の冠動脈疾患に関連した死亡の相対リスクは、160mg/dLである場合に比べて、1.8であった³⁾。脂質異常症と精神的ストレスとを直接比較すること

はできないが、上述した精神的ストレスのメタ解析の結果から推察すると、精神的ストレスの冠動脈疾患に対するリスクは、脂質異常症を同程度であると考えられる。循環器内科医にとって、「抑うつ」が冠動脈疾患の重要な発症リスクであるという認識をもつことは重要である。

3. 職業性ストレスの評価

様々な職種において、職場におけるストレスを定量的に評価することは、困難であるが、今回の労働安全衛生法の一部改正に基づく、ストレスチェックの最低限必要な要件として、「仕事のストレス要因」、「心身のストレス反応」及び、「周囲のサポート」の3領域に関する項目を含むことが求められている。厚生労働省は、今回の改正に際して「精神的健康に着目した職場のリスク評価手法の取入れ等に関する調査研究報告書」の提案として、仕事のストレスの要因としては、仕事の負担の量と質、身体的負担度、職場の対人関係、職場環境、仕事のコントロール度、技能の活用度、仕事の適性度、働きがいを挙げている。また心身のストレス反応として、活気、イライラ度、疲労感、不安感、抑うつ感、身体愁訴を提示している。また、職業性ストレスを検討する時に、個々に対する周囲からのサポートも重要であるとしている⁴⁾(表2)。

こうした職業性ストレスの評価は、仕事の要求度—コントロールモデルという概念に基づいている。職業性ストレスを、仕事の裁量権(control)と、仕事に対する要求度(demand)のふたつの観点から評価するものである。つまり仕事に対する裁量権がなく(job controlが低い)、労働負荷が大きい環境ほど(job demandが高い)、職業性ストレスjob strainが高いとする考え方である。こうした観点から、職業性ストレスを評価する方法であるJob Content Questionnaire(JCQ)は、job controlと、job demandさらには、社会的な支援をアンケートにて簡便に点数化し評価する方法である。JCQのjob demandの値を、job controlの値で除したものをjob strain index

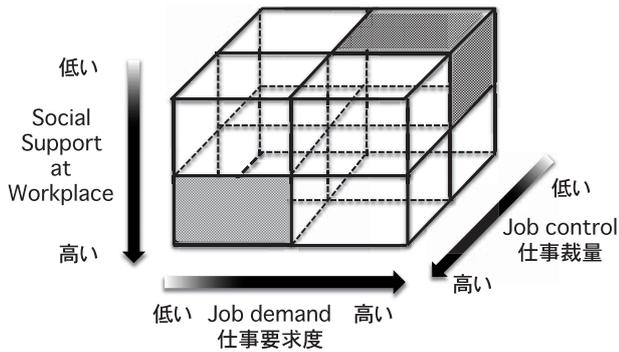


図 1

仕事の裁量権 (control) と、仕事に対する要求度 (demand), 社会的支援 (social support at workplace) の三点からの職業性ストレスの評価。仕事の裁量権が少なく、仕事に対する要求度が高く、社会的支援の乏しい状況 (図右奥) が最も職業性ストレスが高度と考えられる。

として、職業性ストレスの目安として評価する。社会的支援も考慮すると、職業性ストレスは、図1のように三次元的に展開することができる。

燃え尽き症候群は、持続的な職業性ストレスに起因する衰弱状態により、意欲喪失と情緒荒廃、疾病に対する抵抗力の低下、人生に対する不満と悲観、職務上能率低下と職務怠慢をもたらす症候群である。最近、Chou LPらは、1,329名の医療従事者を対象に、JCQによる職業性ストレスと、燃え尽き症候群との関連性を報告している⁵⁾。彼らの検討によると、JCQで評価したJob strainが高度な程、職場のサポートが低い程、燃え尽き症候群にいたる例が多いと報告し、その傾向は、看護職において強いと報告している。Kitaoka-Higashiguchiらは、日本の管理職を対象にした検討で、燃え尽き症候群は、体重の増加、脂質異常症の悪化に関連することを明らかにしている⁶⁾。これまでの臨床的な検討で、JCQで評価した職業性ストレスを種々の心血管疾患との関連も報告されている。Tsutsumiらは、6,553名の日本人労働者を対象にして、job strainの脳卒中発症に及ぼす影響を前向きに検討している。それによると、job strainは、ハザード比2.73倍で、脳卒中中の発症を増加させると報告している⁷⁾。

また職業性ストレスを評価する別の指標として、努力—報酬不均衡モデル (Effort-Reward Imbalance model: ERIモデル)がある。これは、労働者が仕事に対して費やす努力とそこから得られる報酬が釣り合わない状態を評価する。職場における努力・負担の程度と、報酬としては、経済的な報酬、心理的な報酬、キャリアに関する報酬を定量評価するものである。これまでの臨床研究で、ERIモデルによる職業性ストレス増大が、心血管病発症や動脈硬化リスク因子と関連していることが報告されている。

4. 職業ストレスの心血管病進展のメカニズム

上述した職業ストレスが、心血管病増悪をきたす機構は明確ではないが、生理的な観点と、行動的な観点から考える必要がある。生体にストレスが負荷されると生体応答として、交感神経系と、HPA系が活性化される。交感神経活性化は、血管のトーンスを亢進させ、血小板の活性化を引き起こし、また陽性変力作用、陽性変時作用による心筋酸素消費量を増加させる。一方、HPA系の活性化は、副腎皮質ホルモンの産生増加による脂質代謝異常、糖代謝異常が心血管病の増悪に関与している。一方、こうした生理的な系だけでなく、行動的な応答が生じる。つまり職業ストレスにより精神的な負荷が増大すると、喫煙や飲酒の増加、運動不足、身体非活動また、医療アドヒアランスの低下など、行動学的な要因が加わり、心臓病のリスクが高まる。さらに過度の精神的ストレスは、Self destructive behaviorを引き起こし、病態の悪化をきたすことが推察される。前述した、燃え尽き症候群と脂質異常症の悪化や、肥満の悪化等はこうした要因が大きいとも推測される。

一方、動脈硬化を基盤とした心血管病は、血管内皮障害からはじまる炎症性疾患と捉えることができる。高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム、喫煙など、動脈硬化危険因子の存在下では、血管床において酸化ストレスが増強していることが報告されている。筆者らは、方向性冠動脈アテローム切除術 (Directional Coronary Atherectomy) によって得られた冠動脈疾患患者の冠動脈標本を用いた検討で、冠動脈における酸化ストレスと内膜肥厚との関連性を証明した⁸⁾⁹⁾。さらに、血管床の酸化ストレスが血管 Positive Remodelingと関連し、また血管 NADPH オキシダーゼと CRP の発現との強い相関を報告した¹⁰⁾。また、LDLの酸化的修飾により生成された酸化LDLは、強力な内皮機能障害因子であり、動脈硬化危険因子によって惹起される酸化ストレスは、心血管病の発症・進展に重要な役割を果たしている。酸化LDLは、レクチン様酸化LDL受容体 (lectin-like oxidized LDL receptor-1; LOX-1) を介した系にて種々の細胞反応を引き起こす¹¹⁾。LOX-1は、酸化LDLの受容体として同定されたが、酸化LDLだけではなく生体内にある多くのリガンドと結合し、種々の病態形成に重要な役割を果たしていることが最近明らかになってきた¹²⁾。筆者は、前任の国立循環器病センター研究所 (沢村達也部長) にて、吹田研究による検体を用いた検討で、血中のLOX-1に結合しうるLOX-1リガンド濃度と、血中の可溶性LOX-1濃度との積LOX Indexが、将来の脳心血管病の新しい臨床指標であることを明らかにした¹³⁾。

最近、酸化ストレスが、精神的ストレスや職業性ストレスとクロストークしていることを示す研究が数多く報

表2 職業性ストレス簡易調査表の項目を基にした精神的健康に着目した職場のリスク評価手法の取入れ等に関する調査研究報告書の提案内容から

	仕事の負担 (量)	・非常にたくさんの仕事をしなければならない ・時間内に仕事が処理しきれない ・一生懸命働かなければならない
	仕事の負担 (質)	・かなり注意を集中する必要がある ・高度の知識や技術が必要なむずかしい仕事だ ・勤務時間中は、いつも仕事のことを考えていなければならない
	身体的負担度	・からだを大変よく使う仕事だ
	職場での対人関係	・私の部署内で意見の食い違いがある ・私の部署と他の部署とはうまがあわない ・私の職場の雰囲気は友好的である
	職場環境	・私の作業環境 (騒音, 照明, 温度, 換気等) はよくない
	仕事のコントロール度	・自分のペースで仕事ができる ・自分で仕事の順番・やり方を決めることができる ・職場の仕事の方針に自分の意見を反映できる
	技能の活用度	・自分の技能や知識を仕事で使うことが少ない
	仕事の適正度	・仕事の内容は自分にあっている
	働きがい	・働きがいのある仕事だ
	活気	・活気がわいてくる ・元気いっぱいだ ・生き生きする
	イライラ度	・怒りを感じる ・内心腹立たしい ・イライラしている
	疲労感	・ひどく疲れた ・へとへとだ ・だるい
	不安感	・気がはりつめている ・不安だ ・落ち着かない
	抑うつ感	・ゆううつだ ・何をするのも面倒だ ・気分がはれない ・物事に集中できない ・仕事が手につかない ・悲しいと感じる
	身体的愁訴	・めまいがする ・体のふしぶしが痛む ・頭が重かったり頭痛がする ・首筋や肩がこる ・腰が痛い ・目が疲れる ・動悸や息切れがする ・胃腸の具合が悪い ・便秘や下痢をする ・食欲がない ・よく眠れない
周囲のサポート	上司からのサポート	・上司, 職場の同僚, 配偶者, 家族, 友人 どのくらい気軽に話ができますか あなたが困った時に, どのくらい頼りになりますか? あなたの個人的な問題を相談したら, どのくらい聞いてくれますか?
	同僚からのサポート	
	家族・友人からのサポート	
満足度	仕事や生活の満足度	・仕事に満足だ ・家庭生活に満足だ

告されている。Takakiらは、567名の勤労者を対象に、JCQ及びERIモデルによって評価した職業性ストレスと酸化ストレスの臨床指標(尿中過酸化水素、8-OHdG)との関連を報告している。その報告によると、酸化ストレスマーカーは、JCQの評価による社会的支援と負の、ERI評価による職業性ストレスと正の関連性があると報告している¹⁴⁾。動物をもちいた基礎的な検討でも、精神的

ストレスと酸化ストレスとの関連性が示されている。例えばAnderssonらは、拘束により精神的ストレスを負荷したラットでは、LOX-1の発現が増加していることを報告している¹⁵⁾。また、精神的ストレスを負荷した動物においては血中の過酸化脂質の上昇が認められることや、ストレス負荷後に単離した白血球では活性酸素の産生が増強することが報告されている¹⁶⁾。Seoらは、精神的ストレ

スにおいても NADPH oxidase が重要な役割を果たしていることを示した¹⁷⁾。職業性ストレスや精神的ストレスは、臨床検査値として数値化することはできないが、こうした研究がさらに進めば、職業性ストレスを酸化ストレス等の臨床マーカーによって数値化する可能性があると考えている。

