

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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上信孝

平成30（2018）年 3月

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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上信孝

平成30（2018）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応答の地域差に関する研究 Area Based Medicineを目指して -	----- 9
井上信孝、太田原顕、酒井寛人、松村敏幸、土井英樹、阿部宏樹 高嶋英夫、長谷川潤、阿部宏樹、小森田貴史、真野敏幸、宗像正徳	
2. 社会的ストレスと冠動脈疾患増悪との関連に関する研究	----- 14
木全玲、吉岡隆之、武居明日美、井上信孝	
3. 脳血管障害と冠動脈疾患症例のストレス応答に関する研究	----- 20
上野泰、小澤徹、井上信孝	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 25
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 29
-----------------	----------

総括研究報告

労災疾病臨床研究事業費補助金
(総括) 研究報告書

過労死の要因となる脳心血管病の発症・再発に関する研究

研究代表者 氏 名 井上信孝 神戸労災病院 副院長

研究要旨

過労死の要因となる脳心血管病は、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、精神的ストレスや社会的ストレスが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。平成29年度の研究では、1) 冠動脈疾患症例におけるストレス応答の地域差について、神戸労災病院と熊本労災病院で加療された冠動脈疾患症例のストレス応答を比較することにより検討した。さらに、2) 社会的ストレス、特に独居と冠動脈疾患との関連について検討した。また神鋼記念病院脳神経外科との共同研究として 3) 脳血管障害と冠動脈疾患のストレス応答に関する検討を行った。その結果、熊本労災病院と神戸労災病院との比較研究では、職業性ストレスが高度な症例(職業性ストレス関連冠動脈疾患)の割合は両地域で差異はなかったが、独居率、抑うつ頻度は神戸労災病院で高度であり、ストレス応答に地域差を認めた。今回の検討は横断的な評価ではあるが、生活様式や社会的な基盤がストレス応答に影響を及ぼすことが推察された。また冠動脈カテーテル形成術の既往のある症例の臨床経過の検討により、独居が心不全悪化の要因であることが明らかになった。さらに脳血管障害の急性期には抑うつを呈する症例が、冠動脈疾患より高率であることが明らかになった。今回の研究により、ストレス応答の地域差の問題、社会的ストレスの重要性、脳血管障害における抑うつの重要性等、今後の過労死問題における新たな課題を明らかにすることができた。

A. 研究目的

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、1) 冠動脈疾患症例におけるストレス応答の地域差に関する検討、2) 社会的ストレス、特に独居と冠動脈疾患との関連に関する検討、3) 脳血管障害と冠動脈疾患のストレス応答に関する検討を行った。次項の分担研究報告書では、以下の検討結果を報告する。

- 1) 冠動脈疾患症例におけるストレス応答の地域差に関する研究(井上、太田原、酒井、松村、土井、阿部、高嶋、長谷川、岡部、小森田、真野、宗像報告)
- 2) 社会的ストレスと冠動脈疾患増悪との関連に関する研究(木全、武居、井上報告)
- 3) 脳血管障害と冠動脈疾患症例のストレス応答に関する研究(上野、小澤、井上報告)

B. 研究方法

1) 対象

1-1) 冠動脈疾患症例におけるストレス応答の地域差に関する研究

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勤労者（神戸111例、熊本37例）。

1-2) 社会的ストレスと冠動脈疾患増悪との関連に関する研究

神戸労災病院にて、経皮的冠動脈形成術を施行した当院外来通院中の症例137例（独居群 n=28、同居群 n=109）。

1-3) 脳血管障害と冠動脈疾患症例のストレス応答に関する研究

脳血管障害による急性期入院症例(n=38)及び外来通院の症例（n= 65）。冠動脈疾患に関しては急性期入院症例(n=78)及び外来通院の症例(n=70)を対象とした。

2) 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 (JSI)として、職業性ストレスの目安として評価し、JSIが0.5以上を職業性ストレス高度と判断した。

3) 精神的ストレスの評価

精神的ストレスは、抑うつ度尺度の 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。

（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）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てることが出来るように事後の結果説明を行った。また、個人情報の保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

1) 冠動脈疾患症例におけるストレス応答の地域差に関する研究

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た症例を検討した。検討症例のうち、JSI 0.5以上の職業性ストレスが高度な症例は、神戸 36.9%、熊本37.8%と両地域で差はなかった。SDSの評価による抑うつを呈していた症例の割合は、神戸39.6%、熊本18.9%と、神戸で有意に高率であった。また独居の割合は、神戸22.5%、熊本8.1%と神戸で有意に高率であった。

2) 社会的ストレスと冠動脈疾患増悪との関連に関する研究

経皮的冠動脈形成術を施行した当院外来通院中の症例を対象にした検討で、SDSスコアで評価した抑うつ割合は、同居群に比べて独居群で高度であった。平均59.3ヶ月の観察期間内で、心不全入院をきたした割合は同居群で8.3%(9/109)に対して、独居群では28.6% (8/28)と有意に高率であった ($p<0.005$)。また、独居群で入院した症例は、全例男性で平均年齢は、 68.5 ± 3.5 歳であった。心不全入院を従属変数としたロジスティック回帰分析では、年齢及び独居が心不全入院とが有意に関連しており、独居の心不全入院に対するオッズ比は5.195であった。

3) 脳血管障害と冠動脈疾患症例のストレス応答に関する研究

脳血管障害にて急性期入院症例及び外来通院の症例、冠動脈疾患に関しては、急性期入院症例及び外来通院の症例を対象にした検討で、JSI 0.5以上の職業性ストレスが高度な症例の割合は、脳血管障害の急性期症例、慢性期症例、冠動脈疾患の急性期症例、慢性期症例の4群間で差異はなかったが、SDSによる評価で抑うつを呈した症例の割合は、脳血管障害の急性期症例で最も高値で

あった。

D. 考察

労働環境のグローバル化、過酷な経済状況、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せる技術革新等、多くの要因によって、職場環境は激しく変化している。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。少子高齢化社会を迎える中、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。一方、現在の地域包括ケアシステムでは、地域の実情や特性に合った医療体制の整備が求められている。研究項目「冠動脈疾患症例におけるストレス応答の地域差に関する研究」で示されたように、ストレス応答には地域によって差異がある可能性があり、過労死対策においても、その地域の実情にあった取り組みが必要となってくると考えられる。

また、研究項目「社会的ストレスと冠動脈疾患増悪との関連に関する研究」では、独居という社会的ストレスが、冠動脈疾患に伴う心不全発症に関連することが明らかになった。独居者は、医療アドヒアランス低下や生活習慣の悪化をきたしやすく、疾患管理には患者教育や社会的支援は重要な役割を果たす。総務省の統計では、2010年の独居世帯数は1,678万世帯で総人口の13.1%を占めており、2030年では1,872万世帯、総人口の16.1%と想定されている。最近の国勢調査によると、男女とも高齢者の独居者数が増加しており、超高齢化社会を迎える中、社会的ストレスに対するアプローチは今後の重要な課題である。

研究項目「脳血管障害と冠動脈疾患症例のストレス応答に関する研究」では、冠動脈疾患に比べて、脳血管障害の急性期症例は、有意に抑うつ度が高値であった。リハビリテーションに時間を要する脳血管障害では、精神的なケアがより重要であることが示唆された。脳心血管疾患罹患後の職場復帰を考えた場合に、医師だけでなく、看護師、理学療法士、臨床心理士等の多職種が関与する包括的なアプローチが重要である。

E. 結論

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、動脈硬化を基盤とし、その発症には精神的ストレスが大きな役割を果たしている。本研究は、労災病院のネットワークや脳血管障害専門施設である神鋼記念病院 脳神経外科との連携を利用して、虚血性心疾患と脳血管障害の発症・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することにより、過労死予防、脳心血管病の二次予防に関して新しい知見を見出すことを目的に遂行された。今回の研究により、ストレス応答の地域差の問題、社会的ストレスの重要性、Post-stroke depression等、今後の過労死問題における新たな課題を明らかにすることができた。

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) Otsui K, Yamamoto J, Inoue N. Overwork accelerates thrombotic reaction: implications for the pathogenesis of Karoshi. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(2):222-224.

2) Yamamoto J, Ijiri Y, Ikarugi H, Otsui K, Inoue N, Sakariassen KS. Prevention of thrombotic disorders by antithrombotic diet and exercise: evidence by using global thrombosis tests. *Future Sci. OA Future Sci OA*. 2018;24;4(4):FSO285.

3) 木全玲、福山和恵、安富真道、高原宏之、白木宏明、平山園子、小澤徹、武居明日美、井上信孝 ひと暮らしの冠動脈疾患症例の臨床的特徴 心臓 2018;50(5) (in press)

4) 高原宏之、岩田幸代、武居明日美、鄧皓之、白木宏明、吉岡隆之、谷口弥生、平山園子、小澤徹、井上信孝 複数の要因がTorsade de Pointes発症に関与した高齢者QT延長症候群の一例 -ポリファーマシーの問題も含めて 心臓 2017;49(10):1076-1082.

5) 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・災害医学会会誌 2017;65(3):147-152.

6) 井上信孝 ストレス応答の視点からみた脳心血管病予防-LOX-Indexの有用性- Animus 2017; 92 :51-55.

2. 学会発表

1) Inoue N. Asian Pacific Society of Cardiology 2017.
Overwork Accelerates Thrombotic Reaction –
Implication for the pathogenesis of Karoshi-
Nobutaka Inoue 2017年7月14日 シンガポール

2) 木全玲、安富真道、高原宏之、白木宏明、平山園子、小澤徹、武居明日美、井上信孝 ひとり暮らしの冠動脈疾患症例の臨床的特徴
第65回日本心臓病学会 2017年10月1日 大阪国際会議場

3) 井上信孝 過労、ストレスと心血管病発症の機序 日本循環器心身医学会ジョイントシンポジウム
第65回日本心臓病学会 2017年10月1日 大阪国際会議場

4) 井上信孝 ストレス応答からの過労死関連疾患の発症予防 シンポジウム：中国で働く日本人勤労者の過労死予防を考える
第65回日本職業・災害医学会 2017年11月25-26日 北九州国際会議場

5) 井上信孝 松村敏幸 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 -熊本県八代市と兵庫県神戸市との地域差を中心に-
第65回日本職業・災害医学会 2017年11月25-26日 北九州国際会議場

6) 白木宏明、木全玲、平山園子、小澤徹、武居明日美、吉田公久、井上信孝 独居は、冠動脈疾患症例において心不全発症のリスク因子である
第64回日本職業・災害医学会 平成28年10月22日 仙台

7) 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
第90回日本産業衛生学会 2017年5月11日-13日 東京ビッグサイト

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応答の地域差に関する研究

- Area Based Medicineを目指して -

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	高血圧内科部長
研究分担者	氏 名	酒井寛人	北海道中央労災病院	循環器内科部長
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	岡部宏樹	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	真野敏幸	関西労災病院	循環器内科部長
研究分担者	氏 名	宗像正徳	東北労災病院	生活習慣病研究センター長

研究要旨

[目的] 過労死の要因となる脳心血管病の発症に、精神的ストレスや社会的ストレスが重要な役割を果たしている。また各症例に負荷されるストレスの質や強度は、その地域における社会的な基盤や生活様式に大きく影響される。神戸労災病院は神戸都市圏中心部に位置しており、一方熊本労災病院は球磨川河口八代平野の田園工業都市八代市に在る。人口及び人口密度は、神戸市が153万4千人、2750人/km²、八代市が12万6千人、185人/km²である。今回の研究は、熊本労災病院及び神戸労災病院に入院加療を受けた冠動脈疾患症例を対象に、職業性ストレス及び精神的ストレスを評価し、その地域差を検討した。[方法] 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勤労者（神戸111例、熊本37例）。精神的ストレスは、Self-rating Depression Scale (SDS, 最低20点～最高80点)にて評価し、40点台以上を抑うつ傾向ありと判定した。職業性ストレスはJob Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。JCQのjob demandの値をjob controlの値で除した値 job strain index (JSI)を職業性ストレスの目安とし、JSIが0.5以上を職業性ストレス高度と判断した。[結果] 検討症例のうちJSI 0.5以上の症例は、神戸 36.9%、熊本37.8%と差はなかった。SDSの評価で、抑うつを呈していた割合は神戸39.6%、熊本18.9%と、神戸で有意に高率であった。また独居であった割合は神戸22.5%、熊本8.1%と神戸で有意に高率であった。[考察] 冠動脈疾患症例で職業性ストレスが高度な症例（職業性ストレス関連冠動脈疾患）の割合は、両地域で差異はなかったが、独居率、抑うつの頻度は神戸で高度であり地域差を認めた。今回の検討は横断的な評価ではあるが、生活様式や社会的な基盤が、ストレス応答に影響を及ぼすことが推察された。職業性ストレスや、疾患に伴う精神的ストレスを検討する場合、地域による社会的背景の差異も考慮することが重要であることが示唆された。

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。過労死の要因となる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おり、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。また各症例に負荷されるストレスの質や強度は、その地域における社会的な基盤や生活様式に大きく影響される。

神戸都市圏中心部に位置する神戸労災病院と、田園工業都市八代市に在る熊本労災病院との間で、冠動脈疾患症例を対象に職業性ストレス及び精神的ストレスを評価し、その地域差を検討した。

B. 研究方法

1) 対象

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勤労者（神戸111例、熊本37例）。研究対象のプロフィールを表1に示す。高血圧、脂質異常症、糖尿病の罹患率に関しては、有意差は認めなかった。職種の内訳では、神戸労災病院では、農業に従事している症例はいなかった。また販売業に従事している症例の割合は、神戸労災病院で高値であった。

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 (JSI)として、職業性ストレスの目安として用いて、JSIが0.5以上を職業性ストレス高度と判断した。

3) 精神的ストレスの評価

各症例の精神的ストレスは、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。

（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）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てることが出来るように事後の結果説明を行った。また、個人情報の保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

1) 職業性ストレス関連冠動脈疾患

今回のアンケート調査で、JCQによる判定でJSI が0.50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。熊本労災病院と神戸労災病院の間で、職業性ストレス関連冠動脈疾患の割合に有意差を認めなかった（図1）。

2) SDSで評価した精神的ストレス

図2に、熊本労災病院と神戸労災病院に入院加療を受けた冠動脈疾患症例における抑うつを呈した症例を示す。熊本労災病院に比べて、神戸労災病院では抑うつを呈した症例が有意に高値であった。

3) 両病院間の独居の割合の比較

図3に、熊本労災病院と神戸労災病院に独居率を示す。神戸労災病院は、熊本労災病院に比べて独居率が高かった。

D. 考察

冠動脈疾患症例で職業性ストレスが高度な症例(職業性ストレス関連冠動脈疾患)の割合は、両地域で差異はなかったが、独居率、抑うつ頻度は神戸で高度であり地域差を認めた。今回の検討は横断的な評価ではあるが、生活様式や社会的な基盤が、ストレス応答に影響を及ぼすことが推察された。職業性ストレスや、疾患に伴う精神的ストレスを検討する場合、地域による社会的背景の差異も考慮することが重要であることが示唆された。

E. 結論

超高齢化社会を迎える中、都市部と過疎化が進む地方においてそれぞれが直面する問題は大きく異なる。将来の日本の予防医療体制を一元的に進めていくことは困難であり、地域の実情に沿った医療、いわばArea-based Medicineが重要であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 井上信孝、松村敏幸、太田原 顕、真野敏幸、宗像正徳 職業性ストレス関連冠動脈疾患の臨床像 第64回日本職業・災害医学会学術大会 2017年10月22日 北九州

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表1 神戸労災病院及び熊本労災病院との研究対象者のプロフィール

	神戸 (n=111)	熊本 (n=37)	p 値
年齢	58.3± 9.1	64.1± 8.9	ns
男性 (%)	91.9	75.6	ns
高血圧 (%)	37.8	72.9	ns
糖尿病 (%)	29.7	45.9	ns
脂質異常症 (%)	56.8	45.9	ns
急性心筋梗塞 (%)	27.0	35.1	ns
職種			
管理職 (n, %)	20, 8.0	6, 16.2	ns
運転業 (n, %)	9, 8.1	3, 8.1	ns
技術者 (n, %)	11, 9.9	4, 10.8	ns
販売業 (n, %)	19, 17.1	1, 2.7	p<0.05
サービス (n, %)	14, 12.6	6, 16.2	ns
事務職 (n, %)	11, 9.9	4, 10.8	ns
建設業 (n, %)	14, 12.6	2, 5.4	ns
農業 (n, %)	0, 0	8, 21.6	p<0.001
その他 (n, %)	13, 11.7	3, 8.1	ns

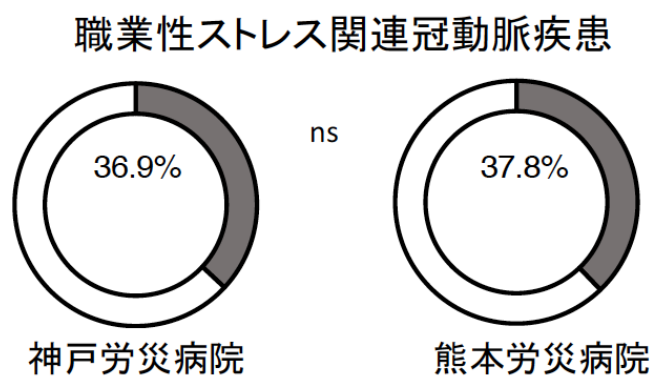


図1 職業性ストレス関連冠動脈疾患

JCQによる判定でjob strain indexが0.5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。熊本労災病院と神戸労災病院の間で、職業性ストレス関連冠動脈疾患の割合に有意差を認めなかった。

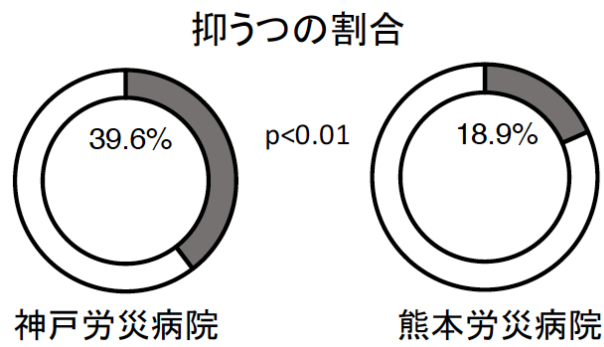


図2 SDSで評価した精神的ストレスの両病院からの比較

熊本労災病院と神戸労災病院に入院加療を受けた冠動脈疾患症例における抑うつを呈した症例を示す。熊本労災病院に比べて、神戸労災病院では抑うつを呈した症例が有意に高値であった。

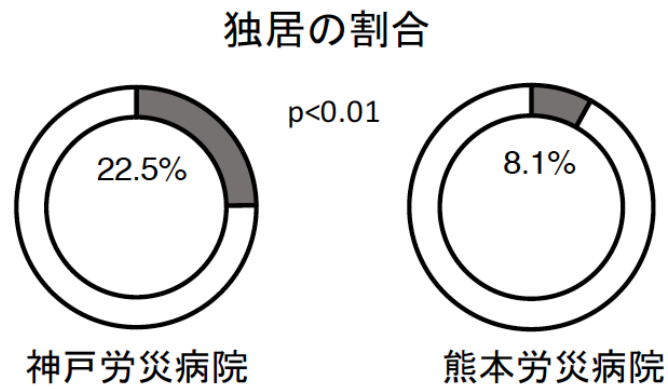


図3 神戸労災病院と熊本労災病院の独居率の比較

独居率は、熊本労災病院に比べて神戸労災病院が高値であった。

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

社会的ストレスと冠動脈疾患増悪との関連に関する研究

研究分担者	氏 名	木全 玲	神戸労災病院	循環器内科副部長
研究分担者	氏 名	吉岡隆之	神戸労災病院	総合内科
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
研究代表者	氏 名	井上信孝	神戸労災病院	副院長

研究要旨

[目的] 独居・高齢者は心不全増悪のハイリスク症例である。総務省の統計では、2010年の独居世帯数は1,678万世帯で総人口の13.1%を占めており、2030年では1,872万世帯、総人口の16.1%と想定されている。独居者は、医療アドヒアランス低下や生活習慣の悪化をきたしやすく、疾患管理には患者教育や社会的支援は重要な役割を果たす。このような背景のもと、心疾患を抱える独居者の臨床像を明らかにすることは、患者支援・患者教育を考える上で重要である。今回、一人暮らしの冠動脈疾患の臨床像を明らかにするために、独居群／同居群を2群にわけてその臨床像を検討した。[対象] 過去に経皮的冠動脈形成術の既往があり、当院外来通院中の冠動脈疾患症137例を独居群(n=28,M/F=26/2)と同居群(n=109,M/F=94/15)の2群に分け検討。個々の症例の精神的ストレスは、Self-rating Depression Scale (SDS)によるアンケートにて評価した。[結果] 基礎心疾患の構成比率、年齢は両群間で有意な差はなかった(年齢:独居群65.6±6.7歳、同居群65.0±9.7歳)。糖尿病、脂質異常症、高血圧の有病率も差を認めなかったが、喫煙は独居群で高率であった(p<0.01)。SDSスコアで評価した精神的ストレスは、独居群で高度にある傾向であった。平均59.3ヶ月の観察期間内で、心不全入院をきたした割合は同居群で8.3%(9/109)に対して独居群では28.5%(8/28)と有意に高率であった(p<0.005)。心不全入院を従属変数としたロジスティック回帰分析では、独居の心不全入院に対するオッズ比は、5.195倍であった。[総括] 独居は、冠動脈疾患において心不全悪化の要因である。

A. 研究目的

総務省の統計によれば、日本の人口は1億2,800万人前後をピークに横ばいを続けていたが、2011年以降減少を示し少子高齢化時代が本格的に到来している。この少子高齢化社会の中、社会構造・世帯構成が急激に変化し、特に独居世帯数の増加が指摘されている。独居は心疾患のハイリスク群であることは、これまでの疫学的な検討で明らかにされている。Kitamuraらの検討によると、急性心筋梗塞の既往のある5845例の検討にて、独居は、主要有害心血管イベント及び死亡をハザード比で1.32倍上昇させたとしている(1)。また、我々は以前、高齢者心不全入院症例の社会的要因

を検討し、80歳以上の心不全症例では、それ以下の年代に比べて独居の割合が有意に多いことを報告した(2)。このように、独居者は医療アドヒアランス低下や生活習慣の悪化をきたしやすく健康管理も難しい面も多く、疾患管理には患者教育や社会的支援が強く求められている。

こうした背景のもと、冠動脈疾患に罹患している独居者の臨床像を明らかにすることは、患者支援・患者教育を考える上で重要であると考えられる。今回、ひとり暮らしの冠動脈疾患症例の臨床像を明らかにするために、経皮的冠動脈形成術の既往がある外来通院中の冠動脈疾患症例を独居群と同居群の群に分け、臨床的特徴、経過中の心不全の発症、抑うつ度等を検討した。

