

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27～29年度 総括・分担研究
最終報告書

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27～29年度 総括・分担研究

最終報告書

研究代表者 井上信孝

平成30（2018）年 3月

謝 辞

過労死問題は、現代日本の解決すべき喫緊の課題です。過重労働による健康障害の要因としては、職業性ストレス、精神的ストレス、社会的ストレス等様々な因子が関与しています。本研究は、過労死の要因である脳心血管病の病態をストレス応答の観点から検討したものです。

今回の研究により、いくつかの新しい知見を得ることができました。また一方で、ストレス応答の地域差の問題、独居等の社会的ストレスの重要性、脳血管障害に伴う抑うつ等の重要性等、新たな課題も明らかになりました。今後も労働者健康安全機構の一員の責務として、科学的エビデンスを構築し過重労働の健康障害に取り組んでいきたいと考えています。

本研究は、労災病院のネットワークや神鋼記念病院 脳神経外科との連携を利用して遂行されました。本研究を実施するにあたり、共同研究者だけではなく、労働者健康安全機構の皆様、病院スタッフをはじめ、多くの関係者の方々からご協力を頂きました。ここに、心より感謝の意を表します。

平成30年3月
労働者健康安全機構 神戸労災病院
井上信孝

目 次

I. 総括研究報告

過労死の要因となる脳心血管病の発症・再発に関する研究 研究代表者氏名 井上信孝	----- 3
--	---------

II. 分担研究報告

1. 冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究 井上信孝、太田原顕、上松正朗、藤田雅史、真野敏昭、松村敏幸、 土井英樹、阿部浩二、高嶋英夫、長谷川潤、阿部宏樹、小森田貴史、 宗像正徳	----- 13
2. 生活習慣病症例における精神的ストレスと職業性ストレスの関連に関する研究 武居明日美、岩田幸代、井上信孝	----- 19
3. 勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究 吉岡隆之、小澤徹、井上信孝	----- 24
4. 総労働時間と抑うつとの関連の男女差に関する研究 武居明日美、岩田幸代、井上信孝	----- 32
5. 生活習慣病症例における精神的ストレスと酸化ストレスの関連に関する研究 小澤 徹、吉岡隆之、井上信孝	----- 40
6. 過労状態が血栓準備状態に及ぼす影響に関する研究 乙井一典、小澤 徹、井上信孝	----- 45
7. 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	----- 49
8. 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 木全玲、吉岡隆之、武居明日美、井上信孝	----- 54
9. 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 上野泰、小澤徹、井上信孝	----- 60

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 65
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 69
-----------------	----------

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

過労死の主要な原因疾患である急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤とし、その発症には精神的ストレスが大きな役割を果たしている。勤労者の場合は、職場でのストレスが精神的ストレスの主要な要因である。一方、高血圧、脂質異常症、糖尿病等の危険因子は、血管床で酸化ストレスを亢進させる。本研究は、虚血性心疾患と脳血管障害に焦点をあて、その病態・発症機転をストレス応答の観点から包括的に検討し、過労死予防、脳心血管病の二次予防に関して新たな指針を確立することを目標としている。そのために、冠動脈疾患症例におけるストレス応答の研究、生活習慣病症例における職業性ストレスと精神的ストレスとの関連の検討、冠動脈疾患症例に勤労世代の動脈硬化危険因子の特徴の検討を行った。その結果、職業性ストレスと精神的ストレスが関連していること、脳心血管病予防には、多面的なアプローチが重要であることが明らかになった。さらに、ストレス応答の地域差の問題、独居という社会的ストレスの重要性、脳血管障害における抑うつ等の重要性等、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年頃から社会問題化されているが、それ以前から、日本の職場環境の問題点が指摘されてきた。日本人の特性ともいえる「勤勉さ」と、戦後からの国の復興と経済発展に邁進する時代背景もあいまって、勤労・仕事至上主義の社会が構築されてきた。エコノミック・アニマルは、高度経済成長期の1970年にパキスタンのブット外相が、経済的利潤の追求を第一として活動する人々を批判し、日本の経済進出のあり方についての問題点を指摘した、かなり古い言葉ではある。当時に比べて、職場環境は改善されてきているとはいえ、昨今の「ブラック企業」の報道等からも判断されるように、現時点でも経済優勢の労働環境に対する批判はあり、事実、過労死を伝える報道は後を絶えない。過労死は、本人はもとより、その遺族さらには社会にとっても極めて大きな損失であり、過労死を予防することは喫緊の重要な課題である。

過労死の対象の脳心血管病は、脳血管疾患として、1) 脳内出血(脳出血) 2) くも膜下出血 3)

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

本研究は、脳心血管病に焦点をあて、発症・病態の進展過程をストレス応答の観点から包括的に検討し、過労死予防、脳心血管病の二次予防に関して新たな指針を確立することを目標とする。そのために、全国の労災病院のネットワークを利用して情報収集を行った。以下の9つ研究項目を行った。

- 1) 冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究
- 2) 生活習慣病症例における精神的ストレスと職

業性ストレスの関連に関する研究

- 3) 勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究
- 4) 総労働時間と抑うつとの関連の男女差に関する研究
- 5) 生活習慣病症例における精神的ストレスと酸化ストレスの関連に関する研究
- 6) 過労状態が血栓準備状態に及ぼす影響に関する研究
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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

