

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28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上信孝

平成29 (2017) 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 研究代表者氏名 井上信孝	----- 3
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 Case-Control Study 井上信孝、太田原顕、上松正朗、真野敏昭、藤田雅史、松村敏幸、 土井英樹、阿部浩二、高嶋英夫、長谷川潤、阿部宏樹、小森田貴史、宗像正徳	---- 9
2. 総労働時間と抑うつとの関連に関する研究 － 特に男女差の違いを中心に－ 井上信孝	----- 16
3. 生活習慣病症例における精神的ストレスと酸化ストレスの関連 に関する研究－ 小澤徹、吉岡隆之、井上信孝	----- 24
4. 過労状態が血栓準備状態に及ぼす影響に関する研究 乙井一典、小澤徹、井上信孝	----- 30
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 35
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 39

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

過労死は、1980年頃から日本において社会問題化されている。日本人の特性ともいえる「勤勉さ」と戦後から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た過程の中で、過労死という問題が生じてきた。過労死の要因となる心筋梗塞、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。また精神的ストレスや社会的ストレスは、疾患発症に重要な役割を果たしている。本研究は、脳心血管病の病態・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、1) 冠動脈疾患症例におけるストレス応答の包括的な研究、2) 職業性ストレスと就業時間との関連に関する研究、3) 酸化ストレスと精神的ストレスとの関連に関する研究、4) 過労状態が血栓形成過程に及ぼす影響の検討を行った。その結果、冠動脈疾患症例のうち約18%程度に職業性ストレスが発症に強く関与した症例が存在し、そうした患者群では精神的ストレスが高度であることが明らかになった。また女性の方が男性より職業性ストレスに対して脆弱であること、さらに新規血栓準備状態評価法のGlobal Thrombosis Test (GTT)が疲労度を評価する方法になり得ることが判明した。

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) 解離性大動脈瘤が含まれる。過労死に関連するこれら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。また、精神的ストレスや社会的ストレスは、疾患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研究対象とし、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。さらに過労状態の客観的評価法としてのGTTの可能性を検討した。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、松村、太田原、乙井、宗像、真野報告)
- 2) 総労働時間と抑うつとの関連の男女差に関する研究(武居、岩田、井上報告)
- 3) 生活習慣病症例における精神的ストレスと酸化ストレスの関連に関する研究(小澤、吉岡、井上報告)
- 4) 過労状態が血栓準備状態に及ぼす影響に関する研究(乙井、小澤、井上報告)

B. 研究方法

1) 職業性ストレスの評価

職業性ストレスの評価は、22項目のアンケート Job Content Questionnaire (JCQ)にて行った。JCQは、仕事の裁量権(job control)と仕事に対する要求度(job demand)、仕事支援度(job support)の三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。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。

2) 精神的ストレスの評価

精神的ストレスは、抑うつ尺度の 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。

3) LOX-Indexの測定

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)濃度との積である。主任研究者は、LOX-Indexが酸化ストレスの観点からの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報告をしている(Inoue N et al. Clin Chem, 2010;56(4):550-558)。

4) 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、LOX-Indexについて検討した。

5) 総労働時間と抑うつとの関連の男女差に関する研究

当院に人間ドックのために受診した勤労者420名(男性300名、女性120名)を対象として、総就業時間と、職業性ストレスと精神的ストレス

との関連を検討した。

6) 生活習慣病症例における精神的ストレスと酸化ストレスの関連に関する研究

生活習慣病にて通院中の症例を対象に、LOX-Indexと、動脈硬化危険因子、フラミンガムリスクスコアとの関連、精神的ストレスとLOX-Indexとの関連を検討した。

7) 過労状態が血栓準備状態に及ぼす影響に関する研究

当直業務を行う医師・看護師を対象に、激務の救急当直を行った翌朝(過労状態)と非番日の翌朝(非過労状態)に、空腹時下に血液サンプルを採取し易血栓性を評価した。易血栓性の評価には Global Thrombosis Test (GTT)を用いた。

(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、研究に参加した各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) 冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究

冠動脈疾患症例の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。詳細なインタビューから、冠動脈疾患症例の勤労者のうち18.1%は、発症に職業性ストレスが関与したと判断された(職業性ストレス関連冠動脈疾患)。この職業性ストレス関連冠動脈疾患症例では高度に抑うつ傾向にあった。

2) 総労働時間と抑うつとの関連の男女差に関する研究

単変量解析で、男女とも月就業時間と仕事要求度及び、仕事ストレイン指数との間で有意な相

関を認めた。また仕事支援度に関しては、女性において月就業時間と有意な負の相関を認めた。SDSで評価した抑うつとの関係では、女性においてのみ月就業時間との間に有意な相関があった。SDSを従属変数とした重回帰解析では、年齢、雇用形態、職種で調整しても、女性では月就業時間と抑うつを示すSDSスコアとに関連を認めた。このように、女性は男性より長時間労働による精神的ストレスに対して脆弱であることが推察された。

3) 生活習慣病症例における精神的ストレスと酸化ストレスの関連に関する研究

LOX-Indexは、フラミンガムリスクスコアと有意に相関していた。SDSで評価した精神的ストレスと、LOX-Indexとの間には、有意な相関は認めなかったが、このふたつの指標にて、酸化ストレス及び精神的ストレスを評価することが、個々の症例に対する各症例の治療戦略の検討に有益であると考えられた。つまり、LOX-Indexが高値の症例では、動脈硬化危険因子の是正が重要であり、またSDSが高値の症例であれば、メンタルケアが重要である。このようにLOX-IndexとSDSとを用いたサブセット分類は、きめ細かい症例把握に有用であると考えられた。

4) 過労状態が血栓準備状態に及ぼす影響に関する研究

過労状態における血栓傾向をGTTにて検討した。GTTは必ず応力により血小板主体の血栓を形成させて血流が停止するまでの時間(OT)と、血流停止後の線溶活性で血流が再開するまでの時間(LT)を計測することで、血小板反応性とそれに呼応する凝固活性、及び線溶活性を評価する方法である。過労時OT 314.1±20.2秒、非過労時478.8±37.1秒と過労状態ではOTが短縮していた(p<0.001)。また過労時LT 1509.8±130.3秒、非過労時1249.9±101.6秒と過労状態ではLTの延長傾向がみられた(p=0.06)。以上のことから、GTTは過労状態の血栓準備状態を評価するのに有用であると考えられた。

D. 考察

本研究プロジェクトは、過労死関連疾患である脳心血管の発症に関連する要因をストレス応

答の観点から明らかにすることを目指している。今回の検討で明らかになった重要な点は、冠動脈疾患症例の勤労者のうち約18%が、疾患発症に職業性ストレスが関与したと判断された。こうした職業性ストレス関連冠動脈疾患症例では、高度に抑うつ傾向になっている症例が多いことが判明した。今後は、その職業性ストレス関連冠動脈疾患症例の臨床的特徴・社会的な背景を明らかにすることが、過労死防止に重要であると考えられた。

人間ドックを受診した勤労者を対象にした研究では、長時間労働に対しては、女性が男性に比べて、より精神的に脆弱であることを示唆する結果を得た。今後、労働行政を考える上で、性差にも考慮したきめ細かいアプローチが必要であると考えられる。

また酸化ストレスと精神的ストレスとの関連を明らかにするために、当院に生活習慣病にて通院中の症例を対象に、LOX-IndexとSDSにて評価した精神的ストレスとの関連を検討した。精神的ストレスと、LOX-Indexとの間には、有意な相関は認めなかった。しかしながら、LOX-IndexをSDSのふたつの指標にて、酸化ストレス及び、精神的ストレスを評価することは、個々の症例に対する各症例の治療戦略の検討に有益であると考えられた。SDSとLOX-Indexによるサブセット分類を用いると、きめ細やかな患者指導が遂行できることが期待できる。

過労死予防には、過労状態を客観的に数値化し評価できる指標の確立が重要である。今回、疲労時と非疲労時の血液サンプルを用いたGTT評価の結果では、疲労状態では血小板活性が亢進していることが示された。過労にて血栓傾向が亢進するという現象が、過労と心血管病を結びつけるものであることが示唆された。GTTは過労状態の血栓準備状態を評価するのに有用であり、GTTが過労死を未然に防ぐための過労状態の評価法となりうる可能性が示唆された。

E. 結論

今回の一連の研究で、ある一定の比率で職業性ストレス関連冠動脈疾患と称すべき患者群が存在するが明らかになった。さらに職業性ストレスの対する脆弱性の男女差のあること、精神的ストレスとLOX-Indexの多面的な評価の有用性が示された。その一方で、職業性ストレス関連冠

動脈疾患の病態や社会的因子の解明等、解決すべき問題点も明らかになった。今後も過労死予防に向けて、全国の労災病院をはじめとするネットワークを利用し、臨床研究をさらに進展させて明らかにしていきたい。

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, Fukuyama K, Hirayama S, Yoshioka T, Ozawa T, Iwata S, Takei A. Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-Rating Depression Scale International Journal Cardiology Metabolic & Endocrine 12:3-7,2016.
- 2) Yoshioka T, Mori T, Taniguchi Y, Hirayama S, Ozawa T, Iwata S, Takei A, Inoue N. A Case with Recurrent Free-floating Ball Thrombi in Left Atrium. American Journal of Case Report 18:324-328,2016.
- 3) Inoue N. Stress Evaluation for the Prevention of Karoshi. Occup Med Health Aff 4:6,2016.
- 4) Kunimasa K, Kobayashi K, Inoue N, Nishimura Y. Haemoptysis as a Presenting Symptom of Thoracic Aneurysm Dissection. Internal Medicine 55(15);2117-2118,2016.
- 5) 福山和恵、吉岡隆之、平山園子、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝
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 過労死予防の観点から 日職災医誌 64:255-259, 2016.
- 6) 西海智子、田中佑資、玉川杏奈、井上信孝. 糖尿病性筋梗塞を合併した1型糖尿病の1例. 日職災医誌. 64:231-235, 2016.
- 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 48(8):231-235,2016.

2. 学会発表

- 1) Inoue N. A Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-Rating Depression Scale.

Singapore Health Biomedical Congress 2016 2016年9月23日 シンガポール

- 2) 小澤徹、高原宏之、白木宏明、鄧皓之、吉岡隆之、岩田幸代、武居明日美、井上信孝 当院における急性心筋梗塞患者の、慢性期死亡要因についての検討 第113回日本内科学会総会・講演会 2016年4月15日 東京

- 3) 乙井一典、吉岡隆之、平山園子、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、稲本真也、井上信孝 冠動脈疾患患者におけるEPA/AA比、MDA-LDLの易血栓性への影響 第113回日本内科学会総会・講演会 2016年4月15日 東京

- 4) 井上信孝 ストレス応答の観点からみた、過労死の要因となる脳心血管病に機構に関する研究 第64回日本職業・災害医学会 平成28年10月22日 仙台

- 5) 吉岡隆之、福山和恵、高原宏之、乙井一典、鄧皓之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝 経時的変化を考慮した脂質異常症の評価-脂質年変動面積を用いた検討 第64回日本職業・災害医学会 平成28年10月23日 仙台

- 6) 乙井一典、井上信孝 過労状態の血栓準備状態に対する影響 第64回日本職業・災害医学会 平成28年10月22日 仙台

- 7) Otsui K, Inoue N. Over-work might Accelerate Thrombotic Reaction 第81回日本循環器学会学術集会 平成29年3月19日 金沢

- 8) 井上信孝 先制医療時代の脳心血管病のリスク評価 Lox-Indexの有用性 第45回日本総合健診医学会 平成29年1月28日 東京

- 9) 福山和恵、吉岡隆之、高原宏之、乙井一典、鄧皓之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝. 経時的変化を考慮した脂質異常症の検討 - 脂質年変動面積を用いた検討 第48回 日本動脈硬化学会総会・学術集会 平成29年7月1日 東京

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に関する研究
- 職業性ストレス関連冠動脈疾患症例について -

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	太田原顕	山陰労災病院	循環器内科第二部長
研究分担者	氏名	上松正朗	関西労災病院	副院長、循環器内科部長
研究分担者	氏名	藤田雅史	関西労災病院	循環器内科第二部長
研究分担者	氏名	真野敏昭	関西労災病院	循環器内科第二部長
研究分担者	氏名	松村敏幸	熊本労災病院	循環器内科部長
研究分担者	氏名	土井英樹	熊本労災病院	循環器内科第二部長
研究分担者	氏名	阿部浩二	熊本労災病院	循環器内科第三部長
研究分担者	氏名	高嶋英夫	熊本労災病院	循環器内科第四部長
研究分担者	氏名	長谷川潤	熊本労災病院	循環器内科副部長
研究分担者	氏名	阿部宏樹	熊本労災病院	循環器内科医師
研究分担者	氏名	小森田貴史	熊本労災病院	循環器内科医師
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。これらの動脈硬化危険因子は、酸化ストレスを亢進させる。また一方で、精神的ストレスや職業性ストレスは、脳心血管病の重要な危険因子である。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。[方法] 対象は2014年12月から2017年2月末まで神戸労災病院及び熊本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症例 (n=161例) 及び、年齢分布を一致させた人間ドック受診者(n=226例)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。[結果] 冠動脈疾患症例の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。詳細なインタビューから、冠動脈疾患症例の勤労者のうち18.1%は疾患発症に職業性ストレスが関与したと判断された(職業性ストレス関連冠動脈疾患)。冠動脈症例全体と人間ドック受診者との間では、SDSで評価した精神的ストレス陽性者の割合に有意差は認めなかったが、職業性ストレス関連冠動脈疾患症例では高度に抑うつ傾向にあった。職業性ストレスによる心血管病の予防には、職業性ストレス関連冠動脈疾患症例の病態や社会的因子の解明が重要であると考えられた。

A. 研究目的

職業性ストレス・精神的ストレスに起因する過労死は、現在日本が解決すべき最も重要な社会問題のひとつである。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。動脈硬化の発症進展に関与する高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病は、生体内で酸化ストレスの増大をきたす。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。

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) 濃度との積である。主任研究者は吹田コホート研究にて、LOX-Index高値が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倍に増加させること報告している (Inoue N et al. Clin Chem, 2010;56(4):550-558)。

こうした背景のもと、本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行われた。神戸労災病院及び熊本労災病院に入院加療をうけた冠動脈疾患症例を対象とし、発症時の職歴、職業性ストレス、精神的ストレス、LOX-Indexを評価・検討した。職業性ストレスと精神的ストレスは、それぞれ、Job Content Questionnaire (JCQ)、Self-rating Depression Scale (SDS)にて評価した。さらに詳細なインタビューを行い、個々の症例が有する悩み・ストレスを明らかにした。対照として、年齢分布を一致させた人間ドック受診者においても同様の検討を行った。

平成27年度の報告書において、同様の研究に関して結果報告を行ったが、今回は症例数が増加し新たな知見を得たのでここに報告する。

B. 研究方法

1) 対象

2014年12月から2017年2月末まで、神戸労災病院及び、熊本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冠動脈疾患症例 (n=161例、平均年齢 62.5 ± 11.4 歳、男性138例、女性23例) と、年齢分布を一致させた人間ドック

受診者(n=226例、平均年齢 54.9 ± 8.1 歳、男性185例、女性41例)を対照として検討した。人間ドック受診者において、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・急性冠症候群69例、狭心症81例、陳旧性心筋梗塞症例11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22項目からなるアンケートからなるJCQにて評価した。JCQは、職業性ストレスを仕事の裁量権(control)、仕事に対する要求度(demand)、仕事支援度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。JCQ評価のjob demand値を、job control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用いた。

3) 精神的ストレスの評価

各症例の精神的ストレスは、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、熊本労災病院、関西労災病院、山陰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) 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。図1で示すように、冠動脈疾患では人間ドック受診症例に比べて、LOX-Index値が有意に高値であった。

2) 職業性ストレス関連冠動脈疾患

今回の検討対象である冠動脈症例161症例のうち、105例は勤労者であった。この105名の勤労者冠動脈疾患の内訳は、急性心筋梗塞・急性冠症候群44例、狭心症54例、陳旧性心筋梗塞症例7例であった(図2)。

勤労者冠動脈疾患症例のうち、インタビューにて仕事上に高度のストレスが負荷されていると判断しうる症例、及びJCQによる判定でjob strain indexが0.70以上の症例を、職業性ストレス関連冠動脈疾患(JS-CAD: Job stress-related coronary artery disease)とした。

勤労者冠動脈疾患105名のうち19名(18.1%)が職業性ストレス関連冠動脈疾患症例であった(図2)。職業性ストレス関連冠動脈疾患の内訳は、急性心筋梗塞・急性冠症候群9例、狭心症5例、陳旧性心筋梗塞症例5例で、男性17、女性2名で、年齢は 55.9 ± 12.47 歳であった。職業性ストレス関連冠動脈症例における主なストレス要因の具体的な記述を表1に示す。

JCQアンケートによるjob strain indexでの職業性ストレスの評価では、人間ドック受診者と冠動脈疾患症例全体の間では有意な差は認めなかった。しかしながら、職業性ストレス連冠動脈症例では、職業性関連冠動脈疾患では、job strain indexが有意に高値であった(図3)。

3) SDSで評価した精神的ストレス

図4は、冠動脈疾患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。人間ドック症例では27.9%、冠動脈疾患症例全体では32.4%と人間ドック受診者との間では、精神的ストレス陽性者の割合に有意差は認めなかった。しかしながら、職業性ストレス関連冠動脈疾患では、精神的ストレス陽性者が63.2%と有意に高値

であった(図4)。

D. 考察

今回の検討で、昨年度の報告と同様に冠動脈疾患ではLOX-Indexが健常人間ドック受診者に比べて有意に上昇していた。この結果はLOX-Indexが新たな心血管イベントのバイオマーカーであるといこれまでの知見を支持する結果であった。

また、個々の症例の詳細なインタビューにより、勤労者冠動脈疾患症例の約18%が、疾患発症に職場でのストレスが関与していたと考えられた。こうした職業性ストレス関連冠動脈疾患症例こそ過労死を招く患者群であると考えられる。

精神的ストレスをSDSにて検討したが、冠動脈症例全体では、人間ドック受診者との間には有意な差は認めなかった。しかしながら、職業性ストレス関連冠動脈疾患症例では、SDSで評価した精神的ストレス・抑うつ度が高度に亢進していた。こうした職業性ストレス関連冠動脈疾患症例の臨床的特徴、社会的背景の解明が今後の課題であると思われる。さらに、職業性ストレス関連冠動脈疾患群をいかに的確に判定するかの方策の確立が求められている。今後も検討症例を増やしながら、多面的なアプローチにてこうした課題に取り組んでいきたい。

E. 結論

冠動脈疾患にて加療を受けた勤労者を対象に、精神的ストレスと職業性ストレス、LOX-Index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。冠動脈疾患に罹患した勤労者のうち、約18%がその発症に、職業性ストレスの関与が推定された。こうした職業性ストレス関連冠動脈症例においては、精神的ストレスが高度であった。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り、今後職業性ストレス関連冠動脈疾患群の臨床的病態、社会的背景の解明が重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 井上信孝 先制医療時代の脳心血管病のリスク評価 Lox-Indexの有用性 第45回日本総合健診医学会 平成29年1月28日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

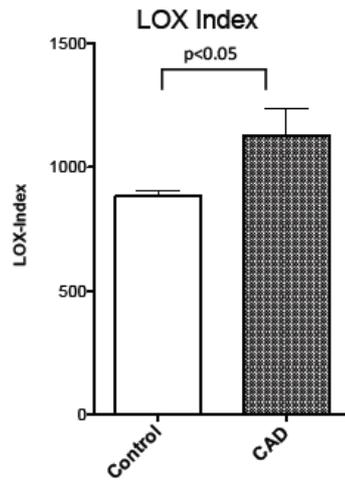


図1 冠動脈疾患(CAD)と、人間ドック受診者(Control)のLOX-Indexの比較
 冠動脈疾患症例では、LOX-Index値が人間ドック受診症例に比べて有意に高値であった。
 (統計法：ノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定法)

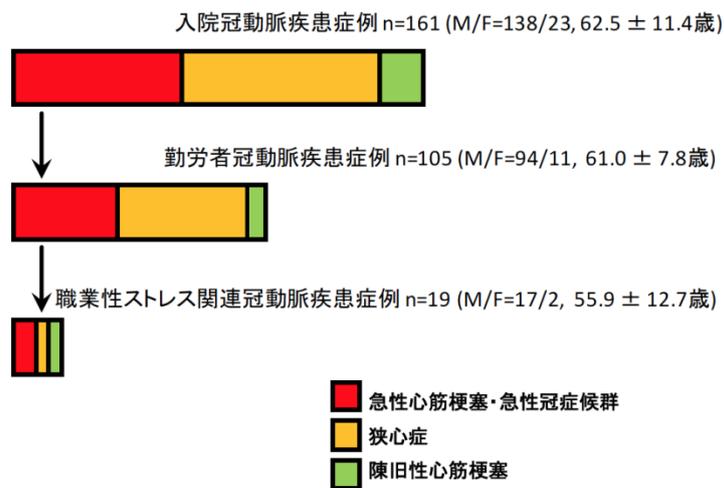


図2 職業性ストレス関連冠動脈疾患
 詳細なインタビューにより、冠動脈疾患症例の勤労者のうち18.1%は、疾患発症に職業性ストレスが関与したと判断された(職業性ストレス関連冠動脈疾患)。

表1

職業性ストレス関連冠動脈疾患症例のストレス要因

- A 職場での人間関係
 - 中間管理職で、上司部下との調整が困難
 - 管理職で、人事管理が困難
 - 上司からのパワハラ
- B 仕事内容
 - クレーム対応
 - 業務内容が繊細で、適応できない
- C 仕事要求度
 - 残業・長時間労働
 - 自宅でのPCの作業が長時間
- D 仕事支援度
 - 介護職で、人手不足 休みが取れない

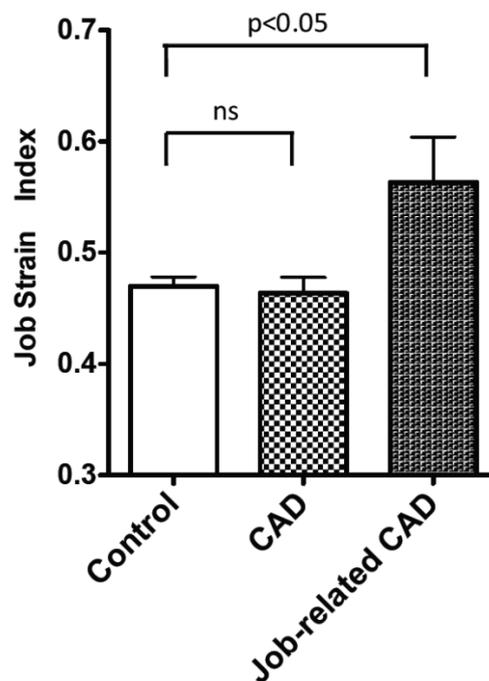


図3 職業性ストレスの評価

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、CAD: 冠動脈疾患症例、Job-related CAD : 職業性ストレス関連冠動脈疾患。職業性ストレス関連冠動脈疾患では、Job strain index で評価した職業性ストレスには有意差に亢進していた。(統計法 : Kruskal-Wallisの検定)

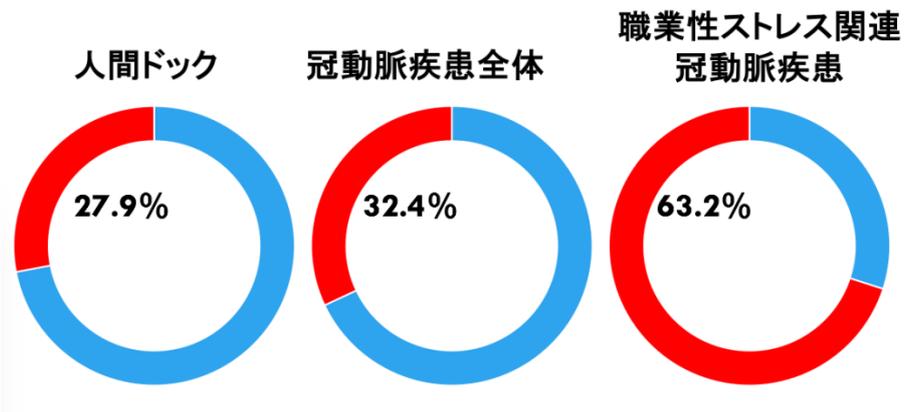


図4 SDSによる精神的ストレス・抑うつの評価

精神的ストレスを、Self-rating Depression Scale (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。赤色：抑うつ有り。

SDSで評価した精神的ストレス陽性症例の割合は、冠動脈疾患全体と人間ドック受診者の間では、有意差は認めなかったが、職業性ストレス関連冠動脈疾患症例では、有意に高率であった。

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

総労働時間と抑うつとの関連に関する研究
— 特に男女差の違いを中心に—

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

研究要旨

[目的] 過労死の要因のひとつである長時間労働と、職業性ストレスと精神的ストレスとの関係性を、男女差に着目して検討した。[対象・方法] 当院に人間ドックのために受診した勤労者420名（男性300名、女性120名）を対象として、総就業時間と、職業性ストレスと精神的ストレスとの関連を検討した。職業性ストレスはJob Content Questionnaire (JCQ)にて、精神的ストレスは抑うつを評価するSelf-rating Depressive Scale (SDS)にて評価した。[結果] 単変量解析では、男女とも月就業時間と、仕事要求度及び、仕事ストレイン指数との間で有意な相関を認めた。また仕事支援度に関しては、女性において月就業時間と有意な負の相関を認めた。SDSで評価した抑うつとの関係では、女性においてのみ月就業時間との間に有意な相関があった。SDSを従属変数とした重回帰解析では、年齢、雇用形態、職種で調整しても、女性では月就業時間と抑うつを示すSDSスコアとに関連を認めた。階層的重回帰解析の結果から、女性では認められた月就業時間と抑うつとの関連には、職場性ストレスと職場支援度が介在することが推察された。[考察] 女性は男性に比べて、長時間労働に対しての脆弱であることが推察された。過労死防止には、こうした女性の特性を考慮した労働対策が今後重要であると考えられた。