B. 研究方法

1) 対象と評価項目

2010年1月から2015年12月の間に経皮的冠動脈形成術の既往がある当院外来通院中の冠動脈疾患症例137例を独居群(n=28, 平均年齢65.6±6.7歳、男性26例 女性 2例)、同居群(n=109, 平均年齢 65.0±9.7歳、男性94例 女性 15例) の2群に分けて検討した。評価項目は、2017年4月までの外来経過観察中の心不全入院の有無、Self-rating Depression Scale (SDS) による抑うつ度とした。SDSは、20項目からなるアンケート調査で、最低20点から最高80点で、数値が高いほど抑うつ性と判断される。40点未満では抑うつ性に乏しい、40点以上抑うつ性ありと判断される。本検討では、SDS 40点以上を抑うつ有りとした。

4) 統計学的解析

各項目は、平均値±標準偏差で表し、両群間の差は、年齢の差は、Mann-Whitney U-testを用い、抑うつ度の比較はカイ二乗検定を用いた。多変量ロジスティック解析は、従属変数を心不全入院とし、独立変数は、年齢、性別、喫煙、脂質異常症の有無、糖尿病の有無、高血圧の有無、心筋梗塞の既往の有無、SDSスコアとした。統計解析には、SPSS Version 22を使用し、 $p<0.05$ を有意とした。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)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

患者プロフィールを表1に示す。基礎心疾患の構成比率、糖尿病、脂質異常症、高血圧の有病率も差を認めなかったが、喫煙は独居群で高率であった($p<0.01$)。

図1で示すように、SDSスコアで評価した抑うつ割合は、同居群に比べて独居群で高度であった。平均59.3ヶ月の観察期間内で、心不全入院をきたした割合は同居群で8.3%(9/109)に対して、独居群では28.6%(8/28)と有意に高率であった($p<0.005$)。また、独居群で入院した症例は、全例男性で平均年齢は、68.5±3.5歳であった。心不全入院を従属変数としたロジスティック回帰分析では、年齢及び独居が心不全入院とが有意に関連しており、独居の心不全入院に対するオッズ比は5.195であった(表2)。

D. 考察

今回、ひとり暮らしの冠動脈疾患の臨床像を明らかにするために、経皮的冠動脈形成術の既往のある外来症例を独居群と同居群を2群に分けてその臨床像を検討した。独居群では同居群に比べ喫煙率が高く、抑うつ度も高度であった。また多変量ロジスティック解析の結果、独居の心不全入院に対するオッズ比は5.195であった。独居群で心不全発症症例は、必ずしも高齢者ではなく男性中高年者であった。

総務省の統計によると 2015 年の独居世帯数は1941万世帯で経年的に増加している。国勢調査の独居世帯数の経年的推移を図2に示す(3)。男女共独居人員数は経年的に増加しており、興味深いことに男性では、50歳台及び60歳台と中高齢で独居世帯が増加している。一方、女性では80歳以上の独居世帯の増加が著しいことがわかる。独居者は、医療アドヒアランス低下や生活習慣の悪化をきたしやすく病態の悪化をきたすリスクが高いと考えられる。Kuzuyaらは、服薬アドヒアランスが悪化する因子を多重ロジスティック回帰にて検討している(4)。その結果によると、服薬アドヒアランスの悪化に関連していた因子は、独居(オッズ(OR): 2.00, 95%CI:1.35~2.95)、抑うつ状態(geriatric depression scale-15 得点11 OR:1.61, 95%CI: 1.02~2.54)、服薬自己管理困難(OR:2.04,95% CI: 1.37~3.05)であったと報告している。最近、Satoらは、平成 22 年国民健康・栄養調査の参加者を対象としたNIPPON DATA2010 のベースライン時横断解析の結果、独身かつ一人暮らしの人は既婚者より高血圧の有病リスクが高いことを明らかにした(5)。彼らの報告によりと、既婚群を基準とした独身かつ一

人暮らし群の調整済み高血圧有病オッズ比は、1.76 (95%信頼区間 1.26–2.44) であった。また独居であることは、性別、年齢、健康状態、住環境等の因子とは独立して死亡率を上昇させることが報告され、社会的孤立、支援の欠如と、器質的な疾患の発症との関連性も指摘されている(6,7)。本研究では、独居群、同居群で高血圧の有病率は変化がなかったが、今回の結果の背景には独居者の医療アドヒアランス低下や生活習慣の悪化等、共通した問題が存在すると推察される。

配偶者の不在は高齢者の健康に慢性的な不利をもたらす可能性が指摘されているが、逆に "Marriage Protection" として、婚姻により健康に対して恩恵をもたらせることが疫学的にも示されている。Koskinenらは、特に男性の健康については配偶者がいるメリットは大きく、たとえば無配偶者男性の早期死亡リスクが高いことを明らかにしている(8)。今回の我々の検討でも、独居群で心不全入院をきたしたのは、男性の中高齢者であった。社会が多様化するなか、こうした層に対する患者教育・支援が必要と考えられる。

今回の検討では、独居群は同居群に比べて有意に抑うつである割合は高度であった。一般的に、抑うつ等の精神的ストレスが負荷されると、生理的な二つのシステムすなわち交感神経系と Hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA)系が活性化される。交感神経活性化は、血管のトーンスを亢進させ、血小板の活性化を引き起こし、また陽性変力作用、陽性変時作用による心筋酸素消費量を増加させる。一方HPA系の活性化は、副腎皮質ホルモンの産生増加による脂質代謝異常、糖代謝異常が心血管病の増悪に関与している。また精神的ストレスが負荷されると、喫煙や飲酒の増加、運動不足、身体活動低下また、医療アドヒアランスの低下など、行動学的な要因が加わり、心臓病のリスクが高まると考えられる(9)。さらに過度の精神的ストレスは、Self destructive behaviorを引き起こし、病態の悪化をきたすことが推察される。こうした抑うつに伴う行動的因子が心不全発症に関与したとも推定される。

独居は、冠動脈疾患において心不全悪化の要因であり、また抑うつ度も高度であった。今後はこうした症例に対する社会的なサポート・患者の教育・支援体制の充実は、重要な課題であると考えられた。

E. 結論

独居は、冠動脈疾患において心不全悪化の要因である。

F. 参考文献

- 1) Kitamura T, Sakata Y, Nakatani D, et al. Living alone and risk of cardiovascular events following discharge after acute myocardial infarction in Japan. *J Cardiol*. 2013;62(4):257-262
- 2) Kawai Y, Inoue N, Onishi K. Clinical picture and social characteristics of super-elderly patients with heart failure in Japan. *Congest Heart Fail*. 2012 ;18(6):327-332.
- 3) 総務省統計局 平成27年国勢調査 人口等基本集計結果 表-3-4 単独世帯の年齢(10歳階級)、男女別世帯人員の推移 □
- 4) Kuzuya M, Enoki H, Izawa S, et al. Factors associated with nonadherence to medication in community-dwelling disabled older adults in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1007-1009.
- 5) Satoh A, Arima H, Ohkubo T, et al. Associations of socioeconomic status with prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a general Japanese population: NIPPON DATA2010. *J Hypertens*. 2017;35(2):401-408
- 6) Ng TP, Jin A, Feng L, Nyunt MS, Chow KY, Feng L, Fong NP. Mortality of older persons living alone: Singapore longitudinal ageing studies. *BMC Geriatr*. 2015;15:126.
- 7) Orth-Gomér K, Rosengren A, Wilhelmsen L. Lack of social support and incidence of coronary heart disease in middle-aged Swedish men. *Psychosom Med*. 1993;55(1):37-43.
- 8) Koskinen S, Joutsenniemi K, Martelin T et al. Mortality differences according to living arrangements. *Int J Epidemiol* 2007;36:1255-1264.
- 9) Inoue N. Stress and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(5):391-401.

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) 木全玲、福山和恵、安富真道、高原宏之、白木宏明、平山園子、小澤徹、武居明日美、井上信孝 ひとり暮らしの冠動脈疾患症例の臨床的特徴

心臓 2018;50(5) (in press)

2.学会発表

1) 木全玲、安富真道、高原宏之、白木宏明、平山園子、小澤徹、武居明日美、井上信孝 ひとり暮らしの冠動脈疾患症例の臨床的特徴
第65回日本心臓病学会 2017年10月1日 大阪国際会議場

2) 白木宏明、木全玲、平山園子、小澤徹、武居明日美、吉田公久、井上信孝 独居は、冠動脈疾患症例において心不全発症のリスク因子である
第65回日本職業・災害医学会 2017年11月25-26日 北九州国際会議場

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

	独居群	同居群	p値
年齢(歳)	65.6±6.7	65.0±9.7	ns
男性/女性(人)	26/2	94/15	ns
高血圧(%)	78.5	66.0	ns
糖尿病(%)	46.6	39.5	ns
脂質異常症(%)	85.7	87.1	ns
喫煙(%)	17.9	11.9	P<0.05
心筋梗塞の既往(%)	39.2	45.0	ns

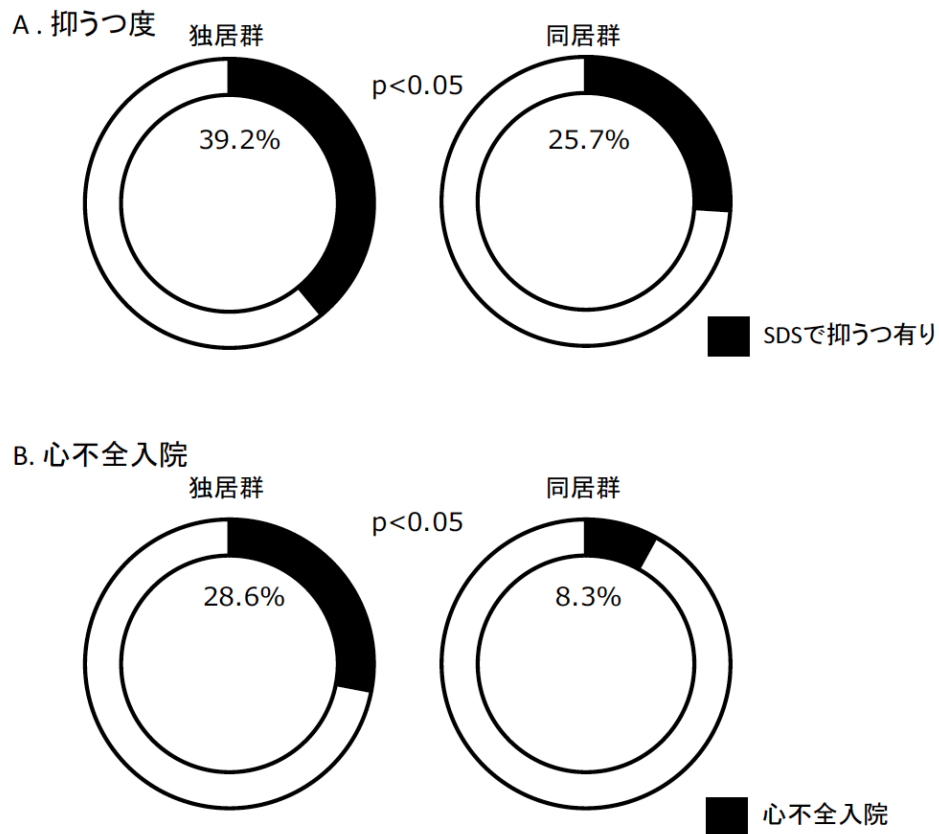


図 1 独居群、非独居群の抑うつ度(A)、心不全入院(B)の比較

表2 心不全入院を従属変数としたロジステック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢	1.092	1.000-1.191	0.049*
性別(男性)	1.618	0.244-10.712	0.618
心筋梗塞既往	0.559	0.170-1.841	0.339
高血圧	0.161	0.019-1.401	0.098
糖尿病	0.586	0.116-2.974	0.408
脂質異常症	1.011	0.149-6.876	0.991
喫煙	2.071	0.226-19.019	0.520
SDS	1.044	0.973-1.119	0.233
独居	5.195	1.500-17.995	0.009*

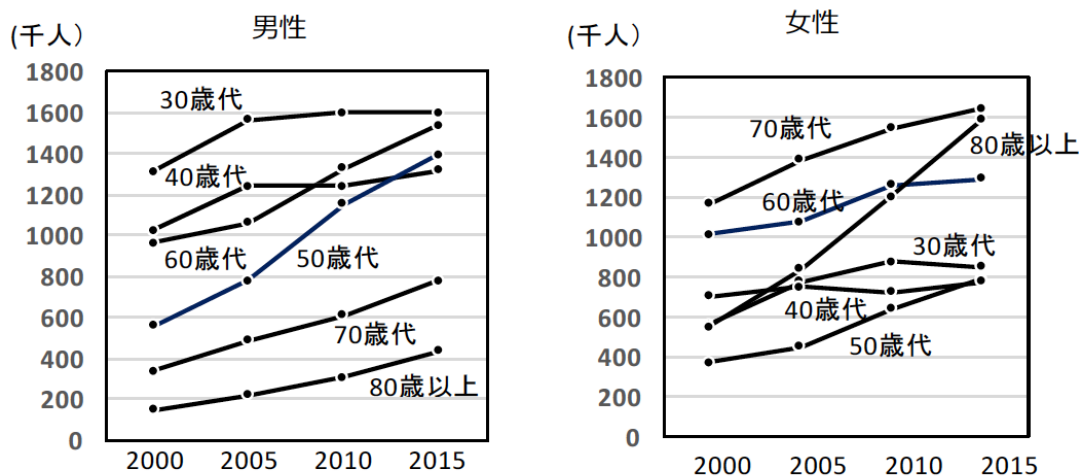


図2 国勢調査から独居人数の経年的推移

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

脳血管障害と冠動脈疾患症例のストレス応答に関する研究

研究分担者	氏 名	上野 泰	神鋼記念病院	脳神経外科部長
研究分担者	氏 名	小澤 徹	神戸労災病院	循環器内科部長
研究代表者	氏 名	井上信孝	神戸労災病院	副院長

研究要旨

[目的] 脳血管障害及び冠動脈疾患は、過労死の要因となる主要な疾患である。脳血管障害後には、Post-stroke depressionとして、特にうつ病を発症することが知られている。このPost-stroke depression は、リハビリテーションの効率を損ない、社会復帰の障害となることが示されている。一方、抑うつは冠動脈疾患においても、疾患発症の重要な危険因子であり、抑うつを呈する冠動脈疾患症例では、予後が悪いことも明らかにされている。こうした背景のもと、本研究では、脳血管障害及び冠動脈疾患症例の抑うつ度及び、自覚ストレス度を検討した。[方法] 脳血管障害に関しては、神鋼記念病院脳神経外科に脳血管障害急性期入院した症例、及び脳神経外科外来通院の症例（入院 n=38、外来 n=65）、冠動脈疾患は神戸労災病院にて急性期入院症例及び外来通院の症例（入院 n=78、外来 n=70）を対象とした。抑うつ度は、Self-rating Depression Scale (SDS, 最低20点～最高80点)にて評価し、40点台以上を抑うつ傾向ありと判定した。自覚ストレス度は、Perceived Stress Scale (PSS, 最低0点～最高40点)にて評価し、PSS 27点以上が自覚ストレス高度と判定した。職業性ストレスは、Job Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。JCQのjob demandの値をjob controlの値で除した値 job strain index (JSI)を職業性ストレスの目安とし、JSIが0.5以上を職業性ストレス高度と判断した。[結果] 職業性ストレス(JSI)、自覚ストレス(PSS)とも、脳血管障害症例、冠動脈疾患症例とも差異はなかったが、SDSにて評価した抑うつ度は、脳血管障害の急性期症例で最も高値であった。また、脳血管障害、冠動脈疾患症例ともSDSスコアとPSSスコアと有意に相関した。[考察] 冠動脈疾患に比べて、脳血管障害の入院症例で、有意に抑うつ度が高値であった。発症後社会復帰まで時間を要する脳血管障害では、抑うつ度が高い症例が多く、精神的なケアがより重要であることが示唆された。

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) 解離性大動脈瘤である。過労死撲滅を考えた時、こうした過労死関連疾患に伴う心因的な影響を明らかにすることは重要である。脳血管障害発症後には、Post-stroke depressionとして、うつ病を発症することは以前から報告されている。これまでの臨床的な観察研究で、Post-stroke depression がリハビリテーションの効率を損ない、社会復帰を障害させること示されている。一

方、抑うつは冠動脈疾患においても、疾患発症の重要な危険因子であり、抑うつを呈する冠動脈疾患症例では、予後が悪いことも明らかにされている。本研究では、脳血管障害及び冠動脈疾患症例の抑うつ度、自覚ストレスおよび職業性ストレスを評価した。

B. 研究方法

1) 対象

脳血管障害に関しては、神鋼記念病院にて加療中の症例を対象とし、研究参加に同意を得た症例からアンケートを行った。冠動脈疾患に関しては、神戸労災病院にて加療中の症例を対象とし、

研究参加に同意を得た症例から同様にアンケートを行った。

脳血管障害は、脳血管障害急性期入院症例、及び脳神経外科外来通院の症例（入院 n=38、外来 n= 65）、冠動脈疾患は、急性期入院症例及び外来通院の症例（入院n=78、外来 n= 70）を対象とした。急性期症例のアンケートは退院前の状態が安定した時に施行した。

2) ストレスの評価

抑うつ度は、Self-rating Depression Scale (SDS, 最低20点～最高80点)にて評価し、40点台以上を抑うつ傾向ありと判定した。自覚ストレス度は、Perceived Stress Scale (PSS, 最低0点～最高40点)にて評価し、PSS 27点以上が自覚ストレス高度と判定した。職業性ストレスはJob Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。JCQのjob demandの値をjob controlの値で除した値 job strain index(JSI)を職業性ストレスの目安とし、JSIが0.5以上を職業性ストレス高度と判断した。

（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）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を行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立てることが出来るように事後の結果説明を行った。また、個人情報の保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

1) 冠動脈疾患と脳血管障害でのストレス指標の比較

脳血管障害症例、冠動脈疾患症例における職業性ストレス(JCQ)、自覚ストレス(PSS)を図1に示す。JCQアンケートでJSI0.5以上の職業性ストレスが高度な症例は、冠動脈疾患入院症例、冠動脈疾患外来症例、脳血管障害入院症例、脳血管症例外来症例で、それぞれ33.3%、35.7%、39.3%、38.5%と群間で有意差は認めなかった。

自覚ストレス度PSS 27点以上の症例も、冠動脈疾患入院症例、冠動脈疾患外来症例、脳血管障害入院症例、脳血管症例外来症例で、それぞれ

60.6%、58.5%、60.0%、53.8%と群間で有意差は認めなかった。

それに対して、SDS40点以上の抑うつを呈した症例は、冠動脈疾患入院症例、冠動脈疾患外来症例、脳血管障害入院症例、脳血管症例外来症例で、33.3%、31.4%、50.0%、32.1%であり、脳血管障害の急性期症例で最も高値であった。

2) 自覚ストレス度と抑うつ度の関係

図2で示すように、脳血管障害症例、冠動脈疾患症例とも、SDSスコアとPSSスコア間では、有意な正の相関を示した。

D. 考察

今回の検討で、冠動脈疾患に比べて、脳血管障害の急性期入院症例は、有意に抑うつ度が高値であった。発症後社会復帰まで時間を要する脳血管障害では、抑うつ度が高い症例が多く、精神的なケアがより重要であることが示唆された。

Post-stroke depressionの頻度は報告によりさまざまであるが脳卒中患者の23-40 %であるとされる。Astromら¹⁾によると、Post-stroke depressionは脳血管障害発症後より2年の間に多く発症し、特に発症から半年以内のリハビリテーションを行う期間に高率にみられるとされている。世界保健機関（WHO）によるとうつ病全体の時点有病率が全世界で3%であることと比較すると、Post-stroke depressionの頻度は非常に高いといえることができる。本研究にてもPost-stroke depressionの割合は、50%であった。

これまでの疫学的な研究で、冠動脈疾患においても高度に抑うつを合併することが報告されている。抑うつと冠動脈疾患発症と関連を示したメタ解析では、抑うつは冠動脈疾患のリスクを1.3～1.9倍上昇されることが示されている。冠動脈疾患症例の予後及び心血管病イベント発生を評価した研究のメタ解析では、抑うつは全死亡を1.33～2.38倍、心血管イベントの発生を1.19～2.59倍上昇させる。このように、抑うつは冠動脈疾患の発症を高め、また抑うつの存在が、心血管病の予後を悪化させる独立した危険因子であることが示されている。Morris らは、10年間の追跡調査にてPost-stroke depressionを有する患者群ではコントロール群と比較して死亡率が3.4 倍であったと報告している。さらにPost-stroke depression

は、麻痺側の四肢の運動障害や認知障害などの機能的障害やADLの社会参加などのquality of life (QOL)に悪影響を及ぼすことが報告されている。このように、心血管病及び脳血管障害によらず、抑うつが存在は機能的な予後を悪化させることが明らかであり、疾患発症後の心のケアは重要であると考えられる。

E. 結論

冠動脈疾患に比べて、脳血管障害の急性期入院症例で、有意に抑うつ度が高値であった。発症後社会復帰まで時間を要する脳血管障害では、抑うつ度が高い症例が多く、精神的なケアが特に重要であることが示唆された。

F. 参考文献

1) Astrom M, Adolfsson R, Asplund K: Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. Stroke 1993;24: 976-982.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

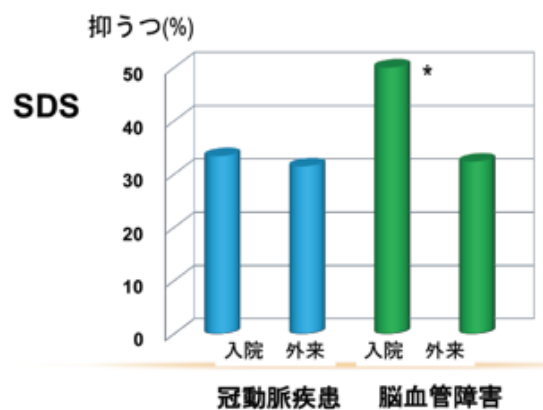
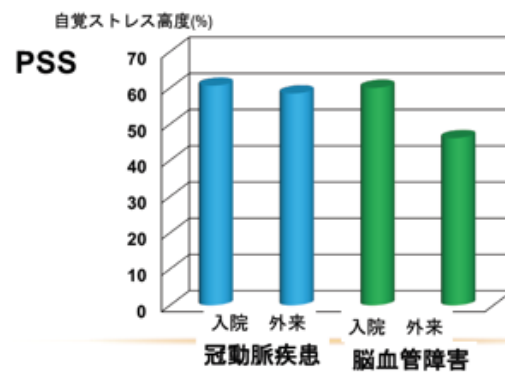
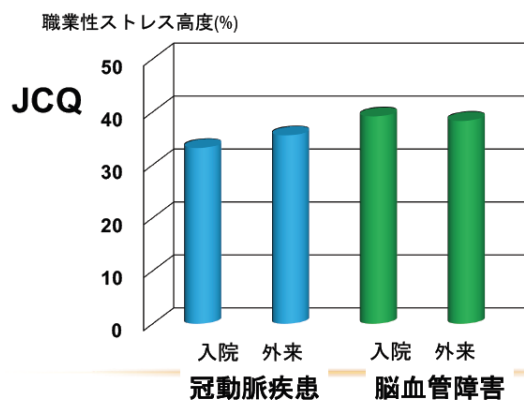