5. 過労死予防における労災疾病研究の役割

労働者健康福祉機構は、平成 16 年から平成 25 年まで、労災疾病研究を 13 分野(職業性外傷、脊髄損傷、感覚器障害、物理的因子疾患、筋骨格筋疾患、振動障害、産業中毒、職業性呼吸器疾患、脳・心臓疾患、メンタルヘルス、働く女性の健康、リハビリテーション、アスベスト)で展開してきた。こうした包括的な取り組みは、職業災害を抑制するだけでなく、過労死の予防においても重要な役割を果たしてきた。平成 26 年度に、この研究の見直しが行われ、より時代の要請に応じた内容に改変され、13 分野研究は、1 労災疾病等の原因と診断・治療 (①腰痛、②運動器外傷機能再建)、2 労働者の健康支援 (③生活習慣病、④睡眠時無呼吸症候群、⑤作業関連疾患、⑥就労支援と性差、3 労災保険給付に係る決定等の迅速・適正化 (⑦外傷性高次脳機能障害、⑧じん肺、⑨アスベスト)に係る研究 9 分野へ集約された。脳、心臓疾患分野は、より発症予防に重きを置く「生活習慣病」分野に引き継がれ、過労死予防を目指すこととなった。本稿の著者はその一旦を担うこととなり、その責任を痛感し、この重要な課題に使命感をもって取り組んでいきたいと考えている。労災疾病研究の進展により、過労死がゼロになる日が訪れることを祈念している¹⁸⁾。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART investigators: Association of psychosocial risk factors with risk of acutemyocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 953—962, 2004.
- 2) Rugulies R: Depression as a predictor for coronary heart disease: A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 23 (1): 51—61, 2002.
- 3) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al, NIPPON DATA 80 Research Group: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 190: 216—223, 2007.
- 4) 厚生労働省 第 1 回ストレスチェック項目等に関する専門検討会 資料 7 平成 26 年 7 月 7 日
- 5) Chou LP, Li CY, Hu SC: Job stress and burnout in hospital employees: comparisons of different medical profes-

- sions in a regional hospital in Taiwan. *BMJ Open* 4: e004185, 2014.
- 6) Kitaoka-Higashiguchi K, Morikawa Y, Miura K, et al: Burnout and risk factors for arteriosclerotic disease: follow-up study. *J Occup Health* 51 (2): 123—131, 2009.
- 7) Tsutsumi A, Kayaba K, Kario K, et al: Prospective study on occupational stress and risk of stroke. *Arch Intern Med* 169 (1): 56—61, 2009.
- 8) Azumi H, Inoue N, Ohashi Y, et al: Superoxide generation in directional coronary atherectomy specimens of patients with angina pectoris: important role of NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22 (11): 1838—1844, 2002.
- 9) Terashima M, Ohashi Y, Azumi H, et al: Impact of NAD (P)H oxidase-derived reactive oxygen species on coronary arterial remodeling: a comparative intravascular ultrasound and histochemical analysis of atherosclerotic lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2 (3): 196—204, 2009.
- 10) Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, et al: Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 (8): 1398—1404, 2003.
- 11) Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al: An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386 (6620): 73—77, 1997.
- 12) Inoue N, Sawamura T: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as extracellular chaperone receptor: its versatile functions and human diseases. *Methods* 43 (3): 218—222, 2007.
- 13) Inoue N, Okamura T, Kokubo Y, et al: LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem* 56 (4): 550—558, 2010.
- 14) Takaki J: Associations of Job Stress Indicators with Oxidative Biomarkers in Japanese Men and Women. *Int J Environ Res Public Health* 10: 6662—6671, 2013.
- 15) Andersson IJ, Sankaralingam S, Davidge ST: Restraint stress up-regulates lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in aorta of apolipoprotein E-deficient mice. *Stress* 13 (5): 454—460, 2010.
- 16) Kang DH, McCarthy DO: The effect of psychological stress on neutrophil superoxide release. *Res Nurs Health* 17 (5): 363—370, 1994.
- 17) Seo JS, Park JY, Choi J, et al: NADPH oxidase mediates depressive behavior induced by chronic stress in mice. *J Neurosci* 32 (28): 9690—9699, 2012.
- 18) 宗像正徳, 木村玄次郎, 井上信孝: 労災疾病 9 分野研究: 生活習慣病. *日本職業災害学会誌* 63: 142—146, 2015.

別刷請求先 〒651-0053 神戸市中央区籠池通 4-1-23
独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院
井上 信孝

Reprint request:

Nobutaka Inoue
Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike-Touri, Chuo-ku, Kobe,
651-0053, Japan

Job Stress and Cardiovascular Disease

Nobutaka Inoue MD, PhD

Vice President, Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital

Karoshi, death from overwork, is largely caused by cardiovascular diseases and stroke, and psychological stress at work plays a pivotal role in the pathogenesis of these disorders. Psychological stress is associated with the exacerbation of coronary risk factors including hypertension, diabetes, and hyperlipidemia, and it also affects behavioral responses, such as smoking, alcohol abuse and insufficient physical activity. For the purpose of enhancing mental health support, the stress check at work system will shortly be obligated in Japan. The alleviation of occupational stress is essential for the prevention of karoshi, and the evaluation of the extent of occupational stress seems to be a very important first step. There are several useful tools to evaluate the occupational stress such as the job demand-control model and the effort-reward imbalance model. Recent investigations have revealed that occupational stress evaluated by these models is closely associated with atherosclerotic coronary risk factors. On the other hand, major coronary risk factors including hypertension, diabetes, and smoking induce oxidative stress in the vascular system. Recent clinical and basic researches have demonstrated that there is a relation between psychological and oxidative stresses. In this review article, clinical implications of occupational stress in pathogenesis of karoshi are discussed.

(JJOMT, 63: 241—246, 2015)

—Key words—

mental stress, job strain, oxidative stress

職場ストレスと高血圧に関する労災病院多施設共同研究： パイロット研究のプロトコールと職場ストレスの定量化

井上 信孝¹⁾，宗像 正徳²⁾，太田原 顯³⁾，和泉 雅章⁴⁾
山内 淳⁵⁾，長門谷克之⁵⁾，水野 広海⁶⁾，木村玄次郎⁶⁾

¹⁾神戸労災病院循環器内科

²⁾東北労災病院高血圧内科

³⁾山陰労災病院循環器科

⁴⁾関西労災病院腎臓内科

⁵⁾大阪労災病院腎臓内科

⁶⁾旭労災病院循環器内科

(平成 26 年 5 月 30 日受付)

要旨：診察室での血圧は正常でも、それ以外の時間帯で血圧が高い仮面高血圧では脳心血管病発症のリスクが高い。この仮面高血圧の病態の一つが職場高血圧であり、職場ストレスにより血圧が上昇する病態と位置付けられている。したがって、仮面高血圧の管理は勤労者の脳心臓疾患リスクを低下させる重要な戦略であるが、我が国において仕事のストレスと職場血圧の関係を検討した報告はほとんどない。本研究は、日中の主として事務仕事で、かつ週日のみ仕事をしている典型的な勤労者を対象に、職場ストレスと仕事時の血圧の関係、さらには塩分摂取量の影響を検討し、仮面高血圧の発症における職場ストレスと食塩摂取量の関わりを明らかにすることを目的とする。

対象と方法：既に高血圧と診断され、今回の研究に同意が得られた勤労者を対象とし、月曜から金曜、それに休日（土または日曜）の血圧を測定する。家庭血圧に関しては、起床時および就寝時の2機会につき各2回ずつ測定し、それに加えて、職場でも午前10時と午後4時頃の2機会に各2回ずつ測定する。休日には自宅でも午前10時、午後4時を含む4機会に同様に測定する。測定には、自動血圧計を用い、血圧値は電話回線にて中央のデータセンターへ転送保存する。一方、職場ストレスや抑うつ度は、JCQ、SDS、PHQのアンケートにて定量的に評価する。技能活用度は、NIOSH職業性ストレス調査票にて、評価する。また休日には、蓄尿し尿中ナトリウム、クレアチニン排泄量を測定する。

解析の要点：休日の家庭血圧を対照とし、週日（月、金曜）の職場での血圧上昇と、職場ストレス、塩分摂取量との関連性について解析する。これにより、1)休日に比し、仕事日は血圧が高いのか、また、その血圧上昇は仕事のストレスと相関するのか、2)仕事のストレスによる血圧上昇に塩分摂取量が影響するのか、3)職場血圧に週変動が認められるのか、など本質的で未解決な問題にある程度の回答を与えることが期待される。また、全国の労災病院に参加いただくので、食塩摂取量に関する地域差にも注目される。

以上、本研究は、労働者の脳心血管病を抑制し、予防するための快適な職場環境を構築するエビデンスを提供するものであり、労災病院の政策医療として社会的使命に応えるものと考えられる。

(日職災医誌, 63: 36—40, 2015)

—キーワード—

精神的ストレス, 仮面高血圧, 食塩感受性高血圧

はじめに

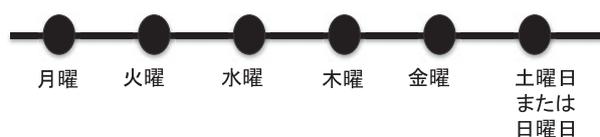
高血圧は、脳血管障害、冠動脈疾患、腎不全の重要な危険因子である。診察室で測定された血圧は正常であっても、それ以外の時間帯で血圧が高い、いわゆる仮面高血圧（逆白衣高血圧とも称する）は、持続性高血圧と同程度に脳心血管事故を起こしやすく予後不良であることが注目されている。仮面高血圧には、主として早朝高血圧、夜間高血圧、昼間高血圧を含むが、昼間高血圧の主要部分を占めるのが職場高血圧である。職場高血圧とは、職場でのストレスによって血圧が上昇する病態と位置付けられている。職場における精神的ストレスと脳心血管病発症との関連に関しては、海外で実施された最近の臨床研究で明らかにされている¹⁾。約 6,000 人を対象とした大規模なコホート研究の結果、職務ストレスや仕事における裁量権の低さとして定義される職業心理社会的ストレスは、ハザード比 1.31 で冠動脈疾患発症を有意に増加させた¹⁾。

血圧は、一心拍ごとに変動し、また日内リズムや季節変動を示すことも知られている。24 時間の血圧変動が大きい症例や、夜間高血圧を呈する症例では、臓器障害が高度であり、脳心血管病のリスクが高まることが報告されている²⁾³⁾。一方、週日における血圧変動も重要であることが指摘されている。例えば、心血管イベントの発症頻度が週曜日によって異なることが報告されている。Witte らは、1988 年から 1990 年の間にロッテルダム市での心臓死を詳細に解析したところ、病院外の心臓突然死は月曜日に最も高頻度であった⁴⁾。またメタ解析でも同様に、月曜日の心臓突然死は他の曜日に比し最も高頻度であった⁵⁾。これらの知見の背景には、仕事が始まる月曜日において、職業社会的ストレスの亢進が関与している可能性が推察できる。こうした観点から、今回、独立行政法人労働者健康福祉機構労災病院グループという組織を活用して、職場高血圧の実態、曜日毎の変動、職場ストレスと食塩摂取量との関連を明らかにするために、多施設共同研究を立案した。本論文では、その概略と研究の意義について概説する。

方 法

対象は、全国に分布する労災病院(30 施設)に通院し、典型的な労働パターン(月から金曜出勤、土・日休み；夜勤をせず日勤帯のみ就労)の勤労者(年齢 20 歳以上、65 歳未満)で、高血圧(降圧薬服用の有無に拘わらず薬剤の変更を必要としない安定した患者)を対象に各病院男女 5 例ずつ(男女合わせて 10 例)合計 300 症例を目標に検討する。本研究期間内は、降圧剤の変更は行わない。除外基準としては、1) 6 カ月以内に心血管イベントの既往、2) 職場以外にストレスが明らかな方、3) 透析患者など血圧変動の激しい症例とした。