A. 研究目的

過労死は、1980年頃から社会問題化されて以来、現在の日本における最も重要な社会問題のひとつである。こうした過労死に対して、国家的な取り組みも開始され、2014年11月に過労死等防止対策推進法が施行された。2015年12月から義務化されたストレスチェックシステムは、勤労者に負荷されている職業性ストレスや精神的ストレスを把握し、職場環境の改善を目指し、さらには過労死予防に繋げようとする取り組みである。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。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（仕事コントロール度が低い）、労働負荷が大きい環境ほど（仕事要求度が高い）、職業性ストレス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、仕事コントロール度と仕事要求度、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の仕事要求度の値を、仕事コントロール度の値で除したものを仕事ストレイン指数として、職業性ストレスの目安として評価する。我々は最近、生活習慣病症例を対象にした検討で、JCQによって評価した職業性ストレスと、Self-rating Depressive

Scale (SDS)にて評価した抑うつが相関することを示した(Inoue N et al. Intern Med 55: 1071-1075, 2016)。職業性ストレスが高度になると、抑うつ等の精神疾患を誘発し、最悪の場合は自殺に至る。また、精神的ストレス自身が、脳心血管病の重要な危険因子でもある。職業性ストレスと精神的ストレスを評価することは、過労死防止にとって重要である。

労働時間は、職業性ストレスを規定する重要な因子である。時間外労働月80時間が過労死ラインと呼ばれ、睡眠時間が十分に確保できず、心筋梗塞や、脳梗塞を引き起こす可能性が指摘されている。平成27年度の脳・心臓疾患での労災支給決定件数は251件で、そのうち時間外労働時間80時間以上100時間未満は105件、100時間以上は120件であったと報告されている。これまでの種々の研究においても、長時間労働に起因する職業性ストレスが、過労死の要因になることが指摘されている。

社会構造の変化や、女性の勤労意欲の高まり等から、近年女性の労働者は増加している。しかしながら、待機児童問題や、家族の介護等によって、労働と家庭環境のバランスがうまく取れない実態が明らかになってきている。内閣府大臣官房政府広報室平成26年度世論調査では、アンケート項目中の「女性が社会での活躍を志向しにくい」を挙げた割合は女性で高くなっている。女性の30歳代から50歳代は、子育てがひと段落した頃で、結婚・出産を機に仕事を辞めたが、もう一度働きたいという思いで面接を受けてみるも、キャリアや経験年数を問われると希望の職種には就けず、今までのスキルを活かせないでいる女性も多い。こうした女性勤労者の職業性ストレスに関しては十分に検討されていない。

今回我々は、このような現在の社会的な背景から、当院にて人間ドックを受診した勤労者を対象に、労働時間と職業性ストレスや抑うつとの関連について、特にその男女差を中心に検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象

2015年4月から、2016年9月まで、神戸労災病院に人間ドックを受診し、同意を得られた420名(男性300名、女性120名)。そのプロフィールは、

表1に示す。

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点以上を精神的ストレス陽性と判定した。

4) 統計学的解析

各項目は、平均値±標準偏差で表し、男女間の各項目の比較は、Mann-Whitney U-testを用いた。正規雇用及び非正規雇用の差は、カイ二乗検定を用いた。月総就業時間と、各項目との相関は、Spearmanの順位相関係数を求め検討した。階層的重回帰解析においては、従属変数をSDSスコアとし、独立変数は、年齢、雇用形態、職種、月就業時間、JCQによる仕事ストレイン指数及び職場支援度とした。雇用形態は、正規採用を基準として、嘱託・アルバイトを非正規雇用ダミー変数とした。職種は、事務職を基準として、管理職、専門技術職、販売・サービス職とそれぞれダミー変数とした。統計解析には、SPSS Version 22を使用した。

(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) 月就業時間と職業性ストレス、抑うつとの関連

表1で示すように、男性は女性に対して有意に正規雇用者が多かった。月就業時間は、男性が有意に長く、JCQの評価による、仕事要求度、仕事コントロール度は、男性が有意に高値であったが、仕事支援度、仕事ストレイン指数は、男女で差は認めなかった。SDSにて評価した抑うつは、女性が有意に高値であった。

図1から図4に、月就業時間と、仕事要求度、仕事コントロール度、仕事支援度との相関を示す。単変量解析では、男性、女性とも、月就業時間と仕事要求度が有意に相関しており、仕事量の多さが就業時間と関連することが推察された。仕事コントロール度は、男性においてのみ、月就業時間と有意に相関していた。また仕事支援度に関しては、女性において月就業時間と、有意な負の相関を認めた。仕事要求度を仕事コントロール度で除した仕事ストレイン指数との関係では、男女とも、月就業時間と有意な相関を認め、就業時間の長さで職場ストレスが関連することが推察された(図4)。

SDSで評価した抑うつの関係では、女性においてのみ、月就業時間との間に有意な相関があった(図5)。

2) 階層的重回帰解析による検討

女性に認められた月就業時間と抑うつと関連がどのような因子を介しているかを検討するために、SDSを従属変数とした階層的重回帰解析を行った。表2に示すように、雇用形態、職種、年齢を調整しても、月就業時間とSDSの間には、有意な相関を認めた。このモデルに、仕事ストレイン指数、職場支援度を独立変数として投入すると、月就業時間とSDSとの間の有意な相関関係は消失した。以上の結果から、女性では、月就業時間と抑うつと間には、職場性ストレスと職場支援度が介在することが推察された(表2)。

男性で同様の階層的重回帰解析を行った結果、雇用形態、職種、年齢を調節した場合、職場ストレインと職場支援度とSDSとの間に相関を認めた(表3)

D. 考察

職業性ストレスには、多くの因子が関与している。仕事の量や仕事の裁量度、職場の異動、上司や同僚との人間関係など様々なことがらに関係し、職業性ストレスが高度になると抑うつ等の精神疾患を誘発する。労働時間は、職業性ストレスを規定する重要な因子であり、職業性ストレスは、過労死の要因になる重要な脳心血管病のリスク因子である。それに加えて、働き方が多様になってきている現在、サービス残業や持ち帰り残業等、労働統計に現れない長時間労働も指摘されている。過労死予防の観点からは、労働時間と職業性ストレスとの関連を評価することは重要である。今回、当院の人間ドックを受診した勤労者を対象にした検討結果で、月就業時間と抑うつとの関連において、男女差が認められた。女性においては、月就業時間と抑うつとの間に、正の有意な相関を認め、女性の方が男性に比べて、長時間労働に対して脆弱であることが推察された。また、女性において、職場での社会的支援と月就業時間との間に負の相関を認めた。SDSを従属変数とした階層的重回帰解析の結果、女性における就業時間と抑うつとの間には、職業性ストレス及び職場支援度の低さが介在していることが推察された。

近年女性を取り巻く労働環境の厳しさが指摘されている。女性は、仕事以外に育児や介護もしていることも多く、男性より長時間労働が負担になることが考えられる。最近、女性労働者の働く環境を良くし、ワークライフバランスを良好に保つように取り組む会社が出てきた。このような会社では、育児や介護の両立が可能になるように、時間短縮や残業を減らすなどの取り組みがなされており、男女ともに働きやすい環境を目指している。このような制度が増えれば、女性の離職率も下がり、家庭と仕事のストレスは軽減されると期待される。

E. 結論

今回の我々の検討で、女性は長時間労働に対しての脆弱性が示され、こうした女性の特性を考慮した労働対策が今後重要であると考えられる。

世界に類をみない少子高齢化社会を向かえる今、女性の働く活力への期待は大きい。経済活動のグローバル化、一向に好転しない経済状況等様々な要因によりさらに厳しくなる労働環境の

なか、勤労者の心身の健康を守るためには、本研究で示されたような性差にも考慮したきめ細やかな労働対策が必要である。

F. 研究発表

1.論文発表

1) 福山和恵、井上信孝 総労働時間と抑うつとの関連に関する研究 -特に男女差の違いを中心に- 日本職業災害医学会雑誌 2017 (in press)

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

	男性 (n=300)	女性(n=120)	
年齢 (年)	53.1±9.8	49.6±9.4	p<0.001
正規雇用 (n, %)	237 (79.0%)	70 (58.3%)	p<0.001
非正規雇用 (n, %)	63 (21.0%)	50 (41.7%)	
職種 (n, %)			
事務職 (n, %)	71 (23.7%)	43 (35.8%)	
管理職 (n, %)	101 (33.7%)	8 (6.7%)	
運転技術職 (n, %)	4 (1.3%)	0 (0%)	
専門・技術職 (n, %)	66 (22.0%)	33 (27.5%)	
販売・サービス職 (n, %)	58 (19.3%)	36 (30.0)	
月就業時間 (時間)	193.5±53.0	164.5±59.5	p<0.001
仕事要求度	31.1±5.9	30.6±5.8	p<0.05
仕事コントロール度	68.8±10.4	62.9±11.9	p<0.001
職場支援度	22.4±4.6	23.4±4.0	ns
仕事ストレイン	0.46±0.12	0.51±0.14	ns
SDS スコア	35.7±7.5	38.5±8.4	p<0.01

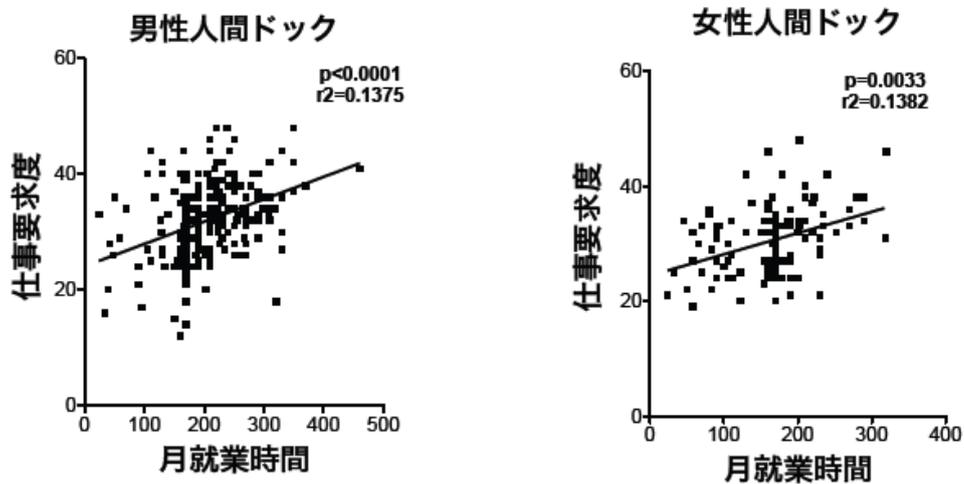


図 1 当院人間ドック受診者における月就業時間と、仕事要求度の関係
男女とも、就業時間と仕事要求度に正の相関を認めた。

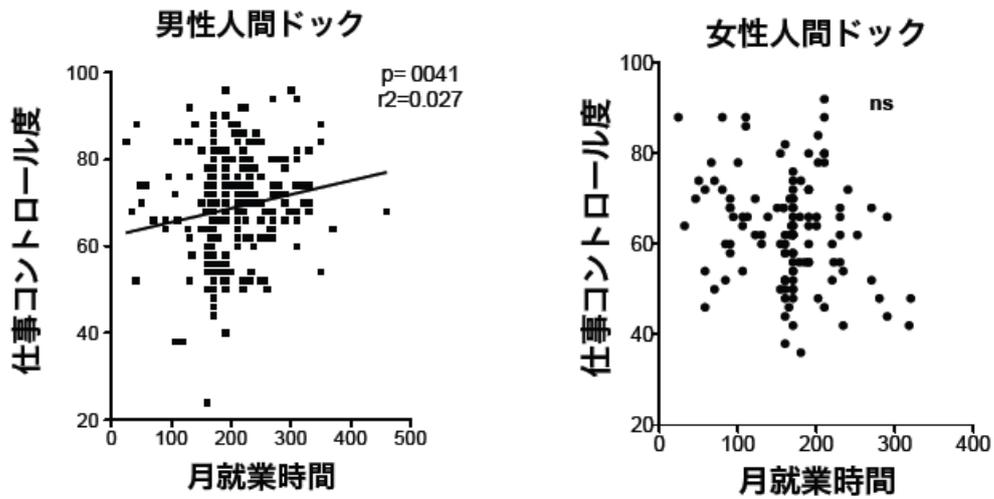


図2 当院人間ドック受診者における月就業時間と仕事コントロール度との関係
男性において、就業時間と仕事コントロール度に正の相関を認めた。

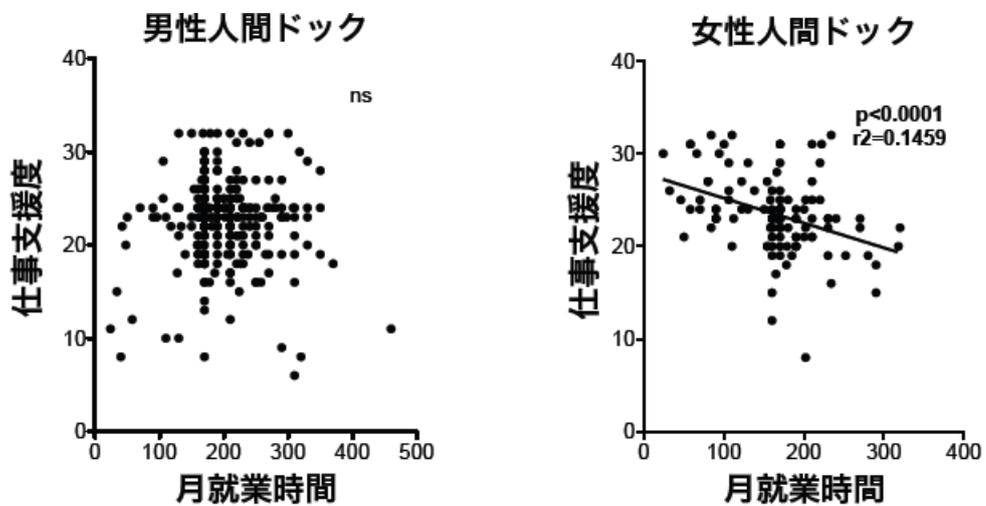


図3 当院人間ドック受診者における月就業時間と仕事支援度との関係
女性において、就業時間と仕事支援度に負の相関を認めた。

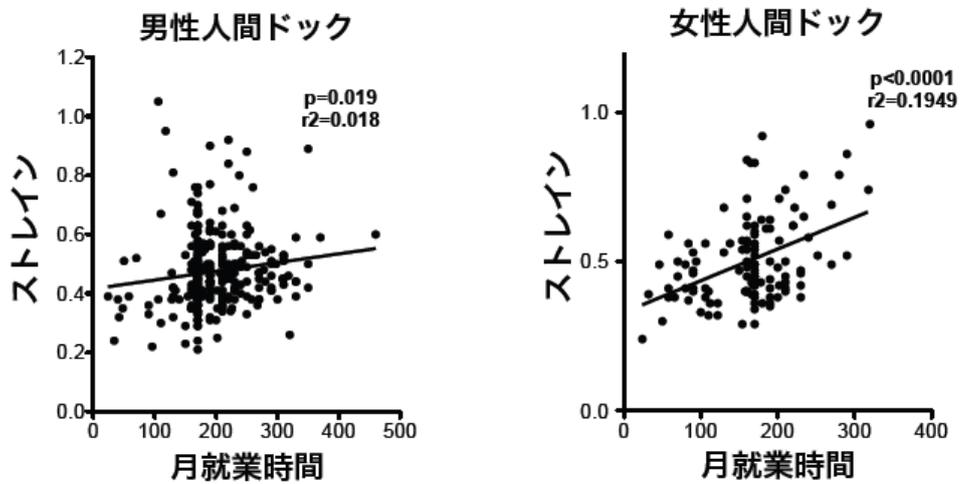


図4 当院人間ドック受診者における月就業時間と職業性ストレスとの関係
男女とも、就業時間と職業性ストレスに正の相関を認めた。

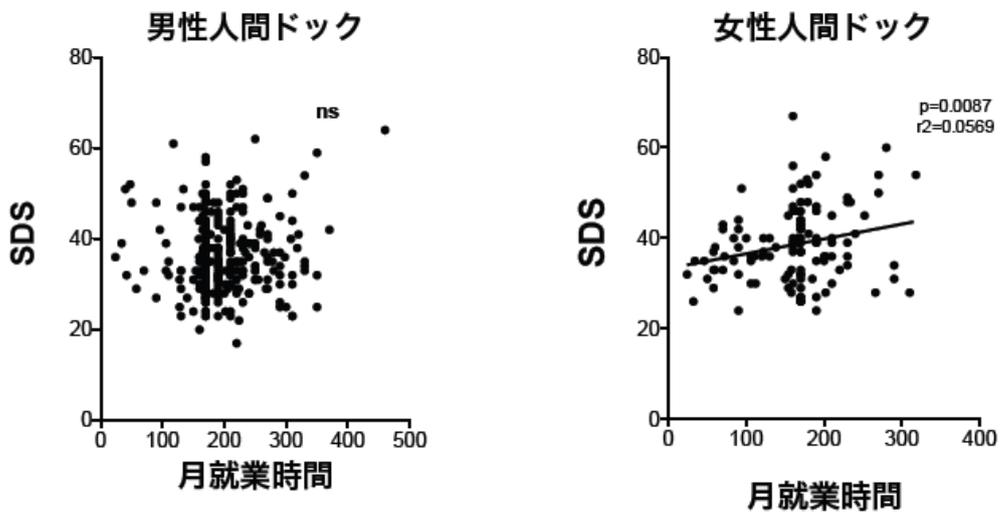


図5 当院人間ドック受診者における月就業時間とSDSで評価した抑うつ度との関係
女性においてのみ、就業時間と抑うつ度に正の相関を認めた。

表2 SDSを従属変数とした階層的重回帰解析（女性）

	β	β	β
年齢	-0.057	-0.057	-0.069
雇用形態(基準:正規雇用)			
非正規ダミー	-0.172	-0.147	-0.144
職種(基準:事務)			
管理職ダミー	-0.057	-0.057	-0.029
専門技術ダミー	0.113	0.106	0.143
販売サービスダミー	0.203	0.195	0.205
月就業時間	0.300**	0.196*	0.109
Job Support		-0.272**	-0.235*
Job Strain			0.224*
R ²	0.178	0.240	0.277
Δ R ²		0.062**	0.037*

女性に認められた月就業時間と抑うつと関連がどのような因子を介しているかを検討するために、SDSを従属変数とした階層的重回帰解析を行った。表2に示すように、雇用形態、職種、年齢を調整しても、月就業時間とSDSの間には、有意な相関を認めた。このモデルに、仕事ストレイン指数、職場支援度を独立変数として投入すると、月就業時間とSDSとの間の有意な相関関係は消失した。以上の結果から、女性では、月就業時間と抑うつと間には、職場性ストレスと職場支援度が介在することが推察された。

表3 SDSを従属変数とした階層的重回帰解析（男性）

	β	β	β
年齢	-0.091	-0.153	-0.101
雇用形態(基準:正規雇用)			
非正規ダミー	-0.081	-0.086	-0.098
職種(基準:事務)			
管理職ダミー	-0.235*	-0.228*	-0.112
運転建設ダミー	0.005	0.007	0.037
専門技術ダミー	-0.188	-0.213	-0.132
販売サービスダミー	-0.179	-0.184	-0.097
月就業時間	0.064	0.056	0.006
Job Support		-0.259**	-0.223**
Job Strain			0.298**
R ²	0.059	0.122	0.195
Δ R ²		0.063**	0.073**

男性で同様の階層的重回帰解析を行った結果、雇用形態、職種、年齢を調節した場合、職場ストレインと職場支援度とSDSとの間に関連を認めた。

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
精神的ストレスと酸化ストレスの関連に関する研究-

研究分担者 氏名 小澤 徹 神戸労災病院 循環器内科部長
研究分担者 氏名 吉岡隆之 神戸労災病院 循環器内科部長
研究代表者 氏名 井上信孝 神戸労災病院 副院長

研究要旨

過労死の主要な要因は、動脈硬化を基盤として発症する脳心血管病である。動脈硬化の発症進展に関与する高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病は、生体内で酸化ストレスの増大をきたす。また、精神的ストレスは、脳心血管病の発症に深く関与している。LOX-Indexは酸化ストレスの観点からの新たな脳心血管病のバイオマーカーである。今回は、酸化ストレスと精神的ストレスとの関連を明らかにするために、当院に生活習慣病にて通院中の症例を対象に、LOX-Indexと、動脈硬化危険因子、フラミンガムリスクスコアとの関連、さらに、Self-rating Depression Scale (SDS)にて評価した精神的ストレスと、LOX-Indexとの関連を検討した。フラミンガムリスクスコアは、動脈危険因子（高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無）から10年間の心血管イベント発症のリスクを推定するものであるが、LOX-Indexの対数変換値は、フラミンガムリスクスコアと有意に相関していた。SDSで評価した精神的ストレスと、LOX-Indexの間には、有意な相関は認めなかったが、このふたつの指標にて、酸化ストレス及び、精神的ストレスを評価することは、個々の症例に対する各症例の治療戦略の検討に有益であると考えられた。つまり、LOX-Indexが高値の症例では、動脈硬化危険因子の是正が重要であり、またSDSが高値の症例であれば、メンタルケアが重要である。このようにLOX-IndexとSDSの用いたサブセット分類は、きめ細かい症例把握に有用であると考えられた。

A. 研究目的

過労死の主要な要因は、動脈硬化を基盤として発症する脳心血管病である。動脈硬化の発症進展に関与する高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病は、生体内で酸化ストレスの増大をきたす。また、精神的ストレスは、脳心血管病の発症に深く関与している。こうした点を考慮すると、酸化ストレスと精神的ストレスとの関連を明らかにすることは、心血管発症機転の解明に手がかりを与える可能性がある。

新たな臨床バイオマーカーLOX-Indexは、酸化ストレスの観点から、脳心血管病の発症を予測するものである。LOX-indexは、酸化LDLを代表とするLOX-1に結合しうるLOX-1リガンド濃度(LAB)と、血中の可溶性LOX-1濃度(sLOX)との積である。これまでに、LOX-1と動脈硬化危険因子と

の関連、フラミンガムリスクスコアとの関連は明らかにされていない。そこで、当院外来にて、生活習慣病にて、通院加療している症例において、LOX-Indexと動脈硬化危険因子、フラミンガムリスクスコアとの関連を検討した。さらに、Self-rating Depression Scale (SDS)にて評価した精神的ストレスと、LOX-Indexとの関連を検討した。

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453例(M/F=257/196、年齢 54.1 ± 9.9 歳)を対象とした。

2) 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点以上を精神的ストレス陽性と判定した。

3) LOX-Indexの測定

LOX-Indexの測定は、NKメディコ社に委託して施行した。

4) 統計学的解析

各項目は、平均値±標準偏差で表した。正規分布の検定は、Kolmogrov-Simnov法にて行なった。項目間との相関は、Spearmanの順位相関係数を求め検討した。重回帰解析においては、従属変数を対数変換後のLAB及びsLOX-1とし、独立変数は、年齢、性別、LDL、HDL、対数変換後中性脂肪値、糖尿病・喫煙・高血圧の有無とした。統計解析には、SPSS Version 22を使用した。

(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いき、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) LOX-Indexとフラミンガムリスクスコアとの関連

LOX-Indexの分布を図1に示す。LOX-Indexの対数変換値は、正規分布を示した(図1)。

フラミンガムリスクスコアは、動脈危険因子(高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無)から10年間の心血管イベント発症のリスクを推定するものであるが、LOX-Indexの対数変換値は、フラミンガムリスクスコアは、有意に相関していた(図2: 男性、右図: 女性)。これらの知見は、LOX-Indexが心血管病のバイオマーカーであることを裏付けるものである。

LOX-1リガンド濃度(LAB)及び可溶性LOX-1濃度(sLOX)がどのような要因で規定されるかを検

討するために多変量解析を行った。その結果を表1に示す。LABは、LDL値、及び喫煙の有無に有意に関連し、sLOXは、糖尿病の有無に関連していた。

2) LOX-IndexとSDSとの関係

LOX-Indexで示される酸化ストレスとSDSにて評価される精神的ストレスの関連を検討した。図3は、LOX-IndexとSDSとの関係を示したものであるが有意な相関は認めなかった。

D. 考察

今回の検討では、SDSで表される精神的ストレスとLOX-Indexとの間には、有意な相関は認めなかった(図3)。しかしながら、LOX-IndexとSDSと両者を同時に評価することにより、各症例の精神的ストレスと酸化ストレスとを個別に評価することができると考えられる(図4)。すなわち、LOX-Indexを評価することにより、酸化ストレスの観点から脳心血管病の発症のリスクを評価でき、それに精神的ストレスの評価を加えることは、各症例の治療戦略の検討に有益であると考えられた。つまり、LOX-Indexが高値の症例では、動脈硬化危険因子の是正が重要であり(図3でのサブセット1及び2)、またSDSが高値の症例であればメンタルケアが重要と考えられる(図3でのサブセット2及び4)。このサブセット分類を用いると、きめ細やかな患者指導が遂行できることが期待できる。

現在日本政府は、働き方改革に取り組んでいる。しかしながら経済のグローバル化、依然不安定な経済状況、少子高齢化社会等、多くの要因により職場環境の現状は厳しい。今後、過労死に対する取り組みは、今まで以上に重要な課題となってくると思われる。このような社会情勢の中、LOX-Indexによる脳心血管病のリスク評価、精神的ストレスの評価は、勤労者の健康を守る上で、有益であると思われる(図5)。

E. 結論

過労死の要因である脳心血管病である冠動脈疾患、脳血管障害は、動脈硬化を基盤として生じ、動脈硬化の危険因子は、生活習慣病である従って、過労死予防には、労働環境等の社会的因子の是正だけでなく、生活習慣病の改善が重要であ

る。現在日本の最重要の社会問題である過労死に対しては、多面的アプローチが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Inoue N, Fukuyama K, Hirayama S, Yoshioka T, Ozawa T, Iwata S, Takei A. Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-Rating Depression Scale. International Journal Cardiology Metabolic & Endocrine 12: 3-7, 2016.