図1 脳血管障害症例、冠動脈疾患症例における職業性ストレス、自覚ストレス及び、抑うつ度の評価 自覚ストレス度は、Perceived Stress Scale (PSS, 最低0点～最高40点)にて評価し、PSS 27点以上が自覚ストレス高度と判定した。職業性ストレスはJob Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。JCQのjob demandの値をjob controlの値で除した値 job strain index(JSI)を職業性ストレスの目安とし、JSIが0.5以上を職業性ストレス高度と判断した。抑うつ度は、Self-rating Depression Scale (SDS, 最低20点～最高80点)にて評価し、40点台以上を抑うつ傾向ありと判定した。

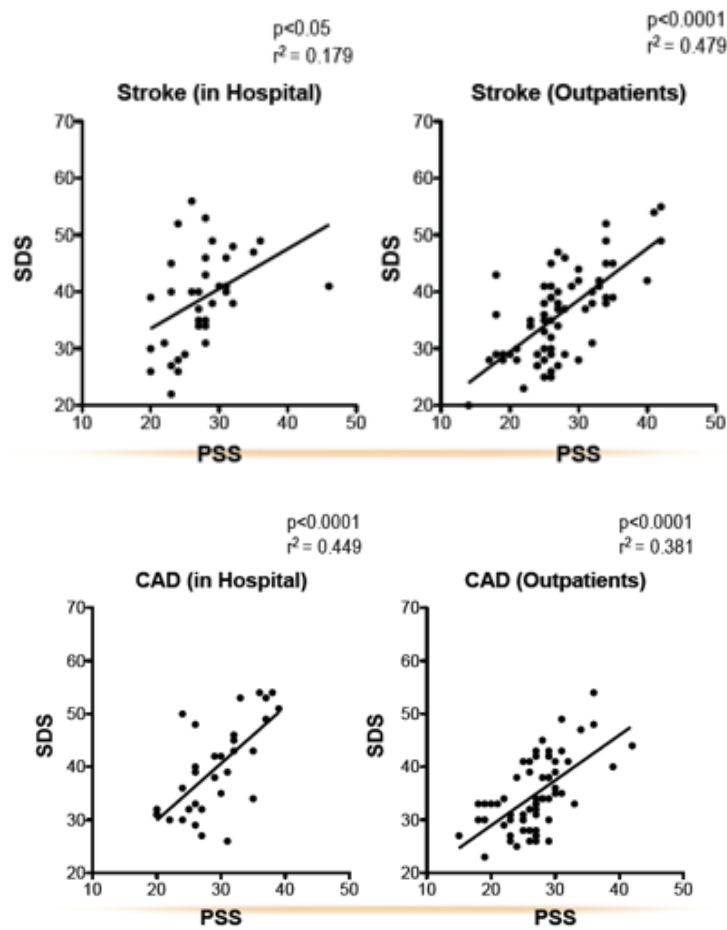


図2 脳血管
疾患症例（下段）
抑うつ度の関連

障害症例(上段)、冠動脈
における自覚ストレスと

自覚ストレスの指標PSSと抑うつ度の指標SDSは、共に有意な正の相関を示した。

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	心疾患患者に対する心身医学的アプローチ	永井良三	循環器疾患 最新の治療 2018-2019	南江堂	東京	2018	423-426

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、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	日本職業災害医学誌	65(3)	147-152	2017
高原宏之、岩田幸代、武居明日美、鄧皓之、白木宏明、吉岡隆之、谷口弥生、平山園子、小澤徹、井上信孝	複数の要因がTorsade de Pointes発症に関与した高齢者QT延長症候群の一例 - ポリファーマシーの問題も含めて	心臓	49(10)	1076-1082	2017
井上信孝	ストレス応答の視点からみた脳心血管病予防	Animus	92	51-55	2017
木全玲、福山和恵、安富真道、高原宏之、白木宏明、平山園子、小澤徹、武居明日美、井上信孝	ひとり暮らしの冠動脈疾患症例の臨床的特徴	心臓		In press	2018
Otsui K, Yamamoto J, Inoue N.	Overwork accelerates thrombotic reaction: implications for the pathogenesis of Karoshi	J Thromb Thrombolysis	45(2)	222-224	2018
Yamamoto J, Ijiri Y, Ikarugi H, Otsui K, Inoue N, Sakariassen KS	Prevention of thrombotic disorders by antithrombotic diet and exercise: evidence by using global thrombosis tests.	Future Sci OA	24(4)	FSO 285	2018

研究成果の刊行物・別刷

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—

福山 和恵¹⁾, 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 11 月 9 日受付)

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 Depression 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。

(日職災医誌, 65:147—152, 2017)

—キーワード—

ストレスチェックシステム, 心血管病, 過労死

はじめに

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。最近、100 時間以上の時間外労働を余儀なくされていた、大手広告会社の女性社員の過労自殺の労災認定に関する記事が大きく報道された。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¹⁾。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 Depression Scale (SDS) にて評価した抑うつが相関することを示した²⁾。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³⁾。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

表1 対象症例プロフィール

	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

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⁴⁾。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⁵⁾⁶⁾。

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⁷⁾。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の観点から、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。

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. 職業性ストレスと抑うつの評価

職業性ストレスは、Job Content Questionnaire-22 (以下、JCQ) 調査票を用いて評価した。JCQ は「仕事要求度」、「技術の幅」、「意志決定の範囲」、「仕事コントロール度」、「上司からの支援」、「同僚からの支援」および「職場の社会的支援合計」に集約される 22 項目の質問からなる。JCQ-22 での仕事要求度・仕事コントロール度の比を仕事ストレイン指数とし、仕事ストレイン指数が、0.5 以上は、職業性ストレスを有すると判断される。個々の抑うつは、SDS (Self-rating Depression Scale) にて検討した。SDS スコアが、40 点未満が「抑うつ性は乏しい」、40 点台が「軽度の抑うつがある」、50 点以上が「中等度の抑うつがある」と判定される。

3. 倫理的配慮

本研究内容は当院の倫理委員会に審査申請し承認を得ており、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき施行している。また研究参加者には、研究参加への自由意思の尊重、プライバシー保護に関する対策、データ管理、研究の趣旨を説明し、文書による同意を得ている。

4. 統計的解析

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、独立変数として、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。

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 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

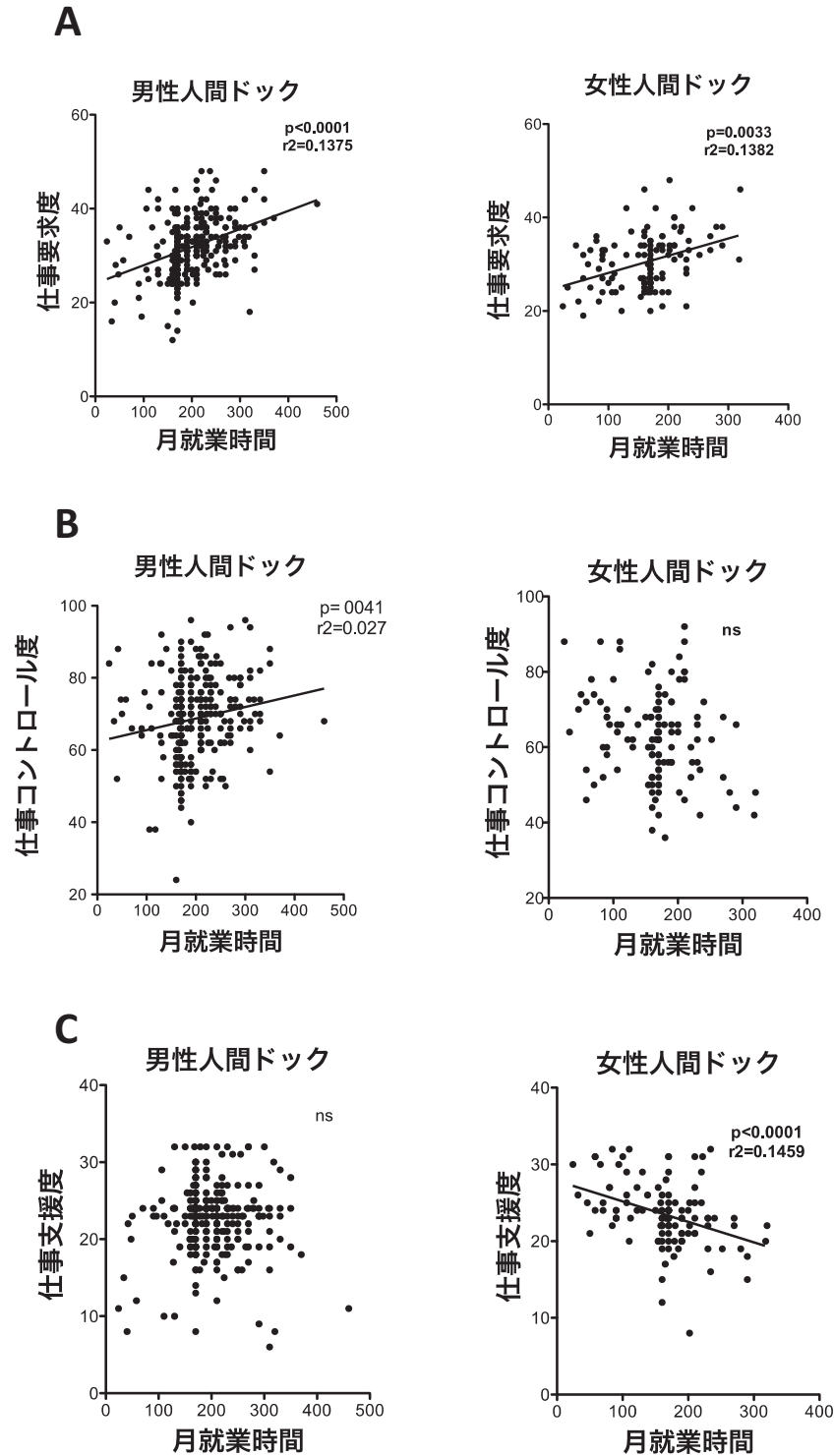


図1 月就業時間と仕事要求度 (A), 仕事コントロール度 (B), 仕事支援度 (C) との関連. 左: 男性, 右: 女性

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2)。

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2)。

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

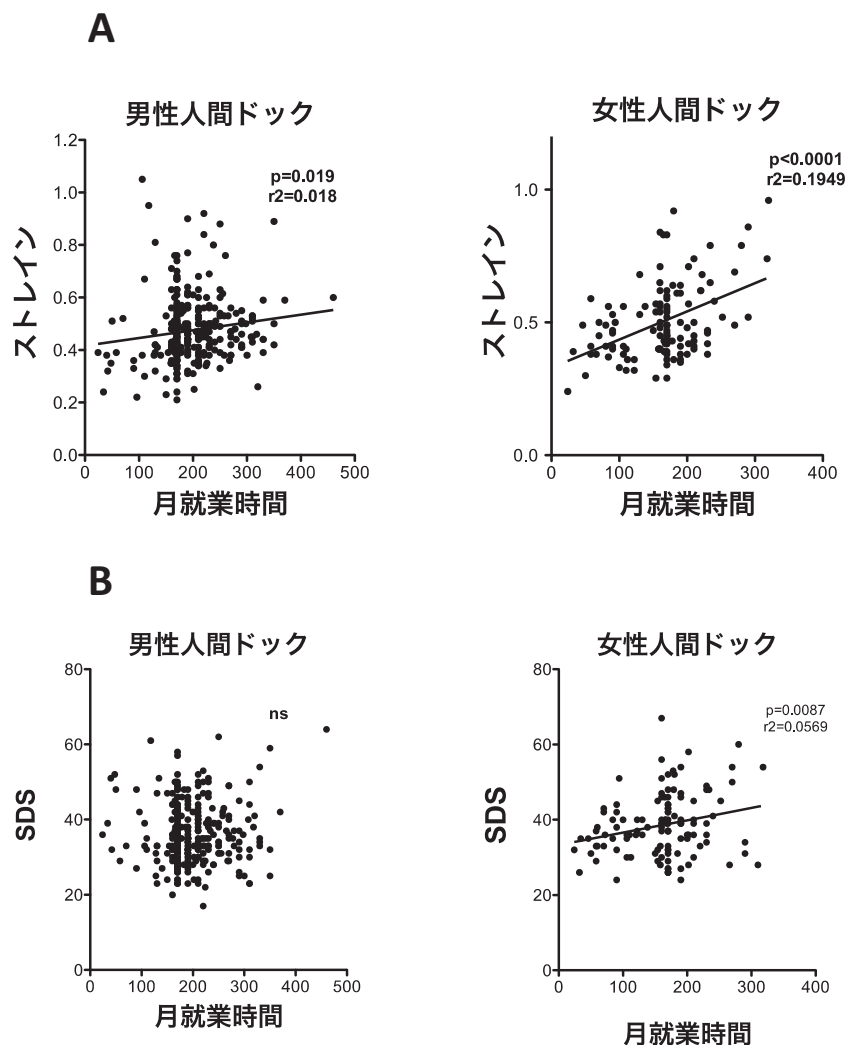


図2 月就業時間と仕事ストレイン指数 (A), SDS スコア (B) との関連. 左: 男性, 右: 女性

表2 SDS スコアを従属変数とした階層的重回帰分析 (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
ΔR^2		0.062**	0.037*

* $p<0.01$

** $p<0.001$

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、職場ストレスと職場支援度と SDS との間に関連を認めた (表3)。

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⁸⁾。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

表3 SDS スコアを従属変数とした階層的重回帰分析（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
ΔR^2		0.063**	0.073**

*p<0.01

**p<0.001

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。

図3は、平成26年版厚生労働省働く女性の実情の資料⁹⁾から、女性が職業を持つことに対する意識の経年的な変化をグラフ化したのものであるが、1992年には、統計の低い順から、女性は職業をもたない方がよい、結婚するまでは職業をもつ方がよい、子どもができるまでは、職業をもつ方がよい、子どもができても、ずっと職業を続ける方がよい、子どもができたら職業をやめ、大きくなったら再び職業をもつ方がよい、の順になっていたが、2002年以降は、子どもができても、ずっと職業を続ける方がよいが増え、子どもができたら職業をやめ、大きくなったら再び職業をもつ方がよいを上回った。このように、働く女性に対する意識が経年的に変化しており、男女参画という言葉が浸透してきたともいえる。しかしながら、平成26年雇用動向調査結果の概況（厚生労働省）による

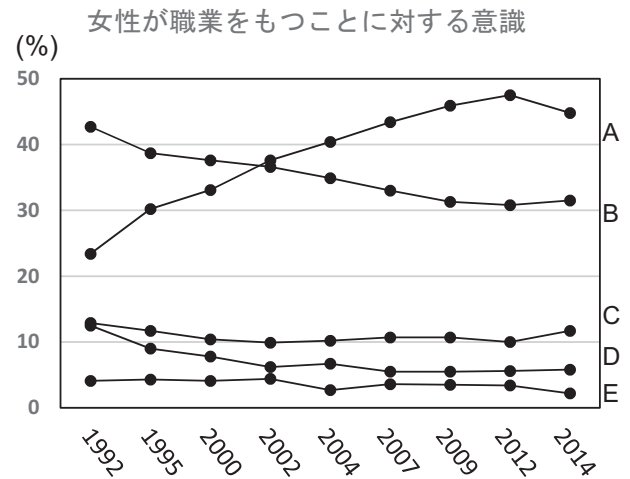


図3 女性が職業をもつことに対する経年的変化（平成26年度厚生労働省働く女性の実情の資料から）

A：子供ができても、ずっと職業を続ける方がよい

B：子供ができたら職業をやめ、大きくなったら職業をもつ方がよい

C：子供ができるまでは、職業をもつ方がよい

D：結婚するまでは、職業をもつ方がよい

E：女性は仕事をもたない方がよい

と¹⁰⁾、女性の退職理由は、労働時間、休日等の労働条件が悪かったが13.5%と最も多い。労働時間や休日の制度が整っていないれば職業性ストレスになり、また労働時間が長くなれば、育児や家事に時間が思ったようにはとれず、そのことが精神的なストレスの原因にも繋がっていることが推察される。最近、政府は、働き方改革実現会議において、長期間労働は、仕事と子育てなどの家庭生活の両立を困難にし、少子化の原因や女性の活躍を阻む原因となっているという見解を示した¹¹⁾。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迎える今、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。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Karasek R, Baker D, Marxer F, et al: Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health* 71: 694—705, 1981.
- 2) 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): 1071—1075, 2016.

- 3) Inoue N: Stress and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb* 21 (5): 391—401, 2014.
- 4) 厚生労働省平成 28 年 6 月 24 日, 平成 27 年度「過労死等の労災補償状況」を公表
- 5) 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.
- 6) Bonde JP: Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 65: 438—445, 2008.
- 7) 内閣府大臣官房政府広報室 HP 平成 26 年度世論調査 2. 社会の現状に対する認識について (5) 社会の満足度 (満足していない点)
- 8) 福山和恵, 吉岡隆之, 平山園子, 他: 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.
- 9) 厚生労働省 HP 平成 26 年度厚生労働省働く女性の実情の資料
- 10) 厚生労働省 HP 平成 27 年雇用動向調査結果の概況 (3) 転職入職者が前職を辞めた理由
- 11) 首相官邸 HP 政策会議 第 1 回働き方改革実現会議 資料 3 平成 28 年 3 月 25 日第 6 回一億層活躍国民会議における総理発言

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
Vice President Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike Touri,
Chuo-Ku, Kobe, 651-0053, Japan

Relationship of Work Hour and Mental Stress — Focusing Gender Differences of Stress Vulnerability

Kazue Fukuyama¹⁾ and Nobutaka Inoue^{1,2)}

¹⁾Clinical Research Center, Kobe Rosai Hospital

²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital

Karoshi, which means death from over-work, encompasses suicide related to overwork and is an extreme outcome of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Long working hours is one of the crucial causes of Karoshi. Focusing upon difference between men and women, the relationship between the work hour and occupational and mental stresses was evaluated in consecutive 420 outpatients (male/female=300/120) who visited our hospital for medical health check. Occupational and mental stresses were examined by Job Content Questionnaire (JCQ) and Self-rating Depression Scale (SDS), respectively. Job demand and job strain index assessed by JCQ were significantly correlated with work hours in both men and women. Mental stress assessed by SDS was significantly correlated with the work hours only in women. Multiple regression analysis revealed that depression was significantly associated with the working hours in women, and this association was mediated via occupational stress and reduced job support. These findings suggest that women might be more vulnerable to occupational stress than men. The most crucial issue for the prevention of Karoshi is the improvement of the work environment including the adjustment of working hours, reduction of occupational stress, and social support. Furthermore, considering gender difference is important for the establishment of labor policy.

(JJOMT, 65: 147—152, 2017)

—Key words—

stress check system, cardiovascular disease, karoshi

症 例

複数の要因が Torsade de Pointes 発症に関与した 高齢者 QT 延長症候群の1例 —ポリファーマシーの問題も含めて—

An elderly case of longed QT syndrome in which multiple factors were involved in the onset of Torsade de Pointes—From viewpoint of polypharmacy—

高原宏之 岩田幸代 武居明日美 鄧 皓之 白木宏明
吉岡隆之 谷口弥生 平山園子 小澤 徹 井上信孝

神戸労災病院 循環器内科

《Abstract》

症例は88歳女性で、慢性的な肩こり症状と胃部不快感に対して葛根湯とファモチジンを常時内服していた。主訴は失神・痙攣。約2カ月前から同主訴にて他院に入院となり、完全房室ブロック・QT延長および低K血症を認められ、低K血症の補正とプロパフェノン内服中止にて症状が改善し同院退院となった。しかし、失神を伴う痙攣が再発するため当院へ救急搬送となった。入院時、胸部単純X線写真上肺うっ血・心拡大を認め、心電図では高度房室ブロックとQT延長(QTc 580 ms)を認めた。入院後、頻発する心室期外収縮を契機とするTorsade de Pointes(TdP)が捉えられた。K 3.6 mEq/L, Mg 1.73 mg/dLと低K血症、低Mg血症を認め、TdPに影響した薬としてファモチジン・甘草の関与が疑われた。緊急ペーシングを行い電解質補正、同薬中止により第2病日以後PVCの著減、TdPの消失を認めた。QTcは改善傾向にあったが、その後第8病日まで500 msと延長は遷延していた。第8病日、完全房室ブロックに対しペースメーカ移植術を行い、現在まで症状なく経過されている。QT延長の素因が疑われる高齢女性のTdP発症に、薬による電解質異常、徐脈、加齢の生理的变化など複数の要因が関与したと考えられる。高齢化社会の医療問題のひとつであるポリファーマシーの重要性を示す教訓的な症例であり、ここに報告する。

Hiroyuki Takahara, Sachiyo Iwata,
Asumi Takei, Hiroyuki Toh,
Hiroaki Shiraki, Takayuki Yoshioka,
Yayoi Taniguchi, Sonoko Hirayama,
Toru Ozawa, Nobutaka Inoue

Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai
Hospital

Key words

- 二次性 QT 延長症候群
- ファモチジン
- ポリファーマシー

(2017. 1. 12 原稿受領；2017. 4. 12 採用)

はじめに

二次性 QT 延長症候群は、薬や徐脈により生じ、QT 延長が高度になると Torsade de Pointes(TdP)

をきたし突然死の要因となる。これまでの報告では、抗不整脈薬による TdP の頻度は 2.0~8.8% とされ、特に近年使用頻度の増えているⅢ群薬はカリウムイオンチャネルの抑制による再分極の遅延により

責任著者

井上信孝：神戸労災病院(〒651-0053 兵庫県神戸市中央区龍池通 4-1-23)



QT 延長をきたすために、TdP の原因薬として頻度が高い¹⁾。抗不整脈薬以外では、向精神薬、抗生物質、抗ウイルス薬、抗潰瘍薬、消化管運動促進薬、抗アレルギー薬、脂質異常症治療薬等も QT 延長をきたすことが報告されている¹⁾。また、徐脈や低 K 血症、低 Mg 血症等の電解質異常等の QT 延長の増悪因子が併存する場合は、QT 延長をきたす薬物血中濃度の閾値が低下し通常の使用量であったとしても TdP をきたすと考えられる。

一方、我が国は、世界でも類をみない超高齢化社会を迎えようとしている。高齢者に対する医療においては、多くの問題が指摘されている。例えば、一人が複数の疾患を併せ持つことが多くなり、また治療にかかる期間が長くなる傾向が指摘されている。そうした症例では、自然と内服薬が増加することで相互作用や有害事象が増加するという点が問題となる。特に高齢者の場合は、薬による有害事象の発生頻度が多く、基礎疾患や臓器障害を伴っている場合は、一旦発症すると重症化する場合が多い。また、臨床的に必要とされる以上の多くの薬剤が処方されている状態、いわゆるポリファーマシーは、現在の高齢者医療における重要な問題点のひとつであり、複数の慢性疾患を有する高齢者に、催不整脈作用や QT 延長をきたす可能性のある薬を投与する場合は、特に注意が必要である。

今回我々は、薬を含めた複数の要因の関与から QT 延長症候群をきたし、TdP をきたした症例を経験したので報告する。

● 症例

患者：88 歳，女性。

主訴：失神，痙攣。

既往歴：54 歳時 心筋梗塞，54 歳時 脂質異常症，77 歳時 発作性心房頻拍，79 歳時 間質性肺炎，82 歳時 橋本病，84 歳時 腰部脊柱管狭窄症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：ADL 自立，飲酒歴(-)，喫煙歴(-)