血圧測定のタイミング



月～金曜日 及び休日(日曜また土曜)
月曜と金曜日は必須
家庭血圧 起床時 就寝時
職場血圧 午前10時 午後4時

図 1 研究プロトコール

プロトコールを図 1 に示す。診察後 1 カ月以内の月曜から金曜(月と金曜日は必須)、それに休日(日曜または土曜)に血圧を測定する。どの曜日から開始しても、順番が前後しても可。家庭血圧に関しては日本高血圧学会のガイドラインに準拠して、起床時には起床後 1 時間以内に、排尿を済ませ、降圧薬服用前に測定する。就寝時には、飲酒や入浴後 1 時間以上してから測定する。それに加えて、職場(休日の場合は家庭)でも午前 10 時と午後 4 時に血圧を測定する。血圧測定は、月曜から金曜、それに休日の最低 3 日間(月、金曜日と休日)の全てで 1 日 4 機会(起床時、午前 10 時、午後 4 時、就寝時)に測定し、いずれも 1 機会につき 2 回ずつ測定する。測定には、オムロン社 HEM-7251G 自動血圧計を用いる。

職場ストレスは、Job Content Questionnaire, Self-rating Depression Scale, Patient Health Questionnaire のインタビューフォームを用いて定量的に評価する。技能活用度は、NIOSH 職業性ストレス調査票にて評価する。また、1 日だけ尿を貯め、尿量、Na、K、アルブミン、クレアチニン濃度を測定し(SRLにて中央測定)、食塩摂取量と微量アルブミン尿を評価する。蓄尿には原則として折りたたみ式の蓄尿バッグ(ユーリンバッグ 3000:夏目製作所)を利用する。

データの解析は、図 2 に示すように、ストレスアンケート、検査値は全て匿名化し、血圧値の記録は携帯電話回線を用いて集約した形で解析する。曜日に関して測定順をランダム化してあり、休日をコントロールとして、週日には血圧がどの程度上昇するのか、また月曜日と金曜日で血圧上昇度に差があるのか、職場での仕事のみならず家庭での血圧も週日には上昇するのか、家庭の血圧も上昇するとすれば、朝と夕でどちらが上昇しやすいのか、仕事時の血圧上昇は午前と午後でどちらが大きいのか、これらの血圧上昇には、ストレスや食塩摂取量、尿アルブミン排泄が関与しているのか等を解析する。

考 察

今回の研究は、全国の労災病院のネットワークを活用した多施設共同研究である。休日(土または日曜)の家

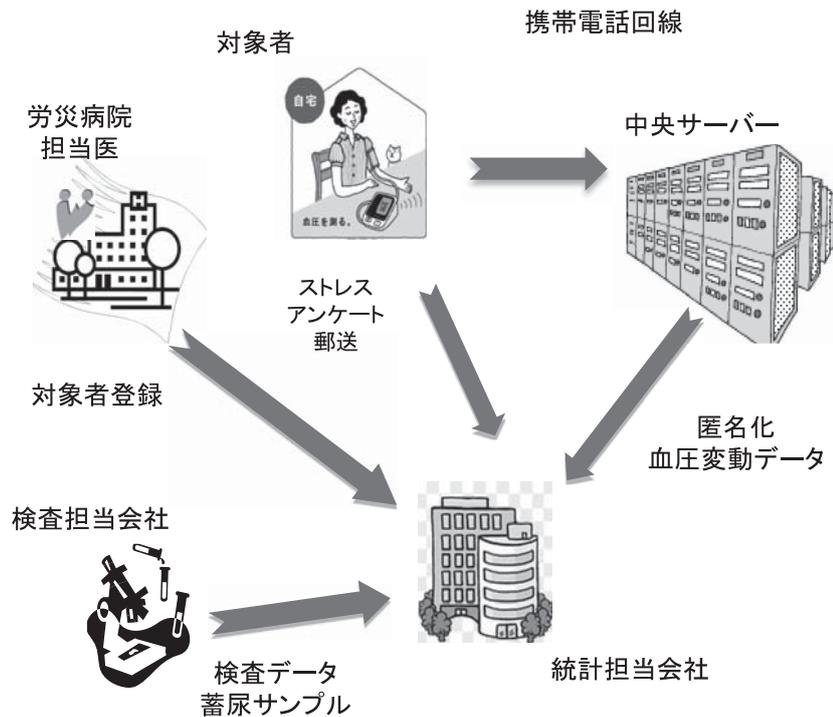


図2 研究解析の流れの概要

庭血圧を対照とし、週日（月から金曜）の職場での血圧上昇と、職場ストレスや塩分摂取量との関連性について解析することにより、1) 休日に比し、仕事日には血圧が上昇するのか、またその血圧上昇は仕事上のストレスと相関するのか、2) ストレスによる血圧上昇に塩分摂取量が影響するのか、3) 職場血圧に週変動は認められるかなど本質的で未解決な問題にある程度の回答を与えることができるかと期待している。

脳心血管病の発症には、曜日間の差異があり、これまでの報告では、月曜日が最も心血管病の発症が多く、いわば、月曜日は魔の日であるとされている。フラミンガム研究においても、虚血性脳梗塞の発症が月曜日に最も多く、特に労働者の男性に特徴的であったとしている⁶⁾。最近、Collartらは、約27年間における9,732名の急性心筋梗塞症例について曜日別発症頻度を比較している⁷⁾。それによると月曜日が最も多く、土曜日が最も少なかった⁷⁾。しかしながら、それがどのような要因によって規定されているかは、明らかになっていない。一方、精神的ストレスがその発症に大きく寄与していると想定されているタコツボ心筋症も、圧倒的に月曜日に多いことが知られている⁸⁾。また、内閣府共生社会政策からの平成23年度自殺対策白書によると、自殺者数にも曜日別に差があり、男性では月曜日の自殺者数が最も多いとされている⁹⁾。このように、月曜日には精神的ストレスが最も負荷されている可能性が高いと推定される。

日々日常変化する精神的ストレスを経時的に定量評価することは困難であることから、本研究では、各症例に

かかる職業心理社会的ストレスを、JCQを用いて一度だけ評価することとした。JCQは、仕事の要求度をコントロールモデル(Job demands-control model)に基づいて、職業ストレスを定量化する質問票である。JCQでは、職業ストレスを二つの要因、すなわち仕事の要求度と、裁量の自由度とから評価する。仕事の要求度とは、量的負担や役割ストレスなど作業に関わる種々のストレスであり、こなさなければならない仕事の量が多い、仕事の内容が困難である、仕事の締め切りまで時間がない、仕事が増えるといった仕事における負担のことを示す。それに対して、仕事の裁量の自由度は、仕事上の技能の水準と、その仕事に対する自分自身の有する決定権とを合わせたものと定義される。JCQの質問項目で、仕事要求度が高得点であるほどストレスが高く、裁量の自由度が高得点であるほどストレスが下がるとされている。

このJCQによる仕事の要求度—コントロールモデルの評価を用いて、職業心理社会的ストレスと仮面高血圧との関連が報告されている¹⁰⁾。カナダ ケベック市の2,357名の事務職（女性61%；平均年齢44歳）の血圧と職業心理社会的ストレスとの関連が検討された。その結果、仕事の要求度が高く、裁量の自由度も高い活動的な男性に、オッズ比2.07をもって仮面高血圧の有病率が有意に高いことが示された¹⁰⁾。最近、職業心理社会的ストレスの心血管病発症に関する大規模なコホート研究結果が、スウェーデンから報告された¹¹⁾。1915年から1925年の間に生まれ、脳卒中や冠動脈疾患の既往のない6,070人を、死亡、あるいは入院し退院するまで、または75

歳まで追跡調査された。職場での要求度—コントロールを、Job-Exposure Matrix (JEM) を用いて評価している。その結果、仕事の要求度は高いが、仕事の裁量の自由度は低いとして定義される職業心理社会的ストレスは、ハザード比 1.31 で冠動脈疾患の発症を有意に増加させていた¹⁾。このように、職場における職業心理社会的ストレスは、高血圧や心血管病の発症に関与する可能性が推察される。

本研究では、精神的ストレス、抑うつの評価として、Self-rating Depression Scale, Patient Health Questionnaire のインタビューフォームを用いて評価する計画である。これまでの検討で、職業ストレスと抑うつとの関連も指摘されている。イギリスの公務員 2,123 名を対象とした前向きコホート研究では、1 日当たりの就業時間が 7~8 時間の労働者と比較して 11 時間以上の労働者では、将来のうつ病発症のリスクが約 2 倍以上となることが報告されている¹¹⁾。労災過労死研究では、多様な職種が混在する地域一般住民において、心理的労働ストレスである技能の低活用は高血圧や抑うつ傾向のリスクとなる可能性が報告されている¹²⁾¹³⁾。今回の研究では、血圧の変動という観点から、職業ストレスと抑うつとの関連について新しい知見が得られる可能性があると考えている。

厚生労働省発表の平成 21 年地域保健医療基礎統計¹⁴⁾によると、全国の降圧薬治療患者数は 797 万人で、人口 1 万人当たりの患者数は 627 人としている。有病率には都道府県間に差があり、人口 1 万人当たり降圧薬治療患者数が最も多いのは山形県で、人口 1 万人当たり 1,038 人である。東北 6 県が上位 10 県に入っており、東北地方に高血圧患者が多い。一方、最も少ないのは東京都で人口 1 万人当たり 4.90 人であった。今回の研究は、全国にある労災病院に参加をお願いすることになるので、こうした高血圧の地域差がどのような因子によって生じるのか、食塩摂取量の差によるものか、あるいは精神的ストレスの脆弱性に地域差があるかなども検討も可能である。今回のパイロット研究では、あくまでも既に診断のついた高血圧患者を対象としているが、今後は健常者にも対象を広げ、同様の検討をすることにより、正常血圧の健常人では職場でどの程度血圧が上昇するのかなど、これまで問われたことのない命題に対してもアプローチ可能と考えられる。さらに、このパイロット研究で方向性を見いだせれば、症例数を増やし 24 時間血圧測定装置を用いた詳細な研究へと発展させ、勤労者の健康確保に寄与する研究にしたいと考えている。いずれにせよ、この研究は、労災病院全体として取り組み、社会に寄与する貴重な財産になると期待される。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文献

- 1) Torén K, Schiöler L, Giang WK, et al: A longitudinal general population-based study of job strain and risk for coronary heart disease and stroke in Swedish men. *BMJ Open* 4 (3): 2014.
- 2) Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al: Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 45 (2): 240—245, 2005.
- 3) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al: Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA* 282 (6): 539—546, 1999.
- 4) Witte DR, Grobbee DE, Bots ML, Hoes AW: Excess cardiac mortality on Monday: the importance of gender, age and hospitalisation. *Eur J Epidemiol* 20 (5): 395—399, 2005.
- 5) Witte DR, Grobbee DE, Bots ML, Hoes AW: A meta-analysis of excess cardiac mortality on Monday. *Eur J Epidemiol* 20 (5): 401—406, 2005.
- 6) Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS, et al: Temporal patterns of stroke onset. *The Framingham Study. Stroke* 26 (8): 1343—1347, 1995.
- 7) Collart P, Coppieters Y, Godin I, Levêque A: Day-of-the-week variations in myocardial infarction onset over a 27-year period: the importance of age and other risk factors. *Am J Emerg Med* 2014 Feb 17. [Epub ahead of print].
- 8) Manfredini R, Citro R, Previtali M, et al; Takotsubo Italian Network investigators: Monday preference in onset of takotsubo cardiomyopathy. *Am J Emerg Med* 28 (6): 715—719, 2010.
- 9) 内閣府 平成 23 年 自殺対策白書 33.
- 10) Trudel X, Brisson C, Milot A: Job strain and masked hypertension. *Psychosom Med* 72 (8): 786—793, 2010.
- 11) Virtanen M, Stansfeld SA, Fuhrer R, et al: Overtime work as a predictor of major depressive episode: a 5-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS One* 7 (1): e30719, 2012.
- 12) 金野 敏, 服部朝美, 佐藤友則, 他: 地域一般住民における職業ストレスとうつ傾向との関連. *互理町研究日職災医誌* 61: 133—137, 2013.
- 13) Konno S, Munakata M: Skill underutilization is associated with higher prevalence of hypertension: the Watari Study. *J Occup Health* 2014 Mar 4. [Epub ahead of print].
- 14) 厚生労働省 平成 21 年地域保健医療基礎統計 5 高血圧性疾患及び心疾患 第 26 表 高血圧性疾患及び心疾患の総患者数の年次推移, 傷病中分類・都道府県.