2. 学会発表

1) Inoue N. A Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-Rating Depression Scale. Singapore Health Biomedical Congress 2016 シンガポール 2016年9月23日

2) 井上信孝 ストレス応答の観点からみた、過労死の要因となる脳心血管病に機構に関する研究 第64回日本職業・災害医学会 平成28年10月22-23日 仙台

3) 井上信孝 先制医療時代の脳心血管病のリスク評価 Lox-Indexの有用性 第45回日本総合健診医学会 平成29年1月28日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

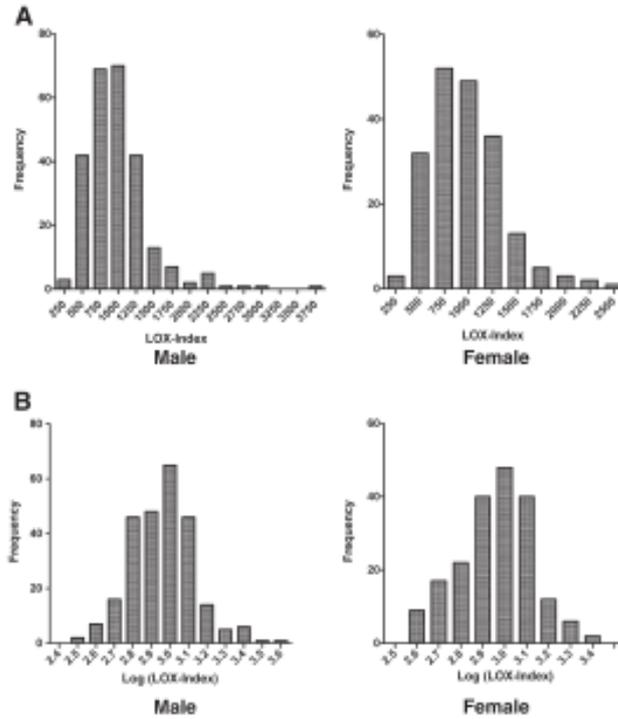


図1 LOX-Indexの分布（左:男性、右:女性）。対数変換すると正規分布を示す。

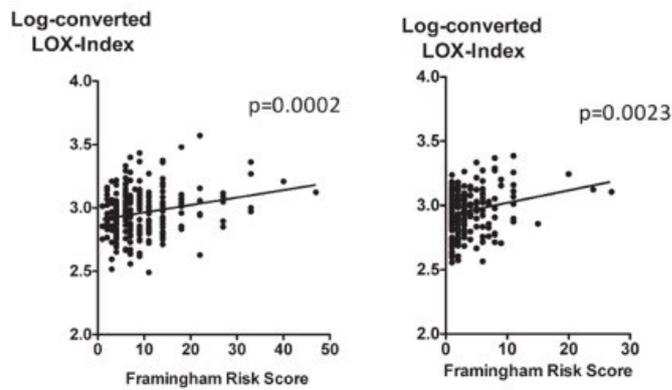


図2 対数変換LOX-Indexとフラミンガムリスクスコアとの関係
 フラミンガムリスクスコアは、動脈危険因子（高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無）から10年間の心血管イベント発症のリスクを推定するものであるが、LOX-Indexの対数変換値は、フラミンガムリスクスコアは、有意に相関していた（左図：男性、右図：女性）。

表1 LAB (LOX-1リガンド)、可溶性LOX-1 (sLOX-1)を従属変数とした重回帰解析

Multiple regression analysis of log-converted LAB and sLOX-1.

	LAB (log-converted) (R ² = 14.5%)					sLOX-1 (log-converted) (R ² = 1.4%)				
	B	95%CI	β	p-Value	VIF	B	95%CI	β	p-Value	VIF
Age	0.001	0.000 to 0.002	0.062	0.197	1.213	0.000	-0.002 to 0.001	-0.021	0.666	1.213
Sex	-0.012	-0.033 to 0.009	-0.057	0.257	1.292	-0.005	-0.036 to 0.025	-0.019	0.729	1.292
LDL	0.001	0.001 to 0.001	0.249	<0.001*	1.109	0.000	0.000 to 0.001	0.025	0.619	1.109
HDL	-0.001	0.002 to 0.000	-0.165	0.001*	1.502	0.000	-0.001 to 0.001	0.048	0.403	1.502
TG(log)	-0.075	-0.120 to -0.030	-0.172	1.148	1.452	-0.004	0.071 to 0.063	-0.007	0.907	1.452
DM	0.002	-0.028 to 0.032	0.007	0.888	1.155	0.052	0.007 to 0.096	0.116	0.023*	1.155
Smoking	0.073	0.043 to 0.103	0.218	<0.001*	1.102	-0.010	-0.055 to 0.034	-0.023	0.646	1.102
HT	0.019	-0.005 to 0.042	0.078	0.114	1.244	0.000	-0.035 to 0.034	-0.001	0.989	1.244

B: coefficient, β: Standardized coefficient, VIF: variance inflation factor, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, TG: triglyceride, DM: diabetes mellitus, HT: hypertension.

* p value of < 0.05 was considered statistically significant.

多変量解析の結果、LABは、LDL値、及び喫煙の有無に有意に関連し、sLOXは、糖尿病の有無の関連していた。

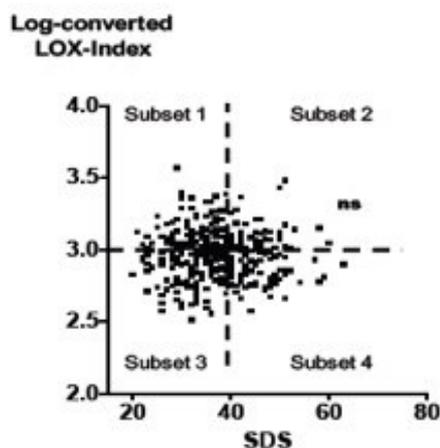


図3 LOX-Indexで評価した酸化ストレスと、SDSで評価した精神的ストレスの関係

サブセット1及び2は、LOX-Indexから評価した酸化ストレスが亢進している可能性があり、サブセット3及び4は、SDSで評価した精神的ストレスが亢進している。

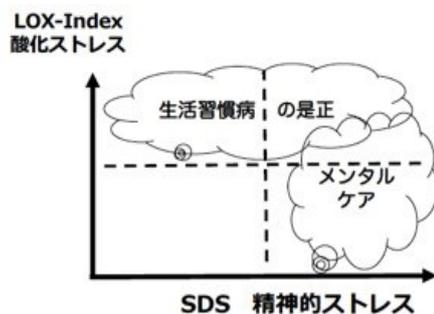


図4 LOX-1とSDSを用いたサブセット分類

LOX-Indexが高値の症例では、生活習慣病の是正が重要であり、またSDSが高値の症例であればメンタルケアが重要と考えられる。

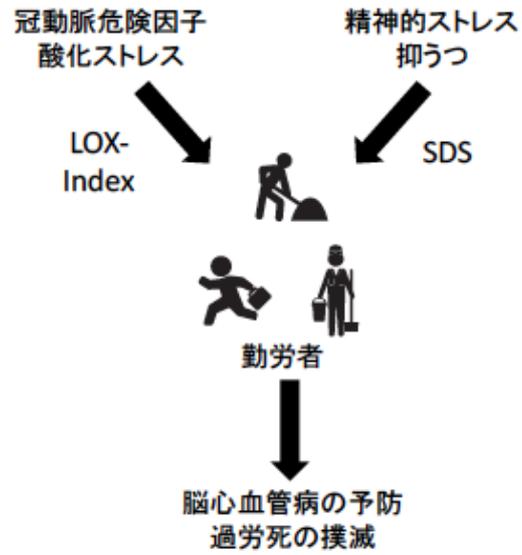


図5 過労死撲滅を目指した多面的アプローチ

過労死予防には、労働環境等の社会的因子の是正だけではなく、生活習慣病の改善等、多面的なアプローチが重要である。

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

過労状態が血栓準備状態に及ぼす影響に関する研究

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 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

[背景]過労死の主な原因である急性心筋梗塞や脳血管障害は動脈硬化を基盤とし、その発症に精神的ストレスが大きな役割を果たしている。精神的ストレスと血栓症との関連はこれまで多くの観察研究にて示されてきたが、そのメカニズムに迫る臨床研究はほとんどなく、また過労状態が易血栓性に与える影響の検討もなされていない。[目的]本研究は過労状態の血栓準備状態に対する影響を臨床的に明らかにすることである。[方法]当直業務を行う医師・看護師を対象に、激務の救急当直を行った翌朝(過労状態)と非番日の翌朝(非過労状態)に、空腹時下に血液サンプルを採取し比較した。対象は30例の健常人(男性17例、女性13例)、平均年齢 32.3 ± 1.4 歳(25~53歳)。易血栓性の評価にはGlobal Thrombosis Test (GTT)を用いた。GTTはズリ応力により血小板主体の血栓を形成させて血流が停止するまでの時間と、血流停止後の線溶活性で血流が再開するまでの時間を計測することで、血小板反応性とそれに呼応する凝固活性、及び線溶活性を評価する方法である。滴下間隔時間が一定以上になるまでをOT (occlusion time) [秒] とし血小板+凝固活性を反映し、その後再び滴下が起こるまでの時間をLT (lysis time) [秒] とし線溶能を評価している。[結果]救急当直時の平均睡眠時間は 2.4 ± 0.3 時間、非過労時は 6.1 ± 0.2 時間で有意に過労状態には睡眠時間が不足していた($p < 0.05$)。過労と非過労状態で白血球数、赤血球数、血小板数に差はなく、凝固マーカーの活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、プロトロンビン時間(PT)、線溶マーカーのPAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)にも差はみられなかった。また血糖値や脂質代謝にも差はみられなかった。GTTによる検討で、過労時OT 314.1 ± 20.2 秒、非過労時 478.8 ± 37.1 秒と過労状態ではOTが短縮 ($p < 0.001$)、また過労時LT 1509.8 ± 130.3 秒、非過労時 1249.9 ± 101.6 秒と過労状態ではLTの延長傾向がみられた($p = 0.06$)。[結語]過労状態では血小板+凝固活性が亢進し線溶能は低下、GTTは過労状態の血栓準備状態を評価するのに有用である。

A. 研究目的

過労死の主な原因である急性心筋梗塞や脳血管障害は動脈硬化を基盤とし、その発症に精神的

ストレスが大きな役割を果たしている。これまで、精神的ストレスと血栓症との関連性は、多くの臨床的観察研究にて示されているが、主に心理学的な側面から検討がなされており、そのメカニズム

に迫る臨床研究はほとんどなく、また過労状態が易血栓性に与える影響の検討もなされていないのが現状である。そこで本研究の目的は、過労状態の血栓準備状態に対する影響を臨床的に明らかにすることである。

本研究は、血栓準備状態の評価法として Global Thrombosis Test (GTT)を用いた。現在広く用いられている易血栓性診断法は、採血した血液に抗凝固剤や種々の化学物質を加えて反応性を測定するため、生体内での真の易血栓性を反映していない。一方血液試料に何も加えず測定する GTTは、血小板活性及びそれに呼応する凝固活性だけでなく、自発的血栓溶解能を測定することができ、より生体内での易血栓性を反映する装置である。このGTTを用いて血栓準備状態の評価を行うことで、本研究はこれまでにない極めて独創的なものと思われる。

B. 研究方法

本研究の対象は、神戸労災病院で当直業務を行う医師・看護師を対象に、激務の救急当直を行った翌朝(過労状態)と非番日の翌朝(非過労状態)に、空腹時下に血液サンプルを採取し比較検討を行った。易血栓性の評価にはGlobal Thrombosis Test (GTT)を用いた。GTTはわずらひ力により血小板主体の血栓を形成させて血流が停止するまでの時間と、血流停止後の線溶活性で血流が再開するまでの時間を計測することで、血小板反応性とそれに呼応する凝固活性、及び線溶活性を評価する方法である。滴下間隔時間が一定以上になるまでをOT (occlusion time) [秒] とし血小板+凝固活性を反映し、その後再び滴下が起こるまでの時間をLT (lysis time) [秒] とし線溶能を評価している。その他問診による睡眠時間の聴取、一般血液・生化学検査、凝固・線溶検査に加え、炎症マーカーや酸化ストレスマーカーを測定することで、過労状態における職場ストレスと易血栓性の関連性を多角的に比較検討した。

(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

対象は30例の健常人(男性17例、女性13例)、平均年齢 32.3 ± 1.4 歳(25~53歳)。救急当直時の平均睡眠時間は 2.4 ± 0.3 時間、非過労時は 6.1 ± 0.2 時間で有意に過労状態には睡眠時間が不足していた($p < 0.05$)。過労状態と非過労状態で白血球数、赤血球数、血小板数に差はなく、凝固マーカーの活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)やプロトロンビン時間(PT)、線溶マーカーのPAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)にも差はみられなかった。また血糖値や脂質代謝(LDL-C、HDL-C、中性脂肪)にも差はみられなかった。

GTTによる検討では、過労状態時のOTは 314.1 ± 20.2 秒、非過労状態では 478.8 ± 37.1 秒と過労状態ではOTが短縮していた($p < 0.05$)。また過労状態時のLTは 1509.8 ± 130.3 秒、非過労状態時は 1249.9 ± 101.6 秒と過労状態ではLTの延長傾向がみられた($p = 0.06$)。

以上より激務当直による過労状態では、血小板活性及び凝固活性が亢進し、線溶活性は低下していることが示された。なお過労状態と非過労状態で、炎症マーカーである高感度CRPや酸化ストレスマーカーであるMDA-LDLや酸化LDLとその受容体LOX-1を包括的に評価するLOX-indexには差はみられなかった。

D. 考察

過労死とは過重な業務による疲労や精神的なストレスが有力な原因の一つと言われ、これまでの疫学的調査・臨床研究において、職場ストレスが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。職場ストレスにより精神的な負荷が高まると、交感神経系や視床(Hypothalamus)-下垂体(Pituitary)-副腎皮質(Adrenal Cortex)からなるHPA系の活性化という生体応答だけでなく、喫煙や飲酒の増加、運動不足、身体活動の低下、医療アドヒアランスの低下など行動学的な要因も加わり、脳心血管病のリスクが増大する(Inoue N. J Atheroscler Thromb.

2014;21(5):391-401)。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。最近、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、ICU勤務時は勤務オフ時に比べ、好中球数と単球数が増加することを見出し、さらに慢性ストレス状態におかれたマウスでは、交感神経 β 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ている(Nat Med 2014; 20 (7): 754-758)。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ている。

一方、精神的ストレスと血液・凝固系の関連性に関して、急性の精神的ストレスは、高齢者において凝固活性を亢進させることや、マウスの実験で、慢性の精神的ストレスが血小板活性を亢進させることが報告されている。本研究では、激務当直による過労状態では、血小板活性及び凝固活性が亢進し、線溶活性は低下していることが示された。これらは精神的ストレスが血小板活性や凝固活性を亢進させるという過去の報告と、過労状態が交感神経系・HPA系の活性化という生体応答を引き起こすことから、本研究はその関連性を臨床的に裏付けただけでなく、過労状態が線溶活性の低下をもたらす可能性を示したことで、過労状態では凝固線溶系全体的に易血栓性に傾くことが示された

E. 結論

過労状態では血小板活性及び凝固活性が亢進し線溶能は低下していることが示され、過労死と心血管病を結びつけるメカニズムの一つの可能性が示唆された。またGTTは過労状態の血栓準備状態を評価するのに有用であり、過労死や職場ストレスを未然に防ぐための過労状態の評価法やマーカーとなりうる可能性が示唆された。

F. 研究発表

G. 学会発表

- 1) 井上信孝 ストレス応答の観点からみた、過労死の要因となる脳心血管病に機構に関する研究 第64回日本職業・災害医学会 平成28年10月22-23日 仙台
- 2) 乙井一典、井上信孝 過労状態の血栓準備状態に対する影響 第64回日本職業・災害医学会 平成28年10月22-23日 仙台
- 3) Otsui K, Inoue N. Over-work might Accelerate Thrombotic Reaction 第81回日本循環器学会学術集会 平成29年3月19日 金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

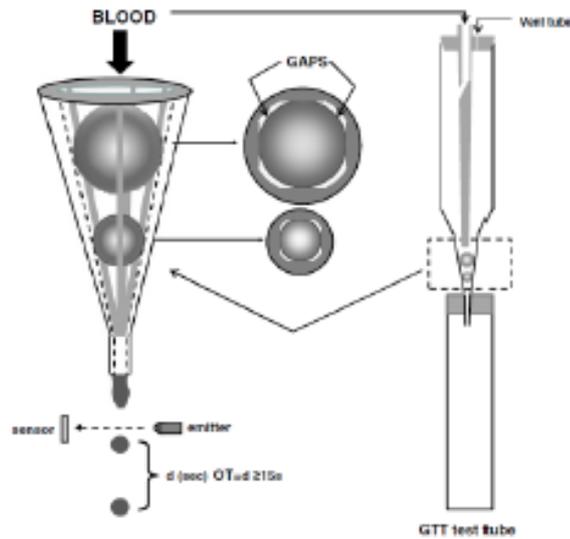


図1 新規血栓準備状態評価法：GGTの概要

GGTは、ずり応力により血小板主体の血栓を形成させて血流が停止するまでの時間と、血流停止後の線溶活性で血流が再開するまでの時間を計測することで、血小板反応性とそれに呼応する凝固活性、及び線溶活性を評価する方法である。図のように円錐状のチューブに2つのセラミック状の球が挿入されている。上部から血液サンプルを投入すると、チューブと球の間に血液が落下する間にずり応力から血小板が活性化される。チューブ下部の滴下間隔時間が一定以上になるまでをOT (occlusion time) [秒] とし血小板+凝固活性を反映し、その後再び滴下が起こるまでの時間をLT (lysis time) [秒] とし線溶能を評価している。

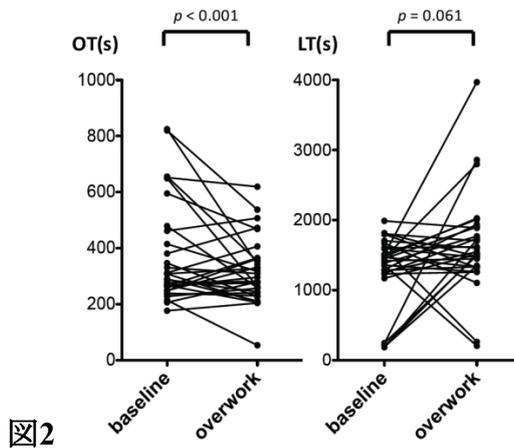


図2 過労状態のOT及びLTに対する影響。過労状態では、非過労状態に比べてOTが短縮していた($p < 0.05$)。また過労状態では、非過労状態に比べてLTの延長傾向がみられた。以上より激務当直による過労状態では、血小板活性及び凝固活性が亢進し、線溶活性は低下していることが示された。

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	老後のリスク	福島洋平	ヘルスなぎ文庫	ヘルス研究所	大阪	2016	1-22
井上信孝	心身症としての循環器疾患	永井良三	循環器研修ノート 改定版	診断と治療者	東京	2016	254-257

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
福山和恵、吉岡隆之、平山園子、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝	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 - 過労死予防の観点から	日本職業災害医学	65 (5)	255-259	2016
西海智子、田中佑資、玉川杏奈、井上信孝	糖尿病性筋梗塞を合併した1型糖尿病の1例	日本職業・災害医学会誌	64	231-235	2016
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	48	8	2016
Inoue N, Fukuyama K, Hirayama S, Yoshiooka T, Ozawa T, Iwata S, Takei A	Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-Rating Depression Scale	International Journal of Cardiology Metabolic & Endocrine	12	3-7	2016
Kunimasa K, Kobayashi K, Inoue N, Nishimura Y.	Haemoptysis as a Presenting Symptom of Thoracic Aneurysm Dissection.	Intern Med	55 (15)	2117-8	2016

N Inoue	Stress Evaluation for the Prevention of Karoshi	Occupational Medicine & Health Affairs	4	1-5	2016
Yoshioka T, Mori T, Taniguchi Y, Hirayama S, Ozawa T, Iwata S, Takei	Case with Recurrent Free-floating Ball Thrombi in Left Atrium.	American Journal of Case Report		324-328	2017

研究成果の刊行物・別刷

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 —過労死予防の観点から—

福山 和恵¹⁾, 吉岡 隆之²⁾, 平山 園子²⁾, 小澤 徹²⁾
岩田 幸代²⁾, 武居明日美²⁾, 井上 信孝¹⁾²⁾

¹⁾神戸労災病院臨床研究センター

²⁾神戸労災病院循環器内科

(平成 28 年 4 月 25 日受付)

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、心理的ストレスや、社会的ストレスが深く関与している。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。過労死は、1980 年頃から社会問題化されているが、過労死の予防は、現代社会の最重要課題のひとつである。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 月から開始された。本稿では、最近の我々の検討から得られた抑うつ-職業性ストレスのサブセット分類の有用性を含め、職業性ストレスと精神的ストレスの関連について概説する。

(日職災医誌, 64 : 255—259, 2016)

—キーワード—

ストレスチェックシステム, 心血管病, 過労死

1. 過労死とストレスチェックシステム

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¹⁾。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²⁾。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。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 (economic animal) 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たない。こうした過労死に対して、国家的な取り組みが行われ、2006 年 4 月「労働安全衛生法等の一部を改正する法律」が施行された。この法令により、長時間労働者への医師による面接指導の実施が義務付けられたが、過労死問題の解決には繋がっていないのが現状である。

こうした状況に対して、2013 年に、人権を保障する多国間条約の履行状況を審査する国連の社会権規約委員会が、日本政府に対して、長時間労働や過労死の実態に懸念を示したうえで、防止対策の強化を求める勧告をした。これを受けて、2014 年 11 月に、過労死等防止対策推進法が施行された。過労死等防止対策推進法の中で、過労死は、「業務における過重な負荷による脳血管疾患若しくは心臓疾患を原因とする死亡、若しくは業務における強い心理的負荷による精神障害を原因とする自殺による死

亡、又はこれらの脳血管疾患若しくは心臓疾患若しくは精神障害」として、法的に定義された。過労死等防止対策推進法の基本理念として、過労死等の防止のための対策は、調査研究を行うことにより過労死等に関する実態を明らかにし、その成果を過労死等の効果的な防止のための取り組みに生かすことができるようにし、過労死等を防止することの重要性について国民の自覚を促し、これに対する国民の関心と理解を深めること等により、行われなければならないこととしている。つまり、過労死の防止には、まずは調査研究によって、その実態を明らかにする研究の重要性を述べている。

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。いずれの疾患も、食生活、喫煙等の嗜好など、さまざま環境因子がその発症に関与するが、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。仕事による過労・ストレスが原因となって自殺に至る過労自殺も今日における社会的な大問題であるが、自殺者は平成10年から平成23年まで、毎年3万人を超えており、平成23年では、そのうちの労働者は約四分の一であった。その後、平成24年以降は減少し、平成27年には2万4千人ほどになった³⁾。ここ数年の勤務問題における自殺者を原因・動機詳細別で見ると、仕事疲れ、人間関係、仕事の失敗、職場環境の変化の順に自殺者が多いと報告されている⁴⁾。また、過労死など、脳や心臓疾患での労災を支給決定された件数は、平成24年では338件で2年連続増加し、その後平成26年度には減少し277件であったが、精神障害の決定件数は475件からさらに上回り、497件となった。そのうち、1カ月に過労死ラインとされる80時間以上の時間外労働は、件数では減少したものの、平成26年度では、447件あったと報告されている⁵⁾。しかし、こうした統計で明らかにされている時間外労働以外に、いわゆるサービス残業もあると推察され、過労死と認定されにくいケースもあるのではないかと考えられる。

こうした背景のもと、平成26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。この制度では、年に一回の定期的なストレスチェックの実施により、ハイリスク勤労者のメンタル不調の未然予防と、職場におけるストレス要因の評価による職場環境の改善につなげることを目標としている。ストレスチェックシステムは、平成27年12月から義務化され、実質的な運用がはじまるのは、今年度からであり、各企業が現在、そのセットアップに追われている。このスト

レスチェックシステムの有効性に関しては、制度開始後に検証が必要ではあるが、本システムによって、少しでも多くの勤労者が、自身のストレスに気づき、その原因となる職場環境の改善から、過労死が抑制されることを期待したい。

2. 職業性ストレス

職業性ストレスの評価でよく言及されるのは、1) 精神障害に係わる労災認定の認定基準のベースになっているストレス脆弱性モデル、2) 仕事上のストレスから疾病となるまでに、仕事上のストレス以外の個人的要因、仕事以外の要因、緩衝要因の3つの要因がプラスやマイナスに働くこととされるNIOSH職業性ストレスモデル、3) 仕事の要求度と、仕事のコントロールの2要因から構成される、仕事の要求度・コントロール(JDC)モデル、4) 仕事の遂行のために行われる努力に対して、その結果として得られる報酬が少ないと感じた場合は大きなストレス反応が発生するといわれる、努力・報酬不均衡(ERI)モデル等である。図1で示すように、NIOSH職業性ストレスモデルでは、職業性ストレスから疾病に至る過程で、その人の属性や性格などの「個人的要因」、家庭の事情などの「仕事以外の要因」、そして同僚や家族などの支援などの「緩衝要因」の要因が作用するというものである⁶⁾。

今回義務化される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。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⁷⁾。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として、職業性ストレスの目安として評価する。

これまでの検討で、Job strainと、動脈硬化危険因子や、脳心血管病の発症と関連に関しては、多くの臨床研究が施行されている。例えば、Nybergらは、8つの臨床研究のメタ解析を行い、Job strainと種々の動脈硬化危険因子との関連を検討している⁸⁾。彼らの報告によると、研究対象者47,045名の検討で、Job strainは、糖尿病、喫煙、肥満と関連していたとしている。また、Kivimäki Mらは、Job strainと冠動脈疾患との関連について、これまでの13の臨床研究のメタ解析を行っている。研究対象