内服薬：アトルバスタチン 5 mg/日，リマプロス

トアルファデクス 15 μ g/日，レボチロキシンナトリウム 50 μ g/日，デキストロメトर्फアン 45 mg/日，イブジラスト 10 mg/日，ファモチジン 20 mg/日，グルコン酸カリウム 3 g/日，葛根湯 15 g/日，スボレキサント 20 mg/日，プロパフェノン 300 mg/日。

現病歴：特別養護老人ホームに入所中であったが，失神・痙攣をきたし他院に緊急搬送となった。この時の心電図にて，完全房室ブロック(QRS rate 33/min)，QTc 533 ms と QT 延長を認めたが，発作性頻拍症治療のために内服されていたプロパフェノン(300 mg/日)の中止，および低 K 血症(K 2.8 mEq/L)の補正により心拍数 68 bpm QTc 425 ms と改善し症状改善も認めたため，10 日後に特別養護老人ホームへ退院となった。

しかし，その退院 1 カ月後，再度失神・痙攣をきたし，当院へ救急搬送となった。

当院入院時現症：身長 153 cm，体重 52.4 kg，脈拍 40/分・不整，血圧 140/60 mmHg，体温 36.0°C，酸素飽和度 97% (室内気)，呼吸数 15/分，意識清明，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，頸静脈怒張なし，胸部 心雑音(-)，腹部 平坦軟圧痛なし，蠕動音聴取，四肢 浮腫なし，神経学的異常所見(-)。

12 誘導心電図(図 1A)：心拍数 38/分，高度房室ブロック，QT/QTc 720/600 ms。また経過中に完全房室ブロックを呈した(図 1B)。

胸部 X 線(図 2)：心胸郭比 62%，両肺野にすりガラス影，軽度肺うつ血像を認めた。

血液生化学所見：表 1 に示すように，血漿 K 値(K 3.6 mEq/L)および，Mg 値(1.73 mg/dL)の低下を認めた。BNP 値は，220.6 pg/mL と上昇していた。

頭部 CT：明らかな異常を認めなかった。

経胸壁心エコー：左室拡張末期径 47 mm，左室収縮末期径 23 mm，大動脈径 32 mm，左房径 35 mm，駆出率 60%，心室中隔壁厚 8 mm，左室後壁厚 10 mm，MR mild，TR mild。左室壁運動は正常，臨床上有意な弁疾患は認めなかった。

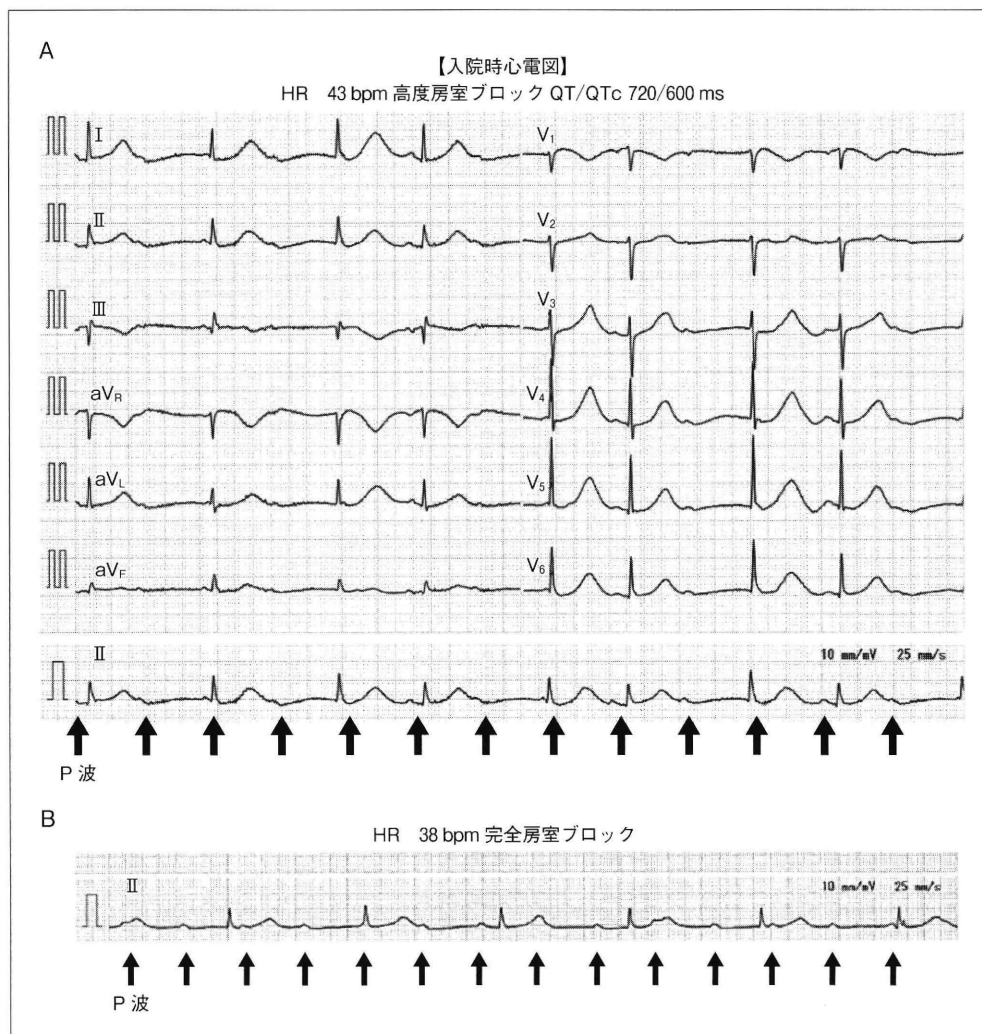


図1 心電図所見

A: 入院時心電図 B: 経過中心電図

● 入院後経過

入院までの経過と入院時の所見から、QT延長症候群、完全房室ブロックと診断した。失神は房室ブロックに起因し、QT延長の原因は、房室ブロックによる徐脈に起因するものと判断した。徐脈に伴う症状を有し、また心不全増悪をきたしていたことから、房室ブロックに対しては、ペースメーカー植込み予定とした。しかし、当院入院2時間後、心電図にて心室期外収縮を契機としてTdPが捉えられた(図3)。失神・痙攣の原因は、TdPによるものと判断

し、緊急ペーシングを施行した。

その後の電解質およびQTcの経過を図4に示す。心拍数70/分の体外式ペーシング下では、第2病日以後心室期外収縮は著減し、TdPは消失した。しかしながら、高度房室ブロック波形は継続していた。慢性的な肩こり症状と胃部不快感に対して、葛根湯とファモチジンを前医から常時内服されていたが、薬剤性QT延長をきたす要因として葛根湯によるK低下作用、またファモチジン自身のQT延長作用も考慮し、同薬を中止した。QT延長の可逆性要因としての低K血症の補正を行ったが、QTcは第8

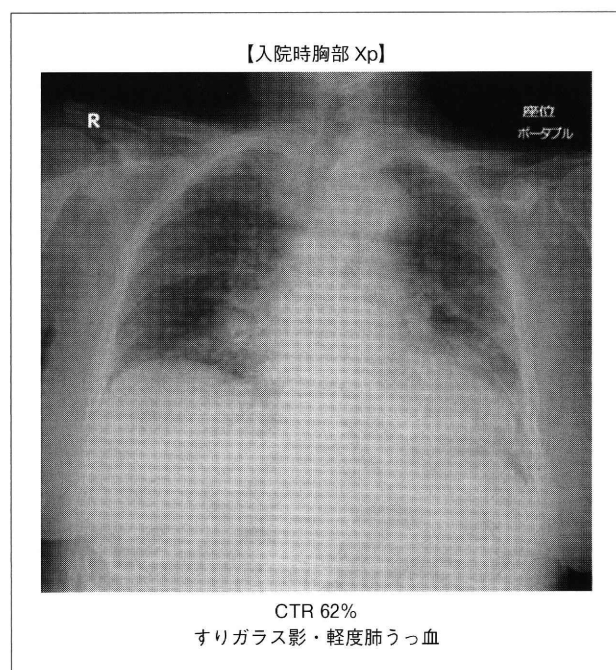


図2 入院時胸部 X 線

表1 入院時血液検査

[血算]		生化学	
WBC	7980 /mm ³	Na	141 mEq/L
RBC	401 × 10 ⁴ /mm ³	K	3.6 mEq/L
Ht	38.9 %	Cl	109 mEq/L
Hb	13.4 g/dL	Mg	1.73 mg/dL
Plt	24.3 × 10 ⁴ /mm ³	CRP	0 mg/dL
		LDL-C	70 mg/dL
PT-INR	1.46	HDL-C	34 mg/dL
		TG	124 mg/dL
生化学		FBS	137 mg/dL
TP	7.0 g/dL	HbA1c	6.0 %
Alb	3.6 g/dL	TSH	0.02 μIU/mL
AST	29 IU/L	Free T4	2.23 ng/mL
ALT	12 IU/L	BNP	220.6 pg/mL
LDH	181 IU/L		
CPK	210 IU/L		
BUN	9.7 mg/dL		
Cr	0.65 mg/dL		

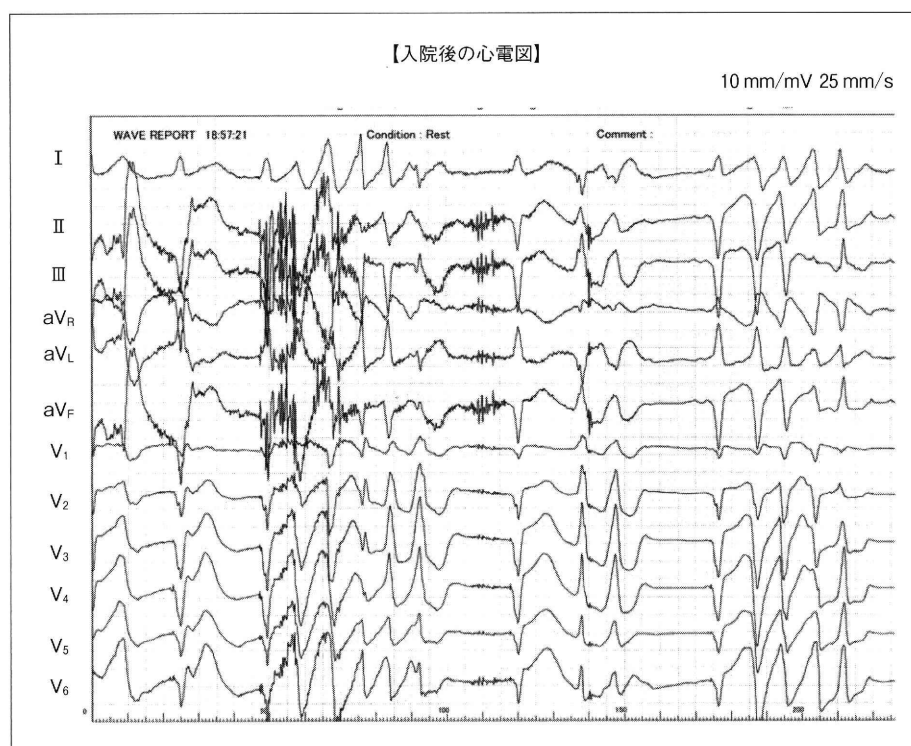


図3 Torsade de Pointes 発症時 12誘導心電図

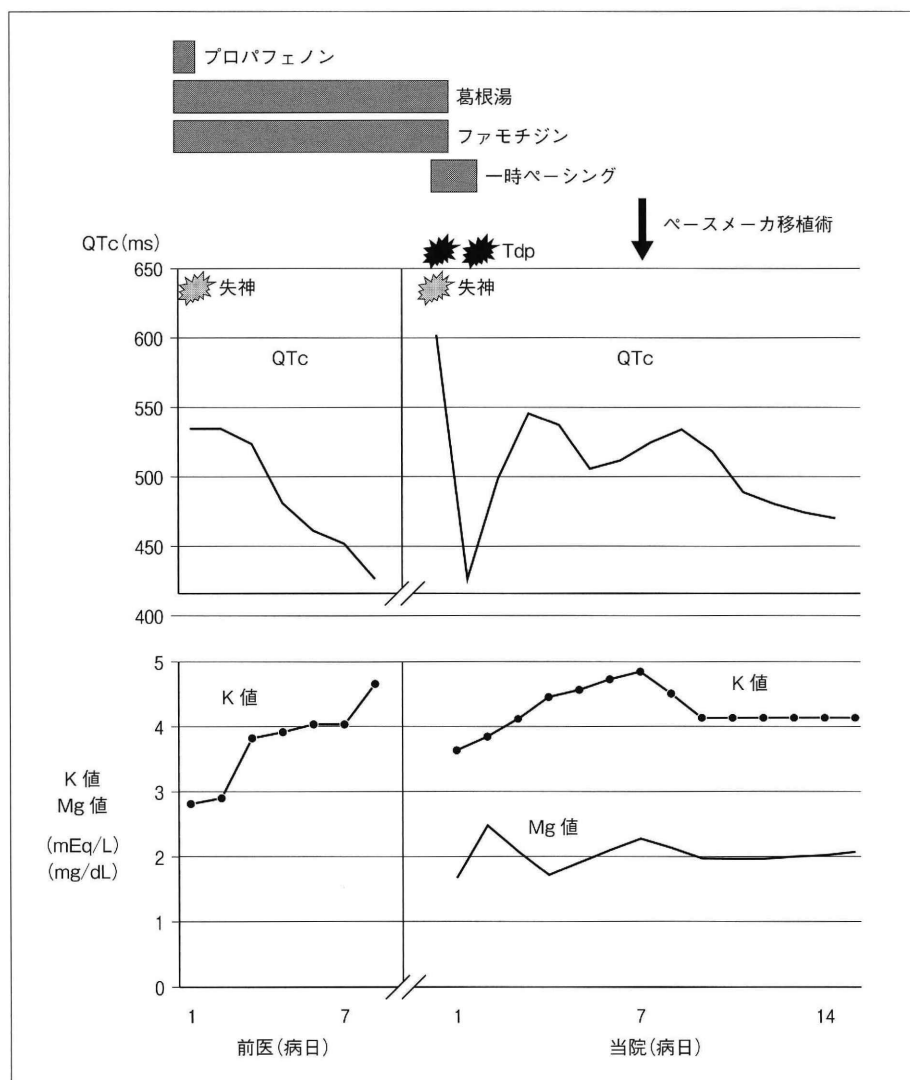


図4 入院後経過

病日まで 500 ms 台前半で延長は遷延していた。

第8病日、完全房室ブロックに対しペースメーカー植込み術を施行した。その後第14病日にはQTcの改善も認め、第16病日退院、現在まで症状増悪なく経過されている。

● 考察

QT延長の原因には先天性・二次性のものがあり、二次性的原因として薬物誘発性、電解質異常、徐脈性不整脈、心疾患、中枢神経疾患、代謝異常が

ある。本症例の場合は、QT延長をきたす薬剤の内服(ファモチジン)、電解質異常(低カリウム血症)、高度房室ブロック、さらには心不全に伴う循環不全と複数の要因が関与したと考えられた。

最近 Sasaoka らは、独立行政法人医薬品医療機器統合機構が管理する医薬品副作用データベースの検討から、QT延長をきたす薬の有害事象発生率の詳細な検討を行っている²⁾。それによるとQT延長の有害事象の発生は、薬によって時間経過が異なっていることを指摘し、経時的な経過観察の必要性を示

している。本症例では、QT 延長をきたす薬として抗潰瘍薬(H₂ 受容体拮抗薬：ファモチジン)が内服されており、病態に関与していたと考えられる。2004 年に Lee らが、ファモチジンに起因する二次性 QT 延長症候群を報告しているが³⁾、Yun らは、韓国における 371,401 人の心電図データベースからファモチジン内服による心電図変化を詳細に検討している。その検討結果によるとファモチジンは有意に QT を延長させ、特に低 Ca 血症の患者では平均 38 ms、低 Mg 血症の患者では平均 67.08 ms QT を延長させたことを報告しており⁴⁾、特に電解質異常を伴う症例ではファモチジンによる催不整脈作用に留意する必要がある。前述の Sasaoka らの医薬品副作用データベースからの検討では、ファモチジンの QT 延長をきたすオッズ比(Reporting Odds Ratio)は 4.2 であった。ファモチジンは使用頻度の高い薬ではあるが、QT 延長のリスクに関しては常に念頭にいれるべきである。ファモチジンのもつ QT 延長作用の機序に関しては、HERG 遺伝子を発現させた HEK293 細胞を用いて I_{Kr} 電流等の再分極過程の影響に関して詳細な検討が行われているが、ファモチジンは I_{Kr} に関して影響がなかったと報告されている⁵⁾。このように、ファモチジンが QT 延長をきたす臨床研究の結果を説明しうる機序に関してはまだ明らかにされておらず、ファモチジンの代謝産物の影響等も想定されている⁶⁾。また、本症例では、葛根湯の K 低下作用も QT 延長の一因と考えられた。葛根湯など甘草含有薬を内服することで、成分であるグリチルリチン酸がコルチゾールをコルチゾンに変換する酵素(11 β -HSD2)を阻害し、増加したコルチゾールが尿細管の鉍質コルチコイド受容体に作用して、Na の再吸収を促進し、K 排泄を増加させることで低 K 血症をきたす。本例では完全房室ブロックを契機にした QT 延長の増悪に加え、ファモチジンの QT 延長作用、葛根湯による低 K 血症により、TdP 発症に至ったと考えられた(表 2)。こうした薬は日常診療においての使用頻度が高く、特に注意を要する。

表 2

投与されていた薬剤	病態との関連
アトルバスタチン	5 mg/日 —
リマプロストアルファデクス	15 μ g/日 —
レボチロキシシン	50 μ g/日 —
デキストロメトर्फアン	45 mg/日 —
イブジラスト	10 mg/日 —
ファモチジン	20 mg/日 ○
グルコン酸カリウム	3 g/日 ○
葛根湯	15 g/日 ○
スボレキサント	20 mg/日 —
プロパフェノン	300 mg/日 ○

高齢化社会の医療問題のひとつとして、ポリファーマシーが注目されている。World Health Organization では、ポリファーマシーとは同時に多くの薬剤を過度に投与されていることとされているが⁷⁾、何剤以上服用すればポリファーマシーであるとする明確な定義はない⁸⁾。海外では 5 剤以上がポリファーマシーと定義されている場合が多いが⁹⁾、医療上問題のあるポリファーマシーとして、定期的に 10 剤以上内服や、薬物相互作用の危険性を有する場合、アドヒアランスの問題や服薬の困難さをきたす場合は特に問題となる。ポリファーマシーの背景には、高齢者に特有の多疾患併存がある。高齢者は、多くの疾病を有する場合が多く、臨床で使用される治療ガイドラインに準拠して薬を投与する場合は必然的にポリファーマシーとなる。薬理学的に相互作用のある薬が漫然と投与される場合もあり、個々の症例の病態や背景を十分に考慮して治療を行う必要がある。本症例の場合、陳旧性心筋梗塞、脂質異常症、発作性心房頻拍、間質性肺炎、橋本病、腰部脊柱管狭窄症と多くの併存疾患を有していた。また本例においては、ファモチジン、葛根湯の投与を必ずしも必要とする病態でなく、ポリファーマシーが重篤な合併症を引き起こしたとも考えられ、高齢者医

療に関して、学ぶべき点が多い症例であった。今後このような状況だけでなく、必要以上の内服を減らすことは、重要であると考えられる。

● 結語

複数の要因がTdP発症に関与したQT延長症候群の1例を経験した。高齢者の場合、普段から頻用している処方薬でも、他の要因が加わると重篤な有害事象の発症契機となる可能性があり、ポリファーマシーは、高齢化社会の日本において取り組んでいくべき重要な課題であることが再確認された。

文 献

- 1) 青沼和隆, 新 博次, 奥村 謙, ほか: QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン(2012年改訂版) http://www.j-cirs.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_aonuma_h.pdf (cited 2014 May 09)
- 2) Sasaoka S, Matsui T, Hane Y, et al: Time-to-Onset Analysis of Drug-Induced Long QT Syndrome Based on a Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Events. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164309
- 3) Lee KW, Kayser SR, Hongo RH, et al: Famotidine and long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93(10): 1325-1327
- 4) Yun J, Hwangbo E, Lee J, et al: Analysis of an ECG record database reveals QT interval prolongation potential of famotidine in a large Korean population. *Cardiovasc Toxicol* 2015; 15(2): 197-202
- 5) Sugiyama A, Satoh Y, Takahara A, et al: Famotidine does not induce long QT syndrome: experimental evidence from in vitro and in vivo test systems. *Eur J Pharmacol* 2003; 466(1-2): 137-146
- 6) Vargas HM, Bass AS, Koerner J, et al: Evaluation of drug-induced QT interval prolongation in animal and human studies: a literature review of concordance. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4002-4011
- 7) WHO Centre for Health Development: A glossary of terms for community health care and services for older persons. World Health Organization, editor. WHO/WKC/Tech.Ser./04.2. 2004. Geneva, Switzerland. Ageing and Health Technical Report
- 8) Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, et al: Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2016; 6(3): e010989
- 9) Taleb M, Abed Al-Kareem A, Dahudi AR, et al: Polypharmacy in Primary Care Practices among Chronic Elderly Patients in Gaza Strip. *Pharmacol Pharm* 2014; 5: 291-297

ストレス応答の視点から見た 脳心血管病予防 — LOX-Indexの有用性 —



いのうえ のぶたか
井上 信孝

独立行政法人労働者健康安全機構
神戸労災病院 副院長／循環器内科

ストレスはさまざまな疾患の発症や病態形成に深く関連している。本稿では、酸化ストレスの観点からLOX-Indexによる脳心血管病発症のリスク評価、精神的ストレスの評価について概説する。

ストレス応答

現代はストレス社会であり、我々は日々ストレスと向き合って生活している。ストレスは、さまざまな疾患の発症や病態形成に深く関連している。例えば、生体は恒常性を保つために、侵襲（ストレッサー）に対して適応反応（ストレス応答）を起こす。初期はそれが功を奏し、恒常

性が維持されるが、ストレスが遷延化し持続する場合は疲弊し、適応反応が破綻していく。こうした場合、ストレスは疾患発症の要因となり、増悪因子となる（図1）。

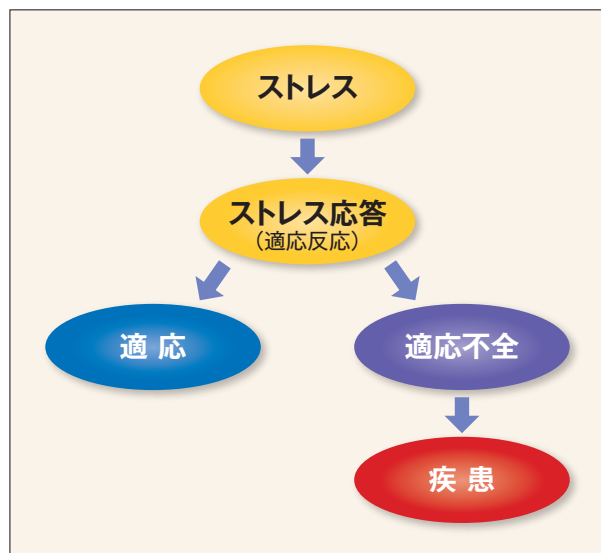
心血管病を考えた場合、心血管系はさまざまなストレスが負荷される。心臓の拍動、血液の流れに起因する機械的なストレスに対して、心筋細胞、血管細胞は応答する。また、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの冠危険因子は、心血管系において酸化ストレスを増大させる。酸化ストレスは、血管内皮機能障害を介して動脈硬化性心血管病を引き起こす。また精神的ストレスは、循環器疾患の病態形成に極めて重要であることは言うまでもない。特に職場高血圧のような状況では、職業性ストレスの評価は重要である。