別刷請求先 〒651-0053 神戸市中央区籠池通 4-1-23
独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院
井上 信孝

Reprint request:

Nobutaka Inoue
Division of Cardiology, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike
Touri, Chuo-ku, Kobe, 651-0053, Japan

Rosai Hospital Multicenter Clinical Investigation on Job Stress-Induced Hypertension

Nobutaka Inoue¹⁾, Masanori Munakata²⁾, Akira Ohtahara³⁾, Masaaki Izumi⁴⁾, Atsushi Yamauchi⁵⁾,
Katsuyuki Nagatoya⁵⁾, Hiroumi Mizuno⁶⁾ and Genjiro Kimura⁶⁾

¹⁾Division of Cardiology, Kobe Rosai Hospital

²⁾Division of Hypertension, Tohoku Rosai Hospital

³⁾Division of Cardiology, Sanin Rosai Hospital

⁴⁾Division of Nephrology, Kansai Rosai Hospital

⁵⁾Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital

⁶⁾Division of Cardiology, Asahi Rosai Hospital

Masked hypertension is defined as a clinical condition in which blood pressure (BP) is normal when in clinic, but ambulatory or home BP readings are in the hypertensive range. Growing evidences indicate that risk for cardiovascular events of masked hypertension is nearly equal to that of sustained hypertension. The pathophysiology of masked hypertension includes diverse conditions; however, job stress during daily work time plays an important role in the pathogenesis of masked hypertension. Job strain at workplace could mediate a progressive rise in BP as chronic stressor. Indeed, previous epidemiological studies have shown that psychosocial factors at work place contribute to hypertension and cardiovascular diseases. Therefore, the management of masked hypertension is thought to be an important strategy to reduce onsets of cardiovascular diseases and stroke for workers. However, there is no investigation for the relationship between psychosocial stress and BP at the workplace in Japan. Based upon these backgrounds, we plan a multicenter clinical study regarding the relationship between job stress and hypertension using the network of Rosai hospitals across Japan. This article presents the protocol and clinical significance of this study.

The aim of the present clinical investigation is to clarify the relationship between workplace psychosocial stress and BP at office. Furthermore, the involvement of salt intake and glomerular endothelial damage in the development of masked hypertension will be evaluated. Subjects: Office workers who have been diagnosed with hypertension. Methods: BP is measured from Monday to Friday, and holidays. The timings of BP measurement are wake-up time and bedtime at home, and around 10 am and 4 pm at workplace from Monday to Friday. In holiday, BP is also measured at wake-up time, 10 am, 4 pm, and bedtime at home. BP is measured twice at each occasion using an automatic BP monitor, and the measurements will be transferred to a central data center by telephone line. Workplace psychosocial stress and the degree of depression are quantitatively evaluated by JCQ, SDS, and PHQ questionnaires. Furthermore, daily salt and urinary albumin excretion are measured using 24-hour urine specimen. Data analysis: blood pressure response to work stress will be evaluated by the difference between holiday and work day measurements. The present investigation could give answers to following important questions: 1) whether BP in workday is higher than that during holiday; 2) whether the increase in BP induced by job stress is related to salt intake or endothelial damage; 3) whether there is a weekday change of BP at work place, especially between Monday and Friday.

Thus, this clinical investigation would provide new insights into the build-up of comfortable working environment as well as the therapeutic strategy for suppression of cardiovascular diseases and stroke for workers.

(JJOMT, 63: 36—40, 2015)

心血管病発症機転におけるストレス応答

井上 信孝

独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院

(平成 26 年 10 月 17 日受付)

要旨：生体は、恒常性を保つために、侵襲（ストレッサー）に対して適応反応（ストレス応答）をおこす。初期はそれが功を奏し、恒常性が維持されるが、ストレスが遷延化し持続する場合は、系が疲弊し適応反応が破綻していく。こうした場合、ストレスは疾患の要因となり、増悪因子となる。循環器疾患を考えた場合、心血管系はさまざまなストレスが負荷される。心臓の拍動、血液の流れに起因するメカニカルストレスに対して、心筋細胞、血管細胞は応答する。また、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの冠危険因子は、心血管系において酸化ストレスを亢進させる。酸化ストレスは、血管内皮障害を介して、動脈硬化性心血管病を引き起こす。また精神的ストレスは、循環器疾患の病態形成に極めて重要であることはいままでの間でもない。特に、職場高血圧のような状況では、職場ストレスの評価は重要である。本稿では、心血管病発症機転におけるストレス応答、特に精神的ストレスに着目して、その重要性について概説する。

(日職災医誌, 63: 61—67, 2015)

—キーワード—

精神的ストレス, 職場高血圧, 酸化ストレス

1. ストレスと心血管病

現代はストレス社会であり、多くの勤労者が日々ストレスと向きあって生活している。ストレスは、様々な疾患の発症や病態形成に深く関連している。現在使われている「ストレス」という言葉の由来は、1936年のハンス・セリエのストレス学説にさかのぼる¹⁾。もともとストレスは、「物体に圧力を加えることで生じる歪み」を意味する物理学の用語であったが、ハンス・セリエのストレス学説の以来、生理的な意味で使用されるようになった。彼は、様々な侵襲が生体に加わった時に、同様の反応を示し、その現象を「汎適応症候群」とし記述した。生体に侵襲が負荷される時に生じる応答は、時間的経過により三つの段階、すなわち 1) 警告反応期、2) 抵抗期、3) 疲憊期を経るとした。その後の研究により、汎適応症候群は、交感神経系と視床 (Hypothalamus) 一下垂体 (Pituitary) 一副腎皮質 (Adrenal Cortex) からなる HPA 系の活性が重要な役割を果たしていることが明らかになった (後述)。

現在、用いられているストレスという言葉は、精神的ストレスのように、ひとりの人間を念頭にした場合や、あるいは小胞体ストレスのようにひとつの細胞を対象とした場合など、ストレスのスケールが異なってくる。し

かし、そのスケールに関わらず、ストレスは、何らかの刺激（ストレッサー）によって生体に生じた歪みの状態であると捉えることができる (図 1)。ストレッサーにより、生体は、恒常性が乱される。しかし、生体は、それに対して反応し応答（ストレス応答）することによって恒常性を維持しようとする。それに適応しきれない時は、それが疾患の要因または、増悪因子になる。

心血管病の病態とストレスを考える場合、糖尿病、高血圧、脂質異常症など動脈硬化危険因子によって惹起される酸化ストレスや、血圧や血流、心臓の拍動などによって生じる血行力学的なメカニカルストレスなどが深く関連している。たとえば、血管内皮細胞は、血流によるズリ応力、伸展刺激あるいは、血管垂直方向にかかる圧負荷の血行力学的な外力が常時負荷されており、血管内皮細胞は、それぞれを区別して認識し、細胞応答が生じる (図 2)。また、後述するように、精神的ストレスは、心血管病の強力なリスク因子であることが、多くの臨床的検討により示されている。本稿では、主に精神的ストレスの心血管病発症機転における重要性について述べる。

生体にストレスが負荷されるとふたつの生理的なシステムが活性化される。交感神経系と、HPA 系の活性化である。交感神経活性化は、血管のトーンスを亢進させ、血小板の活性化を引き起こし、また陽性変力作用、陽性

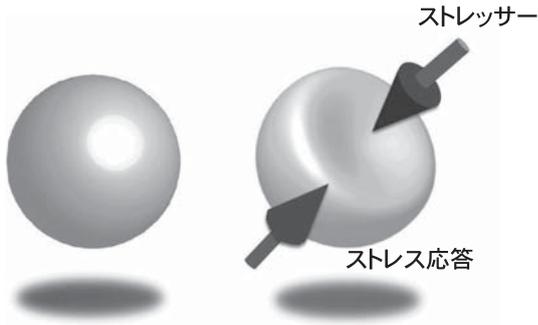


図1 ストレッサーとストレス応答

表 心血管病と関連性が示されている精神的要因

抑うつ
不安神経症
性格特性 人格特性
タイプ A 型性格傾向
タイプ D 型性格傾向
社会的支援からの孤立
PTSD 心的外傷後ストレス障害

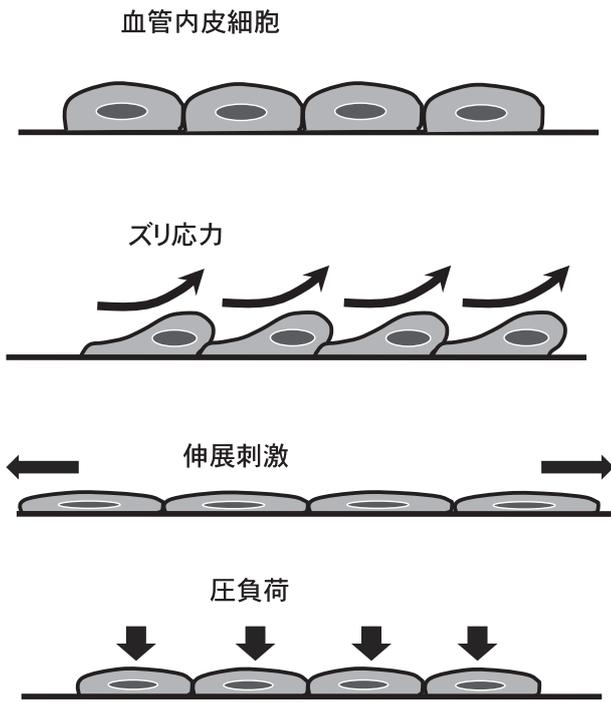


図2 血管内皮細胞にかかるメカニカルストレス

変時作用による心筋酸素消費量を増加させる。一方、HPA 系の活性化は、副腎皮質ホルモンの産生増加による脂質代謝異常、糖代謝異常が心血管病の増悪に関与している。(図3)。

精神的ストレスが負荷されると、こうした生理的な系だけではなく、behavioral な応答が生じる。つまり精神的ストレスが負荷されると、喫煙や飲酒の増加、運動不足、身体活動低下また、医療アドヒアランスの低下など、行動学的な要因が加わり、心臓病のリスクが高まると考えられる。さらに過度の精神的ストレスは、Self destructive behavior を引き起こし、病態の悪化をきたすことが推察される。このように、精神的ストレスが心血管病を引き起こすメカニズムは、多くの因子が相互に関連しており、そこに症例個々の社会的背景も影響を及ぼす。こうした複雑に様々な要因が相互に関係することが、精神的ストレスに対する生体応答を‘自然科学的に’解析すること