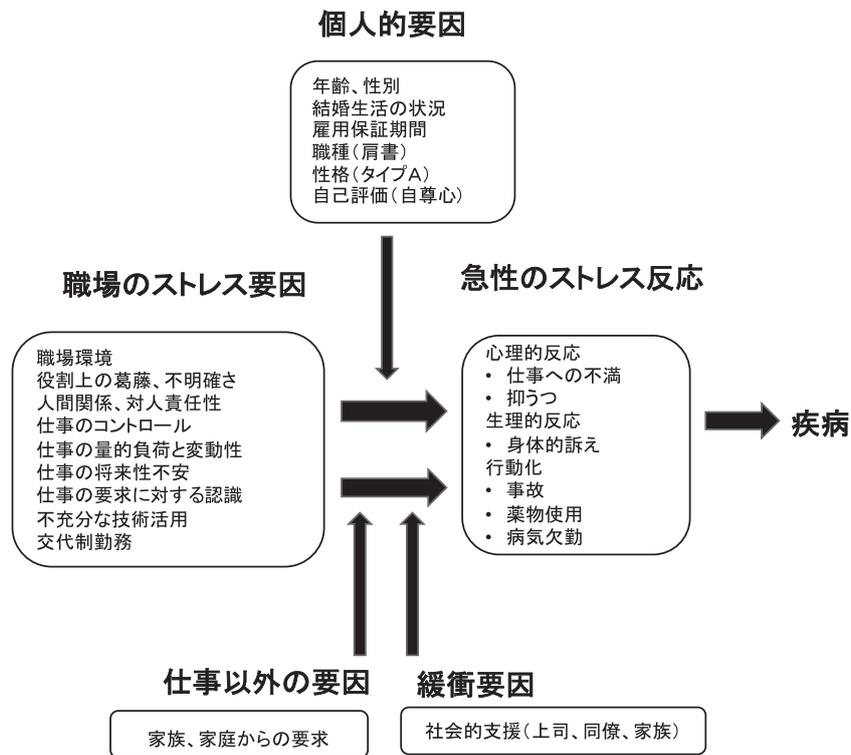


図1 NIOSH 職業ストレスモデル
文献5から改変

者 30,214 名の検討で，喫煙程の高い関連性はないが，ハザード比で 1.23 で有意に冠動脈疾患の発症と関連していたと報告している⁹⁾。

3. 精神的ストレスと職業性ストレスの関連—抑うつ— 職業性ストレスのサブセット分類

心筋梗塞や，狭心症等の心血管病は，動脈硬化を基盤としており，精神的ストレスがその発症に深く関与する。今回，我々は，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ために，糖尿病，脂質異常症，高血圧にて神戸労災病院外来通院中の症例 231 例を対象に，精神的ストレスと，職業性ストレスとの関連を検討し報告した¹⁰⁾。精神的ストレスは Self-Depression Scale (SDS) を用いて評価し，職業性ストレスは，JCQ にて評価した。結果を図 2 に示す。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¹⁰⁾。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¹¹⁾¹²⁾。

図 2C，図 3 で示すように，SDS と JCQ を用いると，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，職業性ストレスの有無を Job strain index 0.5 で評価すると，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，抑うつの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。

4. まとめ

労働環境のグローバル化，なかなか改善してこない経

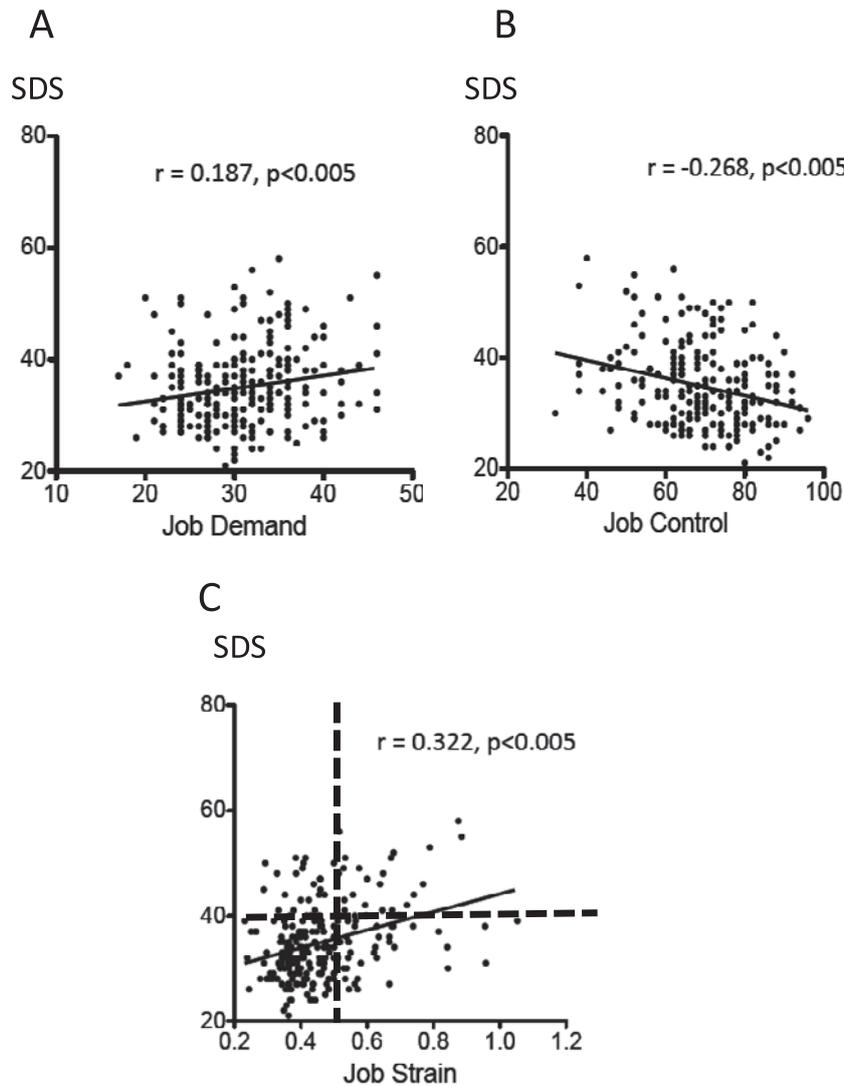


図2 職業性ストレスと抑うつの関係

糖尿病、脂質異常症、高血圧にて通院中の症例 231 例の精神的ストレスと職業性ストレスを評価した。精神的ストレスは Self-Depression Scale (SDS) にて、職業性ストレスは JCQ にて評価した。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。Job strain index は、SDS と正の相関を示した。
Inoue N et al 文献 10 から改変

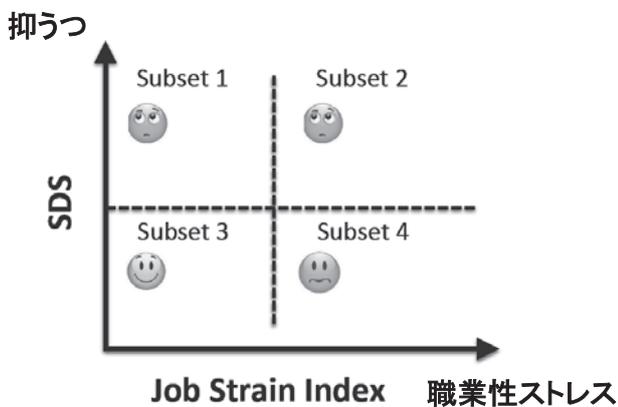


図3 職業性ストレスと抑うつのサブセット分類
Inoue N et al 文献 10 から改変

済状況、それに伴うリストラや早期退職勧告、一方で次々にもたらされる技術革新等、これらの多くの要因によって、職場環境は、激しく変化しており、こうした急激な変化によって誘発される勤労者の健康への影響が懸念される。今後、勤労者に対するストレスが高度になることは予測され、過労死に対する取り組みは、今まで以上に重要な課題となってくると思われる。過労死問題の解決には、様々な視点からの取り組みが重要であるが、2014年11月に施行された過労死等防止対策推進法においても、過労死研究の重要性が強調されている。労働者健康安全機構の一員として、職業性ストレス、精神的ストレスの心血管系の影響を科学的に検証することが、我々の使命であると考えている。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) 井上信孝, 横山光宏編：循環器ストレス学. 南山堂.
- 2) Inoue N: Stress and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb* 21 (5): 391—401, 2014.
- 3) 内閣府ホームページ. 平成 27 年度中における自殺の内訳.
- 4) 内閣府ホームページ. 平成 27 年 自殺者対策白書.
- 5) 厚生労働省ホームページ. 「脳・心臓疾患と精神障害の労災補償状況」まとめより 厚生労働省労働基準局労災補償部.
- 6) Hurrell JJ, McLaney MA: Exposure to job stress: A new psychometric instrument. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 14: 27—28, 1988.
- 7) Karasek R, Baker D, Marxer F, et al: Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish man. *Am J Public Health* 71: 694—705, 1981.
- 8) Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, et al; IPD-Work Consortium: Job strain and cardiovascular disease risk factors: meta-analysis of individual-participant data from 47,000 men and women. *PLoS One* 8 (6): e67323, 2013.
- 9) Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, et al. IPD-Work Consortium: Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 380: 1491—1497, 2012.
- 10) Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, et al: A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression In Patients with Lifestyle-Related Diseases. *Internal Medicine* 55 (9): 2016.
- 11) Kawakami N, Haratani T, Araki S: Effects of perceived job stress on depressive symptoms in blue-collar workers of an electrical factory in Japan. *Scand J Work Environ Health* 18: 195—200, 1992.
- 12) 小松優紀, 甲斐裕子, 永松俊哉, 他：職業性ストレスと抑うつとの関係における職場のソーシャルサポートの緩衝効果の検討. *産衛誌* 52 : 140—148, 2010.

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安全機構神戸労災病院
 井上 信孝

Reprint request:

Nobutaka Inoue
 Clinical Research Center, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike Touri, Chuo-Ku, Kobe, 651-0053, Japan

Assessment of Occupational Stress and Mental Stress in Lifestyle-Related Disease for the Prevention of Karoshi

Kazue Fukuyama¹⁾, Takayuki Yoshioka²⁾, Sonoko Hirayama²⁾, Toru Ozawa²⁾,
 Sachiyo Iwata²⁾, Asumi Takei²⁾ and Nobutaka Inoue^{1,2)}

¹⁾Clinical Research Center, Kobe Rosai Hospital

²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital

Karoshi, death from over-work, is usually the extreme result of cardiovascular diseases. Even after the problem was widely recognized in the 1980s, many people are still dying or committing suicide after being subjected to excessive occupational stress. Therefore, there is an urge need for the enforcement of occupational stress reduction. As a result of the Occupational Safety and Health Act passed on June 25, 2014, companies with 50 or more employees need to implement stress checks. The stress check system includes an inspection of each worker's stress level and notifies them of their results. The results will be analyzed for each workplace, and this stress check system will make it possible to clarify the stressors in the workplace, thus leading to improvements in the working environment. With such an effort, the prevention of mental health-related disorders including karoshi is anticipated. Recently, we found that the health conditions could be classified by simultaneous estimation of occupational stress and depression. This classification can contribute to promoting health in the workplace and the guidance of individual workers. In this review article, clinical implications of occupational stress in pathogenesis of karoshi are discussed.

(JJOMT, 64: 255—259, 2016)

—Key words—

stress check system, cardiovascular disease, karoshi

症 例

糖尿病性筋梗塞を合併した1型糖尿病の1例

西海 智子¹⁾, 田中 佑資¹⁾, 玉川 杏奈¹⁾, 井上 信孝²⁾¹⁾独立行政法人労働者健康安全機構神戸労災病院糖尿病内科²⁾独立行政法人労働者健康安全機構神戸労災病院循環器内科

(平成28年4月25日受付・特急掲載)

要旨：症例は40歳代の腹膜透析を行っている1型糖尿病女性。突然の右下腿の疼痛・感覚異常、冷感を自覚し、当院救急外来を受診した。来院時のMRI検査で糖尿病性筋梗塞(DMI)と診断され、血糖コントロール、疼痛コントロール、疼痛部位の安静により改善した。DMIは誘因なく横紋筋に疼痛や腫脹を生じる極めてまれな糖尿病合併症で、病因、病態生理はまだ確立してはいないが、糖尿病性末梢循環障害、血管炎、血栓性微小血管障害など様々な説が提唱されており、なんらかの要因で微小循環が障害され、それによって炎症性機転が活性化されると考えられている。本症例は糖尿病罹病期間が長く、両糖尿病網膜症を認め、10年前より腹膜透析が導入されていることから、DMIを発症しやすい背景にあったものと思われる。

(日職災医誌, 64:231—235, 2016)

—キーワード—

糖尿病合併症, 糖尿病性筋梗塞, 透析

I. はじめに

糖尿病患者は全世界的にも我が国においても年々増加の一途をたどっている。国際糖尿病連合の発表によると、世界の糖尿病有病者数は、2014年時点で3億8,760万人(有病率8.3%)に上り、2035年までに、5億9,190万人に増加すると予測されている。日本においても、平成25年の厚生労働省の「国民・健康栄養調査」によると「糖尿病が強く疑われるもの」の割合は、男性で16.2%、女性で9.2%であり、糖尿病は国民病であるということが実証された。糖尿病は、過労死の要因となる脳心血管病の強力な危険因子であり、勤労者医療にとって、糖尿病を克服することは極めて重要である。

糖尿病は、様々な合併症を発症することにより、QOLを障害させる。糖尿病性筋梗塞は、1965年に Angervall と Stener により初めて報告された非常に稀な糖尿病合併症である¹⁾。四肢(主に下肢)に急激に疼痛、腫脹が出現し、約半数が再発する疾患である。その病因は未だ明らかにされていないが、これまでの報告で、女性、1型糖尿病、長期の糖尿病罹病歴、糖尿病合併症の進行している患者に多く発症するとされている²⁾。本症の治療は、血糖コントロール、患部安静、疼痛コントロールが重要であり、多くは、数週から数カ月で軽快する。

今回、我々は、糖尿病性筋梗塞を起こす患者背景とし

ては典型的な症例であったが、疼痛のためインスリン頻回注射法では良好な血糖値とならず治療に難渋した症例を経験したのでここに報告する。本症例では、インスリンの投与方法をインスリン持続静注に変更、さらには、疼痛コントロールとしてNSAIDsに加えてフェンタニルを使用した。また、疼痛により精神不安定となったため抗不安薬や抗精神病薬を使用するに至った。

II. 症 例

症 例：40歳代女性

主 訴：右下腿の疼痛・感覚異常、冷感

家族歴：特記すべきことなし

職 業：事務員

現病歴：16歳時に1型糖尿病と診断され、インスリン治療を開始するも両糖尿病網膜症が出現し、入院される10年前より腹膜透析が導入されていた。平成22年9月中旬、突然の上記症状のため、当院救急外来を受診、精査加療目的に同日緊急入院となった。

生活歴：喫煙なし、飲酒なし、アレルギーなし

入院時現症：身長155.0cm、体重55.5kg、BMI23.1kg/m²、血圧133/59mmHg、脈拍76回/分、体温36.6℃、呼吸回数16回/分、SpO₂94%(room air)、眼瞼結膜貧血(+), 眼球結膜黄疸(-), 頸静脈怒張(-), 心音：整・雑音なし、呼吸音：清・ラ音なし

腹部：平坦・軟，腸蠕動音異常(-)，両側下腿浮腫(-)，両側足背動脈触知可，右下腿軽度腫脹(+)，発赤(-)，熱感(-)，脳神経学的異常所見(-)

入院時検査所見(表1)：入院時は筋原性酵素であるCKの上昇を認めなかった。HbA1c値は，腎性貧血があり参考値であるが8.3%(JDS)と高値であった。

入院後経過：大腿の疼痛・感覚異常，冷感の鑑別疾患として化膿性筋炎や膿瘍，静脈血栓症，急性動脈閉塞，多発筋炎，腫瘍，糖尿病性筋梗塞が挙げられた。入院後，疼痛が増悪するに従い，CKやミオグロビンの著明な上昇，第19病日で撮影された下肢MRI(図1)にて右下腿

筋肉の信号がT2強調画像でびまん性に上昇し，一部高信号の強い部分が認められ，特徴的な患者背景，臨床症状と合わせて糖尿病性筋梗塞と診断し，血糖コントロール，疼痛コントロール，疼痛部位の安静を保つこととした。図2に症例の臨床経過を示す。インスリン頻回注射法で元来治療されていたが，激痛により高血糖状態となり，短時間でインスリン投与量を増やしていく必要があったため，インスリン持続静注を併用しながら血糖コントロールを行った。また，疼痛についてはNSAIDsだけではコントロールできず，フェンタニルを併用した。さらには，疼痛により精神的に不安定な状態となったため，抗不安薬・抗精神薬を使用した。結果，徐々に疼痛は軽減したためフェンタニルは減量後中止，血糖コントロールも落ち着いたため，第50病日頃よりインスリン頻回注射法に戻し，第60病日にかかりつけの病院へ転院となった。

III. 考 察

糖尿病性筋梗塞は，1965年にAngervallらが報告以来，200例ほどの報告例しかなく稀な合併症と考えられる。近年，本邦においても症例報告が散見される。表2に本邦での主な報告例26例^{2)~26)}の概要を示す。これまでの本邦での報告例の年齢は，48.9歳(23~82歳)で，性別(男性/女性)は，9/17(34.6%/65.4%)で女性が多い傾向にある。26例のうち，基礎疾患としてはIDDM5例，NIDDMで12例で，9例は不明であった。報告されている症例では，糖尿病合併症を有している例が多く，糖尿病性筋梗塞を発症する症例は，いずれも重症な糖尿

表1 入院時検査成績

[CBC]		[生化学]	
WBC	13,180 / μ l	TP	6.5 g/dl
Neutro	81%	Alb	3.2 mg/dl
Lympho	13%	AST	8 IU/l
Eosino	2%	ALT	7 IU/l
Mono	3%	LDH	164 IU/l
Baso	0%	γ -GTP	14 U/l
RBC	448 万 / μ l	CPK	33 IU/ml
Hb	11.5 g/dl	BUN	21.3 mg/dl
Ht	37.4%	Cre	9.0 mg/dl
Plt	41.2 万 / μ l	Na	141 mEq/l
[凝固系]		K	3.5 mEq/l
PT	76%	Cl	100 mEq/l
APTT	32 秒	CRP	1.5 mg/dl
Fib	606 mg/dl	TG	110 mg/dl
D dimer	0.2 μ g/ml	HDL-C	39 mg/dl
		LDL-C	73 mg/dl
		Glu	152 mg/dl
		HbA1c	8.3%

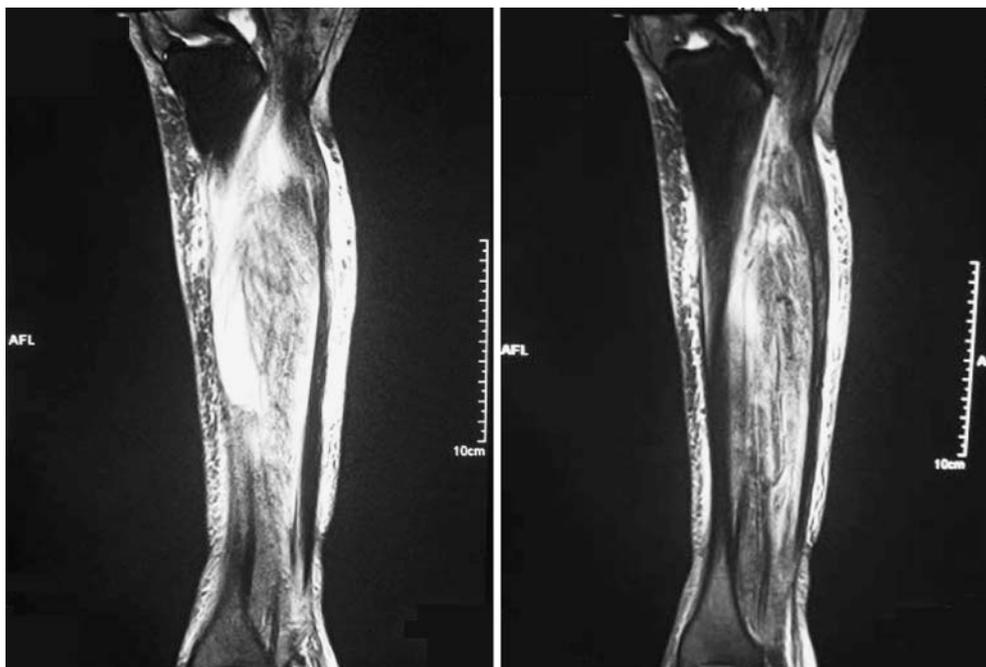


図1 下肢MRI

T2強調画像で，右下腿の腓腹筋，ヒラメ筋，前脛骨筋，腓骨筋群の信号のびまん性的上昇を認める。

病と推察される。罹患部位としては、大腿13例、下腿10例、上肢3例、臀部1例で下肢に多い傾向がある。また、26例中24例で、MRIが施行されており、診断には、極

めて有用であると考えられる。

糖尿病性筋梗塞の病因、病態生理はまだ確立してはいないが、糖尿病性末梢循環障害、血管炎、血栓性微小血管障害など様々な説が提唱されている²⁷⁾。いずれにしてもなんらかの要因で微小循環が障害され、それによって炎症性機転が活性化されると考えられる。四肢においては、筋、血管、神経が、骨、筋膜、骨間膜に囲まれており、このコンパートメント（筋区画）の構造に、一旦、炎症性細胞浸潤、浮腫が生じると、コンパートメント内の圧力が上昇し循環不全がおこる。細動脈が閉塞するとコンパートメント内の組織の阻血が生じ、さらに炎症が生じて、循環不全に陥るといった悪循環に至り、いわゆるコンパートメント症候群に類似した病態が生じるとも考えられる。本症例においても、こうした機転が病状悪化の要因であったと推察される。

糖尿病性筋梗塞の診断に関しても確立したものはないが、近年MRIの有用性が報告されている。典型的な糖尿病性筋梗塞では、炎症、浮腫を反映して、T2強調画像で高信号を認める。Hortonらの報告では、糖尿病性筋梗塞103例のうち、浮腫によるT2強調画像の高信号が76.8%の症例で認められたとしている²⁷⁾。本例においても、MRIでは、右下腿筋肉の信号が、T2強調画像でびまん性に上昇し、一部高信号の強い部位を認め、診断に有用であった。また、糖尿病性筋梗塞に診断確定のために生検も報告されている。しかしながら、循環障害をきたした病変

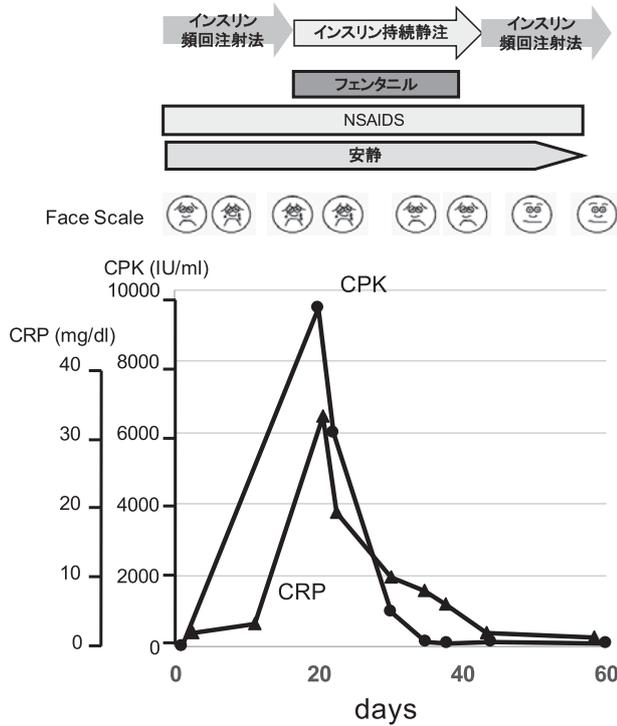


図2 臨床経過

表2 本邦での糖尿病性筋梗塞の報告例

報告年	報告者	性別年齢	病型	HbA1c	罹患期(年)	網膜症	腎症	神経障害	CPK	炎症マーカー	部位	MRI	
1	2014	松田ら ³⁾	F 44	NIDDM	15.6	nr	-	-	+	1,311	h	肩腕	○
2	2012	佐藤ら ⁴⁾	F 74	NIDDM	13.1	3	-	-	-	16,440	h	大腿	○
3	2012	富田ら ⁵⁾	M 36	NIDDM	11.8	0	-	-	-	236	h	大腿	○
4	2011	梅北ら ⁶⁾	M 60	nr	nr	5	nr	nr	nr	nr	nr	大腿上腕	-
5	2012	城ら ⁷⁾	M 44	NIDDM	4.6	10	+	+	+	932	h	下腿	○
6	2010	吉澤ら ⁸⁾	F 65	nr	9.3	nr	nr	nr	nr	5,736	h	下腿右	○
7	2010	李ら ⁹⁾	F 74	NIDDM	nr	24	nr	nr	nr	正常	nr	上肢左	○
8	2008	河邊ら ¹⁰⁾	M 51	nr	9.8	1	-	nr	+	正常	n	大腿右	○
9	2008	河邊ら ¹⁰⁾	M 52	NIDDM	9.0	8	-	-	-	正常	n	下腿左	○
10	2008	中野ら ¹¹⁾	F 60	NIDDM	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	下腿左	○
11	2007	有村ら ¹²⁾	M 60	nr	15.2	7	+	+	+	正常	n	大腿左	○
12	2005	君塚ら ¹³⁾	M 44	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	大腿右	○
13	2005	君塚ら ¹³⁾	F 44	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	大腿左	○
14	2005	伊波ら ¹⁴⁾	F 27	IDDM	nr	15	nr	nr	nr	nr	h	大腿右	○
15	2004	江頭ら ¹⁵⁾	F 82	NIDDM	nr	2	nr	nr	nr	nr	nr	左臀部	○
16	2003	須田ら ¹⁶⁾	F 33	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	下腿右	○
17	2003	永吉ら ¹⁷⁾	M 50	NIDDM	9.6	10	nr	nr	nr	nr	h	下腿左	○
18	2002	辻野ら ¹⁸⁾	F 63	NIDDM	13.0	nr	+	+	+	2,404	h	大腿右	○
19	2001	安倍ら ¹⁹⁾	F 68	nr	nr	15	nr	nr	nr	nr	nr	下腿右	○
20	2001	長田ら ²⁰⁾	F 24	IDDM	10.2	13	nr	nr	nr	正常	n	大腿左	○
21	2001	長谷川ら ²¹⁾	M 67	NIDDM	12.5	17	nr	nr	nr	24,935	h	大腿左	○
22	1999	山本ら ²²⁾	F 34	nr	11.8	0	nr	nr	nr	532	n	下腿左	○
23	1999	山下ら ²³⁾	F 23	IDDM	16.3	nr	nr	nr	nr	正常	n	下腿左	○
24	1998	朝長ら ²⁴⁾	F 24	IDDM	nr	16	nr	+	nr	正常	nr	下腿右	-
25	1998	佐藤ら ²⁵⁾	F 30	IDDM	16.4	21	+	+	+	1,175	h	大腿両側	○
26	1997	平良ら ²⁶⁾	F 45	NIDDM	6.3	14	+	+	+	222	h	大腿左	○

nr : not reported 記載無し, h : 上昇, n : 正常値

部位に生検すること自体が、その病態を悪化させることも想定され、特殊な場合以外は、施行すべきではないと考える。

本例において、もっとも難渋したのは、疼痛の管理であった。はじめは、NSAIDsにて治療を開始したがコントロールできず、フェンタニルの併用を余儀なくされた。さらには、疼痛により精神的に不安定な状態となったため、抗不安薬・抗精神薬を使用した。糖尿病性筋梗塞の疼痛管理についての原則も確立してはいない。有痛性の糖尿病神経障害に関しては、ガイドラインによる治療方針が示されている。