本稿では、酸化ストレスの観点から脳心血管病のバイオマーカー「LOX-Index」を中心に、精神的ストレスと酸化ストレスとの関連に関して、最近の我々の知見を中心に概説する。

LOX-Index — 酸化ストレスの観点から捉えた 脳心血管病のバイオマーカー —

酸化ストレスは、活性酸素産生系／活性酸素消去系の不均衡によって生じる（図2）。亢進した酸化ストレス

図1 ストレス応答と疾患との関係



は、血管内皮機能障害の直接的な要因であり、一方で血中の悪玉コレステロールであるLDLの酸化的修飾により生成された酸化LDLを介して血管内皮機能障害を来す。酸化LDLは、血管内皮機能障害因子として心血管病のイニシエーター (initiator) として働くだけでなく、プロモーター (promoter) としても重要な役割を果たしている¹⁾。

酸化LDLは、レクチン様酸化LDL受容体 (lectin-like oxidized LDL receptor-1; LOX-1) を介した系で種々の細胞反応を引き起こす²⁾。LOX-1は、血管内皮細胞だけではなく、血管平滑筋細胞、炎症細胞などさまざまな細胞種に発現を認め、その発現はさまざまな条件下、刺激により、ダイナミックに調節されている。

LOX-1は、酸化LDLだけではなくアポトーシスに陥った細胞、老化赤血球、炎症細胞などを認識し、生体防御機構や炎症性機転などのさまざまな生命現象において重要な役割を担っていることが明らかになった³⁾。

血中の酸化LDLと病態との関連に関しては多くの研究が報告されているが、これまでの酸化LDLの測定は、酸化LDLに対する抗体を用いて行われてきた。しかし、この酸化LDL抗体を用いた測定法は、必ずしもその生物学的活性を反映していない。それに対し、酸化LDLの受容体LOX-1の結合を利用した新しい測定法が開発された (図3)⁴⁾。

その方法は、LOX-1のリガンド結合領域である細胞外領域の組み換えタンパク質をプレートに固相化し、LOX-1に結合したリポタンパク質を抗apoB抗体で検出するサンドイッチenzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA法) により測定する方法である。これによって測定される値は、LOX-1に結合するapoBを含有するリポタンパク質であることから、LOX-1 ligands containing apolipoprotein B (LAB) と称する。

一方、細胞膜に発現するLOX-1はその一部がプロテアーゼにより膜近傍の細胞外ドメインにて切断され、可

図2 活性酸素産生系／活性酸素消去系の不均衡で生じる酸化ストレス

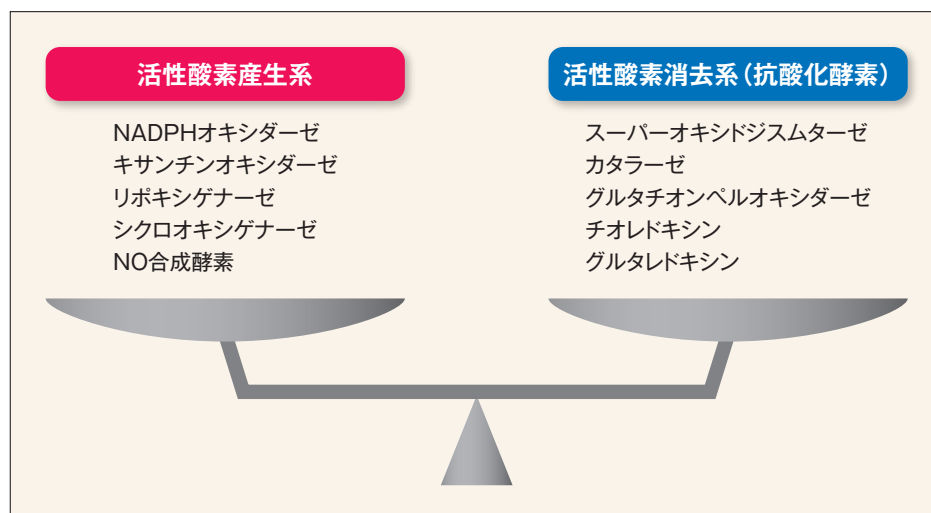
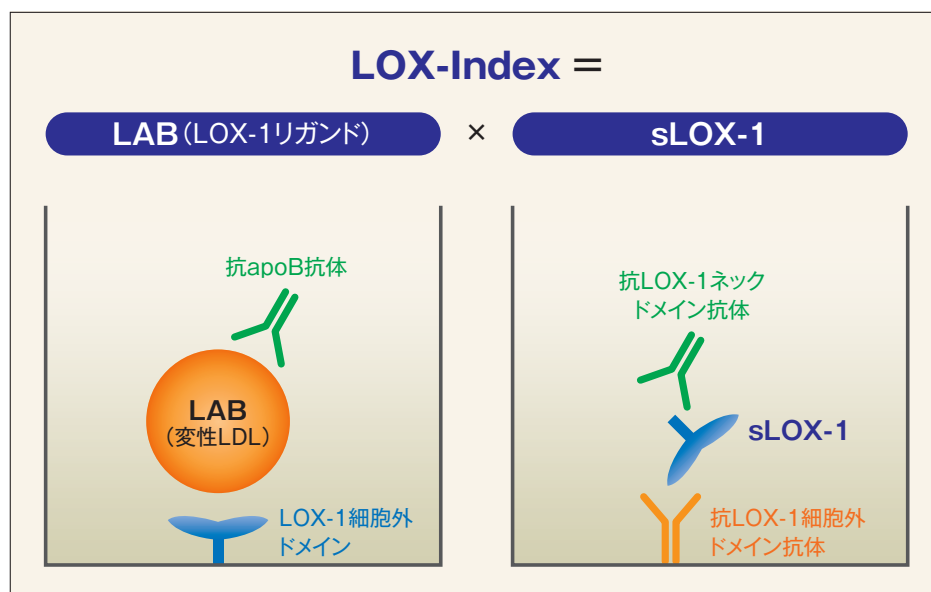


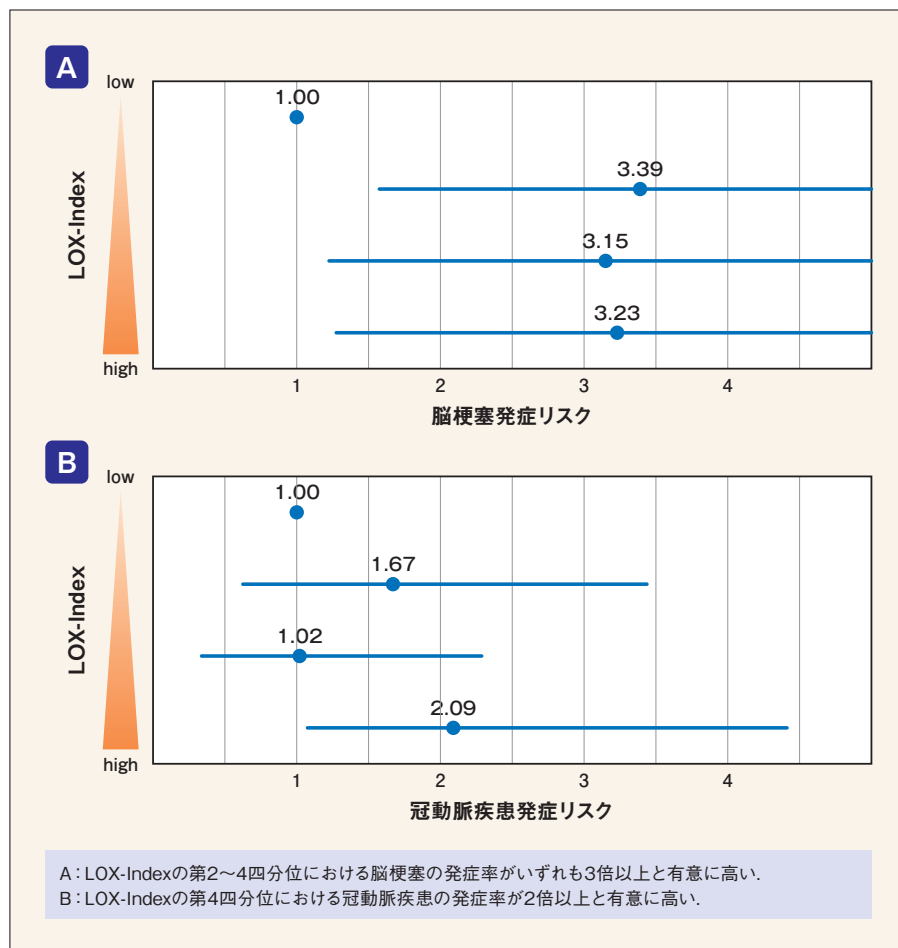
図3 LOX-Indexの定義



文献4) より

ストレス応答の視点から見た脳心血管病予防 — LOX-Indexの有用性 —

図4 LOX-Indexと脳梗塞と冠動脈疾患の関係

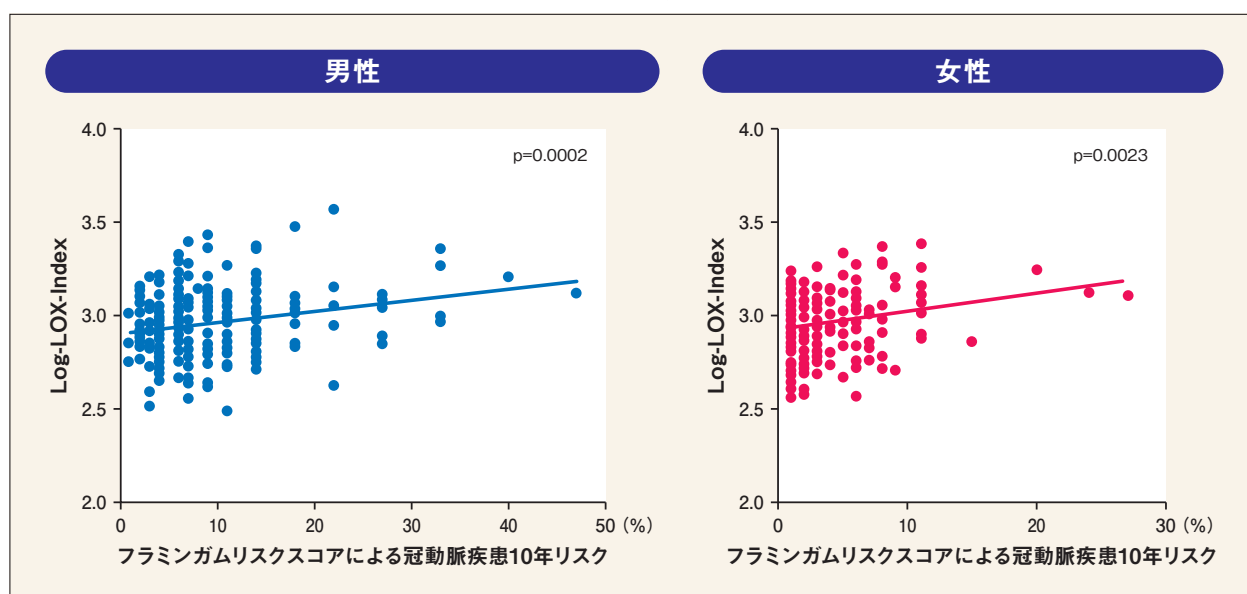


文献4) より一部改変

溶型分子となり血中に放出される。これが可溶性LOX-1 (sLOX-1) である。

筆者が国立循環器病センター脈管生理部(当時・沢村達也部長, 現国立循環器病研究センター)に在籍していたときに, 可溶性LOX-1とLABの積 (LOX-Index) が脳梗塞や冠動脈疾患 (心筋梗塞) の発症を予知することを明らかにした⁵⁾。本LOX-Indexの研究は, 国立循環器病研究センターにて管理されている「吹田研究」をベースにして施行した。吹田研究は, 国立循環器病研究センターが管理する大阪府吹田市民を対象とした脳心血管病の都市型コホート研究である。約2,500人を約11年追跡した吹田研究から, LOX-Indexが, 今後10年以内の脳梗塞・心筋梗塞発症率

図5 LOX-Indexとフラミンガムリスクスコアからの冠動脈疾患発症リスク



文献8) より一部改変

に大きく関与することが明らかになった(図4)。吹田研究のコホート研究により、LOX-Indexが高値であることは、脳梗塞の発症をハザード比で1.74倍、心筋梗塞の発症をハザード比で2.09倍に増加させた⁵⁾。このようにLOX-Indexは、酸化ストレスの観点から脳心血管病の発症を予知する新規の臨床指標であることを示した。

通常の健診で測定されるLDLコレステロールの評価だけでは、脳梗塞・心筋梗塞の発症予測には限界があった。つまり、心筋梗塞を発症した方の31%はLDLが高値でないことが示されている⁶⁾。また、脳血管障害とLDLとの関連性はこれまでの臨床研究では否定されている⁷⁾。LOX-IndexはこうしたLDLの危険因子としての限界を凌駕するものと考えられる。

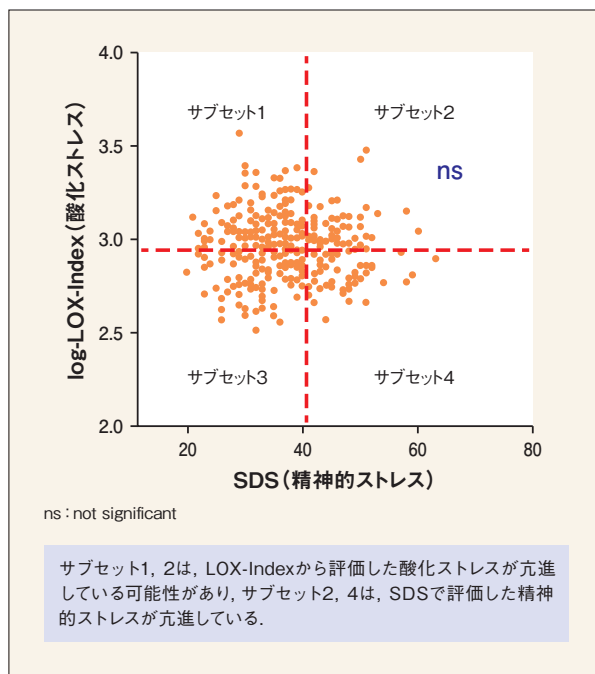
フラミンガムリスクスコアは、冠危険因子(高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無)から10年間の心血管イベント発症のリスクを推定するものである。当院にて通院中の症例453人において、LOX-Indexとフラミンガムリスクスコアとの関連を検討した。その結果、LOX-Indexの対数変換値は、フラミンガムリスクスコアで評価した10年間の冠動脈疾患発症リスクと有意に相関していた(図5)⁸⁾。これらの知見は、LOX-Indexが心血管病のバイオマーカーであることを裏付けるものである。

精神的ストレスとLOX-1, そして過労死

最近、LOX-1が酸化ストレスと精神的ストレスとをつなげる重要な伝達分子である可能性が示された。つまり、酸化ストレスと精神的ストレスが関連しているという研究成果が示されている。Anderssonら⁹⁾は、拘束により精神的ストレスを負荷したラットでは、LOX-1の発現が増加していることを報告している。このように、精神的ストレスがLOX-1を介して酸化ストレスとクロストークしている可能性が示唆された。

一方、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一つである。過労死等防止対策推進法の中で、過労死等とは「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

図6 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



文献8)より一部改変

(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解離性大動脈瘤が挙げられる。これらの疾患は、食生活、喫煙などの嗜好や種々の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場合に過労死とみなされる。このように、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来す。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、心血管病発症機転の解明に手掛かりを与える可能性がある。我々は当院通院中の生活習慣病症例において、抑うつ性の指標であるself-rating depression scale (SDS)で評価した精神的ストレスと、LOX-Indexとの関連性を検討した。

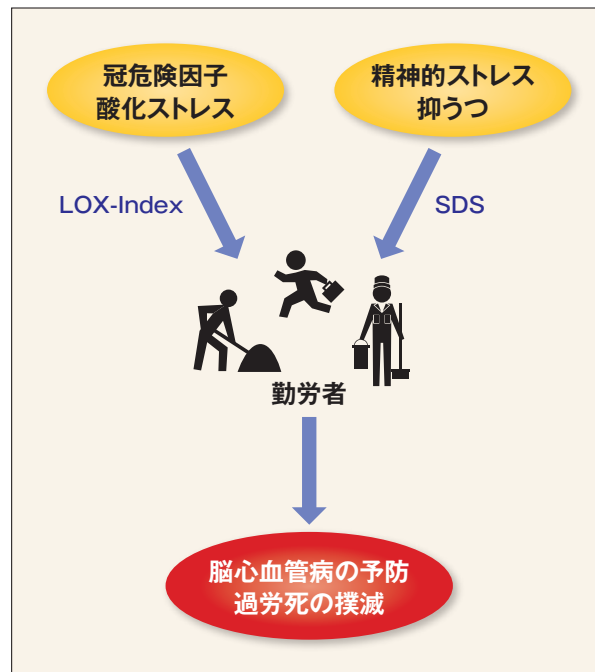
SDSは、米国Duke大学のZungらによって作成された抑うつ性を評価する自己評価尺度であり、20項目の質問で評価する。我々の検討では、SDSで表わされる精神的ストレスとLOX-Indexとの間には有意な相関は認めなかった(図6)⁸⁾。しかしながら、LOX-IndexとSDSの両

ストレス応答の観点から見た脳心血管病予防 — LOX-Indexの有用性 —

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る。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6サブセット1, 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6サブセット2, 4）。このサブセット分類を用いることできめ細やかな患者指導が遂行できることが期待できる⁸⁾。

現在我が国は、「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、少子高齢化社会など、多くの要因により職場環境の現状は厳しいものがある。今後、過労死に対する取り組みは、これまで以上に重要な課題となってくるとされる。このような社会情勢の中、LOX-Indexによる脳心血管病発症のリスク評価、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7）¹⁰⁾。

図7 ストレス応答の観点からの過労死予防



文献10) より一部改変

参考文献

- 1) Mitra S, et al.: Am J Med Sci. 2011; 342: 135-42.
- 2) Sawamura T, et al.: Nature. 1997; 386: 73-7.
- 3) Inoue N, Sawamura T: Methods. 2007; 43: 218-22.
- 4) 高谷智英, 沢村達也: J-ISCIP会誌 心血管薬物療法. 2013; 1: 45-50.
- 5) Inoue N, et al.: Clin Chem. 2010; 56: 550-8.
- 6) Okamura T, et al.: Atherosclerosis. 2009; 203: 587-92.
- 7) Tsukinoki R, et al.: Am J Hypertens. 2014; 27: 1362-9.
- 8) Inoue N, et al.: IJC Metabolic & Endocrine. 2016; 12: 3-7.
- 9) Andersson IJ, et al.: Stress. 2010; 13: 454-60.
- 10) Inoue N: Occup Med Health Aff. 2016; 4: 257. doi:10.4172/2329-6879.1000257.

略歴 井上 信孝 (いのうえ のぶたか)

1986年 山口大学医学部 卒業
 同年 国家公務員等共済組合六甲病院 内科研修
 1988年 国立神戸病院内科 レジデント
 1989年 神戸大学医学部附属病院 医員
 1992年 済生会兵庫東病院内科 医員
 1993年 米国エモリー大学循環器科 研究員
 1996年 神戸大学医学部附属病院循環器内科 医員
 1997年 同大学医学部循環器内科 助手
 2002年 同大学医学部附属病院循環器内科 病棟医長兼任
 2005年 国立循環器病研究センター研究所 脈管生理部 室長
 2009年 神戸労災病院循環器内科 部長
 2014年 神戸大学 臨床教授
 同年 神戸薬科大学 臨床教授
 同年 神戸労災病院 副院長
 現在に至る

ひとり暮らしの冠動脈疾患症例の臨床的特徴

Clinical Features of Coronary Artery Disease Patients Living Alone

木全玲、
福山和恵、安富真道、高原宏之、白木宏明、平山園子、
小澤徹、武居明日美、
井上信孝

Akira Kimata,
Kazue Fukuyama, Masamichi Yasutomi, Hiroyuki Takahara, Hiroaki Shiraki, Sonoko
Hirayama, Toru Ozawa, Asumi Takei
Nobutaka Inoue

神戸労災病院、循環器内科
Department of Cardiovascular Medicine,
Kobe Rosai Hospital

キーワード：精神的ストレス、抑うつ、社会的支援、独居

【目的】独居・高齢者は心不全増悪のハイリスク症例である。総務省の統計では、2010 年の独居世帯数は 1,678 万世帯で総人口の 13.1%を占めており、2030 年では 1,872 万世帯、総人口の 16.1%と想定されている。独居者は、医療アドヒアランス低下や生活習慣の悪化をきたしやすく、疾患管理には患者教育や社会的支援は重要な役割を果たす。このような背景のもと、心疾患を抱える独居者の臨床像を明らかにすることは、患者支援・患者教育を考える上で重要である。今回、一人暮らしの冠動脈疾患の臨床像を明らかにするために、独居群／同居群を 2 群にわけてその臨床像を検討した。

【対象】過去に経皮的冠動脈形成術の既往があり、当院外来通院中の冠動脈疾患症 137 例を独居群 (n=28, M/F=26/2) と同居群 (n=109, M/F=94/15) の 2 群に分け検討。個々の症例の精神的ストレスは、Self-rating Depression Scale (SDS) によるアンケートにて評価した。

【結果】基礎心疾患の構成比率、年齢は両群間で有意な差はなかった（年齢：独居群 65.6 ± 6.7 歳、同居群 65.0 ± 9.7 歳）。糖尿病、脂質異常症、高血圧の有病率も差を認めなかったが、喫煙は独居群で高率であった ($p < 0.01$)。SDS スコアで評価した精神的ストレスは、独居群で高度にある傾向であった。平均 59.3 ヶ月の観察期間内で、心不全入院をきたした割合は同居群で 8.3% (9/109) に対して独居群では 28.5% (8/28) と有意に高率であった ($p < 0.005$)。心不全入院を従属変数としたロジスティック回帰分析では、独居の心不全入院に対するオッズ比は、5.195 倍であった。

【総括】独居は、冠動脈疾患において心不全悪化の要因である。

はじめに

総務省の統計によれば、日本の人口は1億2,800万人前後をピークに横ばいを続けていたが、2011年以降減少を示し少子高齢化時代が本格的に到来している。この少子高齢化社会の中、社会構造・世帯構成が急激に変化し、特に独居世帯数の増加が指摘されている。独居は心疾患のハイリスク群であることは、これまでの疫学的な検討で明らかにされている。Kitamuraらの検討によると、急性心筋梗塞の既往のある5845例の検討にて、独居は、主要有害心血管イベント及び死亡をハザード比で1.32倍上昇させたとしている(1)。また、我々は以前、高齢者心不全入院症例の社会的要因を検討し、80歳以上の心不全症例では、それ以下の年代に比べて独居の割合が有意に多いことを報告した(2)。このように、独居者は医療アドヒアランス低下や生活習慣の悪化をきたしやすく健康管理も難しい面も多く、疾患管理には患者教育や社会的支援が強く求められている。