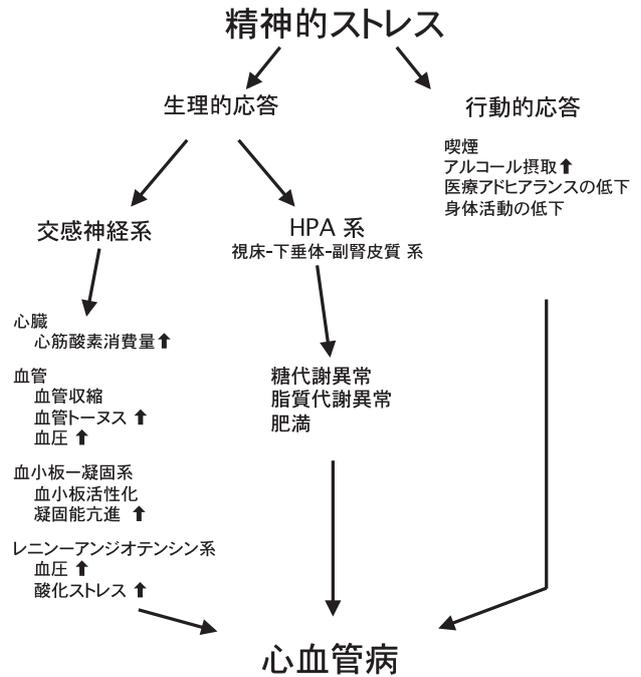


図3 精神的ストレスの心血管病発症機転

を困難にしている一因であると考えられる。

2. 心血管病発症のリスクとしての精神的ストレス

精神的ストレスは、心血管病の重要な危険因子であることは、多くの臨床的検討にて明らかにされている。これまで、心血管病と関連性が示されている精神的要因を表にあげる。そのなかで、精神的ストレスのひとつの表現型である抑うつと心血管病との関連を示す報告は多い。精神的ストレスと心血管病との関連性を示した横断的検討としては、INTERHEART 研究が有名である²⁾。INTERHEART 研究は、24,767 症例におよぶ大規模なもので、かつ 52 の様々な国が参加している国際的な研究で、11,119 名の急性心筋梗塞と、13,648 名の対象者の社会的ストレス、抑うつをスコア化することによって評価している。その検討によると、社会的ストレスを有する人、抑うつを有する人は、オッズ比にしてそれぞれ 1.45 倍、1.55 倍心筋梗塞のリスクが高かったと報告している。また興味深いことに、抑うつの心筋梗塞発症に対するオッズ比は、東洋人が 2.10 であるのに対して、ヨーロッパ人は 1.11 であった。このように東洋人は、抑うつに対して

脆弱なのかもしれない。

前向きな臨床研究も数多く報告されているが、そのなかで Iso らは、73,424 名の日本人被験者(30,180 人の男性と 43,244 人の女性)を対象としたコホート研究 (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk)において、心血管病発症における精神的ストレスの重要性を示している。その結果によれば、精神的ストレスが高度な女性の脳心血管イベント発症の相対リスクは 2.24 であったと報告している³⁾。最近、Satoh らは、日本人中高年男性を対象にした検討で、長期に抑うつが持続する場合、脈波伝導速度で評価した血管障害・血管硬化で進行することを示した⁴⁾。

Rugulies は、冠動脈疾患発症に対する抑うつの影響を評価するために、これまで臨床研究のメタ分析を行った。その結果によると、抑うつの冠動脈疾患発症の相対的なリスクは 1.64 (95%CI=1.29~2.08, $p<0.001$) であったことを報告している⁵⁾。一方、NIPPON DATA80/90 は、厚生労働省の循環器疾患基礎調査 1980 年 1990 年の二つのコホートを追跡したもので、日本における心臓病、脳卒中等の循環器疾患及びその危険因子に関して、その現状を把握することを目的としたものである。この調査結果によると、総コレステロールが 240 から 259mg/dL を有する場合の冠動脈疾患に関連した死亡の相対リスクは、160mg/dL である場合に比べて、1.8 であった⁶⁾。脂質異常症と精神的ストレスとを直接比較することはできないが、上述した精神的ストレスのメタ解析の結果から推察すると、精神的ストレスの冠動脈疾患に対するリスクは、脂質異常症と同程度であると考えられる。

3. 精神的ストレスと心不全

心不全は、心血管病の終末像であり、その患者数は、年々増加している。冠動脈カテーテル治療の発展、新規の治療薬の開発、さらには AED を含めた救急医療の社会的な浸透などから、これまでであれば救命し得ない重症な心血管病症例が救命されるようになった。しかしながら、その反面、治療に難渋する重症慢性心不全症例の増加が大きな臨床上的の問題になってきている。さらに超高齢化社会を向かえようとする現在、こうした慢性心不全に対する治療戦略は重要な課題である。心不全と精神的ストレスとの関連は、多くの臨床研究によって明らかにされている。これまでの検討によると、心不全症例においては、約 24% から 42% の割合で抑うつが認められると報告されている。さらに重要なことは、抑うつは心不全の重症度とは独立して、予後を規定する因子であるということである。

May らは、診断時には心不全症状を有さない冠動脈疾患症例 13,708 例を長期フォローアップし、抑うつの有無が心不全発症のリスクとなりうるかを検討した。それによると、抑うつを有する例では、有意に心不全発症が多

いことを示した⁷⁾。最近、心房細動を伴った心不全症例を対象にした AF-CHF Trial における検討で、Roy らのグループは、抑うつと予後に関する興味深い研究を発表している⁸⁾。AF-CHF Trial は、6 カ月以内に心房細動が臨床的に確認された左室駆出率 35% 以下の重症心不全を対象としており、心房細動に対して、レートコントロール治療 (心拍調整療法) とリズムコントロール治療 (洞調律維持療法) に振り分け、抑うつに関しては、BDI-II にて評価し、その予後との関連性を検討している。心房細動の過去の臨床研究と同様に、心房細動に対しては、レートコントロール治療/リズムコントロール治療では、死亡率には有意差は認めなかった。しかしながら、抑うつを認める症例は、有意に予後が悪いと報告している。このように、心不全症例の多くは、抑うつという精神的な問題点を有しており、その存在自体がその症例の予後を悪化させる要因であることを、十分に認識する必要がある。

4. 災害ストレスと心血管病

日本は、これまで多くの自然災害を経験しており、その災害ストレスと疾患との関連性はこれまで多く報告されている。Ogawa らは、阪神淡路大震災の年の急性心筋梗塞による死亡数の推移を、それまでの平均値と比較検討し報告した。その報告によると、震災の直後より、急性心筋梗塞による死亡数の急激な増加を報告している⁹⁾。2011 年の東日本大震災後にも、循環器疾患の発症の増加が報告されている¹⁰⁾。Nakamura らは、震災後に、収縮機能は保たれているが拡張障害を呈する心不全症例が増加したと報告している¹¹⁾。大災害後の心血管病の発症の増加の要因は、ライフラインの途絶、医療の中断、不眠、災害対応に対する疲労など、様々な因子が複合的に関連していると考えられるが、不安、喪失感などの精神的ストレスが、循環器疾患発症に関与していると推察できる。

自然災害だけではなく、人的災害のあとに生じる心的な負荷と心血管病の発症との関連も多く報告されている。例えば、2001 年 9 月 11 日の同時多発テロ事件の際にも、精神的ストレスと心血管病の発症との関連性が報告されている。埋込型除細動器 (ICD) の治療を受けられている患者 132 名に対する検討では、同時多発テロ事件前後の心室性不整脈の頻度が 68% 増加した¹²⁾。このような災害、人災後に心血管病が増加することの原因は、単一の理由で説明がつくものではないが、精神的ストレスが重要な役割を果たしていると考えられている。

5. 白衣高血圧、仮面高血圧と、職場ストレス

精神的ストレスの循環器系に及ぼす影響を日常診療で実感するのは、白衣高血圧である。白衣高血圧は、診療室高血圧ともいわれ、もともとは血圧が正常の人が、医療環境下つまり、診療所や病院においてのみ高血圧にな

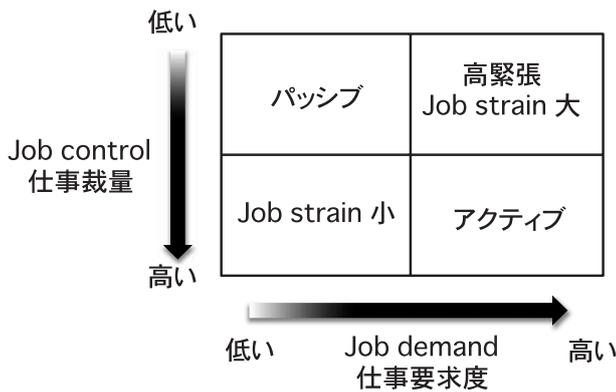


図4 仕事の要求度—コントロールモデル

ることをさす。また白衣現象という言葉は、もともとの高血圧の有無に関わらず、医療機関で血圧を測定すると一過性に血圧が上昇することを意味する。

白衣高血圧の臨床的意義に関しては一定の見解はないのが現状であるが、心肥大や蛋白尿などがある場合は、十分な管理が必要であり、白衣高血圧は、血圧が大きく変動することを反映しているとも捉えられる。白衣高血圧では、精神的ストレスによる交感神経系の活性化の閾値が低いと想定される。

一方、白衣高血圧と全く逆の現象、つまり診察室で医師によって測定された血圧値が正常血圧であるのに、家庭や職場で測定した血圧が高血圧になる場合がある。このような状況を、病院外の高血圧がマスクされるという意味で、仮面高血圧と呼ばれる。仮面高血圧の病態は多様であるが、血圧が上昇する時間帯により、早朝高血圧、夜間高血圧、昼間高血圧と様々病型を呈する。その中で、昼間高血圧は、ストレス下高血圧としても認識され、職場や家庭でのストレスが、血圧上昇の要因であると推察されている。また白衣高血圧、仮面高血圧が10年の経過で、約半数が持続性高血圧に移行すると報告されている¹³⁾。

職場ストレスを考察するときに、仕事の要求度—コントロールモデルという概念が提唱されている。職場ストレスを、仕事の裁量権 (control) と、仕事に対する要求度 (demand) のふたつの観点から評価するものである。つまり仕事に対する裁量権がなく (job control が低い)、労働負荷が大きい環境ほど (job demand が高い)、職場ストレス job strain が高いとする考え方である (図4)。こうした観点から、職場ストレスを評価する方法である Job Content Questionnaire (JCQ) は、job control と、job demand をアンケートにて簡便に点数化し評価する方法で、job demand の値を、job control の値で除したものを job strain index として、職場ストレスの目安として評価するものである。

Trudel らは、3,800 名の事務職を対象に、24 時間血圧モニタリングにて、Job strain と職場高血圧との関連を

検討している。その検討によると、Job control も高く Job demand も高いアクティブ群では、職場高血圧のリスクであることを示した¹⁴⁾。Torén らは、6,070 名の男性を対象とした前向き研究で、Job strain が高く、Job control が低い場合は、冠動脈疾患の発症が有意に増加することを報告した¹⁵⁾。Tsutsumi らは、6,553 名の日本人労働者を対象にして、job strain の脳卒中発症に及ぼす影響を前向きに検討している。それによると、job strain は、ハザード比 2.73 倍で、脳卒中の発症を増加させると報告している¹⁶⁾。

Munakata らは職業上の技能活用の観点から職場ストレスを検討している。彼らは、宮城県亘理町の住民 1,075 名を対象とした検討で、量的労働負荷指標としての週当たりの就業時間、職業上の技能の低活用が、抑うつ傾向と強い関連があることを示した¹⁷⁾。さらに彼らは、技能の低活用と高血圧との強い関連性を明らかにした¹⁸⁾。我々は、旭労災病院 木村玄次郎院長を代表研究者として、職場ストレスと高血圧との関連性を明らかにするために、全国の労災病院のネットワークによる職場高血圧を職場ストレスの臨床研究を開始した。本研究により、職場高血圧と精神的ストレスの関連が明らかになることが期待できる¹⁹⁾。