オピオイド系の薬剤は、その副作用、耽溺性から糖尿病神経障害には用いることができないが、最近、弱オピオイドとのトラマドールとアセトアミノフェンの合剤が保険適応となった。糖尿病神経障害を、糖尿病性筋梗塞に伴った疼痛と同列に議論はできないが、今後、症例が蓄積され、糖尿病筋梗塞の治療方針に、一定の方向性がでることを期待したい。

IV. 結 語

腹膜透析を行っている1型糖尿病女性に発症した、筋梗塞の一例を報告した。本症例は糖尿病罹病期間が長く、両糖尿病網膜症を認め、10年前より腹膜透析が導入されていることから、糖尿病筋梗塞を発症しやすい背景にあったものと考えられる。本症例のように、血管合併症がハイリスクな症例に関しては、糖尿病筋梗塞の発症を念頭において、診療にあたるべきであると考えられた。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Angervall L, Stener B: Tumouriform focal muscular degeneration in two diabetic patients. *Diabetologia* 1: 39—42, 1965.
- 2) Trujillo-Santos AJ: Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes Care* 26: 211—215, 2003.
- 3) 松田優樹, 南部拓央, 村上隆亮, 他: 上肢糖尿病性筋梗塞を契機に糖尿病性ケトアシドーシスを発症したと考えられた1例. *糖尿病* 57: 706—713, 2014.
- 4) 佐藤大介, 井田昌吾, 本田 亘, 他: 糖尿病ケトアシドーシスを契機に大腿筋梗塞を発症したLeriche症候群の1例. *糖尿病* 55: 269—273, 2012.
- 5) 富田益臣, 松岡 義, 壁谷悠介, 他: インスリン治療開始後に糖尿病性筋梗塞を発症した1例. *糖尿病* 55: 204—208, 2012.
- 6) 梅北佳子, 頼田顕辞, 福島 剛, 他: Diabetic muscle infarctionと考えられた1剖検例. *日本病理学会誌* 100: 473, 2011.
- 7) 城 聡一, 小崎篤志, 藤高啓祐, 他: ネフローゼ症候群を合併しMRIと筋生検にて診断した糖尿病性筋梗塞の1例. *糖尿病* 54: 369—373, 2011.
- 8) 吉澤 都, 吉本敬一, 榎本咲子, 他: 特徴的なMRI所見

- から診断しえた糖尿病性筋梗塞 (Diabetic Muscle Infarction: DMI) の1例. *糖尿病* 53: S234, 2010.
- 9) 李 治平, 飯野 均, 河邊聡子, 他: 上肢に発症した糖尿病性筋梗塞の1例. *抄録集日本内科学会関東支部関東地方会* 569: 61, 2010.
 - 10) 河邊聡子, 富沢浩子, 坂内千恵子: 糖尿病性筋梗塞を発症した2例. *糖尿病* 52: 239—241, 2009.
 - 11) 中野好夫, 那須鉄史, 垣本哲宏, 他: 糖尿病性筋梗塞が疑われた2型糖尿病の1例. *糖尿病* 51: 563, 2008.
 - 12) 有村泰一郎, 倉野美穂子, 齋藤紀佳, 他: Diabetic Muscle Infarction: DMIを合併した2型糖尿病の1例. *Diabetes Journal: 糖尿病と代謝* 35: 93—97, 2007.
 - 13) 君塚康一郎, 谷川浩隆, 最上祐二, 他: Diabetic muscle infarctionの2例. *信州医学雑誌* 53: 103, 2005.
 - 14) 伊波多賀子, 玉那覇民子, 砂川 優, 他: 糖尿病性筋梗塞の再発に対しワーファリン投与にて軽快した1例. *糖尿病* 47: S139, 2004.
 - 15) 江頭昌幸, 熊谷謙治, 進藤裕幸: でん部肉腫との鑑別を要したDiabetic Muscle Infarction: DMIの一例. *整形外科と災害外科* 53: 84, 2004.
 - 16) 須田徹也, 松本佳隆, 今井章二, 他: 糖尿病性筋梗塞の1例. *日本形成外科学会誌* 24: 675, 2004.
 - 17) 永吉洋次, 岩切清文: 糖尿病性筋梗塞の1例. *整形外科* 54: 1439—1441, 2003.
 - 18) 辻野高史, 岩崎 誠, 増田克彦, 他: 糖尿病性筋梗塞の一例. *糖尿病* 45: 294, 2002.
 - 19) 安倍基幸, 青木隆明: 糖尿病性筋梗塞 (diabetic muscle infarction) のリハビリテーション経験. *リハビリテーション医学* 38: S369, 2001.
 - 20) 長田光司, 名城一臣, 平田圭子, 他: Diabetic muscle infarctionを発症した1型糖尿病の1例. *糖尿病* 44: 867, 2001.
 - 21) 長谷川隆文, 嶋内亜希子, 笠島敦子, 他: 糖尿病と心房細動をもつ患者にみられた筋梗塞のMRI所見. *神経内科* 55: 191—192, 2001.
 - 22) 山本明史, 志田原哲: 糖尿病性筋梗塞. *神経内科* 51: 396—397, 1999.
 - 23) 山下智子, 中村友厚, 長坂昌一郎, 他: Diabetic muscle infarctionを合併したインスリン依存型糖尿病の1例. *糖尿病* 42: 685—688, 1999.
 - 24) 朝長 修, 馬場園哲也, 西田淳子, 他: 糖尿病性筋梗塞 (DMI) が疑われたCAPD中のインスリン依存型糖尿病の一例. *日本透析医学会雑誌* 31: 79, 1998.
 - 25) 佐藤明子, 渡辺雅彦, 大越教夫, 他: MRIにて両側大腿内転筋群に病変をみとめた糖尿病性筋梗塞 (diabetic muscle infarction) の1例. *臨床神経学* 39: 321—326, 1999.
 - 26) Taira M, Komiya I, Taira T, et al: A case of diabetic muscle infarction in Japan. *Diabet Med* 15: 1065—1067, 1998.
 - 27) Horton WB, Taylor JS, Ragland TJ, et al: Diabetic muscle infarction: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care* 3 (1): 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安全機構神戸労災病院
糖尿病内科
西海 智子

Reprint request:

Tomoko Nishiumi
Department of Diabetes, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23,
Kagoike-dori, Chuo-ku, Kobe, 651-0053, Japan

A Case of Type 1 Diabetes with Diabetic Muscle Infarction

Tomoko Nishiumi¹⁾, Yusuke Tanaka¹⁾, Anna Tamagawa¹⁾ and Nobutaka Inoue²⁾

¹⁾Department of Diabetes, Kobe Rosai Hospital

²⁾Department of Cardiology, Kobe Rosai Hospital

A 40-year-old woman with type 1 diabetes receiving dialysis was hospitalized for sudden right lower leg pain and paresthesia. Based on clinical feature and the MRI imaging, she was diagnosed with diabetic muscle infarction (DMI). Intensive control of blood glucose and the rest of the affected leg were effective in this case. DMI is a rare microangiopathic complication and its pathophysiology and etiology have not yet been established; however various potential mechanisms have been proposed including peripheral circulatory disorders, vasculitis such as thrombotic microangiopathy. The present case highlights the significance of MRI imaging in diagnosis of DMI. This case had suffered for diabetes for the long period and its control was insufficient, and she also had both diabetic retinopathy and nephropathy. Since poorly controlled diabetic patients like this case carry a high risk for the development of DMI, more attention requires for vascular complications including DMI.

(JJOMT, 64: 231—235, 2016)

—Key words—

diabetic complication, diabetic muscle infarction, dialysis

臨床研究

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Present status of dyslipidemia management in super-elderly patients with
ischemic heart diseases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

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

《Abstract》

背景：わが国では、今後、さらなる人口の超高齢化が予想されている。この超高齢化社会の到来により、動脈硬化を基盤とする心血管病患者が一層増加することが予想され、高齢心血管病患者に対する治療戦略の確立がより重要なものとなる。今回われわれは、当院での現状を把握するために、冠動脈疾患の既往のある高齢患者の冠動脈危険因子のうち、脂質異常症の管理実態について検討した。

対象と方法：検討対象は、当院において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名のうち、冠動脈疾患の既往のある二次予防対象患者76名とし、脂質異常症の各指標の管理実態について評価を行った。

結果：これら二次予防対象患者において、約半数は、LDL-Cの管理目標値「100 mg/dL未満」を達成できておらず、また、80歳以上の超高齢患者の中で、冠動脈造影検査の結果、冠動脈疾患の再発のあった群では、再発のなかった群と比べLDL-Cの達成率が低かった。

結語：超高齢者の脂質異常症管理については、エビデンスの蓄積が乏しいのが現状であるが、二次予防対象患者において、80歳以上の超高齢者においても、LDL-Cの厳格な管理が重要であると推察された。

Yoshioka Takayuki, Ozawa Toru,
Otsui Kazunori, Shiraki Hiroaki,
Takahara Hiroyuki, Toh Hiroyuki,
Hirayama Sonoko, Iwata Sachiyo,
Takei Asumi, Inamoto Shinya,
Inoue NobutakaDepartment of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai
Hospital

Key words

- 超高齢者
- 冠危険因子
- 脂質異常症
- 二次予防

(2015. 7. 22 原稿受領 ; 2016. 2. 17 採用)

● 背景

わが国は、世界でも類をみない超高齢化社会に突入している。高齢化率(65歳以上人口割合)は、2025年には約30%、2060年には約40%に達するとみら

れている¹⁾。この超高齢化社会の到来は、今後、動脈硬化を基盤とした脳心血管病の増加につながると予想され、このような観点から、高齢者における動脈硬化危険因子の管理、治療戦略の確立は、重要な課題と考える。しかしながら、高齢者の特徴として、

責任著者

吉岡隆之：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(〒651-0053 兵庫県神戸市中央区籠池通4-1-23)



他の疾病を複数有していることが多く、長期間の経過観察が難しい等の点から、ランダム化比較試験の遂行自体が困難であり、エビデンスの構築に結びついていないのが現状である。

今回われわれは、高齢者の二次予防対象患者に焦点を絞り、その管理実態を把握するべく、冠動脈疾患の既往のある高齢患者の脂質異常症の管理実態について検討した。

● 対象と方法

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「疑似」と診断され、かつ、冠動脈造影検査が施行された患者325名のうち、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。対象症例は、他施設で外来管理中の症例も含まれている。

検討1：加齢の影響を検討するために、対象患者76名のうち、70歳未満群(n=20)、80歳以上群(n=27)の2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。

検討2：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2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3：対象患者76名のうち、再発あり群(n=52)、再発なし群(n=24)をそれぞれ、80歳以上群、70歳未満群に分けて二次予防各指標の達成率を比較検討した。なお、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<100 mg/dL、HDL-C \geq 40 mg/dL、TG<150 mg/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。

狭心症については、労作性、安静狭心症いずれをも含み、心筋梗塞については、ST上昇型、非ST上

昇型心筋梗塞いずれをも含む。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。冠動脈疾患の既往歴は、経皮的冠動脈形成術(以下、「PCI」)、冠動脈バイパス術(以下、「CABG」)が施行された既往のある症例とした。本研究において、冠動脈病変の再発は、PCI後のステント内再狭窄および、新規有意狭窄病変の出現とした。また、そのうち急性冠症候群(以下、「ACS」)は5例であった。

● 結果

1. 患者背景

対象患者の背景について、表1に示す。平均年齢は、74.6 \pm 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、70歳未満は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70歳未満群で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。

2. 脂質管理目標値の年齢群別の達成率の現状

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1)。LDL-Cの管理目標値(100 mg/dL未満)の達成率であるが、70歳未満群(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、70歳未満群で40%(8名)、80歳以上群で77.8%(21名)であった。HDL-Cに関しては、70歳未満群で60%(12名)、80歳以上群では88.9%(24名)の達成率であった。中

表 1 患者背景

	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)

	全体	70歳未満	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

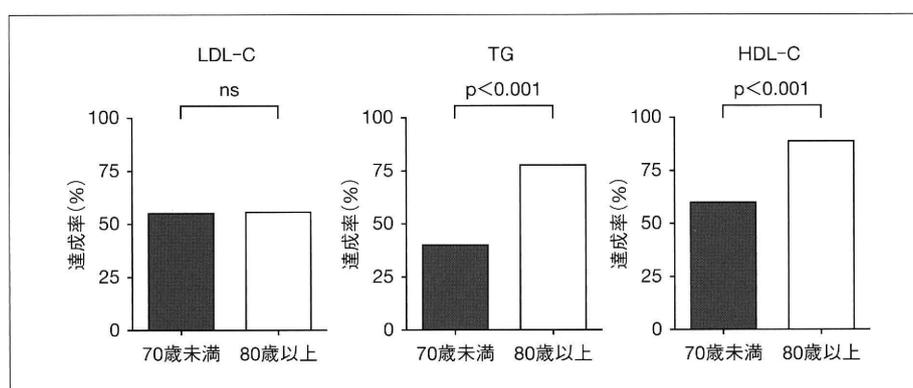


図 1 70歳未満群と80歳以上群の2群間での脂質管理目標達成率の比較

性脂肪および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に示す。LDL-C値は有意差を

認めなかったが、中性脂肪値は、70歳未満群では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70歳未満群では80歳以上群に比べて有

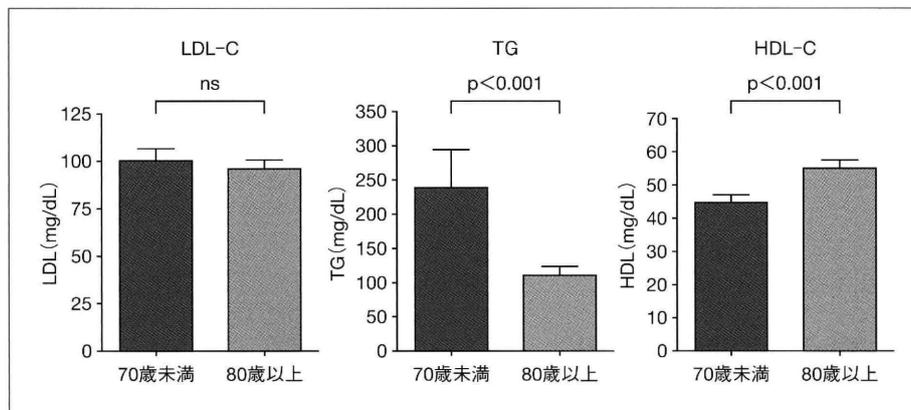


図2 70歳未満群と80歳以上群の2群間で脂質値の比較

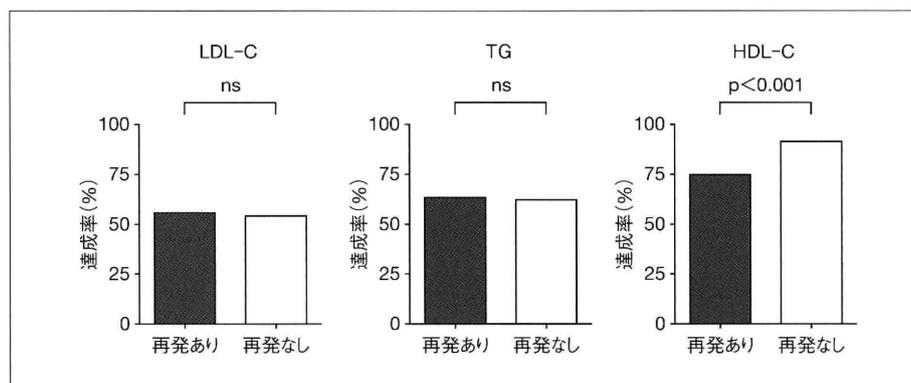


図3 冠動脈病変再発の有無での脂質管理目標達成率の比較

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。

3. 脂質管理目標値の達成率と冠動脈疾患再発との関連

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分けて検討した(図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・3, 図5)。LDL-Cの脂質管理目標達成率については、70歳未満群(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

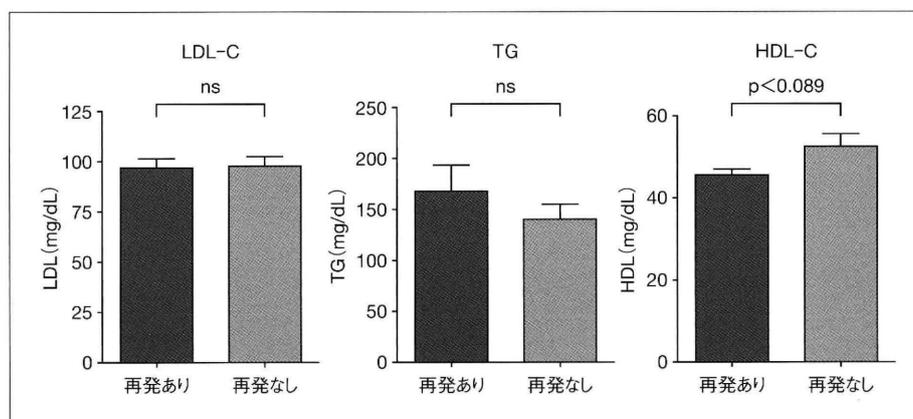


図4 冠動脈病変再発の有無での脂質値の比較

表2 再発の有無と年齢群別の内訳

	70歳未満 (n=20)	80歳以上 (n=27)
再発あり(n)	14	21
再発なし(n)	6	6

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、70歳未満群(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、再発の有無にかかわらず、70歳未満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、70歳未満(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%(6名)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%(18名)、再発のなかった群(n=6)では100%(6名)の達

成率であった。70歳未満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。

◎ 考察

今回、われわれは、冠動脈疾患の既往のある二次予防患者を対象とし、冠危険因子の中でも、特に脂質異常症の管理実態について種々検討を行い、特に、「超高齢者」における管理はどうあるべきかという観点から評価した。LDL-Cの年齢群別での達成率には有意差を認めなかったが、二次予防対象患者であるにもかかわらず、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が明らかになった。次に、70歳未満群では、80歳以上群に比べ、TG、HDL-Cの管理目標達成率が有意に低いとの結果であった。

さらに、冠動脈病変の再発の有無で検討したところ、LDL-C、TGは達成率に有意差はなかったが、HDL-Cは冠動脈病変の再発のある群で達成率が有意に低いとの結果であった。また、再発のある80歳以上群ではLDL-Cの達成率が低い、という結果であった。Petersenらの総説では²⁾では、「80歳以上」の「超高齢者」における脂質降下療法の効果について検討しているが、80歳以上の症例に対して脂質降下療法を推奨すべきとする十分なデータがないと結論付けている。今回の検討は、単一施設の横断的な評価ではあるが、冠動脈疾患の再発のあった80歳以

表3 再発の有無，年齢群別での各指標の達成率の比較

	LDL-C		TG		HDL-C	
	70歳未満	80歳以上	70歳未満	80歳以上	70歳未満	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)

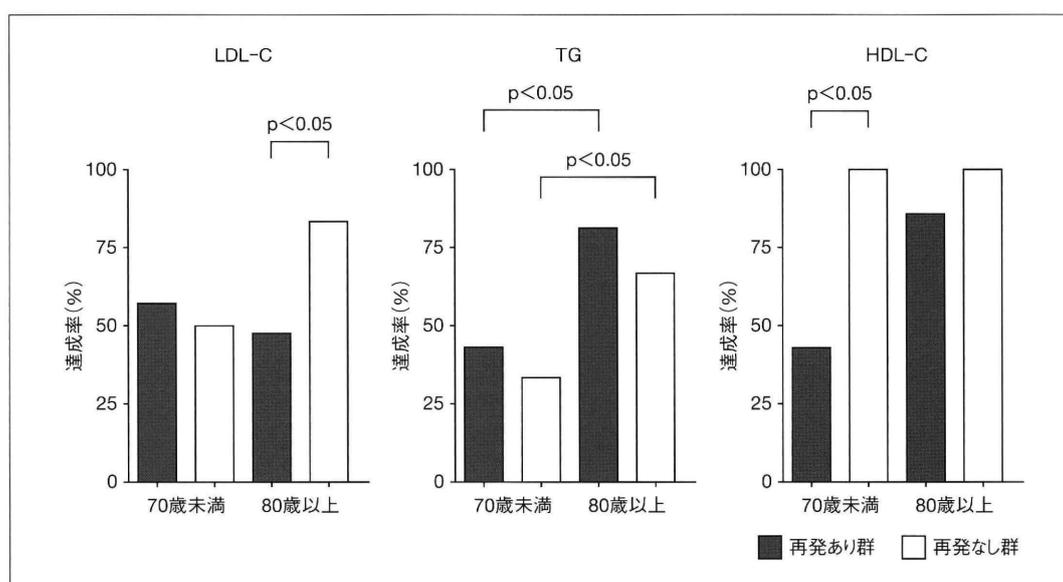


図5 冠動脈病変再発の有無と年齢群別の比較

上の患者群では LDL-C の管理目標達成率が有意に低く，超高齢者の二次予防においても LDL-C の厳格な管理が重要であることが推察された。

脂質異常症を伴う冠動脈疾患症例の治療薬として，スタチンの有効性は確立されたものであるが，スタチンが投与されていなかった症例では，その副作用などで薬剤変更せざるを得なかった例なども含まれている可能性がある。また，今回の検討では，年齢の下限は設けておらず，70歳未満群には51歳から69歳までの患者が含まれている。こうした群では，メタボリック症候群や喫煙歴などの患者背景が大きく異なる可能性があるが，これらの患者情報については，記録がない症例もいくつか存在し，データとして提示することはできなかった。さらに，今回の検討は，冠動脈疾患再発症例のうち，ACS症例5例(9.6%)を含んでいる。これまでに ACS 急性期

の脂質代謝異常について報告されており³⁻⁵⁾，急性期から慢性期にかけて，脂質値が低下傾向を示すとされているが，その変化は臨床上有意ではないとも報告されている。今回の検討では，ACS症例においては入院時に測定した値を検討に用いた。今後，症例数を重ねて，高齢者における急性期の脂質代謝の変動を評価していきたいと考えている。

2013年に改訂された，米国心臓病学会/米国心臓協会(ACC/AHA)による「成人における動脈硬化性心血管リスク減少のための血中コレステロール治療2013」ガイドライン(以下，「ACC/AHAガイドライン」)⁶⁾は，大きな改訂点として，「LDL-Cやnon-HDL-Cの治療目標値を設定できるようなエビデンスはない」とし，LDL-Cやnon-HDL-Cの管理目標値を設定しなかった。一方，欧州心臓病学会/欧州動脈硬化学会(ESC/EAS)は2011年に脂質異常症管

理ガイドライン⁷⁾を公表し(以下、「ESC ガイドライン」)、二次予防患者を含む超高リスク(very high risk)区分対象患者では、LDL-C 管理目標値は70 mg/dL 以下と規定している。また、「高齢者」の章を設けて、その脂質管理についても触れており、80～85 歳以上の高齢者に対するエビデンスは限定されているとしつつも、特に高齢二次予防対象患者については、積極的なスタチン治療を推奨している。本邦の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版⁸⁾では、ESC ガイドラインと同様に脂質管理目標値を設定しており、高齢者についても、「第 15 章 高齢者」の章で、二次予防に関しては、「後期高齢者の高 LDL-C 血症に対するスタチン治療で、冠動脈疾患の二次予防効果が期待できる」と明記している。今回の、われわれの検討でも、80 歳以上の高齢者における、LDL-C の達成率は再発のあった群で有意に低く、これらのガイドラインを支持する結果となっている。

高齢者における脂質管理をどこまで厳格に行うべきかについてであるが、高齢者のみを対象とした脂質管理に関するエビデンスについては、まだまだ乏しいというのが現状である。高齢者のみを対象とした現段階で唯一と思われる大規模無作為割付前向き試験である PROSPER 試験では、一次予防、二次予防患者いずれをも含む「70 歳から 82 歳」の患者において、3 年間のスタチン(プラバスタチン 40 mg)投与で冠動脈疾患死亡+非致死性心筋梗塞のリスクが 19%低下し、スタチン投与の有効性を示した⁹⁾。国内の高齢者の脂質管理に焦点を当てた臨床研究としては、EWTOPIA75 試験¹⁰⁾が進行中である。これは、日本老年医学会が主催する多施設無作為割付前向き試験で、高 LDL-C 血症を有する、「75 歳以上」の一次予防対象患者のうち、ハイリスク患者(糖尿病、高血圧患者や喫煙者など)に対する、エゼチミブの脳心血管イベント発症抑制効果について検討するものである。2014 年 12 月末で登録期間は終了し、追跡期間を 3 年としている。今後の解析結果が待たれる。さらに、2015 年 12 月に日本老年医学会より発刊さ

