

平成28年度労災疾病臨床研究事業費補助金事業 研究結果の概要

研究課題 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 神戸労災病院 副院長 井上信孝

研究目的

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

研究の概要

1) 冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究 - Case-Control Study -

検討対象は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。

2) 総労働時間と抑うつとの関連の男女差に関する研究

検討対象は、神戸労災病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)。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JCQにて、精神的ストレスは抑うつを評価する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。

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

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、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、動脈硬化危険因子（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 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。

4) 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。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) 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ことが示された。