6. 精神的ストレスによる心血管病発症の分子機構

上述したように、精神的ストレスによる心血管病の発症機構は、主に交感神経系と HPA 系の活性化によって説明されていたが、精神的ストレスが負荷されて活性化される系は、交感神経系、HPA 系だけではなく、様々な神経体液性因子の発現動態がダイナミックに変化する。さらに交感神経系、HPA 系の活性化は、内分泌系、神経系、免疫系や神経体液因子などに対して大きな影響を及ぼす。そのなかで、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) は、もともとは神経保護物質として作用し、抑うつを伴った症例ではその血中濃度が低下していることが報告され、精神的ストレスとの関連が指摘されているが²⁰⁾、筆者らは、BDNF が冠循環において、酸化ストレスを亢進し、病態の悪化をきたすことを明らかにした²¹⁾。また、最近、高血圧モデルラットで、血管床の BDNF の発現の亢進が報告され、血管系における BDNF は、神経系とは異なった生理的役割を果たすと推察できる²²⁾。

LOX-Index は、酸化 LDL とその受容体 LOX-1 の可溶性成分の血中濃度の積である。吹田研究のコホート研究により、LOX-Index が高値であることは、脳梗塞の発症をハザード比で 1.74 倍、心筋梗塞の発症をハザード比で 2.09 倍に増加させる、酸化ストレスの観点からの新規の臨床指標であることを明らかにした²³⁾。興味深いことに、Andersson らは、拘束により精神的ストレスを負荷したラットでは、LOX-1 の発現が増加していることを報告している²⁴⁾。また、精神的ストレスを負荷した動物において

は血中の過酸化脂質の上昇が認められることや、ストレス負荷後に単離した白血球では活性酸素の産生が増強することが報告されている²⁵⁾。NADPH oxidase は血管床における活性酸素の産生源として、重要な役割を果たしているが²⁶⁾、Seo らは、精神的ストレスにおいても NADPH oxidase が重要な役割を果たしていることを示した²⁷⁾。こうした臨床的、基礎的観察は、酸化ストレスと精神的ストレスとがクロストークしていることを示している。

最近、ストレスの心血管病発症機構に関して、興味深い研究が報告された。Heidt らによると、集中治療室 (ICU) で働いている専門医学実習生 29 人を対象にした検討で、勤務中は、勤務オフの時に比べ、好中球と単球数が増加することを見出した。さらに慢性的ストレス状態におかれたマウスでは、交感神経 $\beta 3$ アドレナリン受容体の活性化が、骨髄ニッチの細胞で CXCL12 の発現抑制をきたし、それが造血幹細胞の増殖を引き起こすことを見出した。こうした機序が、慢性ストレス下における動脈硬化巣に炎症を惹起する要因のひとつであることを示した²⁸⁾。

7. 循環器疾患におけるストレスマネジメント

精神的ストレスが循環器疾患と関連し、多くの心血管病発症例が精神的ストレスを有しており、そのストレス自体が予後悪化の規定因子であるのであれば、それに対して何らかの介入をするべきである。特に、精神的ストレスのひとつの表現型である抑うつに関しては、ADL が高度に損なわれることから、何らかの介入が必要と考えられる。こうした背景のなか、抑うつに関して様々な介入試験が行われてきた。その代表が SADHEART 研究と ENRICHD 研究である。ENRICHD は、2,481 例の心筋梗塞後に抑うつを認め、社会的なサポートが低い患者を対象に、認知行動療法および必要に応じた選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI の処方効果を検討したものである。SSRI は、抗うつ剤のひとつで、脳内セロトニン神経のシナプス前終末部におけるセロトニン再取り込みを強力かつ選択的に阻害し、脳内のシナプス間隙におけるセロトニン濃度を高めて持続的にセロトニン神経伝達を亢進する薬剤である。ENRICHD では、SSRI は他の患者に比べうつ症状が重く、心理療法の効果が表れにくい患者に使用されている。ENRICHD は、薬物療法だけではなく認知行動療法を評価した点で興味深い。認知行動療法は、心筋梗塞発症 2~3 週間後から開始され、6 カ月にわたり 11 セッション行われた。ENRICHD の結果によると、介入した群では、HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) で評価した抑うつ状態に改善が認められた。しかしながら、死亡率および心イベント率への効果は認められなかった²⁹⁾。

SADHART では、心筋梗塞後に抑うつを伴う症例 369 例に対して、24 週間、SSRI が処方され、プラセボ群と比

較した二重盲検試験である。心筋梗塞症例に対して SSRI の投与の安全性に関する評価に関しては、これまで三環系抗うつ剤で指摘されていたような有害事象は認められず、心筋梗塞症でも安全に使用できることが証明された。しかしながら HRSD で評価した抑うつの改善は認められたものの、SSRI 群とプラセボ群で、その効果に有意差は認められなかった³⁰⁾。また、同じ研究機関で施行されている SADHART-CHF は、抑うつを伴っている心不全症例に対する SSRI の効果を評価することを目的とした二重盲検試験で、NYHA II から IV 度で、左室駆出率 45% 以下の心不全症例で、抑うつを伴っている 469 名を対象にしている。その結果、SSRI を用いたことで有害事象は認められなかったものの、実薬とプラセボの 2 群間で、抑うつの改善、病態の改善は認められなかった³¹⁾。

その他これまで、心血管病に伴う抑うつに対していくつかの介入試験が行われてきており、最近それらの Systematic Review がなされた。その結果、総じて心血管病に対する抑うつへの介入に関しては、抑うつ自体は改善したが、心血管イベント発生率、死亡率の低下へは証明できていないのが現状である³²⁾。このように、抑うつや精神的ストレスと心血管病との深い関連を証明される一方で、抑うつに対する介入が心血管病の予後や死亡率の改善に結びつかなかったのは、どのような要因によるのであろうか。抑うつ、不安といった精神的因子を医療のターゲットにした場合、個々の症例ごとに社会的背景が異なり、画一的なアプローチが困難であることは当然とも思える。薬剤や認知行動療法の単独療法では、個々の症例での背景も違う精神的ストレスに対しては限界があり、それぞれの症例ごとに、きめ細やかな病態把握と、包括的なアプローチが必要ではないかと考えられる。

これまでの臨床研究にて、スタチンによる LDL-コレステロール (LDL-C) 低下の心血管イベント抑制効果については議論の余地がない。しかしながら、LDL-C 低下によるイベント抑制率はほぼ 30% である。また JELIS 試験において、スタチンへ不飽和脂肪酸エイコサペンタエン酸の上乗せは、心血管病発症の抑制効果はあるが、発症が完全に抑制されるわけではない³³⁾。こうした残余リスクは、様々な要因からなると推察されているが、脂質異常症と同程度の強いリスクファクターである精神的ストレスの関与も大きいと考える。精神的ストレスをいかにマネジメントするかは、我々に課せられた重要な課題である。

8. ストレスマネジメントとしての心臓リハビリテーション

心臓リハビリテーションとは、医師だけではなく、看護師、理学療法士、栄養管理士、薬剤師、臨床心理士など多くの職種が異なった方面からアプローチする包括的プログラムで、運動療法がその主体ではあるが、それだ

けはなく患者教育およびカウンセリングを含んでいる。心臓リハビリテーションの目指すものは、QOLの改善ならびに生命予後の改善であり、その中には、もちろん心理面への対応が含まれる。しかしながら、今の日本の現状では、心理面の対応まで充分できている施設は少ないのが現状である。ただ、心臓リハビリテーションの重要性の認知度は、年々高まっており、今後は心臓リハビリテーションが、心血管病の精神的ストレスに対する治療、ケアに中心的な役割を担ってくると考える。今後臨床の場から多くのエビデンスがもたらせることを期待したい。実際、冠動脈疾患に対して運動療法により抑うつが軽減されたとの報告が散見される。

多くの循環器医にとって、抑うつを有する循環器疾患症例をどのように治療していけばいいか、苦慮するケースが多い。今後、循環器疾患に伴う心的要因に対する治療戦略の確立は、重要な課題である。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Selye H: A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138: 32, 1936.
- 2) Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART investigators: Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 953—962, 2004.
- 3) Iso H, Date C, Yamamoto A, et al: Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation* 106 (10): 1229—1236, 2002.
- 4) Satoh H, Fujii S, Tsutsui H: Persistent depression is a significant risk factor for the development of arteriosclerosis in middle-aged Japanese male subjects. *Hypertens Res* 2014 Sep 25. [Epub ahead of print]
- 5) Rugulies R: Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 23 (1): 51—61, 2002.
- 6) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al; NIPPON DATA80 Research Group: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 190: 216—223, 2007.
- 7) May HT, Horne BD, Carlquist JF, et al: Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53 (16): 1440, 2009.
- 8) Frasure-Smith N, Lesperance F, Habra M, et al; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators: Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 120 (2): 134—140, 2009.
- 9) Ogawa K, Tsuji I, Shiono K, Hisamichi S: Increased acute myocardial infarction mortality following the 1995 great hanshin-Awaji earthquake in Japan. *International Journal of Epidemiology* 29: 449—455, 2000.
- 10) Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, et al: The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 33 (22): 2796—2803, 2012.
- 11) Nakamura A, Satake H, Abe A, et al: Characteristics of heart failure associated with the Great East Japan Earthquake. *J Cardiol* 62 (1): 25—30, 2013.
- 12) Shedd OL, Sears SF JR, Harvill JL, et al: The World Trade Center Attack: Increased Frequency of Defibrillator Shocks for Ventricular Arrhythmias in Patients Living Remotely From New York City. *J Am Coll Cardiol* 44: 1265—1267, 2004.
- 13) Mancina G, Bombelli M, Facchetti R, et al: Long-Term Risk of Sustained Hypertension in White-Coat or Masked Hypertension. *Hypertension* 54: 226—232, 2009.
- 14) Trudel X, Brisson C, Milot A: Job Strain and Masked Hypertension. *Psychosomatic Medicine* 72: 786—793, 2010.
- 15) Torén K, Schiöler L, Giang WK, et al: A longitudinal general population-based study of job strain and risk for coronary heart disease and stroke in Swedish men. *BMJ Open* 4 (3): e004355, 2014.
- 16) Tsutsumi A, Kayaba K, Kario K, Ishikawa S: Prospective study on occupational stress and risk of stroke. *Arch Intern Med* 169 (1): 56—61, 2009.
- 17) 金野 敏, 服部朝美, 佐藤友則, 他: 地域一般住民における職業ストレスとうつ傾向との関連: 互理町研究. *日職災医誌* 61: 133—137, 2013.
- 18) Konno S, Munakata M: Skill Underutilization is Associated with Higher Prevalence of Hypertension: The Watari Study. *J Occup Health* 56 (3): 225—228, 2014.
- 19) 井上信孝, 宗像正徳, 太田原顕, 他: 職場ストレスと高血圧に関する労災病院多施設共同研究: パイロット研究のプロトコールと職場ストレスの定量化. *日職災医誌* 63: 36—40, 2015.
- 20) Karlović D, Serretti A, Jevtović S, et al: Diagnostic accuracy of serum brain derived neurotrophic factor concentration in antidepressant naïve patients with first major depression episode. *J Psychiatr Res* 47: 162—167, 2013.
- 21) Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, et al: Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation* 112 (14): 2114—2120, 2005.
- 22) Amoureux S, Lorgis L, Sicard P, et al: Vascular BDNF expression and oxidative stress during aging and the development of chronic hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 26 (2): 227—234, 2012.
- 23) Inoue N, Okamura T, Kokubo Y, et al: LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem* 56 (4): 550—558, 2010.
- 24) Andersson IJ, Sankaralingam S, Davidge ST: Restraint stress up-regulates lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in aorta of apolipoprotein E-deficient mice. *Stress* 13 (5): 454—460, 2010.
- 25) Kang DH, McCarthy DO: The effect of psychological stress on neutrophil superoxide release. *Res Nurs Health* 17 (5): 363—370, 1994.
- 26) Azumi H, Inoue N, Ohashi Y, et al: Superoxide generation in directional coronary atherectomy specimens of patients with angina pectoris: important role of NAD (P) H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22 (11): 1838—1834, 2002.