れた、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」においても、脂質異常症管理については、基本的には大きな改訂はなく、前期高齢者・後期高齢者いずれも二次予防患者では、スタチンの投与を強く推奨している。今回のわれわれの検討は断面研究であり、高齢者の至適な脂質管理に関しては明らかにはできないが、高齢二次予防対象患者においても、脂質管理目標の厳格な管理が必要であることが推察された。この点に関し、今後さらなるエビデンスの構築が待たれる。また、本検討は二次予防対象超高齢患者に対する厳格な脂質管理の妥当性について検討を加えることが主な目的であった。したがって、他の冠危険因子との関連などについての検討・考察は行っておらず、今後の課題として認識している。

● 結語

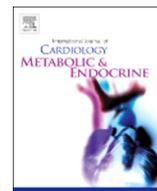
今回、われわれは、二次予防対象患者の中でも、特に超高齢者に焦点を当て、冠危険因子である脂質異常症の管理実態について検討を行った。今後の課題としては、特に二次予防管理目標が未達成であった患者群において、その服薬内容、服薬コンプライアンス、各実地医家の投薬判断基準、投薬内容の決定過程、などさらなる検討を加える必要がある。実臨床においては、高齢者で残薬の多さが社会問題化しており¹¹⁾、服薬コンプライアンスの低下が予想される。また、スタチンの副作用の問題や、もともと脂質値が低値であることの多い高齢者に対しての積極的なスタチン投与に対する抵抗感など様々な要因が患者側、医師側双方に存在するものと推測される。基本的には、各実地医家が、現行ガイドラインを順守しつつ、個々別々の事情に則して日常診療を行うことが肝要と考える。

文 献

- 1) 総務省：情報通信白書平成 25 年版
- 2) Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J : Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+



- year olds. *Age Ageing* 2010 ; **39** : 674-680
- 3) Rauoof MA, Iqbal K, Mir MM, Trambo NA : Measurement of plasma lipids in patients admitted with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001 ; **88**(2) : 165-167, A5.
 - 4) Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS : Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; **51** (15) : 1440-1445
 - 5) Rott D, Klempfner R, Goldenberg I, Leibowitz D : Cholesterol Levels Decrease soon after Acute Myocardial Infarction. *Isr Med Assoc J* 2015 ; **17**(6) : 370-373
 - 6) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al : 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; **63**(25 Pt B) : 2889-2934 doi : 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
 - 7) Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al : Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease : evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 ; **32** : 1345-1361 doi : 10.1093/eurheartj/ehr112
 - 8) 日本動脈硬化学会・編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版. 東京：杏林舎；2012.
 - 9) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al : PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk : Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 ; **360** : 1623-1630
 - 10) Ezetimibe Lipid LoWering Trial On PreventIon of Atherosclerosis in 75 or Older.
 - 11) 「後期高齢者医療における医薬品の適正使用と安全管理について」2007年3月 日本薬剤師会



Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-Rating Depression Scale



Nobutaka Inoue*, Kazue Fukuyama, Sonoko Hirayama, Takayuki Yoshioka, Toru Ozawa, Sachiyo Iwata, Asumi Takei

Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 February 2016

Accepted 2 May 2016

Available online xxxx

Keywords:

Oxidative stress
Cardiovascular diseases
Mental stress

ABSTRACT

Objective: LOX-Index is a novel biomarker for cardiovascular disease (CVD) and is calculated by multiplying LOX-1 ligands containing apolipoprotein B (LAB) and soluble LOX-1 (sLOX-1). The Framingham risk score (FRS) is a common clinical tool for risk assessment of coronary artery disease. Mental stress can also be an important risk factor for CVD. The purpose of this study was to examine the relationship between LOX-Index and FRS or mental stress.

Methods: LOX-Index was measured in 453 subjects including 150 consecutive outpatients with lifestyle-related diseases such as diabetes, hyperlipidemia, and hypertension and 303 healthy volunteers. Mental stress was evaluated by the Self-Rating Depression Scale (SDS).

Results: LOX-Index was significantly related with the 10-years risk of FRS. Multiple regression analysis demonstrated that LAB was closely associated with the smoking status, low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL). There were no significant associations between LOX-Index and the SDS scores; however, by simultaneously using LOX-Index and SDS, the subjects could be classified in terms of oxidative stress and mental stress.

Conclusions: LOX-Index appears to be a comprehensive marker that could evaluate the status of multiple CVD risk factors. The classification with LOX-Index and SDS could contribute to the risk assessment for CVD.

© 2016 The Authors. Published by Elsevier Ireland Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Atherosclerosis-based cardiovascular disease (CVD) is still a major cause of death in developed countries, including Japan. Furthermore, *Karoshi*, death from over-work, is a pressing societal issue in Japan and it is usually the extreme result of CVD. The pathogenesis of CVD is a complicated process; however, recent research has revealed that responses to various types of stress including mental stress and oxidative stress play an important role in the pathogenesis of these diseases. There has been growing accumulating evidences that well-known atherosclerotic risk factors such as hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and smoking can induce oxidative stress in the cardiovascular system. Under enhanced oxidative stress, low-density lipoprotein (LDL) is oxidatively modified. The formed oxidized LDL induces various biological activities that are related to atherosclerotic processes. Oxidized LDL causes endothelial dysfunction, promotes the proliferation of vascular smooth muscle cells, and induces the expression of adhesion molecules

and chemokines [1–3]. These pathophysiological effects are mainly mediated via LOX-1 [4,5]. Recently, the Suita cohort investigation has revealed that a higher LOX-index, in which the LOX-1 ligands containing apolipoprotein B (LAB) and soluble LOX-1 (sLOX-1) were multiplied, was associated with an increased risk of CVD and stroke [6]. Thus, LOX-Index might be a novel predictive marker for these diseases from the standpoint of oxidative stress.

There have been numerous studies that have indicated an etiological association between mental stress and the development of CVD [7]. The mechanisms by which mental stress or depression induces and exacerbates CVD remain unclear; however, the sympathetic nervous system or the hypothalamic–pituitary–adrenal axis might be involved. Recent research has indicated that mental exacerbation might be associated with the oxidative stress. For example, the production of reactive oxygen species (ROS) has been enhanced under high mental stress in both animals and humans. Depressive symptoms have been correlated with lipid peroxidation in human blood [8]. Andersson et al. investigated the effects of psychological stress on LOX-1 expression in rats [9]. Psychological stress upregulated LOX-1 levels in the vessel wall in by psychological stress through the formation of ROS. Their experimental observations suggested the possibility that LOX-1 might be a key molecule that linked inking oxidative stress and mental stress.

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

E-mail address: nobutaka@kobe.hirofuku.go.jp (N. Inoue).

The Framingham risk score (FRS) is a simplified and common clinical tool for the assessment of the risk for coronary artery disease as well as in the identification of individuals who were candidates for risk factors modifications [10]. The FRS is based on sex and age stratified tables with specific scores assigned for LDL and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels, smoking status, and systolic blood pressure. In the present study, the relationship between LOX-Index and the FRS was examined in outpatients with lifestyle-related diseases such as diabetes, hyperlipidemia, and hypertension and in healthy volunteers. Furthermore, we also examined the relationship of LOX-Index and mental stress as assessed by the Self-Rating Depression Scale (SDS).

2. Method

2.1. Subjects

Between May 2014 and June 2015, 453 subjects including 150 consecutive outpatients with lifestyle-related diseases and 303 healthy volunteers were recruited for the present study. The purpose of the present study was explained to the participants in the documents, and written informed consent was obtained from all participants. The present 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 a systolic pressure ≥ 140 mm Hg or a diastolic pressure ≥ 90 mm Hg, or if antihypertensive drugs were used. Dyslipidemia was defined as plasma LDL ≥ 140 mg/dL, plasma triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dL, or plasma HDL < 40 mg/dL or if lipid-lowering drugs were used. Diabetes mellitus was defined as previous or current plasma fasting glucose ≥ 126 mg/dl or if hypoglycemic agents were used.

2.2. Measurement of LOX-Index

All measurements of LOX-Index were performed at NK Medico Co (Tokyo, Japan) similar to the previous investigation [6,11]. In brief, the recombinant LOX-1 was immobilized on plates, and the serum LAB levels were measured by sandwich chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) using recombinant sLOX-1 and monoclonal antibody against the extracellular domain of apolipoprotein (ApoB), that is, a chicken monoclonal anti-human ApoB antibody HUC20. This assay system can measure the levels of LAB in the serum, such as VLDL remnants or oxidized LDL [12]. The plasma levels of sLOX-1 were measured by sandwich CLEIA using two kinds of monoclonal antibodies against the extracellular domain of LOX-1, that is, B017M and a chicken monoclonal anti-human LOX-1 antibody HUC3–48.

2.3. Evaluation of depression by the Self-Rating Depression Scale

The SDS designed by Zung was used to quantify the depression level who had experienced depression-related symptoms [12]. Among the enrolled subjects, 331 participants agreed to the evaluation of their mental status using SDS. The SDS included 10 positively worded items and 10 negatively worded items that assess the symptoms of depression. The item responses were 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 the following 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 who had scores over 40 points were defined as being depressed.

2.4. Calculation of the Framingham risk score

The FRS is based on sex- and age-stratified tables with specific scores assigned for total and HDL cholesterol levels, smoking status, and systolic blood pressure (untreated and treated) and also provides an estimate for the 10-year risk of developing cardiovascular disease [11]. The FRS was calculated using a computer program, which took age, sex, LDL-cholesterol, HDL cholesterol, systolic and diastolic blood pressure, smoking and the presence of diabetes into account.

2.5. Statistical analysis

The continuous data are described as the mean and standard deviation (SD). The categorical variables are displayed as number (percentage). The LAB, sLOX-1 and TG levels were log-transformed for all of the regression analyses. Multiple linear regression analyses were used to explore the relationships between variables. Standardized coefficient and 95% confidence interval (CI) were calculated.

To evaluate the collinearity between variables, the variance inflation factor (VIF) was estimated. If the estimated VIF for one variable is over 10, there is strong possibility of the existence of collinearity. The statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics Version 22 or the GraphPad Prism version 5. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Association of LOX-Index with FRS

A total of 453 subjects were enrolled in this study, and their characteristics are shown in Table 1. Fig. 1 is a histogram for LOX-Index and log-converted LOX-Index in men and women. The LOX-Index in the enrolled subjects was distributed from 310 to 3728 in a wide range. After log conversion, LOX-Index had normal distribution (Kolmogorov–Smirnov test: $p < 0.001$ for LOX-Index and $p = 0.200$ for log-converted LOX-Index).

The relationship between the 10-year risk of FRS and the log-converted LOX-Index was examined in these subjects. As shown in Fig. 2, there were significant positive correlation between the 10-year risk of FRS and the log-converted LOX-Index in the male and female populations. FRS is determined by age, sex, LDL, HDL, TG, the smoking status, and the presence of hypertension, and diabetes; therefore, the standard multiple linear regression analyses for LAB were performed using these factors as independent variables to evaluate the most influential factors for LAB and sLOX-1. As shown in Table 2, among these variables, the current smoking status and LDL were positively associated with LAB, and HDL was negatively associated with LAB. The goodness of fit for the regression models was significant in the multiple linear regression analysis although adjusted the R² of the regression model was 14.5%. The estimated VIFs indicated that there was little evidence for the

Table 1
Patient characteristics.

Patients characteristics		
Age, mean (SD), y	54.1	9.85
Male sex, no. (%)	257	56.7
Diabetes no. (%)	54	11.9
Hypertension no. (%)	114	25.2
Hyperlipidemia no. (%)	115	25.4
Current smokers no. (%)	51	11.3
LOX-Index, mean (SD)	985.0	420.5
sLOX-1, mean (SD), $\mu\text{g/mL}$	351.0	119.6
LAB, mean (SD), $\mu\text{g/mL}$	2.83	0.76

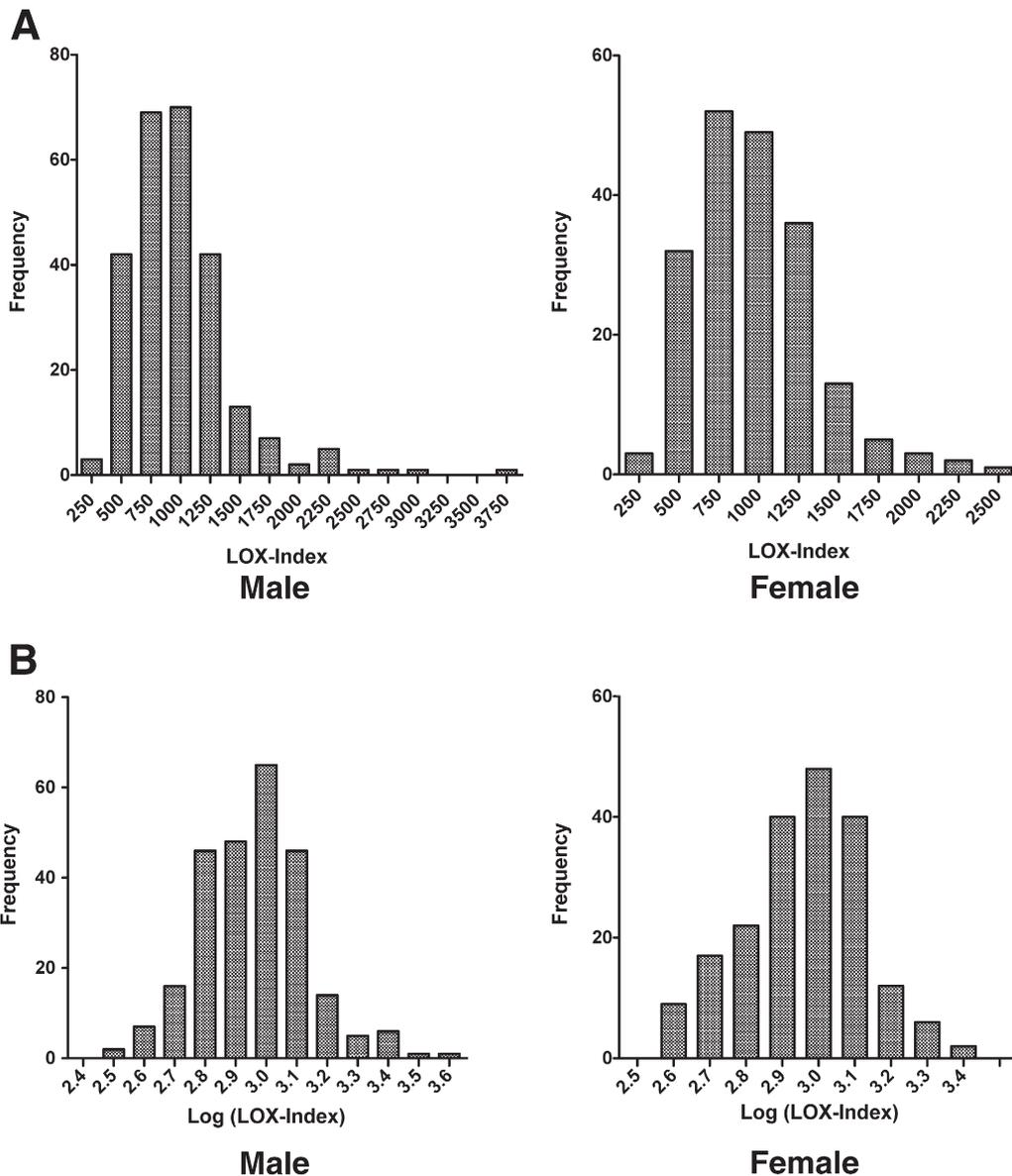


Fig. 1. A histogram for LOX-Index (A) and log-converted LOX-Index (B) in men and women. After log conversion, the LOX-index had normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test: $p < 0.001$ for LOX-Index and $p = 0.200$ for log-converted LOX-Index).

existence of collinearity. On the other hand, sLOX-1 was not associated with any of these variables except the presence of DM.

3.2. Relation of LOX-Index and SDS

Among the enrolled subjects, 331 participants agreed to an evaluation of their mental status using SDS. There was no relationship between the log-converted LOX-Index and SDS scores as shown in Fig. 3.

4. Discussion

LOX-Index which is the product of LAB and sLOX-1, reflects the biological activity of LOX-1 ligands. It has been reported that the multivariable-adjusted hazard ratio for ischemic stroke and myocardial infarction from the second to top quartile of LOX-Index was three- and two-fold higher, respectively, than that for the bottom quartile after multivariable adjustment in a community-based cohort study, respectively [6]. On the other hand, FRS is a multivariable statistical model that uses age, sex, smoking history, BP, LDL-C, HDL-C, and blood glucose levels or history of diabetes to estimate coronary event risk among

individuals without previously diagnosed coronary artery disease, and this risk stratification has been widely recommended [13]. In the present cross-sectional investigation, we observed that LOX-Index was significantly associated with the 10-year risk of FRS. This result strongly supports that LOX-Index is a predictor for CVD; therefore, LOX-Index is a comprehensive marker for the evaluation of the status of multiple risk factors.

The multiple linear regression analyses showed that the current smoking status, LDL, and HDL were associated with LAB. Recently, Wakabayashi et al. reported that the smoking status was one of the determinants of the LAB in healthy men [14]. Their findings were consistent with our results. Takanabe-Mori et al. also demonstrated that the sLOX-1 levels had a significantly positive relationship with the smoking-related parameters, such as the daily consumption of tobacco, or the log-transformed expired air carbon monoxide concentrations [15]. Therefore, the biological activity of LOX-1 was associated with the smoking status. In the present study, sLOX-1 was only weakly associated with the presence of diabetes. Previous investigations have demonstrated that sLOX-1 was associated with acute coronary syndrome [16]. It has been proposed that sLOX-1 was a biomarker for the acute

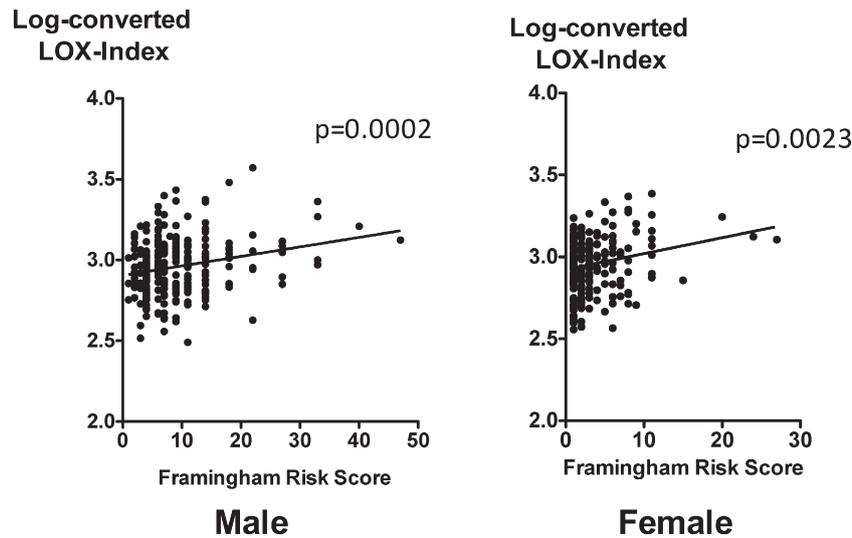


Fig. 2. The relationship between the 10-year risk of Framingham Risk Scores and log-converted LOX-Index. There was a significant positive correlation between the 10-year risk of FRS and log-converted LOX-Index in the male and female populations.

Table 2
Multiple regression analysis of log-converted LAB and sLOX-1.

	LAB (log-converted) ($R^2 = 14.5\%$)					sLOX-1 (log-converted) ($R^2 = 1.4\%$)				
	B	95%CI	β	p-Value	VIF	B	95%CI	β	p-Value	VIF
Age	0.001	0.000 to 0.002	0.062	0.197	1.213	0.000	-0.002 to 0.001	-0.021	0.666	1.213
Sex	-0.012	-0.033 to 0.009	-0.057	0.257	1.292	-0.005	-0.036 to 0.025	-0.019	0.729	1.292
LDL	0.001	0.001 to 0.001	0.249	<0.001*	1.109	0.000	0.000 to 0.001	0.025	0.619	1.109
HDL	-0.001	0.002 to 0.000	-0.165	0.001*	1.502	0.000	-0.001 to 0.001	0.048	0.403	1.502
TG(log)	-0.075	-0.120 to -0.030	-0.172	1.148	1.452	-0.004	0.071 to 0.063	-0.007	0.907	1.452
DM	0.002	-0.028 to 0.032	0.007	0.888	1.155	0.052	0.007 to 0.096	0.116	0.023*	1.155
Smoking	0.073	0.043 to 0.103	0.218	<0.001*	1.102	-0.010	-0.055 to 0.034	-0.023	0.646	1.102
HT	0.019	-0.005 to 0.042	0.078	0.114	1.244	0.000	-0.035 to 0.034	-0.001	0.989	1.244

B: coefficient, β : Standardized coefficient, VIF: variance inflation factor, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, TG: triglyceride, DM: diabetes mellitus, HT: hypertension.

* p value of < 0.05 was considered statistically significant.

phase of acute coronary syndrome. Furthermore, sLOX-1 was also strongly associated with inflammation. It is conceivable that the levels of sLOX-1 reflected acute stress or acute inflammation rather than chronic states. Since LAB reflected the state of dyslipidemia or smoking,

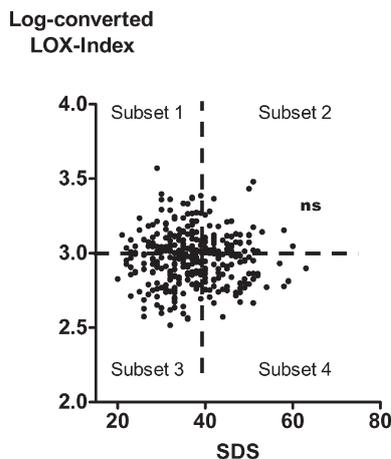


Fig. 3. The relationship between the SDS and the log-converted LOX-Index. There was no significant relationship between SDS and the log-converted LOX-Index. The calculation of health condition using the SDS and LOX-Index. It was based upon the presence or absence of cardiovascular risks and depression.

LOX-Index could assess the cardiovascular risk from both side, that is, acute and chronic status.

Previous investigations indicate a possibility that mental stress might be associated with oxidative stress. There was no significant association between LOX-Index and the SDS scores in the present investigation. However, a simultaneous evaluation of LOX-Index and SDS could be used to classify the subjects on the basis of two different aspects, oxidative and mental stress. The subjects with SDS scores over 40 points were defined as being depressed and those with the log-converted LOX-Index over 3.0 were defined as having cardiovascular risk due to oxidative stress according to the previous investigation. Therefore, all subjects were divided into four subsets as shown in Fig. 3. Subset 3 represented those with neither oxidative stress nor mental stress; subset 4 consisted of subjects with mental stress, but without oxidative stress; subset 1 consisted of subjects with oxidative stress, but without mental stress; subset 2 consisted of subjects with oxidative stress and mental stress. Thus, this classification system could contribute to the risk assessment for CVD and could help guide individual subjects.

Recent progress in pharmacotherapy has achieved a drastic decrease in the incidence of CVD. It has been established that statins can prevent the primary and secondary onsets of CVD. Further, as observed in a previous study, the combination of statins and eicosapentaenoic acids decreased the incidence of major coronary events by 19% in Japanese patients with a history of CAD. However, these powerful medications

cannot completely eliminate CVD [17]. Therefore, significant residual cardiovascular risk remains even after the optimum treatment of dyslipidemia. This residual risk depends upon several undetermined factors. Given the comprehensive significance, LOX-Index-guided therapeutic approach might lead to the resolution of the residual risk.