こうした背景のもと、冠動脈疾患に罹患している独居者の臨床像を明らかにすることは、患者支援・患者教育を考える上で重要であると考えられる。今回、ひとり暮らしの冠動脈疾患症例の臨床像を明らかにするために、経皮的冠動脈形成術の既往がある外来通院中の冠動脈疾患症例を独居群と同居群の群に分け、臨床的特徴、経過中の心不全の発症、抑うつ度等を検討した。

方法

1. 対象

2010年1月から2015年12月の間に経皮的冠動脈形成術の既往がある当院外来通院中の冠動脈疾患症例137例を独居群(n=28, 平均年齢 65.6±6.7歳、男性26例 女性2例)、同居群(n=109, 平均年齢 65.0±9.7歳、男性94例 女性15例)の2群に分けて検討した。評価項目は、2017年4月までの外来経過観察中の心不全入院の有無、Self-rating Depression Scale (SDS) による抑うつ度とした。SDSは、20項目からなるアンケート調査で、最低20点から最高80点で、数値が高いほど抑うつ的と判断される。40点未満では抑うつ性に乏しい、40点以上抑うつ性ありと判断される。本検討では、SDS 40点以上を抑うつ有りとした。

2. 倫理的配慮

本研究内容は当院の倫理委員会に審査申請し承認を得ており、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき施行している。また研究参加者には、研究参加への自由意思の尊重、プライバシー保護に関する対策、データ管理、研究の趣旨を説明し、文書による同意を得ている。

3. 統計的解析

各項目は、平均値±標準偏差で表し、両群間の差は、年齢の差は、Mann-Whitney *U*-test を用い、抑うつ度の比較はカイニ乗検定を用いた。多変量ロジスティック解析は、従属変数を心不全入院とし、独立変数は、年齢、性別、喫煙、脂質異常症の有無、糖尿病の有無、高血圧の有無、心筋梗塞の既往の有無、SDS スコアとした。統計解析には、SPSS Version 22 を使用し、 $p<0.05$ を有意とした。

結果

患者プロフィールを表 1 に示す。基礎心疾患の構成比率、糖尿病、脂質異常症、高血圧の有病率も差を認めなかったが、喫煙は独居群で高率であった ($p<0.01$)。

図 1 で示すように、SDS スコアで評価した抑うつ割合は、同居群に比べて独居群で高度であった。平均 59.3 ヶ月の観察期間内で、心不全入院をきたした割合は同居群で 8.3% (9/109) に対して、独居群では 28.6% (8/28) と有意に高率であった ($p<0.005$)。また、独居群で入院した症例は、全例男性で平均年齢は、 68.5 ± 3.5 歳であった。

心不全入院を従属変数としたロジスティック回帰分析では、年齢及び独居が心不全入院とが有意に関連しており、独居の心不全入院に対するオッズ比は 5.195 であった (表 2)。

考察

今回、ひとり暮らしの冠動脈疾患の臨床像を明らかにするために、経皮的冠動脈形成術の既往のある外来症例を独居群と同居群を 2 群にわけてその臨床像を検討した。独居群では同居群に比べ喫煙率が高く、抑うつ度も高度であった。また多変量ロジスティック解析の結果、独居の心不全入院に対するオッズ比は 5.195 であった。独居群で心不全発症症例は、必ずしも高齢者ではなく男性中高年者であった。

総務省の統計によると 2015 年の独居世帯数は 1941 万世帯で経年的に増加している。国勢調査の独居世帯数の経年的推移を図 2 に示す (3)。男女共独居人員数は経年的に増加しており、興味深いことに男性では、50 歳台及び 60 歳台と中高齢で独居世帯が増加している。一方、女性では 80 歳以上の独居世帯の増加が著しいことがわかる。独居者は、医療アドヒアランス低下や生活習慣の悪化をきたしやすく病態の悪化をきたすリスクが高いと考えられる。Kuzuya らは、服薬アドヒアランスが悪化する因子を多重ロジスティック回帰にて検討している (4)。その結果によると、服薬アドヒアランスの悪化に関連していた因子は、独居 (オッズ (OR): 2.00, 95%CI: 1.35~2.95)、抑うつ状態 (geriatric depression scale-15 得点 11 OR: 1.61, 95%CI: 1.02~2.54)、服薬自己管理困難 (OR: 2.04, 95% CI: 1.37~3.05) であったと報告している。

最近、Satoh らは、平成 22 年国民健康・栄養調査の参加者を対象とした NIPPON DATA2010 のベースライン時横断解析の結果、独身かつ一人暮らしの人は既婚者より高血圧の有病リスクが高いことを明らかにした(5)。彼らの報告によりと、既婚群を基準とした独身かつ一人暮らし群の調整済み高血圧有病オッズ比は、1.76 (95%信頼区間 1.26-2.44) であった。また、独居であることは、性別、年齢、健康状態、住環境等の因子とは独立して死亡率を上昇させることが報告され、社会的孤立、支援の欠如と、器質的な疾患の発症との関連性も指摘されている(6, 7)。本研究では、独居群、同居群で高血圧の有病率は変化がなかったが、今回の結果の背景には独居者の医療アドヒアランス低下や生活習慣の悪化等、共通した問題が存在すると推察される。

配偶者の不在は高齢者の健康に慢性的な不利をもたらす可能性が指摘されているが、逆に“Marriage Protection”として、婚姻により健康に対して恩恵をもたらせることが疫学的にも示されている。Koskinen らは、特に男性の健康については配偶者がいるメリットは大きく、たとえば無配偶者男性の早期死亡リスクが高いことを明らかにしている(8)。今回の我々の検討でも、独居群で心不全入院をきたしたのは、男性の中高齢者であった。社会が多様化するなか、こうした層に対する患者教育・支援が必要と考えられる。

今回の検討では、独居群は同居群に比べて有意に抑うつである割合は高度であった。一般的に、抑うつ等の精神的ストレスが負荷されると、生理的な二つのシステムすなわち交感神経系と Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) 系が活性化される。交感神経活性化は、血管のトーンスを亢進させ、血小板の活性化を引き起こし、また陽性変力作用、陽性変時作用による心筋酸素消費量を増加させる。一方 HPA 系の活性化は、副腎皮質ホルモンの産生増加による脂質代謝異常、糖代謝異常が心血管病の増悪に関与している。また精神的ストレスが負荷されると、喫煙や飲酒の増加、運動不足、身体活動低下また、医療アドヒアランスの低下など、行動学的な要因が加わり、心臓病のリスクが高まると考えられる(9)。さらに過度の精神的ストレスは、Self destructive behavior を引き起こし、病態の悪化をきたすことが推察される。こうした抑うつに伴う行動的因子が心不全発症に関与したとも推定される。

独居は、冠動脈疾患において心不全悪化の要因であり、また抑うつ度も高度であった。今後こうした症例に対する社会的なサポート・患者の教育・支援体制の充実は、重要な課題であると考えられた。

文献

- 1) Kitamura T, Sakata Y, Nakatani D, et al. Living alone and risk of cardiovascular events following discharge after acute myocardial infarction in Japan. *J Cardiol*. 2013;62(4):257-262
- 2) Kawai Y, Inoue N, Onishi K. Clinical picture and social characteristics of super-elderly patients with heart failure in Japan. *Congest Heart Fail*. 2012 ;18(6):327-332
- 3) 総務省統計局 平成 27 年国勢調査 人口等基本集計結果 表-3-4 単独世帯の年齢(10 歳階級)、男女別世帯人員の推移
- 4) Kuzuya M, Enoki H, Izawa S, et al. Factors associated with nonadherence to medication in community-dwelling disabled older adults in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1007-1009
- 5) Satoh A, Arima H, Ohkubo T, et al. Associations of socioeconomic status with prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a general Japanese population: NIPPON DATA2010. *J Hypertens*. 2017 ;35(2):401-408
- 6) Ng TP, Jin A, Feng L, Nyunt MS, Chow KY, Feng L, Fong NP. Mortality of older persons living alone: Singapore longitudinal ageing studies. *BMC Geriatr*. 2015 Oct 15;15:126.
- 7) Orth-Gomér K, Rosengren A, Wilhelmsen L. Lack of social support and incidence of coronary heart disease in middle-aged Swedish men. *Psychosom Med*. 1993 ;55(1):37-43.
- 8) Koskinen S, Joutsenniemi K, Martelin T et al. Mortality differences according to living arrangements. *Int J Epidemiol* 2007;36:1255-1264
- 9) Inoue N. Stress and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(5):391-401

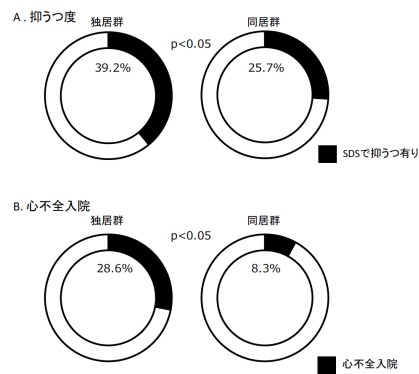


図1 独居冠動脈疾患症例の臨床的特徴

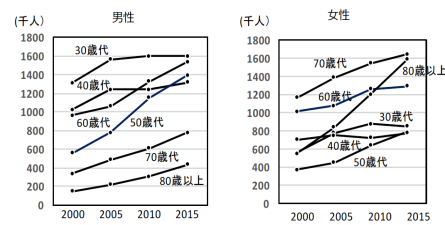


図2 国勢調査からの独居人数の経年的推移

表1 症例プロフィール

	独居群	同居群	p値
年齢(歳)	65.6±6.7	65.0±9.7	ns
男性/女性(人)	26/2	94/15	ns
高血圧(%)	78.5	66.0	ns
糖尿病(%)	46.6	39.5	ns
脂質異常症(%)	85.7	87.1	ns
喫煙(%)	17.9	11.9	P<0.05
心筋梗塞の既往(%)	39.2	45.0	ns

表2 心不全入院を従属変数としたロジステック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢	1.092	1.000-1.191	0.049*
性別(男性)	1.618	0.244-10.712	0.618
心筋梗塞既往	0.559	0.170-1.841	0.339
高血圧	0.161	0.019-1.401	0.098
糖尿病	0.586	0.116-2.974	0.408
脂質異常症	1.011	0.149-6.876	0.991
喫煙	2.071	0.226-19.019	0.520
SDS	1.044	0.973-1.119	0.233
独居	5.195	1.500-17.995	0.009*



Overwork accelerates thrombotic reaction: implications for the pathogenesis of *Karoshi*

Kazunori Otsui¹ · Junichiro Yamamoto² · Nobutaka Inoue³

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2017

Abstract

Work-related stressors are potential causes of cardiovascular diseases (CVDs) and stroke; however, the pathophysiological mechanisms by which occupational stress induces and exacerbates CVDs remain unclear. The global thrombosis test (GTT) is a novel in vitro assay for evaluating both thrombotic reactions and subsequent thrombolysis. The time required to form an occlusive thrombus with the GTT, called as the occlusion time (OT), and the time to lyse the thrombus, the lysis time (LT), are markers of thrombotic and thrombolytic reactions, respectively. We investigated the impact of work-related stress on the thrombotic and thrombolytic reactions in 46 healthy medical residents. Off-duty or on-duty blood samples were collected on the mornings of non-work days or after the night duty on the emergent room respectively. The duration of sleep was significantly shorter during night duty than during off-duty nights [2.25 (1.0, 3.0) h vs. 6.0 (5.0, 7.0) h; $p < 0.001$]. Baseline OT was 310.3 (260.9, 437.7) s, whereas the on-duty OT was significantly shortened [284.2 (230.5, 355.8) s; $p < 0.01$]. LT was significantly prolonged during overwork conditions compared with off-duty conditions [1547 (1346, 1908) s vs. 1470 (1219, 1692) s; $p < 0.05$]. Overwork accelerates the thrombotic reactions. These reactions might explain the pathogenesis of overwork-related CVDs. The GTT is a good tool for evaluating of the level of fatigue.

Keywords Work-related stress · Thrombosis · *Karoshi*

Introduction

Various factors including economic globalization, technological innovation and lowering birthrates combined with an aging society have induced rapid changes in the workplace. Consequently, the circumstances surrounding workers are worsening. Work-related stressors are implicated as causes of cardiovascular diseases (CVDs) and stroke. *Karoshi*, the term for death from overwork, also encompasses suicide related to overwork and is an extreme outcome of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Recently, a meta-analysis using a large number of populations clearly demonstrated that employees who worked for long hours had a higher risk

of stroke and coronary heart diseases than those working standard hours [1]. Thus, occupational stress plays a pivotal role in CVD onset.

The pathophysiological mechanisms by which occupational stress exacerbates CVDs remain unclear. However, these diseases share a common pathogenic factor of abnormal coagulation fibrinolysis processes. There are various methods to clinically evaluate the coagulation–fibrinolysis processes are clinically used. The global thrombosis test (GTT) is a novel in vitro assay for evaluating both the high-shear-induced thrombotic reaction and subsequent thrombolysis. GTT has some advantages compared with other usual methods [2].

In the present investigation, the impact of overwork conditions on the thrombotic reactions were examined in 46 healthy medical residents using the GTT. We propose that the GTT is a potential tool for evaluating fatigue in workers.

✉ Nobutaka Inoue
nobutaka@kobe.h.johas.go.jp

¹ Department of General Internal Medicine, Kobe University Hospital, Kobe, Japan

² Kobe Gakuin University, Kobe, Japan

³ Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike Touri, Chuo-Ku, Kobe 651-0053, Japan

Methods

Study population

Between May 2016 and August 2017, 46 healthy medical residents [28 men and 18 women, 30 (27, 34) years old] who worked at Kobe Rosai Hospital, were enrolled. All participants were interviewed and clinically examined, and free of illnesses. Off-duty (baseline) blood samples were collected from the participants at 8 a.m. on off-duty days. On-duty/overwork (stress) blood samples were collected at 8 a.m. after the participants had finished night duty in the emergency room following a full day's work. Immediately after the blood collection, the thrombotic reactions was evaluated with the GTT as described below. Hemoglobin, hematocrit, platelet counts, activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and serum levels of cortisol were also measured.

Global thrombosis test

The GTT is a novel comprehensive test of platelet reactivity, coagulation (thrombin generation), and spontaneous (endogenous) thrombolytic activity. This in vitro assay system evaluates both high-shear-induced thrombotic reactions and subsequent thrombolysis under physiological conditions by using non-anticoagulated blood samples. The GTT principle has been previously described [2]. Briefly, the GTT test tube has a conical part in which two ceramic ball bearings are located, and narrow gaps exist by the ball bearings. Blood is drawn from the antecubital vein with a 21G infusion set into plastic syringes. When whole blood (4 ml) is added to GTT disposable tube, it flows through the narrow gaps by the ball bearings and the droplets are collected in a reservoir. As they pass through the gaps by the upper (larger) ball bearing, the platelets are exposed to high shear stress and are activated. In the space between the two balls, platelet aggregates are formed and thrombin is generated from the activated platelets. As the fibrin-stabilized thrombi reach and gradually occlude the gaps by the lower ball bearing, blood flow is reduced and then arrested. The instrument measures the time between two consecutive blood droplets. This time interval gradually increases as blood flow slows. The end point of the measurement is displayed [occlusion time (OT), in seconds]. Subsequently to the OT, this system can measure endogenous thrombolytic activity by detecting the time taken until the restart of blood flow [lysis time (LT), in seconds]. A shorter OT represents enhanced platelet reactivity and the coagulation cascade, such as that which

occurs in a prothrombotic state. A longer LT represents decreased endogenous thrombolytic activity.

Statistical analyses

Continuous variables are expressed as medians and inter-quartile ranges. Differences between the two groups were analyzed by the Wilcoxon matched pairs test; $p < 0.05$ indicated statistical significance.

Results

Sleep duration was significantly shorter during on-duty nights than during off-duty nights [2.25 (1.0, 3.0) h vs. 6.0 (5.0, 7.0) h; $p < 0.001$]. There were no differences between the on-duty and the baseline/off-duty samples in hemoglobin, hematocrit, platelet count, aPTT, PT, or PAI-1 (Table 1). Blood pressure and heart rate did not differ between the on-duty/overwork and the baseline off-duty measurements. The levels of cortisol in the on-duty/overwork condition were significantly elevated compared with the baseline/off-duty condition [11.0 (8.88, 13.85) vs. 7.2 (5.39, 9.65) $\mu\text{g/dL}$; $p < 0.05$].

The measured OT at baseline was 310.3 (260.9, 437.7) s, whereas the on-duty/overwork OT was significantly shortened [284.2 (230.5, 355.8) s; $p < 0.01$] (Fig. 1a). Furthermore, LT was significantly prolonged during the on-duty/overwork conditions compared with the off-duty conditions [1547 (1346, 1908) s vs. 1470 (1219, 1692) s; $p < 0.05$] (Fig. 1b).

Table 1 Comparisons of various parameters between baseline and overwork condition

	Baseline	Overwork	
Sleep length (h)	6.0 (5.0, 7.0)	2.25 (1.0, 3.0)	$p < 0.001$
Hb (g/dL)	14.7 (13.6, 15.5)	14.5 (13.4, 15.5)	ns
Hematocrit (%)	42.8 (39.5, 44.8)	41.2 (38.6, 43.6)	ns
Platelets ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	22.8 (21.3, 26.5)	22.8 (21.5, 27.7)	ns
aPTT (s)	30.0 (28.0, 32.0)	29.0 (27.0, 31.0)	ns
PT-INR	1.10 (1.02, 1.16)	1.13 (1.09, 1.19)	ns
PAI-1 (ng/mL)	13.0 (10, 21.0)	16.0 (10.0, 23.5)	ns
SBP	122 (112, 132)	122 (112, 130)	ns
Heart rate (min)	70 (68, 83)	72 (66, 83)	ns
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	7.2 (5.39, 9.65)	11.0 (8.88, 13.85)	$p < 0.05$

Variables are expressed as medians and inter-quartile ranges

SBP systolic blood pressure, Hb hemoglobin, aPTT activated partial thromboplastin time, PT prothrombin time-international normalized ratio, PAI-1 plasminogen activator inhibitor-1, ns not significant

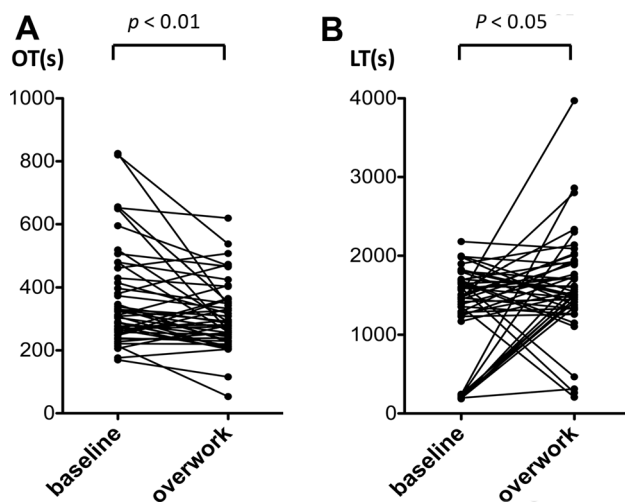


Fig. 1 **a** Effect of overwork on occlusion time (OT) and lysis time (LT). The measured OT at baseline was 310.3 (260.9, 437.7) s, whereas the on-duty OT was significantly shortened [284.2 (230.5, 355.8) s; $p < 0.01$]. **b** LT was prolonged during overwork conditions compared with off-duty/baseline conditions [1547 (1346, 1908) s vs. 1470 (1219, 1692) s; $p < 0.05$]

Discussion

Thrombotic conditions differed significantly between on-duty/over-work and baseline/off-duty conditions. On-duty OT was significantly shortened compared with baseline OT. Furthermore, LT was significantly prolonged during the on-duty/overwork conditions compared with the off-duty conditions. Thus, overwork accelerated the thrombotic reactions by activating platelets inciting the coagulation cascade. Figure 1 shows some GTT measurement variations, especially LT, indicating individual variability relating to stress tolerance. These findings might reflect clinical observations that some people survive in conditions of extreme stress while others succumb to it.

The mechanisms whereby overwork accelerates the thrombotic reactions remains to be elucidated. Regarding to physiological and mental stress such as overwork, two major systems are activated: the sympathetic nervous system and the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis [3]. Stämpfli et al. showed that mice exposed to restraint stress displayed increases in arterial prothrombotic potentials as assessed by photochemical injury-induced time to thrombotic occlusion. Chemical sympathectomy prevented these increases [4]. These findings suggest that the sympathetic nervous system might be involved in the thrombotic reactions that are accelerated during overwork conditions. In the present study, the levels of cortisol in the on-duty/overwork condition were significantly elevated compared with the

baseline/off-duty condition. It is reported that the cortisol levels were also directly correlated with fibrinogen and von Willebrand factor antigen levels in several clinical settings [5, 6]. Taken together, it is possible that overwork could accelerate the thrombotic reaction via the HPA axis as well as the sympathetic nervous system.

In conclusion, overwork-related acceleration of the thrombotic reactions might explain the pathogenesis of CVDs. The GTT is a potential tool for evaluating the levels of overwork, which might help prevent overwork-induced CVDs such as *Karoshi*. There are several limitations in the present study. First, the numbers of the participants were small. Second, all participants in the present study were only healthy medical residents. The subjects with risk factors for atherothrombotic diseases would theoretically be more subject to prothrombotic states than healthy volunteers. Therefore, it is necessary to confirm our findings in participants with atherosclerotic risks in a larger scale investigation.

Funding This work was supported by Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (to N. I.).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Authors declare no conflict of interest.

Ethical approval This study was approved by the ethical committee of Kobe Rosai Hospital according to the declaration of Helsinki.

Informed consent The purpose of the present study was explained to all participants in the documents of the study, and a written informed consent was obtained from all individual participants.