- 27) Seo JS, Park JY, Choi J, et al: NADPH oxidase mediates depressive behavior induced by chronic stress in mice. *J Neurosci* 32 (28): 9690—9699, 2012.
- 28) Heidt T, Sager HB, Courties G, et al: Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med* 20 (7): 754—758, 2014.
- 29) Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al; Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICH): Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 289 (23): 3106—3116, 2003.
- 30) Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al: Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina: Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial. *JAMA* 288: 701—709, 2002.
- 31) O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al; SADHART-CHF Investigators: Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 56 (9): 692—699, 2010.
- 32) Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, et al: Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA* 300 (18): 2161—2171, 2008.
- 33) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369 (9567): 1090—1098, 2007.

別刷請求先 〒651-0053 神戸市中央区籠池通4丁目1—23
独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院
井上 信孝

Reprint request:

Nobutaka Inoue
Division of Cardiovascular Medicine Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike-Tori, Chuo-ku, Kobe, 651-0053, Japan

Stress Response in Cardiovascular Disease

Nobutaka Inoue MD PhD.

Division of Cardiovascular Medicine Kobe Rosai Hospital

Stress plays a pivotal role in pathogenesis of cardiovascular diseases, and several types of stress are involved in cardiovascular diseases, including oxidative stress, hemodynamic stress, and mental stress including psychological stress at work. Coronary risk factors including diabetes, hyperlipidemia, hypertension, and smoking, induce oxidative stress, and these factors are implicated in endothelial dysfunction, atherogenesis, hypertension, or remodeling of blood vessels. Mental stress is a well-known major contributor toward development of cardiovascular diseases. Psychological stress at work has also been shown to be associated with an increased risk of coronary heart disease. Furthermore, epidemiological studies demonstrate that workplace psychosocial factors contribute to development of hypertension like masked hypertension. On the other hand, mental stress is linked to unfavorable lifestyle factors such as smoking habits, increased alcohol consumption and inadequate exercise. Thus, a disturbance of homeostasis induced by an imbalance between stressors and the stress response may be a contributor of cardiovascular diseases through various mechanisms. In this review article, clinical implications of stress are discussed.

(JJOMT, 63: 61—67, 2015)

労災疾病 9 分野研究；生活習慣病

宗像 正徳^{1)~3)}, 木村玄次郎⁴⁾, 井上 信孝⁵⁾

¹⁾東北労災病院生活習慣病研究センター

²⁾東北労災病院高血圧内科

³⁾東北労災病院治療就労両立支援センター

⁴⁾旭労災病院

⁵⁾神戸労災病院循環器内科

(平成 27 年 3 月 2 日受付)

要旨：労働者健康福祉機構では平成 16 年から平成 25 年まで、労災疾病研究を 13 分野(職業生外傷, 脊髄損傷, 感覚器障害, 物理的因子疾患, 筋・骨格筋疾患, 振動障害, 産業中毒, 職業性呼吸器疾患, 脳・心臓疾患, メンタルヘルス, 働く女性の健康, リハビリテーション, アスベスト)で展開してきた。平成 26 年度に、この研究の見直しが行われ、より時代の要請に応じた内容に改変された。その結果、13 分野研究は、1. 労災疾病等の原因と診断・治療(①腰痛, ②運動器外傷機能再建), 2. 労働者の健康支援(③生活習慣病, ④睡眠時無呼吸症候群, ⑤作業関連疾患, ⑥就労支援と性差, 3. 労災保険給付に係る決定等の迅速・適正化(⑦外傷性高次脳機能障害, ⑧じん肺, ⑨アスベスト)に係る研究 9 分野へ集約された。過労死の予防に焦点をあて研究を行ってきた脳, 心臓疾患分野は、より発症予防に重きを置く「生活習慣病」分野に引き継がれた。本稿では新しい労災疾病 9 分野の「生活習慣病」研究について概要を述べる。

(日職災医誌, 63 : 142—146, 2015)

—キーワード—

生活習慣病, 高血圧, ストレス, 動脈硬化, 過労死

はじめに

図は、平成 16 年から平成 25 年にかけて行われてきた、労災疾病 13 分野研究が、新たにどのように統合、改変されたかを示すものである。勤労者の過労死予防を主な目的として行ってきた、脳, 心臓疾患分野は生活習慣病研究に引き継がれた。

生活習慣病研究は「労働者の健康を支援する生活習慣病の研究・開発、普及」を目的とすることから、労働と関連する生活習慣病の悪化に対し、適切な介入あるいは予防を講ずることにより、労働者に健康で長く働いてもらうことを目的とする。以前の脳, 心臓疾患研究分野は過労死の予防が主な目的であったが、生活習慣病研究は疾病経過のより上流に治療介入の視点を設定していると考えてよい。

本研究は、①日本人の勤労者ならびに一般住民における新たな心血管リスクの解明と予防に関する亘理町コホート研究, ②中国都市部で働く日本人勤労者のストレスと健康障害に関する調査研究, ③職場高血圧に関する

調査研究, ④精神的ストレスの心血管病発症機転に関する調査研究, ⑤動脈硬化危険因子の 3 次元解析に関する研究, の 5 つのテーマから構成される。①, ②は脳, 心臓疾患研究からの継続研究, ③から⑤は今回、新規に採択された新しい研究である。新しい研究は、これまでの過労死研究の重要な知見、特に、労働時間と健康障害、質的労働ストレスと健康障害、微量アルブミン尿の予後予測能等の知見も踏まえ、さらに発展させるよう研究計画が練られている。本稿では、各研究テーマの目的、対象、方法、意義について概要をまとめる。

①日本人の勤労者ならびに一般住民における新たな心血管リスクの解明と予防に関する亘理町コホート研究

(目的)

労災過労死第二期研究において、微量アルブミン尿が脳, 心臓疾患発症の危険因子になりうることを日本人のコホートで初めて明らかにした。さらに、低 HDL 血症が微量アルブミン尿と並んで心血管疾患発症のリスクになりうること、正常高値血圧, 高血糖や高中性脂肪血症が

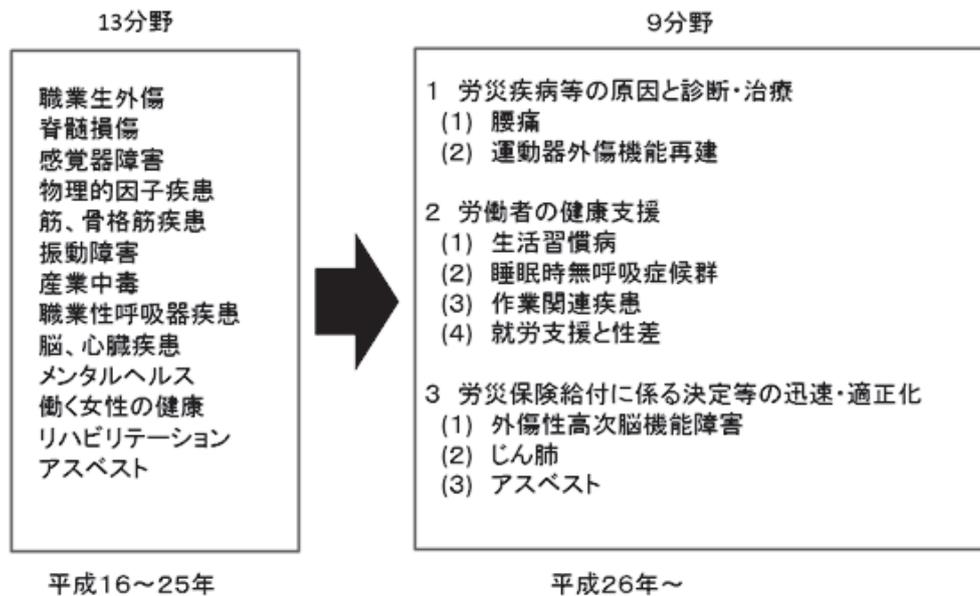


図 これからの労災疾病研究

微量アルブミン尿の発症リスクになること、労働ストレスは肥満や高血圧の悪化を介して脳、心臓疾患発症リスクを上昇させること、などを明らかにした。そこで、生活習慣病研究では、亘理町コホートの追跡調査を引き続き継続することで、微量アルブミン尿と脳卒中、心臓病、末期腎不全発症それぞれの関係、心血管発症リスクの上昇するHDLの閾値、HDL低下と関連する生活習慣、東日本大震災による被災住民の長期的健康状況などに焦点をあてて研究を行う。

(対象と方法)

これまで、宮城県亘理町で平成21年度に特定健診を受診した一般住民3,093名を閉じたコホートとして心血管イベント発症に関する追跡調査の対象としてきたが、引き続きこの集団を追跡対象とする。心血管イベントの発症に関しては従来どおり自治体から提供されるレセプトの電子データをもとに治療内容を評価し、イベント発症の判定をおこなう。また死亡に関しては自治体の死亡診断書情報を基に心血管死亡か否かを判定し、必要時にはレセプト情報から死亡時の診療内容の確認を実施する。追跡期間を延長することで、イベントが増え、微量アルブミン尿と、脳血管疾患、心血管疾患、末期腎不全それぞれとの関連を検討することが可能となる。

低HDL血症が心血管イベント発症のリスクとなる下限閾値、および低HDL血症が脳血管疾患、心血管疾患それぞれの発症に及ぼす影響については統計学的パワーの不足により評価が困難であったことから、これらの点についてもイベントを増やすことで検討することができよう。さらに、生活習慣要因とHDLの関係を調査し、HDL上昇につながる新しい生活習慣の発見を目指す。

東日本大震災による被害や生活の支障度と健康障害の関係に関しては第2期研究で調査を実施しているが、こ

れらのアンケートで得られたストレス状況や生活習慣と健診データの推移について継続的に追跡調査をおこない、大震災の長期的健康影響についても明らかにしていく。

(意義)

1. 微量アルブミン尿の脳、心臓疾患発症予測能の証明をしこれを健診等に導入することで、脳、心臓疾患等の効率的な予防を可能にする
2. 一般住民におけるHDLと脳、心臓疾患発症関係の明確化することで、一次予防指標としてのHDL測定の意義を確立する。
3. 震災ストレスと健康影響の調査から大震災後の住民の健康を守る対処法を構築する。

②中国都市部で働く日本人勤労者のストレスと健康障害に関する調査研究

(目的)

平成24年10月現在、中国には15万人強の日本人が住んでおり、これはアメリカ(41万人)について第二位である。中国の都市別にみると、上海総領事館の管轄数が79,000人弱と突出して多い。中国は経済発展が著しく、特に、中国最大の商業都市上海では多数の海外資本が競合し、ここで働く日本人勤労者は大きなストレスにさらされている可能性がある。

労災過労死第二期研究では、上海で働く中国人勤労者において、労働時間の増加が糖尿病リスクを上昇させること、様々な質的ストレスが高血圧や脂質異常症のリスクになりうることを明らかにした。そこで本研究では、上海で働く日本人勤労者のデータ収集を行い、日本人勤労者の労働ストレスは中国人勤労者に比べ高いのか、また、そうであれば、高い労働ストレスが健康障害の原因

となっているか否かを明らかにする。

(対象と方法)