Conflict of interest

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

References

- [1] M. Yokoyama, N. Inoue, S. Kawashima, Role of the vascular NADH/NADPH oxidase system in atherosclerosis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 902 (2000) 241–247.
- [2] J.M. Heery, M. Kozak, D.M. Stafforini, D.A. Jones, G.A. Zimmerman, T.M. McIntyre, S.M. Prescott, Oxidatively modified LDL contains phospholipids with platelet-activating factor-like activity and stimulates the growth of smooth muscle cells, *J. Clin. Invest.* 96 (1995) 2322–2330.
- [3] B.V. Khan, S.S. Parthasarathy, R.W. Alexander, R.M. Medford, Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells, *J. Clin. Invest.* 95 (1995) 1262–1270.
- [4] T. Sawamura, N. Kume, T. Aoyama, H. Moriwaki, H. Hoshikawa, Y. Aiba, T. Tanaka, S. Miwa, Y. Katsura, T. Kita, T. Masaki, An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein, *Nature* 386 (1997) 73–77.
- [5] N. Inoue, T. Sawamura, Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as extracellular chaperone receptor: its versatile functions and human diseases, *Methods* 43 (2007) 218–222.
- [6] N. Inoue, T. Okamura, Y. Kokubo, Y. Fujita, Y. Sato, M. Nakanishi, K. Yanagida, A. Kakino, S. Iwamoto, M. Watanabe, S. Ogura, K. Otsui, H. Matsuda, K. Uchida, R. Yoshimoto, T. Sawamura, LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke, *Clin. Chem.* 56 (2010) 550–558.
- [7] N. Inoue, Stress and atherosclerotic cardiovascular disease, *J. Atheroscler. Thromb.* 2 (2014) 391–401.
- [8] H. Tsuboi, K. Shimoi, N. Kinae, I. Oguni, R. Hori, F. Kobayashi, Depressive symptoms are independently correlated with lipid peroxidation in a female population: comparison with vitamins and carotenoids, *J. Psychosom. Res.* 56 (2004) 53–58.
- [9] I.J. Andersson, S. Sankaralingam, S.T. Davidge, Restraint stress up-regulates lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in aorta of apolipoprotein E-deficient mice, *Stress* 13 (2010) 454–460.
- [10] P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, D. Levy, A.M. Belanger, H. Silbershatz, W.B. Kannel, Prediction of coronary heart disease using risk factor categories, *Circulation* 97 (1998) 1837–1847.
- [11] S. Iwamoto, Y. Fujita, A. Kakino, K. Yanagida, H. Matsuda, R. Yoshimoto, T. Sawamura, An alternative protein standard to measure activity of LOX-1 ligand containing apoB (LAB) – utilization of anti-LOX-1 single-chain antibody fused to apoB fragment, *J. Atheroscler. Thromb.* 18 (2011) 818–828.
- [12] W.W.K. Zung, A self-rating depression scale, *Arch. Gen. Psychiatry* 12 (1963) 63–70.
- [13] R. McPherson, J. Frohlich, G. Fodor, J. Genest, Canadian cardiovascular society position statement e recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease, *Can. J. Cardiol.* 22 (2006) 913–927.
- [14] K. Uchida, A. Suehiro, M. Nakanishi, T. Sawamura, I. Wakabayashi, Associations of atherosclerotic risk factors with oxidized low-density lipoprotein evaluated by LOX-1 ligand activity in healthy men, *Clin. Chim. Acta* 412 (2011) 1643–1647.
- [15] R. Takanabe-Mori, K. Ono, H. Wada, T. Takaya, S. Ura, H. Yamakage, N. Satoh-Asahara, A. Shimatsu, Y. Takahashi, M. Fujita, Y. Fujita, T. Sawamura, K. Hasegawa, Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 plays an important role in vascular inflammation in current smokers, *J. Atheroscler. Thromb.* 20 (2013) 585–590.
- [16] T. Sawamura, I. Wakabayashi, T. Okamura, LOX-1 in atherosclerotic disease, *Clin. Chim. Acta* 440 (2015) 157–163.
- [17] M. Yokoyama, H. Origasa, M. Matsuzaki, Y. Matsuzawa, Y. Saito, Y. Ishikawa, S. Oikawa, J. Sasaki, H. Hishida, H. Itakura, T. Kita, A. Kitabatake, N. Nakaya, T. Sakata, K. Shimada, K. Shirato, 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 (2007) 1090–1098.

Haemoptysis as a Presenting Symptom of Thoracic Aneurysm Dissection

Kei Kunimasa¹, Kazuyuki Kobayashi¹, Nobutaka Inoue² and Yoshihiro Nishimura¹

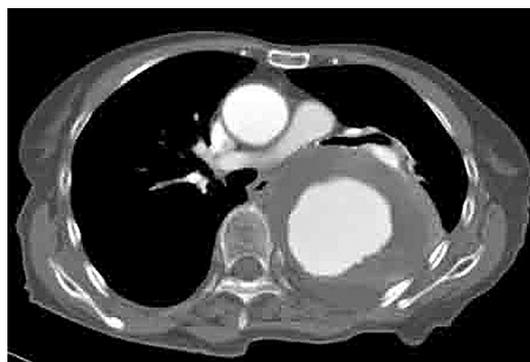
Key words: haemoptysis, thoracic aneurysm

(Intern Med 55: 2117-2118, 2016)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6429)



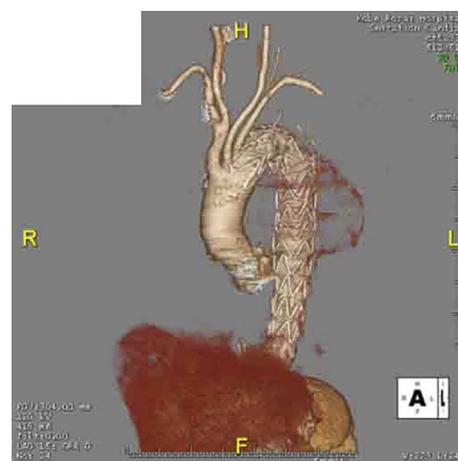
Picture 1.



Picture 2.



Picture 3.



Picture 4.

An 85-year-old woman presented to our hospital due to

massive haemoptysis occurring 3 days previously. Her at-home caregiver heard about the event and brought her to our hospital. At the visit, haemoptysis disappeared and she did not have any other symptoms. A chest X-ray (Picture 1)

¹Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan and ²Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Japan

Received for publication August 24, 2015; Accepted for publication October 28, 2015

Correspondence to Dr. Kei Kunimasa, keikunimasa@gmail.com

showed a huge mediastinal shadow and a dull left costophrenic angle. Enhanced chest CT (Picture 2) revealed chronic thoracic aneurysm dissection (Stanford type B) (Picture 3). Emergency thoracic endovascular aneurysm repair (TEVAR) was immediately performed (Picture 4). The postoperative evolution was favourable and she was discharged on postoperative day 23. In the majority of cases of thoracic aortic dissection, the predominant presenting symptom is chest pain, occurring in over 90% of the cases. Haemoptysis is a rare but well-documented complication, occurring in 6% of the cases (1, 2). In patients with haemoptysis, physicians must keep aortic dissection in mind as a differential diagno-

sis, even if they do not have chest pain.

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

References

1. Hirst AE, Johns VJ, Kime SW. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)* **37**: 217-279, 1958.
2. Prasad A, Shottliff K. Aortic dissection complicated by a mediastinal haematoma and haemoptysis. *Postgrad Med J* **70**: 821-822, 1994.

Stress Evaluation for the Prevention of *Karoshi*

Nobutaka Inoue*

Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Japan

*Corresponding author: Inoue N, 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: nobutaka@kobeh.rofuku.go.jp

Received: December 9, 2016; Accepted: December 28, 2016; Published: December 31, 2016

Copyright: © 2016 Inoue N. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Karoshi in Japan

Recently, the tragic news of the suicide of a young woman who worked at an advertising giant company was widely reported in Japan. She was just 24 years old when she killed herself December 2015, and the death was ruled as death by "*karoshi*," after the woman was found to have logged around 105 hours of monthly overtime.

The first case of *karoshi* was reported in 1969 with the death from a stroke of a 29 year-old, male worker in the shipping department of Japan's largest newspaper company. White paper on *Karoshi* published from the Health, Labor and Welfare Ministry of Japan mentions that compensation for work-related deaths caused by stroke or cardiovascular disease has increased in our country reporting 58 compensated case related to *karoshi* in 2001 and 121 in 2014, respectively; however, these cases seem to represent just the tip of the iceberg. As typical cases, a worker of a major snack food processing company for as long as 110 hours a week and died from heart attack at the age of 34. A 22-year-old nurse died from a heart attack after continuous 34 hours' duty five times a month.

Karoshi, the term for death from overwork, also encompasses suicide related to overwork and is an extreme outcome of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Stroke and cardiovascular diseases associated with overwork are extremely rare in Europe, Scandinavian nations, and the US because of very strict labor regulation. However, many deaths related to excessive occupational stress still occur in Japan despite the widespread recognition of the problem in the 1980s. White paper on *karoshi* says that 94.8% of compensation cases for work-related deaths caused by stroke or cardiovascular disease were associated with overtime work more than 80 hours every month.

Although the term *karoshi* originates in Japan, other Asian countries like China or Korea are also affected by it. Common issues for workers in these countries are prioritization of work over family, relatively long working hours, and a poor work-life balance. Kivimäki et al. demonstrated that employees working for long hours have a higher risk of stroke than those working standard hours [1]. Cases of *karoshi* are not only tragedy for the bereaved families, but also a serious loss for society. *Karoshi* is therefore a pressing societal issue in Japan, and its prevention is the responsibility of not only occupational health doctors but all physicians.

Several problems regarding with Japan's work environment have been highlighted since the recognition of *karoshi* as a major societal problem in Japan from the 1980s. Historically, hard work and diligence have been considered necessary for rebuilding of Japan as it emerged from the devastation of World War II. These attributes are also thought of as characteristics of the work ethic of Japanese people, underlying the robust state of its workforce. In 1970, the Pakistan Foreign Minister Bhutto criticized the dedication and attitude of Japanese people for the

pursuit of economic profit referring to them as "economic animal". Although the workplace environment has been improved since then, recent news reports of "black enterprises" revealed that serious problems in the work environment remain prevalent in Japan.

Various national strategies have been implemented to prevent *karoshi* in Japan. The Industrial Safety and Health Act was revised in April 2006. This law mandates a medical interview and physician consultations for employees who work long hours. Nevertheless, despite these measures, *karoshi* has not been eradicated. A United Nations committee provided recommendations for preventing overwork to the Japanese government in 2013. In response, the *Karoshi* Prevention Council of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan recently released a basic policy, which has set a goal of decreasing the percentage of people working 60 hours or more per week to less than 5% of the population by 2020. In addition, a mandatory stress check system was initiated at the end of 2015. This stress check system includes an evaluation of the stress status of workers and the provision to workers of the results. Results will be analyzed in each workplace to enable the identification of the stressors, thereby leading to improvements in the work environment. These comprehensive approaches might decrease the number of cases of *karoshi* and hopefully eliminate it in the future.

Karoshi and Psychological and Occupational Stresses

Cerebrovascular or cardiovascular diseases responsible for *karoshi* include intra-cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, cerebral infarction, hypertensive encephalopathy, myocardial infarction, angina pectoris, cardiac arrest including sudden cardiac death, and dissecting aortic aneurysms. Although lifestyle factors are involved in the pathogenesis of these diseases, occupational stress is considered the major cause in cases of *karoshi*. Oxidative stress and psychological stresses are also involved in the development of cerebrovascular and cardiovascular diseases.

Growing evidences indicate that depression is closely associated with atherosclerotic cardiovascular disease. For example, a meta-analysis including 11 studies to investigate the impact of depression on the development of coronary heart disease in subjects who were healthy at baseline shows that the overall relative risk of coronary heart disease in subjects with depression was 1.64 [2]. Furthermore, depression exerts a significantly negative impact on the prognosis of patients with coronary artery disease [3]. These investigations clearly demonstrated that depression is a pivotal factor linking occupational stress and *karoshi*.

There are several methods to evaluate the extent of occupational stress, including the effort-reward imbalance model and the demand-control model. 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 [4]. 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 his or her skills at work, is low and the job demands, which include the pace and psychological intensity of the work, are high. The job strain index measured by the ratio of job demands to job control was used as an indicator of the occupational stress.

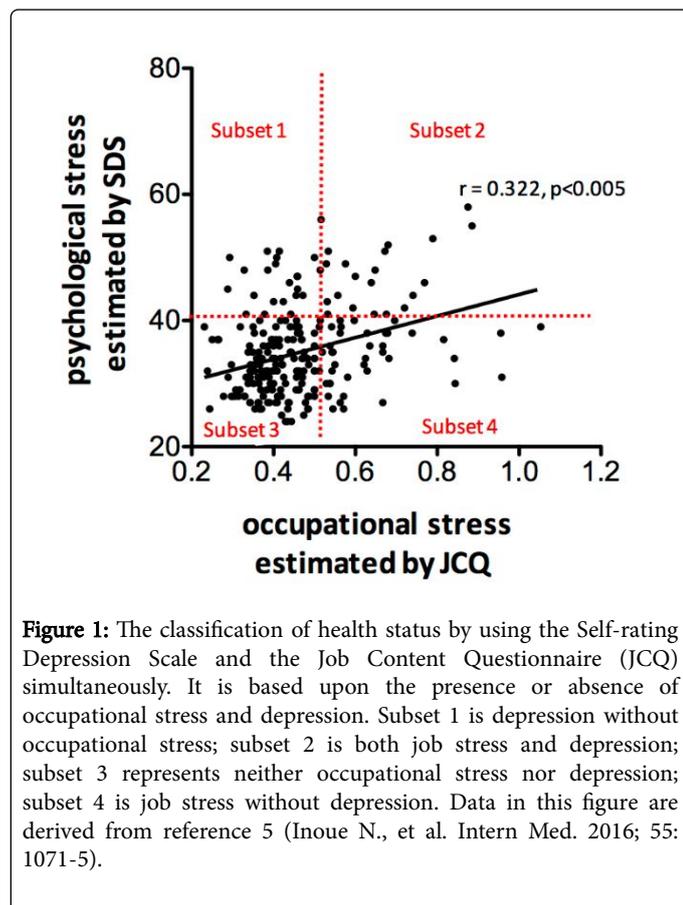


Figure 1: The classification of health status by using the Self-rating Depression Scale and the Job Content Questionnaire (JCQ) simultaneously. It is based upon the presence or absence of occupational stress and depression. Subset 1 is depression without occupational stress; subset 2 is both job stress and depression; subset 3 represents neither occupational stress nor depression; subset 4 is job stress without depression. Data in this figure are derived from reference 5 (Inoue N., et al. *Intern Med.* 2016; 55: 1071-5).

Recently, the relationship between occupational and psychological stresses in outpatients with lifestyle-related diseases was examined [5]. In our recent investigation, the job strain index by the JCQ was used as an indicator of the occupational stress, and depression was evaluated by the Self-Rating Depression Scale (SDS).

We demonstrated that a univariate linear regression analysis showed that the SDS scores were positively correlated with job demands and the job strain index and negatively correlated with job control and worksite social support [5].

Multiple regression analyses to predict 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 (Figure 1).

These findings confirm that the occupational stress is closely related to depression. Our research is a cross-sectional study, and thus provides no information regarding the causal relationship between depression and occupational stress. We speculate that the occupational stress leads to depression.

Alternatively, depression may also leads to inefficient work, which may induce greater self-evaluated job stress. Taken together, these findings suggest the possible existence of a vicious cycle consisting of the occupational stress and depression might exist.

On the basis of our results, we propose a classification system of occupational stress and depression by simultaneously using the SDS and JCQ. As shown in the Figure 1, all subjects were divided into four subsets by defining subjects with SDS scores over 40 points as depressed, and those with a job strain index over 0.50 were defined as having occupational stress.

This classification is based on the presence or absence of occupational stress and depression. Subset 1 consists of subjects with depression but no occupational stress, subset 2 consists of subjects with both occupational stress and depression, subset 3 consists of those with neither occupational stress nor depression, and subset 4 consists of subjects with occupational stress, but without depression.

The depression experienced by subjects in the subset 2 is likely to be caused by excessive occupational stress whereas the subjects in subset 1 might suffer from stressors other than occupational stress, such as those arising from 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 a healthy workplace and serve as a detailed guide for individual workers.

Karoshi and Oxidative Stress

The pathogenesis of cerebrovascular and cardiovascular diseases is complex and is related to atherosclerosis. Previous research—both clinical and experimental—has indicated that all traditional risk factors for atherosclerosis including diabetes, hyperlipidemia, hypertension and smoking, induce oxidative stress in the vasculature.

Previously, we demonstrated the enhanced production of reactive oxygen species (ROS) in atherosclerotic coronary arteries of patients with coronary artery diseases [6]. Oxidative stress is implicated in the formation of atherosclerotic vascular diseases via various processes. Under enhanced oxidative stress, low-density lipoprotein (LDL) is oxidatively modified.

The formed oxidized LDL induces various biological activities that are related to atherosclerotic processes including endothelial dysfunction, promotion of the proliferation of vascular smooth muscle cells, and induction of the expression of adhesion molecules and chemokines [7,8]. Because atherosclerosis-based cardiovascular and cerebrovascular diseases underlie *karoshi*, oxidative stress is one of the contributors to this problem.

LOX-index, a novel biomarker for cardiovascular disease and stroke from a view point of oxidative stress

The pathophysiological effects of oxidized LDL are mainly mediated via the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) [9]. LOX-1 was identified as the receptor for oxidized LDL (oxLDL) on endothelial cells. LOX-1 expressed on the cell surface can be proteolytically cleaved by an undetermined enzymatic system in the membrane-proximal extracellular domain and released into the bloodstream as a soluble form [10,11].

Recently, we reported the significance of LOX-index, which is calculated by multiplying the level of the LOX-1 ligands containing

apo-lipoprotein B (LAB) and soluble LOX-1 (sLOX-1) as a predictive marker for stroke and cardiovascular disease. Data from the Suita cohort study revealed that a higher LOX-index was associated with an increased risk of cardiovascular diseases and stroke [12].

It has been reported that the multivariable-adjusted hazard ratio for ischemic stroke and myocardial infarction from the second to top quartile of LOX-index was three-fold and two-fold higher, respectively, than that for the bottom quartile after multivariable adjustment in a community-based cohort study (Figure 2).

Thus, the LOX-index might be a novel predictive marker for these diseases from the standpoint of oxidative stress.

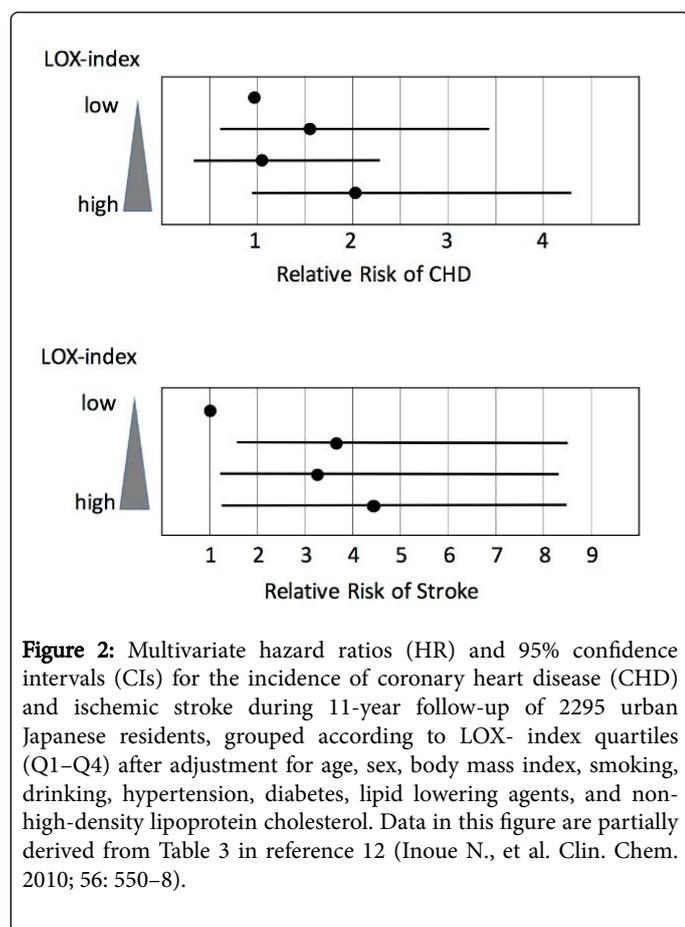


Figure 2: Multivariate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CIs) for the incidence of coronary heart disease (CHD) and ischemic stroke during 11-year follow-up of 2295 urban Japanese residents, grouped according to LOX-index quartiles (Q1–Q4) after adjustment for age, sex, body mass index, smoking, drinking, hypertension, diabetes, lipid lowering agents, and non-high-density lipoprotein cholesterol. Data in this figure are partially derived from Table 3 in reference 12 (Inoue N., et al. *Clin. Chem.* 2010; 56: 550–8).

Relationship of Oxidative stress and Psychological Stress

There is some evidence indicating the interaction of psychological and oxidative stresses. For example, depressive symptoms have been correlated with lipid peroxidation in human blood [13].

Andersson et al. investigated the effects of psychological stress on LOX-1 expression in rats [14]. Psychological stress upregulated LOX-1 levels in the vessel walls through the formation of ROS. Their experimental observations suggested the possibility that LOX-1 might be a key molecule that links oxidative stress and mental stress.

Considering this close relationship of LOX-1 with stress, the relationship between the LOX-index and psychological stress was evaluated in 331 consecutive outpatients with lifestyle-related diseases such as diabetes, hyperlipidemia, and hypertension [15]. The results showed no significant association between the LOX-index and SDS scores in outpatients with lifestyle-related diseases as shown in Figure 3.

However, a simultaneous evaluation of the LOX-index and SDS could be used to classify the subjects on the basis of two different aspects - oxidative and psychological stresses. The subjects with SDS scores over 40 points were defined as being depressed and those with the log-converted LOX-index over 3.0 were defined as having cardiovascular risk because of oxidative stress according to the previous investigation.

Therefore, all subjects were divided into four subsets as shown in Figure 4. This classification is based on the presence or absence of depression and oxidative stress. Subset 1 consisted of subjects with oxidative stress but without psychological stress; subset 2 consisted of subjects with oxidative stress and psychological stress; subset 3 consisted of subjects with neither oxidative stress nor psychological stress; and subset 4 consisted of subjects with psychological stress but without oxidative stress.

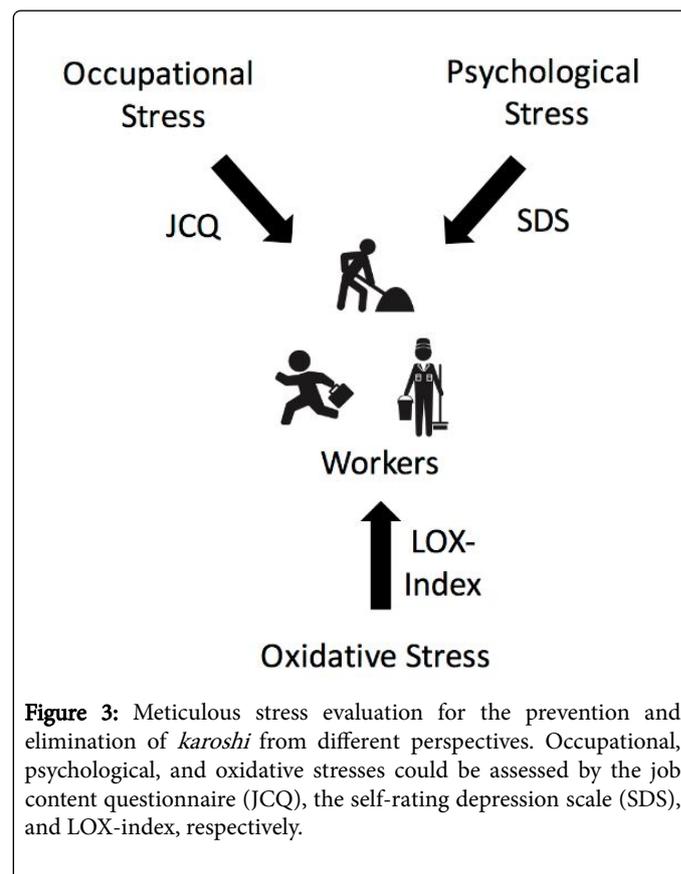
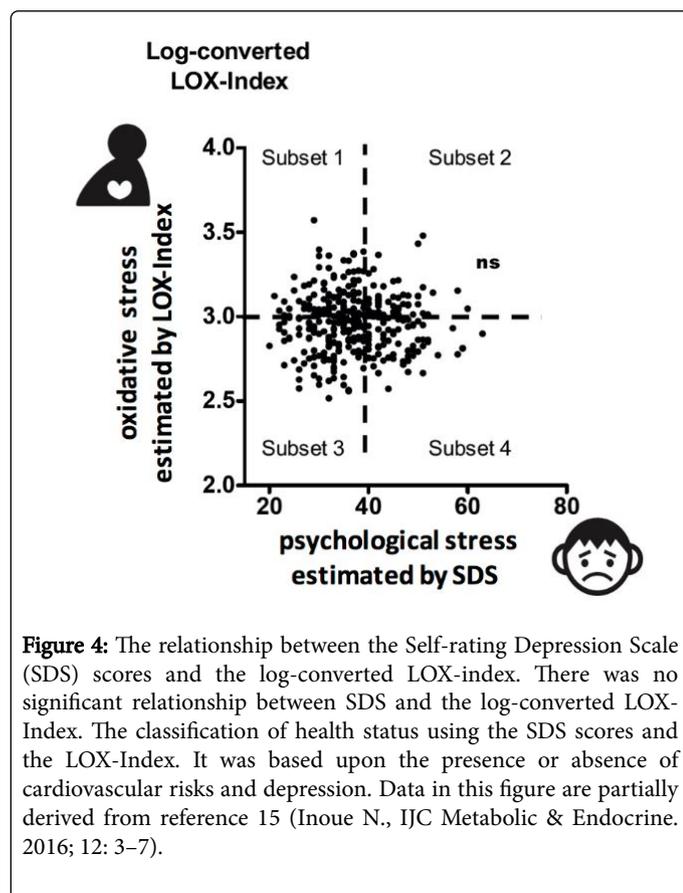


Figure 3: Meticulous stress evaluation for the prevention and elimination of *karoshi* from different perspectives. Occupational, psychological, and oxidative stresses could be assessed by the job content questionnaire (JCQ), the self-rating depression scale (SDS), and LOX-index, respectively.

Subjects in subsets 2 and 4 may need psychosocial intervention whereas a lifestyle modification program is likely necessary in those in the subsets 1 and 2. Thus, this classification system could contribute to the risk evaluation for cardiovascular diseases and could help guide individual subjects.



Multifaceted approach for the Prevention of *Karoshi*

The workplace environment is rapidly changing because of various factors such as the globalization of economic activity and technological innovation. However, the prolonged economic downturn has prompted corporate restructuring and pushed workers into early retirement. Furthermore, information technology has reshaped the society. Computer-based working places that require long sitting times alleviate physical burden, but adversely affect mental health.

On the contrary, a low birthrate and an aging population are the challenges that are confronting many developed countries, including the United States and Japan. The population of Japan in particular is aging at an unprecedented rate. Therefore, the overburden on the working population has markedly increased in this country. Furthermore, the Japanese lifestyle including dietary habits has been changing for the last few decades. The traditional Japanese diet containing vegetables, seafood, soy, clear broth, rice, green tea and seaweed, is originally healthy and well balanced.

However, the recent replacement of these natural fresh foods with unhealthy fast food has adversely affected rates of cardiovascular disease occurrence. These lifestyle alterations might enhance the oxidative stress.

Because the circumstances at workplace are worsening, the prevention of *karoshi* is an urgent issue that should be addressed by Japanese society as a whole. The most crucial issue in the prevention of *karoshi* is the improvement in work environment including the adjustment of working hours, reduction of occupational stress, and

enhancement of welfare programs and social support. Furthermore, lifestyle-related diseases such as hypertension, dyslipidemia, and diabetes are closely associated with the pathogenesis of cerebrovascular and cardiovascular diseases, which are responsible for *karoshi*.