References

1. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST et al (2015) Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis of 603 838 men and women. *Lancet* 386:1739–1746
2. Otsui K, Gorog DA, Yamamoto J, Yoshioka T, Iwata S, Suzuki A, Ozawa T, Takei A, Inoue N (2015) Global thrombosis test—a possible monitoring system for the effects and safety of dabigatran. *Thromb J* 13:39
3. Inoue N (2014) Stress and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb* 21:391–401
4. Stämpfli SF, Camici GG, Keller S et al. (2014) Restraint stress enhances arterial thrombosis in vivo—role of the sympathetic nervous system. *Stress* 17:126–132
5. von Känel R, Mausbach BT, Kudielka BM, Orth-Gomér K (2008) Relation of morning serum cortisol to prothrombotic activity in women with stable coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 25(2):165–172
6. Lippi G, Franchini M, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC (2008) Higher morning serum cortisol level predicts increased fibrinogen but not shortened APTT. *J Thromb Thrombolysis* 26(2):103–105

Prevention of thrombotic disorders by antithrombotic diet and exercise: evidence by using global thrombosis tests

Junichiro Yamamoto^{*1}, Yoshinobu Ijiri², Hideo Ikarugi³, Kazunori Otsui⁴, Nobutaka Inoue⁵
& Kjell S Sakariassen⁶

¹Kobe Gakuin University, Kobe 651–2180, Japan

²Faculty of Health & Nutrition, Osaka Shoin Women's University, Osaka 577–8550, Japan

³School of Economics, University of Hyogo, Kobe 651–2197, Japan

⁴Clinical Department of General Internal Medicine, Kobe University Hospital, Kobe 650–0017, Japan

⁵Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Kobe 651–0053, Japan

⁶KellSa s.a.s. Str. Campo e Zampo 12, I-13900 Biella, BI, Italy

* Author for correspondence: Tel./Fax: +81 78 936 6046; yamamoto@nutr.kobegakuin.ac.jp

Prevention of thrombotic disorders has priority over treatment. There are only two pathologically relevant tests which are suitable for measuring the overall thrombotic status both in experimental conditions and in humans. The Global Thrombosis Test (GTT) and the Global Parallel-Plate Thrombosis Test can detect the pathologically relevant global thrombotic status. These tests have been successfully used for monitoring the effect of antithrombotic drugs and for developing novel antithrombotic agents. By using GTT, varieties of fruits, vegetables, and regular physical exercise have been tested for the effect on global thrombotic status. This review discusses the published evidence for the benefit of diet of selected fruit and vegetable varieties and doing regular physical exercise on improving thrombotic status. Future clinical trials monitored by GTT or Global Parallel-Plate Thrombosis Test could decide on the effectiveness of an experimentally proven antithrombotic diet with regular physical exercise in the prevention of thrombotic diseases.

Lay abstract: Prevention of deadly diseases like heart attack or stroke is more effective than treating patients with already progressed disease. Epidemiologic studies raised the possibility that eating healthy food and doing physical exercise may prevent thrombotic diseases. To create an 'antithrombotic diet', fruits and vegetables should be selected and the benefit of diet and exercise should be monitored in people. We found that the Global Thrombosis Tests are useful for both selection of antithrombotic diet components and monitoring thrombotic status of individuals.

First draft submitted: 18 September 2017; Accepted for publication: 2 January 2018; Published online: 24 January 2018

Keywords: antithrombotic vegetables • cardiovascular disease • exercise paradox • fibrinolysis • global parallel-plate thrombosis test • global thrombosis test • platelet aggregation • shear rate • shear stress • stroke

Arterial thrombosis/thrombolysis *in vivo* tests in experimental animals

Techniques using laser irradiation to induce vascular injury and subsequent platelet-rich thrombus formation were established in the early 1970s [1–10]. Helium-Neon (He-Ne) laser-induced thrombosis *in vivo* model, which selectively damaged the vascular endothelium has been used extensively in thrombosis research [11–16]. Yamamoto *et al.* found a good correlation between a shear-induced *ex vivo* global thrombosis test and the 'gold standard' He-Ne laser-induced thrombosis *in vivo* test [17]. The He-Ne laser-induced *in vivo* thrombosis test allowed the assessment not just the formation and growth of thrombus but also its fragmentation, embolism and lysis [18–23]. Irradiating the carotid artery of a mouse with He-Ne laser, real-time measurement of thrombus size and its changes over time is shown in Figure 1.

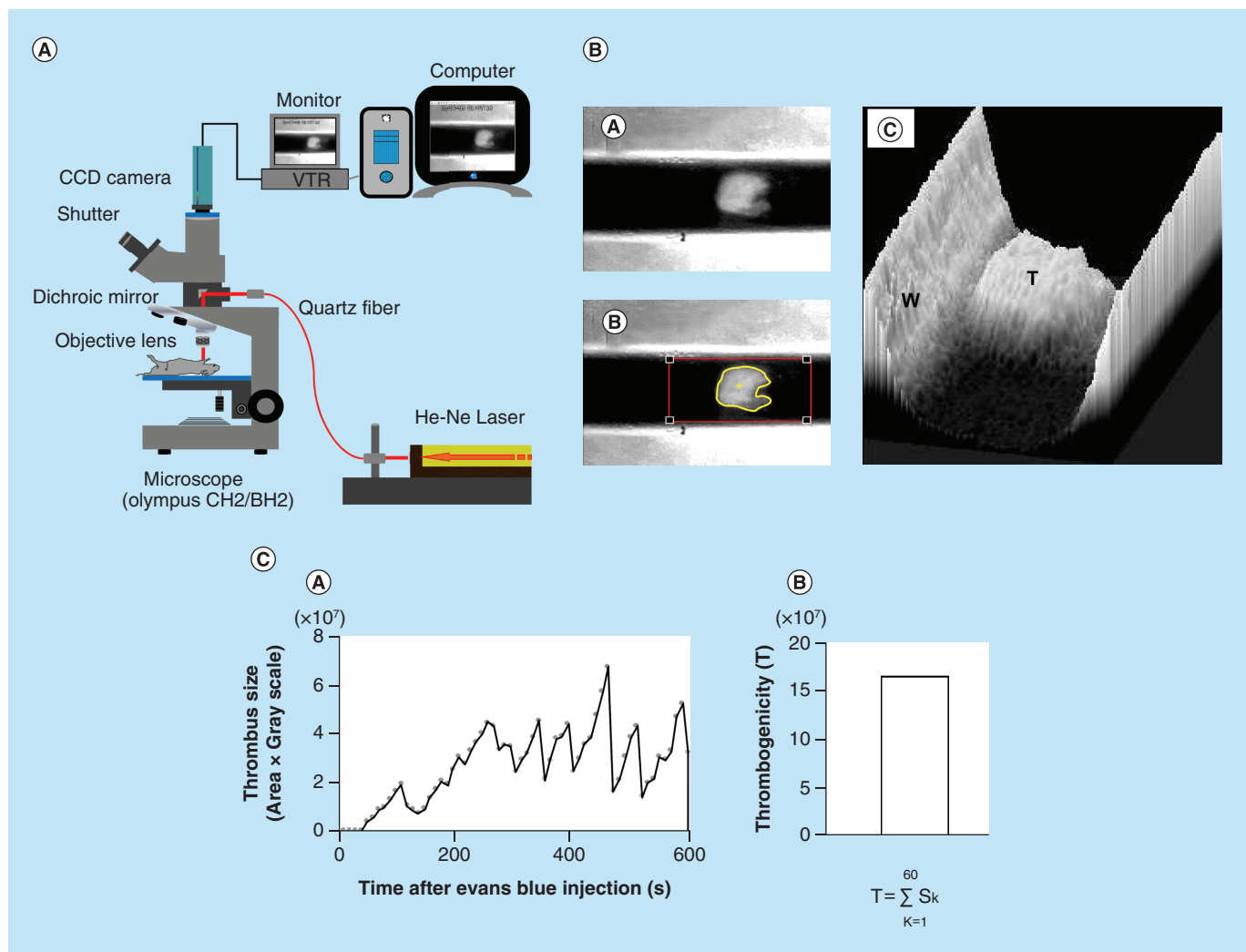


Figure 1. Measurement of thrombotic status in rodents (*in vivo*). He-Ne laser-induced thrombosis system (A). Measurement of thrombus size in mouse carotid artery (B). Thrombus formed in carotid artery (A); thrombus delineated by software (B); thrombus formed by software (C). Change in thrombus size over 600 s and calculation of the index of thrombotic status (C). Consecutive thrombus size over time (A); an index of thrombogenicity (B). He-Ne: Helium-Neon; T: Thrombus formed by software; W: Vessel wall.

Technical details of He-Ne laser thrombosis model

Evans blue was injected into a rat anesthetized with sodium pentobarbital. An intestinal loop was spread out flat on a self-constructed object stage, which was mounted on the adjustable plate of an Olympus microscope. An O-ring was placed on the mesentery to stop the movement of the vessel. Selected mesenteric arterioles and venules were irradiated with a focused He-Ne laser beam of 15 μm diameter. A single 5 s irradiation was repeated every 30 s until an occlusive thrombus was formed. The number of laser irradiations is necessary to induce fully occlusive thrombus formation was counted. The antithrombotic effect was assessed by the increase of the number of irradiations necessary to occlusion [11]. Similarly, thrombus was formed in the carotid artery of mice [12]. An indwelling catheter was inserted into the left femoral artery and the left carotid artery was exposed. Having transferred the mouse onto a microscope stage, laser beam (200 μm in diameter at the focal plane) was targeted onto the center of the exposed carotid artery. Thrombus formation was monitored under fiberoptic epi-illumination through a microscope with an attached CCD camera and recorded with a video recorder. An image of the thrombus was taken every 10 s over 600 s and the thrombus size was analyzed by Analyst software. In brief, the lumen of the laser-targeted vessel was fitted into an optical frame, the grayscale threshold level was set to delineate the thrombus, and the thrombus area was measured. The thrombus size was calculated by multiplication of the area and grayscale values. During

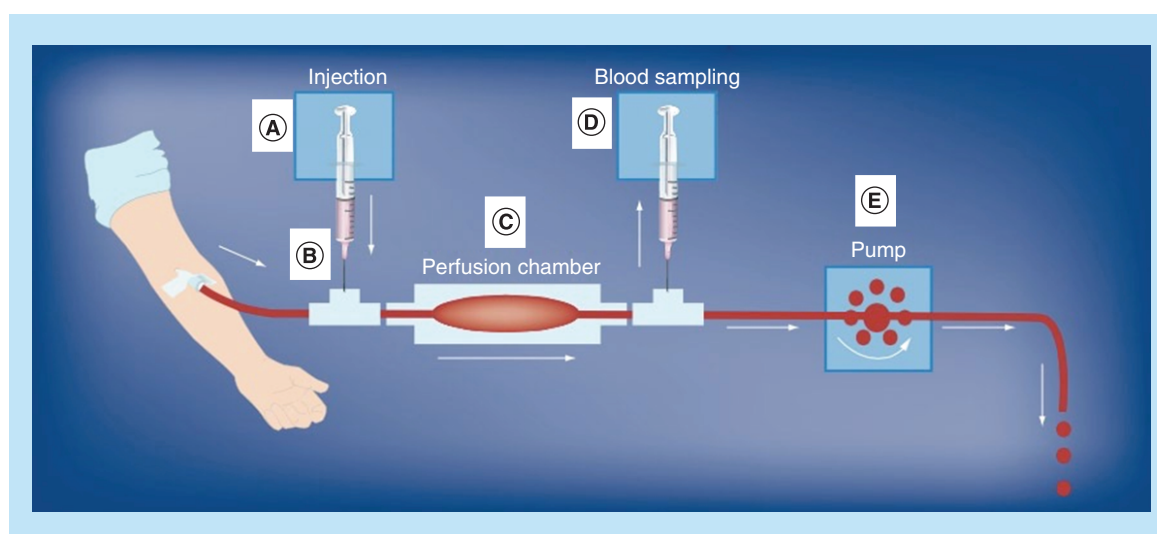


Figure 2. The global parallel-plate blood perfusion chambers test. The various components of the blood perfusions system are as follows. (A) pump for injection of test agents; (B) mixing chamber device for test agents in the flowing blood stream; (C) parallel-plate perfusion chamber with thrombogenic surface; (D) pump for drawing of postchamber blood samples for bioanalysis; (E) pump drawing blood from vein through perfusion chamber. Reproduced with permission from [37].

the irradiations, the size of thrombus mass changed due to growth and embolization, but complete occlusion did not occur. A total sum of 60 individual images taken over 600 s were analyzed to calculate the index of thrombogenicity [13].

Platelet-rich thrombus formation *ex vivo* in native blood under flow conditions

Plasma fibrinolytic activity can be assessed *in vitro* or *in vivo*, by measuring various biomarkers. Measurement of thrombolysis under flow revealed the important contribution of platelets not just to the formation but also to lysis of a thrombus [24–32].

Arterial & venous thrombus formation triggered by arterial subendothelium, collagen or tissue factor/phospholipids in perfusion chambers under normal & atherosclerotic native blood flow conditions

New frontier research was developed by HR Baumgartner and colleagues and by KS Sakariassen and colleagues by the developments and validations of thrombus formation triggered by thrombotic surfaces in annular and parallel-plate blood perfusion chambers [33–35].

Important features of this technique were the use of native blood (nonanticoagulated blood) at venous, arterial and atherosclerotic blood flow conditions. The blood was drawn from an antecubital vein through a 19-gauge syringe at 10 ml/min by a peristaltic roller pump placed distal to the perfusion chamber as shown in Figure 2. The respective blood wall shear rates in the parallel-plate perfusion chambers were 100 s^{-1} (venous blood flow), 650 s^{-1} (averaged-sized arteries), 2600 s^{-1} (moderate arterial stenosis – stenosis occlusion of 60%), $10,500\text{ s}^{-1}$ (severe arterial stenosis – stenosis occlusion of 80%) and $32,000\text{ s}^{-1}$ (very severe stenosis occlusion – stenosis occlusion of 89%). The thrombogenic surfaces of the perfusion chambers consist of either human vascular subendothelium, collagen or tissue factor/phospholipids. Parameters of thrombus formation measured by morphology are platelet surface adhesion, size of thrombi and fibrin deposition. Complementary methods to measure fibrin and platelet deposition by immunological methods were developed as well. Biomarkers of platelet activation, coagulation and fibrinolysis can be measured from blood samples collected downstream to the site of thrombus formation during the blood perfusion period. A corresponding miniature parallel-plate perfusion chamber was also developed where thrombus formation is studied simultaneously at three different shear conditions at a blood flow rate of 1 ml/min [36].

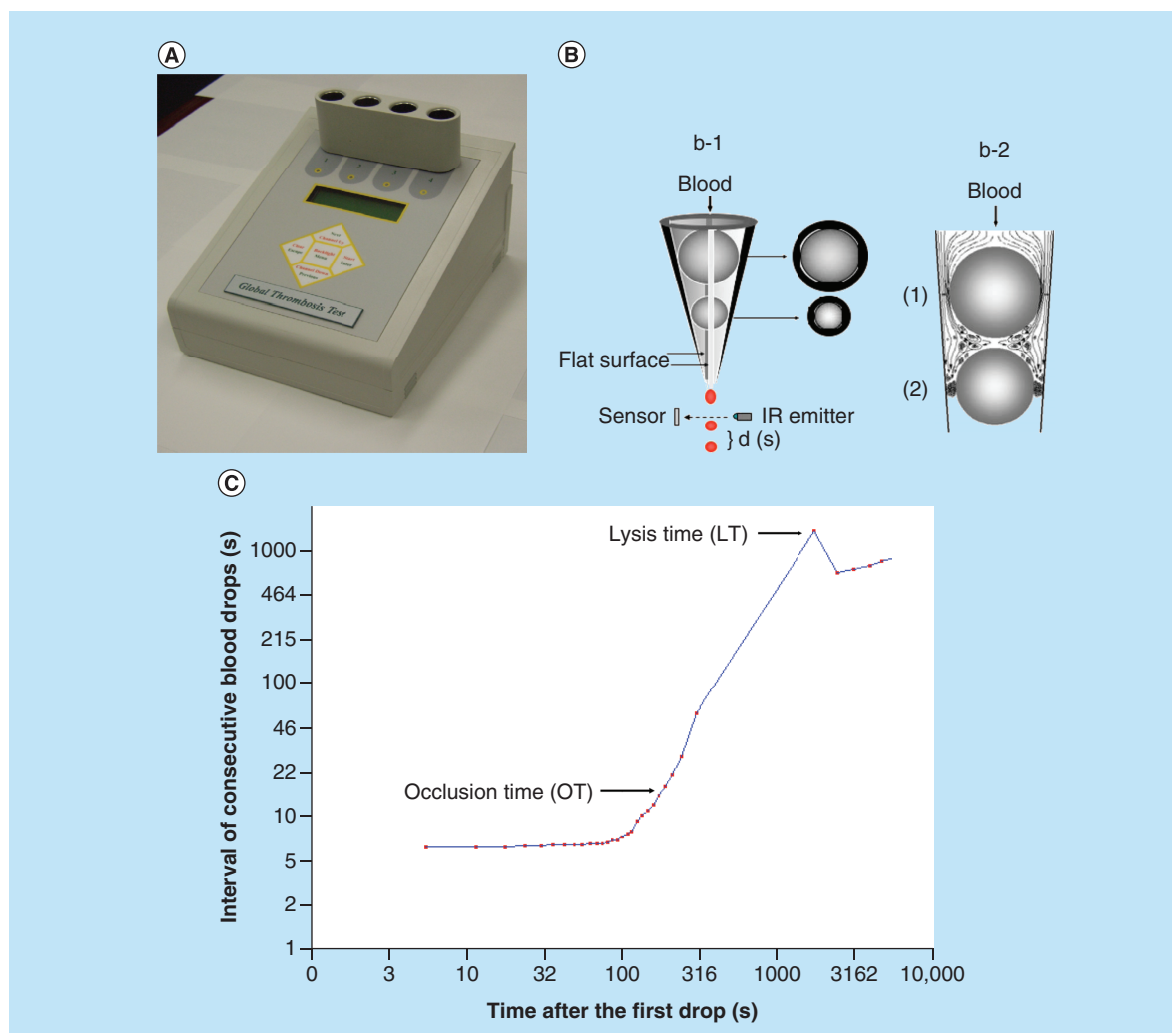


Figure 3. GTT measurement using native blood. GTT instrument (A) and principle of the measurement (B). Platelets in native blood are activated by high shear forces in the upper gaps (1). Fibrin stabilized thrombi formed between the two bearing balls occlude the lower gaps (2). Real time recording of GTT measurement (C). IR: Infra red; GTT: Global thrombosis test; LT: Lysis time, time from the start of measurement until the first blood drop detected after OT + 200 s stabilization; OT: Time between two consecutive blood drops exceeding the default (15 s).

The parallel-plate perfusion chambers have been validated with a large number of studies including patients with bleeding disorders and patients on antithrombotic agents, both platelet inhibitors and coagulation inhibitors [38,39]. Also, combination therapies with platelet inhibitors and coagulation inhibitors were included.

Arterial thrombosis test (POC) performed from native blood under pathologically relevant flow conditions

Unique features of the point-of-care (POC) instrument developed by Kovacs *et al.*, are the testing native blood and initiating thrombus formation solely by pathologically relevant high shear stress [40–45]. The POC shear-induced test drives the tested native blood to flow through narrow gaps and thrombi formed in the poststenotic area are captured in a distal second gap, thus arresting the flow in the system. The technique measures the time of occlusive thrombus formation and the subsequent endogenous lysis of the occlusion. The principle of Global Thrombosis Test (GTT) is shown in Figure 3.

The measurement starts by withdrawal of blood sample from the antecubital vein using a 21G needle with a butterfly cannula. To minimize platelet activation during blood sampling, the double syringe technique was used in each subject. The first 3 ml blood was used for routine blood tests, and the subsequent 4.0 ml was used for

Table 1. Recommendation for consumption of fruits, vegetables and doing regular physical exercise.			
Country	Vegetables	Fruits	Ref.
	Target for daily intake of vegetables	Target for daily intake of fruits	
Japan	350 g	More than 100 g	[65]
NL	At least 200 g	At least 200 g	[59]
UK	At least five portions (400 g) of a variety of fruit and vegetables		[60]
USA	2.5 cup (approximately 600 g) for 2000-calorie level pattern	Two cups (approximately 480 g) for 2000-calorie level pattern	[61]
Physical exercise			
Japan	Adults (aged 20–64 years): male 9000 steps, female 8500 steps per day; Older adults (65 years and older): male 7000 steps, female 6000 steps per day		[66]
NL	Adults (aged 18–54 years): at least 30 min of moderate- to vigorous-intensity physical activity with moderate defined as 4.0–6.4 METs and vigorous defined as ≥ 6.5 METs on a minimum of 5 days per week. Older adults (55 years and older): at least 30 min of moderate defined as 3.0–4.9 METs and vigorous defined as ≥ 5.0 METs on a minimum of 5 days per week. For inactive people: any additional amount of any type of exercise is considered useful, regardless of intensity, duration and frequency		[62]
UK	Adults (aged 19–64 years): at least 150 min of moderate-intensity aerobic activity a week plus muscle strengthening activities on two days or more of the week; or 75 min of vigorous intensity aerobic activity plus muscle strengthening activities on 2 days or more of the week; or a combination of moderate and vigorous aerobic activity every week. Older adults (65 years and older): at least 2 days a week, try to take part in types of activities such as cycling, Tai chi, yoga or stretching exercises. And remember, it is never too late to turn over a new leaf and become more active – just go easy to start with and build up your fitness gradually. If 30 min all in one go sounds a bit too much to start with, do not worry – you can make up the daily 30 min by adding together shorter bouts of activity, of at least 10 min each		[63]
US	Adults (aged 18–64 years): at least 150 min a week of moderate-intensity, or 75 min a week of vigorous-intensity aerobic physical activity, or an equivalent combination of moderate- and vigorous-intensity aerobic activity. Aerobic activity should be performed in episodes of at least 10 min, and preferably, it should be spread throughout the week. Adults should also include muscle-strengthening activities that involve all major muscle groups on 2 or more days a week. Older adults (65 years and older): when older adults cannot meet the adult guidelines, they should be physically active as their abilities and conditions will allow. Older adults should do exercises that maintain or improve balance if they are at risk of falling		[64]
MET: Metabolic equivalent of task.			

GTT measurement [44,45]. Syringe with the blood sample was inserted into the disposable GTT test tube and the measurements started within 15 s from withdrawing the blood. During the measurement blood flows under gravity through small gaps, in which platelets are activated by the initial high shear rate (12,000–14,000 s^{-1}). Formation of fibrin-stabilized thrombus and its lysis are detected.

High shear-induced *ex vivo* thrombosis/fibrinolysis test of native blood sample: comparison with conventional tests

GTT proved to be sensitive in detecting small differences in thrombotic and fibrinolytic activities between age, gender, smoker or nonsmoker people [46–48], in metabolic syndrome [49] and in stroke patients [50]. In these studies, GTT surpassed the sensitivity of routine coagulation tests like the prothrombin time test and activated partial thromboplastin time test especially in monitoring oral anticoagulants [51]. GTT detected hyper thrombotic status after overwork, which could not be detected by conventional coagulation tests [52].

The benefit of using GTT in various clinical conditions (myocardial infarction, atrial fibrillation, monitoring dual antiplatelet or oral thrombin inhibitor medications after coronary angioplasty), has been documented in several trials involving large number of patients [53–58].

Reproducibility of GTT has been tested and published. If blood sampling is performed by a trained operator, the reproducibility of both thrombotic (OT) and thrombolytic activity (LT) is good (the intra-assay CV was OT = 10% and for LT = 6% and the inter-assay CV was OT = 8% and for LT = 9%) and allows credible statistical analysis of the findings [55].

Prevention of thrombotic disorders by long-term antithrombotic diet of fruits & vegetables & doing physical exercise

It is widely believed that intake of fruits, vegetables and physical exercise is beneficial to thrombotic status especially in those who are at risk of thrombotic diseases. In many countries recommendation for an antithrombotic diet and adequate physical exercise has been proposed to the relevant health authorities (Table 1) [59–66].