対象は上海あるいはその近郊で働く日本人勤労者で、上海の同濟医科大学または上海森茂診療所で健康診断を受ける者とする。健康診断にあわせて、労災過労死第二期研究と同様、以下の項目を調査する。

- 1) 基礎調査ならびに週当たり睡眠時間、日々の歩行時間、食べ方に関するアンケート
- 2) 労働時間ならびにNIOSHストレス調査票を用いた職業ストレス調査(裁量権, 社会的支援, 仕事の要求度, 技能活用, 労働負荷)
- 3) 身長, 体重, 腹囲,
- 4) 血圧, 脈拍(座位),
- 5) 血液(末梢血, 肝機能, 腎機能, 尿酸, 脂質, 糖代謝),
- 6) 尿微量アルブミン,
- 7) 脈波伝播速度(動脈硬化度の指標)

中国人と日本人で年齢, 性, 職種をマッチさせ比較することで, 海外で働く日本人が現地の勤労者に比べ労働ストレスが高いのか, また, そうであれば, どのようなストレスが大きいのか, ストレスと関連する心血管リスクはなにか, などを明らかにしていく。日本人の登録目標は300例, これまでの登録者と合わせ, 最終的に400例を目指す。

(意義)

日中の外交関係が不安定な中で, 中国における日本人勤労者の健康調査を進める日本の研究機関は極めて少ない。今後増加するであろう新興国における日本人勤労者の健康管理のあり方を明らかにする上で重要な調査と考える。

③職場高血圧に関する調査研究

(目的)

診察室血圧が正常であるにもかかわらず, 診察室外血圧が高い, いわゆる仮面高血圧は, 通常の持続的高血圧と同程度に予後不良である。この仮面高血圧の主要な部分を占めるのが職場高血圧であり, 職場でのストレスによって血圧が上昇する病態と位置付けられている。しかしながら, 職業ストレスと職場血圧との直接的関係を証明した研究は極めて少ない。また, 勤労者では月曜日に心血管事故が高率に発症することが知られているが, その一因として, 週初めの緊張による血圧上昇が関連すると推測されている。本研究は, 典型的な勤労者を対象に, 休日(土または日曜日)に比し, 週日(月および金曜日)の作中に血圧が上昇する程度と職場でのストレスとの関係を分析する。これにより, 職場高血圧の実態や血圧の週間リズムを明らかにし, 勤労者の脳心血管疾患を効率的に予防する血圧管理法を構築する。

(対象と方法)

全国労災病院(30施設)に通院する高血圧患者で, 典型的な労働パターン(月から金曜出勤, 土・日休み; 夜勤をせず日勤帯のみ就労)の勤労者(年齢20歳以上, 65歳未満)を対象とする。各病院 男女5例ずつ(男女合わせて10例)合計300症例を目標に検討する。

診察後1カ月以内の月曜から金曜(月と金曜日は必須), 休日(日曜または土曜)に自己血圧測定を行う。家庭血圧は日本高血圧学会のガイドラインに従い, 起床時は, 起床後1時間以内に, 排尿を済ませ, 朝食や降圧薬服用前に測定する。就眠時には, 飲酒や入浴後1時間以上してから測定する。それに加えて, 職場(休日の場合は家庭)でも午前10時と午後4時に血圧を測定する。血圧値は測定後, 携帯電話回線を用いて自動的にデータセンターに転送保存される。1年目は6施設(東北, 旭, 大阪, 関西, 神戸, 山陰)で実施し, 2年目から全国労災病院の多施設共同研究として実施する。3年目は, 正常血圧者を対象に同様の検討を実施し, 高血圧患者と正常血圧者との差を比較検討する。

職場ストレスは, 労働時間の他, Job Content Questionnaire, Self-rating Depression Scale, NIOSHストレス調査票を用いて評価する。空腹時採血により, HbA1c, T-Chol, HDL-C, 尿酸, 血清クレアチニン, eGFR, BNPを評価し, 24時間尿蓄尿により, Na, K, アルブミン, クレアチニン濃度を測定し, 食塩摂取量や微量アルブミン尿を評価する。アンケート並びに血液生化学, 尿データは全て匿名化した上でデータセンターに送付し, 一括して解析処理する。

解析は, 1)休日と比較し, 週日には血圧がどの程度上昇するのか, また月曜日と金曜日で血圧上昇度に差があるのか, 2)職場での仕事のみならず家庭での血圧も週日には上昇するのか, 家庭の血圧も上昇するとすれば, 朝と夕でどちらが上昇しやすいのか, 仕事時の血圧上昇は午前と午後でどちらが大きいのか, 3)これらの血圧上昇には, ストレスや食塩摂取量, 尿アルブミン排泄が関与しているのか, などの点に注目して行う。

(意義)

職場高血圧の病態を明らかにし, 勤労者の脳, 心臓疾患を効果的に予防する血圧管理法を構築する。

④精神的ストレスの心血管病発症機転に関する調査研究

(目的)

過重労働に起因する急性心筋梗塞や心臓突然死では, 精神的ストレスがその発症に深く関わっている。しかしながら, 精神的ストレスがどのような機転で, 心血管病の発症に関与するかに関しては, 十分に明らかにされていない。これまで, ストレスと心血管疾患の発症を説明する機序として, 下垂体-副腎皮質系や交感神経系の活性化が重視されてきたが, それ以外の機序の関連も明ら

かにされている。本研究では、精神的ストレスによる心血管病発症機転を、酸化ストレス及び炎症性機転の側面から臨床的に検討し、心血管病や心臓突然死の新たな診断法、予防法を開発することを目的とする。

(対象と方法)

本研究は、神戸労災病院循環器科にて加療中の症例を対象とする。目標症例は300例で、各症例の精神的ストレスと酸化ストレス並びに炎症反応との関連を検討する。職場ストレスは労働時間に加え、Job Content Questionnaire (JCQ)、Self-rating Depression Scale (SDS)、Patient Health Questionnaire (PHQ) ならびにNIOSH ストレス調査票を用いて定量的に評価する。定量評価した精神的ストレス、職場ストレスと、血管内皮機能(EndoPAT)、血小板機能(GTT)、また LOX-Index、尿中8-OH-DG等の酸化ストレスマーカー、新しいストレス応答神経因子と考えられるBDNF (brain derived neurotrophic factor；脳由来神経栄養因子) 等との関連を検討する。さらに、心血管発症の予測因子であることが報告されているbaPWVや尿微量アルブミン排泄量との関連も評価する。临床上、冠動脈造影検査が必要な症例に対しては、冠動脈造影検査の際に、光干渉断層法を用いて、冠動脈の動脈硬化巢の質的評価を行う。

(意義)

本研究によって、精神的ストレスによっておこりうる生体反応の新たな側面が明らかとなり、精神的ストレスによる心血管病の新しい予防法の開発に繋がることが期待される。

⑤動脈硬化危険因子の3次元解析に関する研究

(目的)

脂質異常症、高血圧、糖尿病等の動脈硬化危険因子は、心血管病の発症に深く関っており、その治療・管理は、心血管病発症予防に極めて重要である。2012年動脈硬化性疾患ガイドラインでは、NIPPON DATA80を基礎として、心血管病発症を絶対リスクとして層別化することを提唱している。高血圧治療ガイドライン2014においても、患者背景等を考慮し、個々の症例のリスクを層別化し加療していくことが提唱されている。しかしながら、こうした治療指針は、ある一時点での値に基づいたものであり、その長期変動は考慮されていない。本研究では、動脈硬化危険因子の経年的な変化率に着目し、「時間—経年変化」という要素を加味して検討することにより、動脈硬化危険因子をいわば三次元的に解析し、心血管病リスクを新たな視点から検討することを目的とする。

(対象と方法)

労災病院の職員で、経年的に健康診断を受診している

職員、及び神戸労災病院にて、高血圧、脂質異常症、糖尿病等の冠動脈危険因子を有して治療されている症例を対象とする。目標登録症例数は、300例である。

神戸労災病院職員の検診時における、血圧、血清脂質、空腹時血糖等の動脈硬化危険因子の値を後ろ向きに検討し、健常者における動脈硬化危険因子の変化率を各年代別に解析し、種々の動脈硬化危険因子の年齢を加味した変動、変化率を明らかにする。同様の検討を神戸労災病院にて、高血圧、脂質異常症、糖尿病等にて通院加療している患者でも行う。こうして得られた動脈硬化危険因子の変動、変化率と、血管内皮機能(EndoPAT)、血小板機能(GTT)、LOX-Index、尿中8-OH-DG等の酸化ストレスマーカー、炎症マーカー、微量アルブミン尿、睡眠障害等との関連を検討する。睡眠障害は、携帯用睡眠時無呼吸検査装置SAS-3200で評価する。SAS-3200は、睡眠中の鼻呼吸、気道音、マスク圧、努力呼吸の呼吸情報、SpO₂、心電図、体位情報を計測、記録する装置である。こうした一連の検討にて、動脈硬化危険因子の長期的変動や変化率が、血管内皮機能、血小板凝集機能、酸化ストレス、炎症、さらには睡眠障害と関連があるか否かを明らかにしていく。

(意義)

本研究は、心血管リスクの長期変動と生体応答の関連を検討するはじめての試みである。これにより、時間概念を加味した新しい生活習慣病対策が構築されうる。

上記研究は、すべて、労働者健康福祉機構ならびに、各労災病院の倫理審査において承認されている。また、研究参加者はすべて、文書による同意のもと研究に参加する。

以上、生活習慣病研究に採択された5つの研究につき概要を述べた。改正高年齢者雇用安定法の施行により、今後、職場には、高リスクの高齢労働者が増えていく。生活習慣病の適切な管理は、高齢労働者の健康確保を考える上で、最も基本となる施策である。これらの研究を着実に進め、成功させることで、時代の要請に応じた、新しい生活習慣病対策が構築されるものと期待される。

利益相反：利益相反基準に該当無し

別刷請求先 〒981-8563 宮城県仙台市青葉区台原
4-3-21

東北労災病院生活習慣病研究センター

宗像 正徳

Reprint request:

Masanori Munakata

Research Center for Life Style Related Disease, Tohoku Rosai Hospital, 4-3-21, Dainohara, Aobaku, Sendai, 981-8563, Japan

Nine Research Areas of Work-related Disorder; Lifestyle-related Disease

Masanori Munakata^{1)~3)}, Genjiro Kimura⁴⁾ and Nobutaka Inoue⁵⁾

¹⁾Research Center for Life Style-Related Disease, Tohoku Rosai Hospital

²⁾Division of Hypertension, Tohoku Rosai Hospital

³⁾Research Center for the Health Promotion and Employment Support, Tohoku Rosai Hospital

⁴⁾Asahi Rosai Hospital

⁵⁾Division of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital

Japan Labor Health and Welfare Organization had conducted research on work-related disorder in 13 areas such as occupational trauma, spinal cord injury, sensory disorder, occupation skin disease, musculo-skeletal disorder, disorder due to hand transmitted vibration, occupational toxication, work-related cardiovascular diseases, mental health, health promotion for working women, rehabilitation and asbestos. Those research areas were deeply reexamined and changed to new scheme considering social demand. They are composed of 3 major headings including 9 research areas 1) cause, diagnosis and treatment of work-related disorder (including research on lumbago and repair of traumatic motor dysfunction), 2) health promotion for workers (including research on life style related disease, sleep apnea syndrome, work-related disorder and work support for diseased people), 3) prompt and adequate provision of compensatory insurance system for workers (including traumatic higher-order brain dysfunction, pneumoconiosis and asbestos). Research area of work-related cardiovascular diseases focusing on the prevention of Karoshi (death from overwork) has been followed by research area of life style related disease. This paper describes the outlines of the research of life style related disease.

(JJOMT, 63: 142—146, 2015)