Therefore, the management of lifestyle-related diseases is also crucial for the prevention of *karoshi*. Because the LOX-index is a marker of these diseases, it might be useful in risk stratification of these diseases. Furthermore, as described above, a simultaneous evaluation of psychological and occupational stresses could help identify stressed and overburdened employees who are at a high risk for *karoshi*.

Thus, all workers should undergo meticulous stress evaluation from the perspectives of preventing and eliminating *karoshi* (Figure 3). More importantly, prospective studies are needed to assess whether workload reduction and improvements in social environment and lifestyle might improve the results indicated by these markers including LOX-Index, SDS, and JCQ.

References

- Kivimäki M, Jokela M, Nyberg, ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, et al. (2015) Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet* 386: 1739-1746.
- Rugulies R (2002) Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 23: 51-61.
- van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, et al. (2004) Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 66: 814-822.
- Karasek R, Baker D, Marxer F, Ahlbom A, Theorell T (1981) Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health* 71: 694-705.
- Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, Suzuki A, Ozawa T, et al. (2016) A simultaneous evaluation of occupational stress and depression in patients with lifestyle-related diseases. *Intern Med* 55: 1071-1075.
- Azumi H, Inoue N, Ohashi Y, Terashima M, Mori T, et al. (2002) Superoxide generation in directional coronary atherectomy specimens of patients with angina pectoris: important role of NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1838-1844.
- Yokoyama M, Hirata K, Miyake R, Akita H, Ishikawa Y, et al. (1990) Lysophosphatidylcholine: essential role in the inhibition of endothelium-dependent vasorelaxation by oxidized low density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 168: 301-308.
- Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, Mehta JL (2011) Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am J Med Sci* 342: 135-142.
- Inoue N, Sawamura T (2007) Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as extracellular chaperone receptor: its versatile functions and human diseases. *Methods* 43: 218-222.
- Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, et al. (1997) An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386: 73-77.
- Murase T, Kume N, Kataoka H, Minami M, Sawamura T, et al. (2000) Identification of soluble forms of lectin-like oxidized LDL receptor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 715-720.
- Inoue N, Okamura T, Kokubo Y, Fujita Y, Sato Y, et al. (2010) LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem* 56: 550-558.
- Forlenza MJ, Miller GE (2006) Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med* 68: 1-7.

-
14. Andersson IJ, Sankaralingam S, Davidge ST (2010) Restraint stress up-regulates lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in aorta of apolipoprotein E-deficient mice. *Stress* 13: 454-460.
 15. Inoue N, Fukuyama K, Hirayama S, Yoshioka T, Ozawa T, et al. (2016) Cardiovascular risk assessment using LOX-index and self-rating depression scale. *IJC Metabolic & Endocrine* 12: 3-7.

Received: 2016.12.01
Accepted: 2017.01.19
Published: 2017.03.31

A Case with Recurrent Free-Floating Ball Thrombi in Left Atrium

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDEF **Takayuki Yoshioka**
DEF **Takehige Mori**
DEF **Yayoi Taniguchi**
DEF **Sonoko Hirayama**
DEF **Toru Ozawa**
DEF **Sachiyo Iwata**
DEF **Asumi Takei**
ABCDEF **Nobutaka Inoue**

Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Kobe, Hyogo, Japan

Corresponding Author: Takayuki Yoshioka, e-mail: yosh1@kobe.hirofuku.go.jp
Conflict of interest: None declared

Patient: Female, 74
Final Diagnosis: Left atrial ball thrombus
Symptoms: Abdominal discomfort • dyspnea
Medication: —
Clinical Procedure: —
Specialty: Cardiology

Objective: Rare disease

Background: A free-floating ball thrombus in the left atrium is a rare clinical condition. However, the diagnosis of this condition has been facilitated by the advent and development of echocardiography and multi-detector row computed tomography (MDCT) and several cases have been reported.

Case Report: We report a case of a 75-year-old woman who had recurrent giant spherical thrombi in the left atrium. She was diagnosed with chronic atrial fibrillation at 52 years of age. A pacemaker implantation was performed at 54 years of age because of a complete atrioventricular block; and mitral valve replacement was performed for severe mitral regurgitation at 62 years of age. She had a history of cerebral infarction and she was under treatment for chronic heart failure.

Despite intensive anticoagulant therapy, she developed ball thrombi in the left atrium three times in six months. During hospitalization for acute myocardial infarction treated with percutaneous catheter intervention, transthoracic echocardiography and computed tomography (CT) revealed a free-floating giant spherical thrombus in the left atrium. She was treated with intensive anticoagulation therapy and the left atrial ball thrombus disappeared; however, two ball thrombi in the left atrium and left atrial appendage recurred after three months. Surgical removal of the thrombi and closure of the left atrial appendage were performed. Unfortunately, a ball thrombus in the left atrium recurred again after a further three months.

Conclusions: The present case highlights the difficulty of treating refractory thrombi in the left atrium.

MeSH Keywords: Anticoagulants • Embolism and Thrombosis • Heart Atria

Full-text PDF: <http://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/902633>

 1290  —  4  23



Background

Formation of a left atrial thrombus is a complicated process with causative factors including alterations in blood flow, dysfunction of endocardium, or alterations in the constitutions of the blood making up Virchow's triad [1]. The incidence of systemic emboli is reported to considerably increase in patients with mitral valve disease with atrial fibrillation (AF) compared to those with normal sinus rhythm (NSR) [2,3]. It is well known that the patients with mitral valve replacement (MVR) still are at elevated risk of thrombosis and embolism. For example, Khan et al. reported that the thrombosis and embolism rate in patients undergoing MVR was 3.0% per year for mechanical valves and 2.5% per year for tissue valves [4].

A free-floating ball thrombus in the left atrium is a rare clinical condition. However, the diagnosis of this condition has been facilitated by the advent and development of echocardiography and multi-detector row computed tomography (MDCT), and several cases have been reported [5–19]. Here, we present a case of recurrent ball thrombi in the left atrium.

Case Report

A 75-year-old woman was under treatment for chronic atrial fibrillation (AF), chronic heart failure (CHF), and chronic kidney disease. A pacemaker implantation was performed at age 53 years for a complete atrioventricular block, and MVR for severe mitral regurgitation (MR) was previously performed. Transthoracic echocardiography (TTE) revealed that her left ventricular end-diastolic dimension was 56 mm and left atrial dimension was 70 mm. She had previously been hospitalized for these diseases several times. She had no coagulation disorder. Despite intensive anticoagulant therapy, she developed ball thrombi in the left atrium three times in six months.

First, she experienced acute myocardial infarction with the culprit lesion in the right coronary artery. Percutaneous catheter intervention for this lesion was successful, and the peak level of CPK was 1317 IU/L. However, symptoms of heart failure were worsened 26 days after admission. A 40×30 mm free-floating ball thrombus was detected in the left atrium with TTE and computed tomography (CT) (Figure 1). Because it was diagnosed shortly after myocardial infarction, nonsurgical treatment was selected. Heparin (12,000 U/day) was started along with warfarin (2 mg). The thrombus disappeared in six days after intensive anticoagulant therapy. However, she developed systemic embolization, including left cerebellar infarction, splenic infarction, and right renal infarction. We speculated that these disorders were due to embolization of the resolving thrombi in the left atrium. She recovered with only mild sequelae and she was able to leave our hospital.

Approximately one month after discharge, she presented to our hospital with abdominal pain. A CT scan revealed a recurrent 27×27 mm ball thrombus in the left atrium and an 18×14 mm ball thrombus left atrial appendage (Figure 2). Because her general condition was relatively better than at the previous hospitalization, we recommended surgical treatment and the patient and her family agreed to our proposal. These thrombi in the left atrium and the left atrial appendage were surgically removed (Figure 3) and closure of the left atrial appendage was performed.

After two months, the patient again presented to our hospital with abdominal pain, and an 8×7 mm ball thrombus in the left atrium was detected by CT scan. It was attached to the posterior wall of the left atrium (Figure 4A). Reinforcement of the treatment with warfarin was selected. Two months later, unfortunately, the thrombus grew larger (Figure 4B) and the size was 34×29 mm. The patient and her family preferred conservative treatment and we added to use heparin again. However, progression of serious anemia ensued with subcutaneous bleeding of the right femoral lesion, forcing the cessation of anticoagulant therapy. Her CHF worsened, and she died shortly thereafter.

Discussion

It was extremely difficult to prevent the formation of thrombi in the left atrium in the present case. Several clinical states prone to left atrial thrombi include mitral stenosis, atrial fibrillation, severe left atrial dilatation, status of post mitral valve replacement, congestive heart failure, bradycardia, exogenous material in the left atrium, dysfunction of coagulating system, low cardiac output, myocarditis, hypertrophic cardiomyopathy, and infectious endocarditis [13–16]. In the present case, the patient's coagulating system was normal; however, she had a past history of severe MR after MVR and was under treatment for chronic AF. The dimension of the left atrium was enlarged (70 mm). In addition, she developed acute myocardial infarction with an ejection fraction of only 28% by TTE. Thus, these factors might have contributed to the repeated formation of the ball thrombi.

The mechanism by which a free-floating ball thrombus forms in the left atrium remains to be elucidated. It is generally thought that, if a small size thrombus is generated, it should flow away from the mitral valve orifice and cause systemic embolization. A thrombus adhering to the wall of the left atrium or left atrial appendage may serve as the nidus for a free-floating ball thrombus. Lee et al. assumed that, after originating from a smaller mural thrombus created secondary to abnormal flow dynamics with focal blood stasis, the thrombus gradually grows until becoming detached under its own

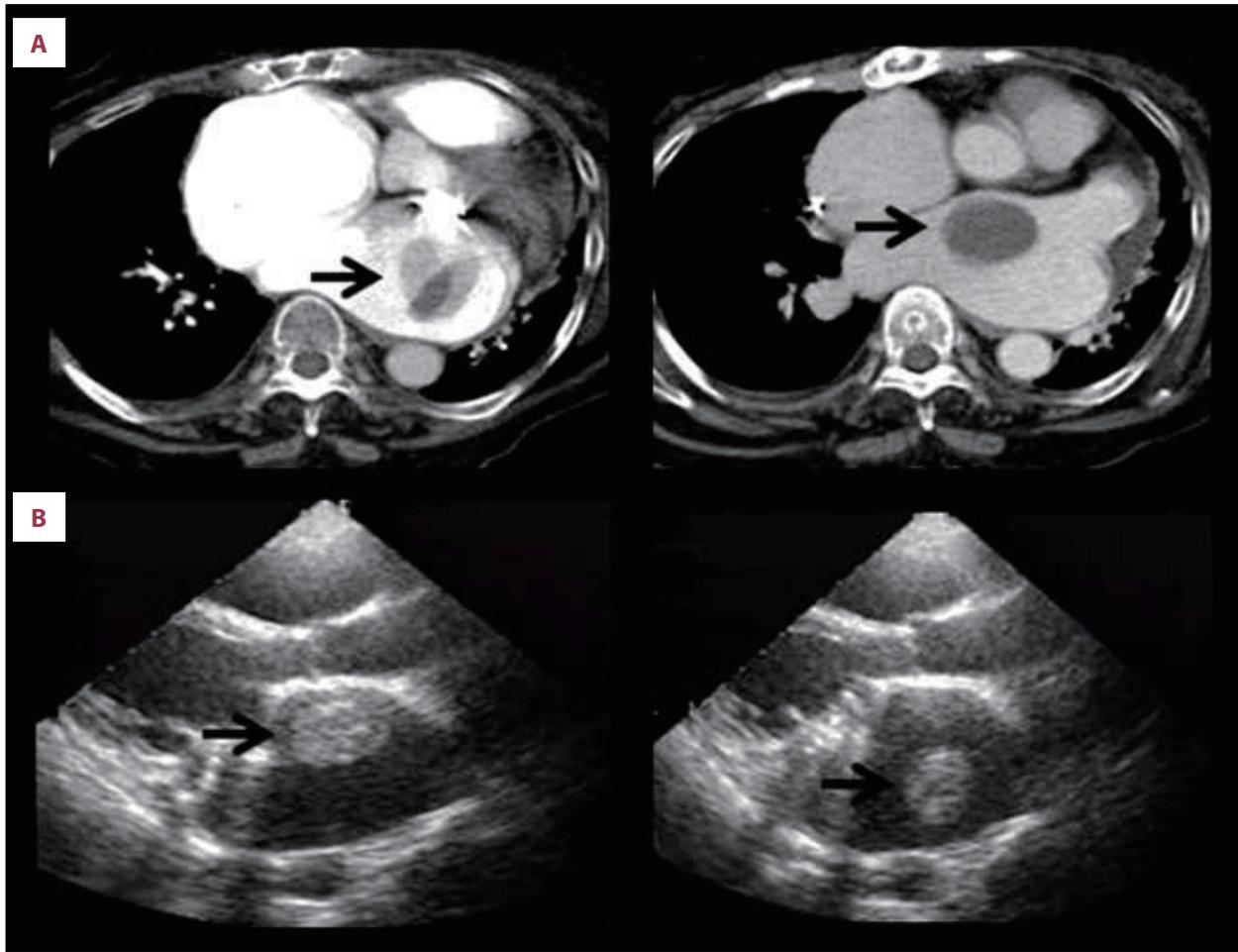
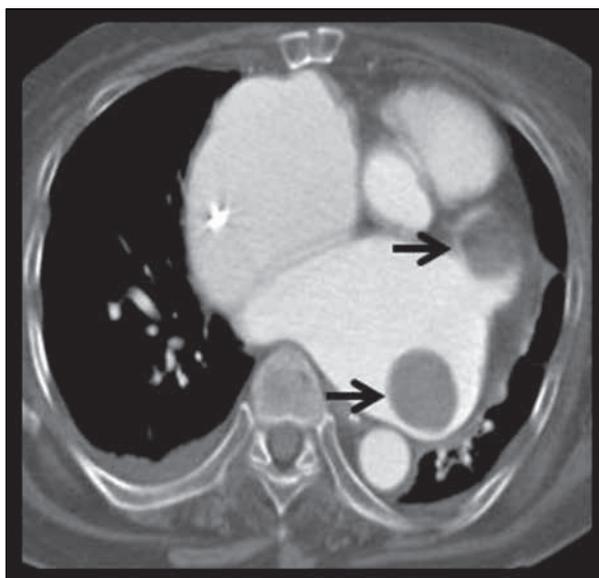


Figure 1. (A) Computed tomography (CT) scan of the heart showing free-floating thrombus with contrast (left panel, arrow). Because the ball thrombus was moving in the left atrium, it looked blurred by CT scan. The same thrombus detected by CT scan without contrast (right panel, arrow) showing its change of position in the left atrium. (B) Transthoracic echocardiography (TTE) showing that the ball thrombus (arrow) was moving freely.



weight. Its round shape and smooth surface are attributed to the sculpting effect of the numerous multifaceted collisions with the atrial wall [17]. Yoshida et al. speculated that a fixed thrombus in the left atrium is formed initially, then grows into the left atrial cavity and forms a spherical shape, with final disconnection of the pedicle between the thrombus and the atrial wall [18]. However, Yamaguchi et al. succeeded in observing the transformation of a free-floating ball thrombus by TTE and reported that it alternated between free floating and adhesion to the wall of left atrium or left atrial appendage during a process of the growth [19]. In our case, the first ball thrombus was freely moving in the left atrium when it was detected by TTE, where the second two ball thrombi were adherent to the walls of left atrium and left atrial appendage, respectively.

Figure 2. Computed tomography (CT) scan of the heart with contrast showing the ball thrombi generated in the left atrium and the left atrial appendage (arrow).

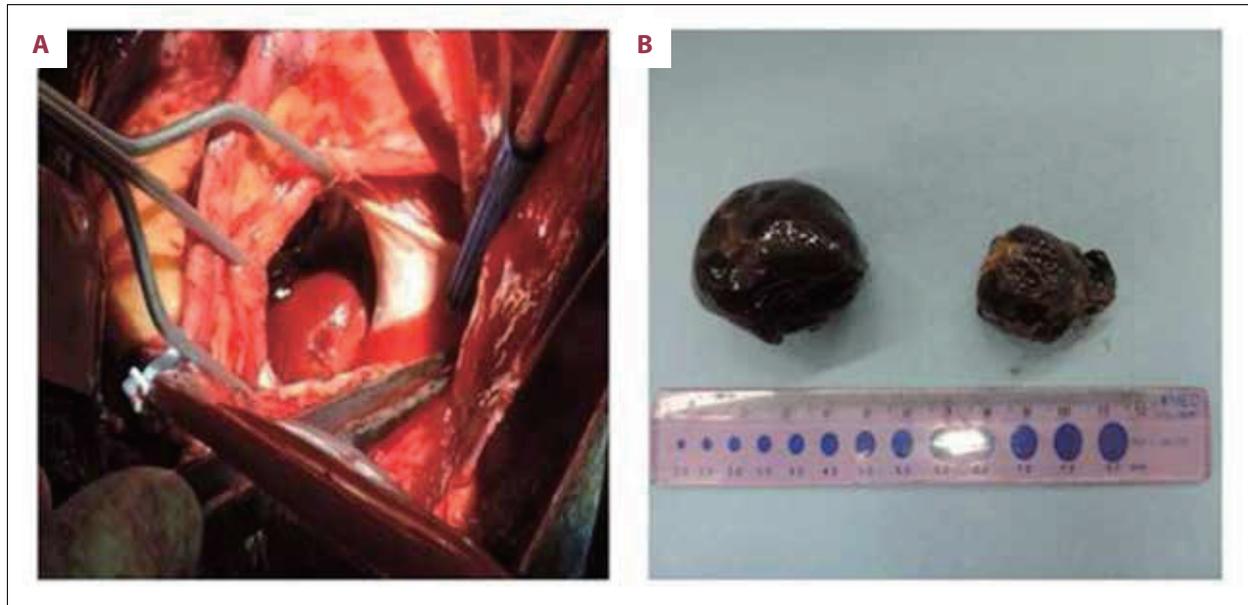


Figure 3. The ball thrombus in the left atrium (A) at surgery, and the two thrombi (B) after removal.

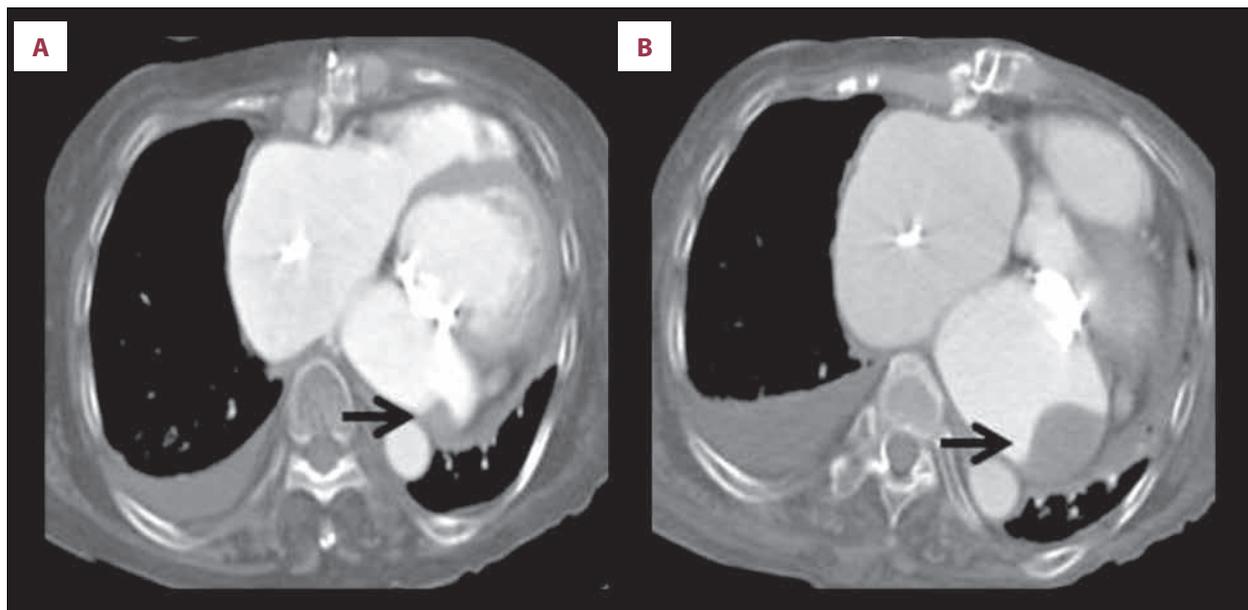


Figure 4. Computed tomography (CT) scan showing a recurrent smaller thrombus (arrow) arising from the posterior wall of the left atrium (A) and its subsequent expansion (B).

From this finding suggested that the ball-like thrombus in the present case might be formed in left atrial appendage and released into the left atrium, or the reverse might also be true.

A free-floating ball thrombus in the left atrium may cause fatal systemic embolization or sudden circulatory dysfunction due to left ventricular inflow obstruction. Prompt surgical removal is therefore generally recommended to prevent these complications. In the present case, when we detected a ball thrombus in the left atrium by TTE the first time, the ball thrombus

was freely moving. However, we were forced to treat this with anticoagulation therapy and not surgical removal because of the patient's severely poor general condition. Afterward, although she was treated with adequate anticoagulant therapy by warfarin, she developed ball thrombi in the left atrium repeatedly. Prevention of the recurrence of the ball thrombus in this patient with several risk factors was markedly difficult.

Recently, novel vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) for use in patients with non valvular atrial fibrillation (NVAf)

have appeared. Several reports have suggested that, in the NOAC treatment of NVAF patients with intra-cardiac thrombi, the thrombi reduced in size and disappeared, suggesting some thrombolytic effects [20–22]. On the other hand, Eikelboom et al. evaluated the use of the NOAC dabigatran in patients with mechanical heart valves and reported that the use of dabigatran in these patients was associated with increased rates of thromboembolism and bleeding complications compared with warfarin [23].

References:

1. Freestone B, Lip GY: The endothelium and atrial fibrillation. The prothrombotic state revisited. *Hamostaseologie*, 2008; 28: 207–12
2. Szekely P: Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J*, 1964; 1: 1209–12
3. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS et al: Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*, 1970; 32: 26–34
4. Khan SS, Trento A, DeRobertis M et al: Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 122: 257–69
5. Demir T, Ergenoglu MU, Tanrikulu N et al: Pinball-like free-floating left atrial ball thrombus presenting with hemiplegia: A challenging treatment decision. *Heart Surg Forum*, 2015; 18(6): E263–65
6. Alushi B, Hoffmeier A, Sindermann J et al: Unusual case of a free-floating ball thrombus with preserved attachment to the left atrial appendage causing recurrent obstruction of the left ventricular outflow tract. *Clin Med Insights Cardiol*, 2014; 8(Suppl. 2): 5–7
7. Gur AK, Polat V: Free-floating thrombus at left atrium in an advanced mitral stenosis case. *Eastern Journal of Medicine*, 2013; 18: 127–29
8. Rider OJ, Malhotra A, Newton JD: Free floating left atrial ball thrombus: A rare cause of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013; 22(7): e238–39
9. Erdil N, Disli OM, Yagmur J et al: Giant left atrial thrombus formation in patient with a previous coronary artery bypass grafting. *J Med Life*, 2013; 6(3): 316–18
10. Yasuda S, Tokunaga S, Matsuki Y et al: Left atrium ball thrombus in a patient with hemorrhagic cerebral infarction. *Ann thorac Surg*, 2013; 96(6): 2236–38
11. Agrawal D, Simon EJ, Prasad S: Free-floating giant left atrial ball thrombus with aortic valve disease – a rare entity and a near miss. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 41(3): 702–4
12. Chidambaram S, Rajkumar A, Ganesan G et al: Large free-floating left atrial thrombus with normal mitral valve. *Indian Heart J*, 2013; 65(1): 78–80
13. Kaneda T, Iemura J, Michihata I et al: Two cases of a free-floating ball thrombus in the left atrium. *Circ J*, 2002; 66: 869–71
14. Tekten T, Onbaşılı OA, Ceylan C, Ercan E: Left atrial free floating ball thrombus in hypertrophic cardiomyopathy: A case report. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002; 15: 1018–20
15. Nada T, Fukuda N, Shinohara H et al: [A case of mobile ball thrombus in the left atrium without valvular heart disease: A good clinical course by anticoagulant therapy.] *IRYO*, 2004; 58(2): 105–8 [in Japanese]
16. Tanoue K, Sonoda M, Maeda N et al: A novel clinical course of free-floating left atrial ball thrombus without mitral stenosis treated by anticoagulants. *J Cardiol*, 2009; 54: 297–99
17. Lee JH, Kang SK, Lee CW et al: Giant left atrial ball thrombus in a patient with chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 2008; 85: 313–15
18. Yoshida K, Fujii G, Suzuki S et al: A report of a surgical case of left atrial free floating ball thrombus in the absence of mitral valve disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2002; 8(5): 316–18
19. Yamaguchi H, Yoshikawa H, Hashimoto S et al: A free floating ball thrombus in the left atrium with mitral stenosis, which was able to follow up the course from generation to disappearance. *Shinzo*, 2010; 42(7): 872–78 [in Japanese]
20. Morita S, Ajiro Y, Uchida Y et al: Dabigatran for left atrial thrombus. *European Heart J*, 2013; 34: 2475
21. Saito S, Tomita H, Kimura Y et al: Reduced smoke-like echo and resolved thrombus in the left atrium with rivaroxaban therapy in an acute cardioembolic stroke patient. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014; 23: 1747–49
22. Kawakami T, Kobayakawa H, Ohno H et al: Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb*, 2013; 11: 26
23. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 2013; 369: 1206–14

Conclusions

We have presented a case of recurrent ball thrombi in the left atrium. A ball thrombus in the left atrium can be fatal mainly by embolization and left ventricular inflow obstruction, and demands prompt and effective treatment. However, because our patient had several risk factors, even surgical treatment left her at high risk of recurrence.

Conflict of interest

None declared.