Effect of fruits & vegetables on thrombotic status

Quality and quantity of daily intake of fruits and vegetables shows great differences in various countries. Large epidemiological study in the USA found that the risk of coronary heart disease in adults depends on the consumption of healthful and unhealthful plants [67]. In this study fruits, vegetables and other processed diets were classified as ‘healthy’ (raisins, grapes, prunes, bananas, cantaloupe, watermelon, fresh apples or pears, oranges, grapefruit, strawberries, blueberries, peaches or apricots or plums, tomatoes, tomato juice, tomato sauce, broccoli, cabbage, cauliflower, Brussels sprouts, carrots, mixed vegetables, yellow or winter squash, eggplant or zucchini, yams or sweet potatoes, spinach cooked, spinach raw, kale or mustard orchard greens, iceberg or head lettuce, romaine or leaf lettuce, celery, mushrooms, beets, alfalfa sprouts, garlic, corn, nuts, peanut butter, string beans, tofu or soybeans, beans or lentils, peas or lima beans, vegetable oil used for cooking, tea, coffee, decaffeinated coffee) and ‘less healthy’ (apple cider or juice, orange, grapefruit and other fruit juice, white rice, baked or mashed potatoes, potato or corn chips etc).

By testing native blood using the shear-induced GTT, Yamamoto *et al.* found that antithrombotic activity of fruits and vegetables classified as ‘healthy’ is still depend on the tested varieties. Accordingly, varieties of the same fruit or vegetable can be antithrombotic, prothrombotic or without effect on thrombotic status [68–74]. The antithrombotic varieties demonstrated in animal experiments were effective in short and long-term intake by humans [75,76]. Thus, selection of varieties of fruits and vegetables for antithrombotic effect by GTT is a promising approach to developing antithrombotic diet for the prevention of thrombotic disorders such as cardiovascular disease and stroke. Large scale studies and trials are needed to verify this claim.

Physical exercise & exercise paradox

Epidemiological and clinical studies suggested that regular exercise is an efficient way to prevent arterial thrombotic diseases [77–81]. The recommended ‘government guidelines’ is shown in Table 1. Despite such recommendation, the benefit of exercise is still not generally accepted, debated and objections are referred as ‘exercise paradox’ or ‘double-edged sword in exercise’ [82–86]. Ikarugi and Yamamoto proposed that regular assessment of thrombotic status using GTT may be helpful in individualizing the effect of exercise in people at risk [87].

Limitations of tests using native blood

The requirement of starting the tests within 15–20 s after withdrawal of blood samples mandates experienced operator or phlebotomist, and organization that the instrument should be near to the tested person. It is the latter which is most difficult to ensure, as in the present clinical practice blood samples are taken, stored and tested later in different laboratories.

Conclusion & future perspective

The concept of preventing arterial thrombotic disorders by long-term intake of an experimentally proven antithrombotic diet and monitored regular physical exercise is challenging and intriguing. The key to success is finding test(s) capable of monitoring thrombotic status under pathologically relevant conditions. In contrast to common platelet function or coagulation tests currently in use, the shear-induced global thrombosis and thrombolysis test and the global parallel-plate thrombosis test performed with native (nonanticoagulated) blood are suitable for screening fruit and vegetable varieties for antithrombotic effect. The use of these tests under experimental conditions can result in establishing an antithrombotic diet. Having found the pathologically relevant tools of testing and monitoring thrombotic status of individuals, future work should be focused on organizing large scale and monitored trials involving healthy people, and those who are at risk of atherothrombotic diseases and cardiovascular events. The outcome of such trials may justify the everyday consumption of an antithrombotic diet with regular physical exercise, and this would be a simple and economical way of prevention of arterial thrombotic diseases.

Author's contributions

All authors contributed as writers of the text and preparation of the table and figures.

Acknowledgements

We would like to thank S Watanabe, President of Life Science Promoting Foundation, Tokyo, Japan, and S Biesbroek, Centre for Nutrition, Prevention and Health Services, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Antonie van Leeuwen-

Executive summary

- Interest in prevention of thrombotic disorders by antithrombotic vegetable varieties and physical exercise is increasing. Pathologically relevant point-of-care global tests for the assessment of global thrombotic status are badly needed.
- The Global Thrombosis Test enables the simultaneous measurement of platelet reactivity to high shear stress, platelet procoagulant and endogenous fibrinolytic activity. This technique proved to be suitable for screening fruits and vegetables for antithrombotic effect, making possible to establish an antithrombotic diet and also to individualize the need of physical exercise in people at risk of thrombotic events. The Global Parallel-Plate Thrombosis Test enables also the simultaneous measurements of platelet activation, coagulation and fibrinolytic activities during thrombus formation.
- Global Thrombosis Test-monitored or Global Parallel-Plate Thrombosis Test-monitored large scale trials are needed to verify the beneficial effect of an antithrombotic diet with regular physical exercise in the prevention of arterial thrombotic events.

hoeklaan 9, Bilthoven 3721 MA, The Netherlands, for their help in getting Japanese, European and the US Governmental dietary and physical exercise recommendations.

Financial & competing interests disclosure

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Open access

This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

References

Papers of special note have been highlighted as: • of interest; •• of considerable interest

1. Arfors KE, Hint HC, Dhall DP, Matheson NA. Counteraction of platelet activity at sites of laser-induced endothelial trauma. *Br. Med. J.* 16(4), 430–431 (1968).
2. Kovács IB, Csalay L, Görög P. Laser-induced thrombosis in the microcirculation of the hamster cheek pouch and its inhibition by acetylsalicylic acid. *Microvasc. Res.* 6, 194–201 (1973).
3. Kovács IB, Tigyi-Sebes A, Trombitás K *et al.* Evans blue: an ideal energy-absorbing material to produce intravascular microinjury by HE-NE gas laser. *Microvasc. Res.* 10, 107–124 (1975).
- **Important article describing helium neon (He-Ne) laser-induced thrombosis in experimental animals (*in vivo*).**
4. Kovács IB, Sebes A, Trombitás K *et al.* Proceedings: improved technique to produce endothelial injury by laser beam without direct damage of blood cells. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 34(1), 331 (1975).
5. Görög P, Kovács IB. Antiarthritic and antithrombotic effects of topically applied dimethyl sulfoxide. *Ann. NY Acad. Sci.* 243, 91–97 (1975).
6. Görög P, Kovács B. Thrombus formation, hemostasis, adhesiveness of leukocytes and morphological abnormalities in the microcirculation of adjuvant arthritic rats. *Agents Actions* 6(5), 607–612 (1976).
7. Görög P, Kovács IB. Laser-induced thrombus formation and vascular reactivity in the microcirculation of the spontaneously hypertensive rat. *Blood Vessels* 14(5), 294–302 (1977).
8. Görög P, Kovács IB. Anti-inflammatory effect of sialic acid. *Agents Actions* 8(5), 543–545 (1978).
9. Görög P, Kovács IB. Thrombocytosis and platelet aggregates in the circulation of adjuvant arthritic rats. *Arthritis Rheum.* 21(2), 256–259 (1978).
10. Kovács IB, Görög P. Laser-induced thrombosis test suitable for pharmacological screening studies. *Microvasc. Res.* 18(3), 403–412 (1979).
- **Describes the possible application of a He-Ne laser-induced thrombosis model to develop drugs.**
11. Yamamoto J, Iizumi H, Hirota R *et al.* Effect of physical training on thrombotic tendency in rats: decrease in thrombotic tendency measured by the He-Ne laser-induced thrombus formation method. *Haemostasis* 19(5), 260–265 (1989).
- **Our first publication on He-Ne laser-induced thrombosis in rat mesenteric microvessels.**

12. Sasaki Y, Morii S, Yamashita T *et al.* Antithrombotic effect of argatroban on the pial vessels of the rat: a study with He-Ne laser-induced thrombus formation. *Haemostasis* 23(2), 104–111 (1993).
- **The first publication of He-Ne laser-induced thrombosis in rat pial microvessels.**
13. Ijiri Y, Miura M, Hashimoto M *et al.* A new model to evaluate the diet-induced prothrombotic state, using He-Ne laser-induced thrombogenesis in the carotid artery of apolipoprotein E-deficient and low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 13(6), 497–504 (2002).
- **The first publication of He-Ne laser-induced thrombosis model in mouse carotid artery.**
14. Falati S, Gross P, Merrill-Skoloff G *et al.* Real-time *in vivo* imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nat. Med.* 8(10), 1175–1181 (2002).
- **Describes the contribution of platelets and fibrin in arterial thrombosis in the mouse using the He-Ne laser-induced thrombosis method and confocal microscopy.**
15. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 359, 938–949 (2008).
16. Furie B, Furie BC. The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes: role of P-selectin and the P-selectin ligand, PSGL-1. *Thromb. Haemost.* 74(1), 224–227 (1995).
17. Yamamoto J, Tamura Y, Ijiri Y *et al.* Evaluation of antithrombotic effect: importance of testing components and methodologies. *Drug Discov. Ther.* 9(4), 258–266 (2015).
- **Review comparing He-Ne laser-induced thrombosis test (*in vivo*) and shear-induced thrombosis tests using native blood (*ex vivo/in vitro*) in experimental animals.**
18. Kawano M, Watanabe S, Sasaki Y, Giddings JC, Yamamoto J. Adjuvant effect of argatroban on staphylokinase induced thrombolysis of platelet rich thrombi in rat mesenteric venules *in vivo*. *Thromb. Res.* 86(2), 115–126 (1997).
19. Yamamoto J, Kawano M, Hashimoto M *et al.* Adjuvant effect of antibodies against von Willebrand Factor, fibrinogen, and fibronectin on staphylokinase-induced thrombolysis as measured using mural thrombi formed in rat mesenteric venules. *Thromb. Res.* 97(5), 327–333 (2000).
20. Hashimoto M, Watanabe S, Oiwa K *et al.* Enhanced thrombolysis induced by argatroban or activated protein C in the presence or absence of staphylokinase, measured in an *in vivo* animal model using mesenteric arterioles. *Haemostasis* 31(2), 80–89 (2001).
21. Hashimoto M, Onobayashi Y, Oiwa K, Giddings JC, Yamamoto J. Enhanced endogenous thrombolysis induced by a specific factor Xa inhibitor, DX-9065a, evaluated in a rat arterial thrombolysis model *in vivo*. *Thromb. Res.* 106(2), 165–168 (2002).
22. Hashimoto M, Yamashita T, Oiwa K, Watanabe S, Giddings JC, Yamamoto J. Enhancement of endogenous plasminogen activator-induced thrombolysis by argatroban and APC and its control by TAFI, measured in an arterial thrombolysis model *in vivo* using rat mesenteric arterioles. *Thromb. Haemost.* 87(1), 110–113 (2002).
- **He-Ne laser-induced thrombosis test can assess thrombolysis (*in vivo*).**
23. Hashimoto M, Oiwa K, Matsuo O *et al.* Suppression of argatroban-induced endogenous thrombolysis by PKSI-527, and antibodies to TPA and UPA, evaluated in a rat arterial thrombolysis model. *Thromb. Haemost.* 89(5), 820–825 (2003).
24. Kearney K, Tomlinson D, Smith K *et al.* Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc. Diabetol.* 16(1), 34 (2017).
25. Wada T, Gando S, Ono Y *et al.* Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thromb. J.* 14, 43 (2016).
26. Poon MC, Di Minno G, d'Oiron R *et al.* New insights into the treatment of glanzmann thrombasthenia. *Transfus. Med. Rev.* 30(2), 92–99 (2016).
27. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 15, 130 (2015).
28. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev.* 19, 111–123 (2005).
29. Panicia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc. Health. Risk Manag.* 11, 133–148 (2015).
- **First review citing Global Thrombosis Test (GTT).**
30. Gorog DA. Prognostic value of plasma fibrinolysis activation markers in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(24), 2701–2709 (2010).
31. Gorog DA, Jeong YH. Platelet function tests: why they fail to guide personalized antithrombotic medication. *J. Am. Heart Assoc.* 4, e002094 (2015).
- **Describes platelet function measurement.**
32. Okafor ON, Gorog DA. Endogenous fibrinolysis: an important mediator of thrombus formation and cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65(16), 1683–1699 (2015).
- **Describes the importance of endogenous fibrinolysis measurement.**
33. Baumgartner HR. Effects of anticoagulation on the interaction of human platelets with subendothelium in flowing blood. *Schweiz. Med. Wochenscher.* 106, 1367–1368 (1976).

34. Sakariassen KS, Aarts PAMM, de Groot PG, Houdijk WPM, Sixma JJ. A perfusion chamber developed to investigate platelet interaction in flowing blood with human vessel wall cells, their extracellular matrix and purified components. *J. Lab. Clin. Med.* 102, 522–535 (1983).
 - **Describes the parallel-plate perfusion chamber.**
35. Barstad RM, Roald HE, Cui W, Turitto VT, Sakariassen KS. A perfusion chamber developed to investigate thrombus formation and shear profiles in flowing native blood at the apex of well-defined stenoses. *Arterioscler. Thromb.* 14, 1984–1991 (1994).
 - **Describes the parallel-plate perfusion chambers with various stenoses.**
36. Kirchhofer D, Tschopp TB, Hadvary P, Baumgartner HR. Endothelial cells stimulated with tumor necrosis factor- α express varying amounts of tissue factor resulting in inhomogenous fibrin deposition in a native blood flow system. Effects of thrombin inhibitors. *J. Clin. Invest.* 93(5), 2073–2083 (1994).
37. Sakariassen KS. Thrombus formation on apex of arterial stenoses: the need for a fluid high shear diagnosis device. *Future Cardiol.* 3(2), 193–201 (2007).
38. Sakariassen KS, Turitto VT, Baumgartner HR. Recollections of the development of flow devices for studying mechanisms of hemostasis and thrombosis in flowing whole blood. *J. Thromb. Haemost.* 2(10), 1681–1690 (2004).
 - **Describes frontier research, shear-induced thrombosis, using native blood.**
39. Sakariassen KS, Orning L, Turitto VT. The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation. *Future Sci. OA* 1(4), FSO30 (2015).
 - **Describes the impacts of shear rate and shear stress on arterial thrombus formation.**
40. Ratnatunga CP, Edmondson SF, Rees GM *et al.* High-dose aspirin inhibits shear-induced platelet reaction involving thrombin generation. *Circulation* 85(3), 1077–1082 (1992).
 - **This is the first POC instrument.**
41. Ikarugi H, Taka T, Nakajima S *et al.* Norepinephrine, but not epinephrine, enhances platelet reactivity and coagulation after exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 86(1), 133–138 (1985).
 - **Describes relation between platelet function and catecholamine by the first type POC, Haemostatometer using native blood.**
42. Gorog DA, Kovacs IB. Thrombotic status analyser. Measurement of platelet-rich thrombus formation and lysis in native blood. *Thromb. Haemost.* 73(3), 514–520 (1995).
 - **Describes the second type POC, Thrombotic Status Analyzer.**
43. Nakajima S, Noguchi T, Taka T *et al.* A global platelet test of thrombosis and thrombolysis detects a prothrombotic state in some patients with non-insulin dependent diabetes and in some patients with stroke. *Platelets* 11(8), 459–466 (2000).
44. Yamamoto J, Yamashita T, Ikarugi H *et al.* Gorog Thrombosis Test: a global in-vitro test of platelet function and thrombolysis. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 14(1), 31–39 (2003).
 - **The first article on GTT.**
45. Yamamoto J, Inoue N, Otsui K *et al.* Global Thrombosis Test (GTT) can detect major determinants of haemostasis including platelet reactivity, endogenous fibrinolytic and thrombin generating potential. *Thromb. Res.* 133(5), 919–926 (2014).
 - **The first article on the upgraded GTT.**
46. Ikarugi H, Yamashita T, Aoki R *et al.* Impaired spontaneous thrombolytic activity in elderly and in habitual smokers, as measured by a new global thrombosis test. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 14(8), 781–784 (2003).
 - **Describes the difference between the endogenous fibrinolytic activity by age and smoking using GTT.**
47. Ikarugi H, Taka T, Nakajima S *et al.* Significantly reduced spontaneous thrombolytic activity in older men: a possible explanation for the gender differences in risk of acute coronary syndromes. *Thromb. Res.* 116(2), 127–131 (2005).
48. Suehiro A, Wakabayashi I, Yamashita T *et al.* Attenuation of spontaneous thrombolytic activity measured by the global thrombosis test in male habitual smokers. *J. Thromb. Thrombolysis* 37(4), 414–418 (2014).
49. Suehiro A, Wakabayashi I, Uchida K *et al.* Impaired spontaneous thrombolytic activity measured by global thrombosis test in males with metabolic syndrome. *Thromb. Res.* 129(4), 499–501 (2012).
 - **Describes endogenous fibrinolytic activity in patients with metabolic syndrome by GTT.**
50. Taomoto K, Ohnishi H, Kuga Y *et al.* Platelet function and spontaneous thrombolytic activity of patients with cerebral infarction assessed by the global thrombosis test. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 37(1), 43–48 (2010).
 - **Describes platelet function and endogenous fibrinolytic activity in patients with stroke by GTT.**
51. Otsui K, Gorog DA, Yamamoto J *et al.* Global Thrombosis Test – a possible monitoring system for the effects and safety of dabigatran. *Thromb. J.* 13, 39 (2015).
52. Otsui K, Yamamoto J, Inoue N. Overwork accelerates thrombotic reaction implications for the pathogenesis of karoshi. *J. Thromb. Thrombolysis* doi:10.1007/s11239-017-1605-y (2017) (Epub ahead of print).
53. Niespialowska-Studen M, Markides V, Farag M *et al.* Catheter ablation for AF improves global thrombotic profile and enhances fibrinolysis. *J. Thromb. Thrombolysis* 44(4), 413–426 (2017).

54. Christopoulos C, Farag M, Sullivan K, Wellsted D, Gorog DA. Impaired thrombolytic status predicts adverse cardiac events in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb. Haemost.* 117(3), 457–470 (2017).
55. Farag M, Niespialowska-Stouden M, Okafor O *et al.* Relative effects of different non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on global thrombotic status in atrial fibrillation. *Platelets* 27(7), 687–693 (2016).
56. Rosser G, Tricoci P, Morrow D *et al.* PAR-1 antagonist vorapaxar favorably improves global thrombotic status in patients with coronary disease. *J. Thromb. Thrombolysis* 38(4), 423–429 (2014).
57. Saraf S, Christopoulos C, Salha IB, Stott DJ, Gorog DA. Impaired endogenous thrombolysis in acute coronary syndrome patients predicts cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(19), 2107–2115 (2010).
58. Gorog DA, Yamamoto J, Saraf S *et al.* First direct comparison of platelet reactivity and thrombolytic status between Japanese and western volunteers: possible relationship to the 'Japanese paradox'. *Int. J. Cardiol.* 152(1), 43–48 (2011).
59. The Dutch Dietary guidelines. www.nature.com/ejcn/journal/v70/n8/pdf/ejcn201652a.pdf
60. The British Dietary guidelines. www.nutrition.org.uk/healthyliving/healthydiet/eatwell.html
61. The United States Dietary guidelines. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/chapter-1/a-closer-look-inside-healthy-eating-patterns/#table-1--1>
62. The Dutch Physical activity guidelines. www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/288119/NETHERLANDS-Physical-Activity-Factsheet.pdf?ua=1
63. The British Physical activity guidelines. www.nutrition.org.uk/healthyliving/an-active-lifestyle/how-much-physical-activity-do-i-need.html?limit=1&start=4
64. The United States Physical activity guidelines. <https://health.gov/paguidelines/guidelines/summary.aspx>
65. Health Japan 21 (the second team). www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/kenkounippon21/en/kenkounippon21/mokuhyou05.html
66. How to be more active? www.nibiohn.go.jp/eiken/info/pdf/active2013-e.pdf
67. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D *et al.* Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70(4), 411–422 (2017).
68. Yamamoto J, Taka T, Yamada K *et al.* Tomatoes have natural anti-thrombotic effects. *Br. J. Nutr.* 90(6), 1031–1038 (2003).
- **Describes that the antithrombotic activity of tomatoes depends on varieties by shear-induced thrombosis/thrombolysis test using native blood.**
69. Yamada K, Naemura A, Sawashita N *et al.* An onion variety has natural antithrombotic effect as assessed by thrombosis/thrombolysis models in rodents. *Thromb. Res.* 114(3), 213–220 (2004).
70. Naemura A, Mitani T, Ijiri Y *et al.* Anti-thrombotic effect of strawberries. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 16(7), 501–509 (2005).
71. Yamamoto J, Naemura A, Ijiri Y *et al.* The antithrombotic effects of carrot filtrates in rats and mice. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 19(8), 785–792 (2008).
72. Hyodo K, Horii I, Nishino M *et al.* The antithrombotic effects of onion filtrates in rats and mice. *Health* 3(6), 319–325 (2011).
73. Ijiri Y, Yamamoto J, Wako T *et al.* Experimental antithrombotic effect of garlic varieties measured by a global *in vitro* test of platelet reactivity and spontaneous thrombolytic activity. *Int. J. Drug Dev. Res.* 8(2), 11–17 (2016).
74. Yamamoto J, Ijiri Y, Tamura Y *et al.* Reevaluation of antithrombotic fruits and vegetables: great variation between varieties. *Drug Discov. Ther.* 10(3), 129–140 (2016).
- **Describes that antithrombotic activity depends on varieties in each species.**
75. Naemura A, Ohira H, Ikeda M *et al.* An experimentally antithrombotic strawberry variety is also effective in humans. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 35(5), 398–404 (2006).
- **Describes that antithrombotic activity experimentally proven *in vitro* can show the same activity *in vivo* in humans after acute intake.**
76. Ijiri Y, Ishii H, Yamamoto J. Diet of fruits and vegetables with experimental antithrombotic effect may be beneficial to humans in the prevention of arterial thrombotic diseases. *Int. J. Drug Dev. Res.* 8(3), 12–16 (2016).
- **Describes that antithrombotic activity acutely proven *in vitro* can show antithrombotic activity *in vivo* in humans after long-term intake.**
77. Miyachi M. Measures of physical activity and exercise for health promotion by the Ministry of Health, Labour and Welfare. *J. Phys. Fitness. Sports Med.* 1(3), 467–472 (2012).
78. Miyachi M, Trippett J, Kawakami R, Murakami H. '10 min of physical activity per day': Japan is looking for efficient but feasible recommendations for its population. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 61, S7–S9 (2015).
79. Bassett DR Jr, Wyatt HR, Thompson H *et al.* Pedometer-measured physical activity and health behaviors in U.S. adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 42(10), 1819–1825 (2010).

80. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J *et al.* Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45(8), 2532–2553 (2014).
 81. Haskell WL, Lee IM, Pate RR *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 116(9), 1081–1093 (2007).
 82. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW *et al.* Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo. Clin. Proc.* 84, 373–383 (2009).
 83. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 122, 743–752 (2010).
 84. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ *et al.* Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* 101, 828–833 (2000).
 85. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU *et al.* Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N. Engl. J. Med.* 343, 1355–1361 (2000).
 86. Maron BJ. The paradox of exercise. *N. Engl. J. Med.* 343, 1409–1411 (2000).
 87. Ikarugi H, Yamamoto J. The exercise paradox may be solved by measuring the overall thrombotic state using native blood. *Drug Discov. Ther.* 11(1), 15–19 (2017).
- **Describes the exercise paradox can be avoided by assessing thrombotic status of individuals.**