B. 研究概要

1) 冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究

概要: 検討対象は神戸労災病院及び熊本労災病院にて冠動脈疾患にて入院加療を受け、研究参加の同意を得た症例 (n=161例) 及び、年齢分布を一致させた人間ドック受診者(n=226例)。精神的ストレスはSelf-rating Depression Scale (SDS)にて、職業性ストレスはJob Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。さらに酸化ストレスからの心血管病のリスク評価としてLOX-Indexを測定した。[結果] 冠動脈疾患症例のLOX-Indexは、対照である人間ドック受診者に比べて有意に高値であった。詳細なインタビューから、冠動脈疾患症例の勤労者のうち18.1%は疾患発症に職業性ストレスが関与したと判断された(職業性ストレス関連冠動脈疾患)。冠動脈症例全体と人間ドック受診者との間では、SDSで評価した精神的ストレス陽性者の割合に有意差は認めなかったが、職業性ストレス関連冠動脈疾患症例では高度に抑うつ傾向にあった。職業性ストレスによる心血管病の予防には、職業性ストレス関連冠動脈疾患症例の病態や社会的因子の解明が重要であると考えられた。

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

概要: 生活習慣病症例における、職業性ストレスと、精神的ストレスの関連を検討した。対象は、糖尿病、脂質異常症、高血圧にて、神戸労災病院

内科外来通院中の症例231例 (M/F=198/33、年齢 57.0 ± 8.8)。精神的ストレスはSDSにて、職業性ストレスはJCQにて評価した。結果: SDSで評価した抑うつは、JCQの評価のJob demandと正に、Job controlと負に相関していた。また、Job demand値をJob controlで除したJob strain indexは、SDSと正の相関を示した。多変量解析の結果、年齢、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無で調整しても、SDSは、Job demandと正に、Job controlと負に、Job strain indexと正に相関していた。SDSとJCQを同時に評価することにより、個々の例を、精神的及び、職業性ストレスの観点から分類・評価することができる。このSDS-JCQサブセット分類を用いると、個々の健康状態を分類し把握することができ、職場での勤労者の健康指導の推進に有用であると考えられた。

3) 勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究

概要: 冠動脈インターベンション治療を施行した勤労世代と、超高齢者の虚血性疾患症例の各危険因子の罹患状況を後ろ向きに比較し探求した。狭心症あるいは心筋梗塞と診断され、かつ冠動脈造影検査が施行された症例のうち、冠動脈疾患の既往歴のある二次予防対象症例の脂質管理状況を勤労世代と、超高齢者で比較検討した。経皮的冠動脈血行再建を受けた虚血性心疾患患者の冠動脈危険因子において、超高齢者群と勤労世代群で大きな差異があることが明らかとなった。すなわち、勤労世代群で脂質異常症を呈するものが多く、加齢とともに血清脂質値は低下していた。また冠動脈疾患を有する超高齢者では、高血圧を有する割合が高くなっていた。また、脂質管理状況の比較では、二次予防対象患者であるにも関わらず、全体の約半数は管理目標値を達成できていないという現状であり、勤労世代では、超高齢者群に比べ、中性脂肪、HDL-Cの管理目標達成率が有意に低いとの結果であった。冠動脈疾患危険因子の管理状況は、世代により大きくことなる現状が明らかになった。

4) 総労働時間と抑うつとの関連の男女差に関する研究

概要: 検討対象は、神戸労災病院に人間ドックのために受診した勤労者420名(男性300名、女性120名)。総就業時間と、職業性ストレスと精神的ス

トレスとの関連を検討した。職業性ストレスはJCQにて、精神的ストレスは抑うつを評価するSDSにて評価した。[結果] 単変量解析では、男女とも月就業時間と、仕事要求度及び、仕事ストレス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スコアとの関連を認めた。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。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。

5) 生活習慣病症例における精神的ストレスと酸化ストレスの関連に関する研究

概要:酸化ストレスと精神的ストレスとの関連を明らかにするために、当院に生活習慣病にて通院中の症例を対象に、LOX-Indexと、動脈硬化危険因子、フラミンガムリスクスコアとの関連、さらに、SDSにて評価した精神的ストレスと、LOX-Indexとの関連を検討した。フラミンガムリスクスコアは、動脈硬化危険因子（高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無）から10年間の心血管イベント発症のリスクを推定するものであるが、LOX-Indexの対数変換値は、フラミンガムリスクスコアと有意に相関していた。SDSで評価した精神的ストレスと、LOX-Indexとの間には、有意な相関は認めなかったが、このふたつの指標にて、酸化ストレス及び、精神的ストレスを評価することは、個々の症例に対する各症例の治療戦略の検討に有益であると考えられた。つまり、LOX-Indexが高値の症例では、動脈硬化危険因子の是正が重要であり、またSDSが高値の症例であれば、メンタルケアが重要である。このようにLOX-IndexとSDSの用いたサブセット分類は、きめ細かい症例把握に有用であると考えられた。

6) 過労状態が血栓準備状態に及ぼす影響に関する研究

概要:当直業務を行う医師・看護師を対象に、救

急当直を行った翌朝(過労状態)と非番日の翌朝(非過労状態)に、空腹時下に血液サンプルを採取し比較した。対象は30例の健常人(男性17例、女性13例)、平均年齢 32.3 ± 1.4 歳(25~53歳)。易血栓性の評価にはGlobal Thrombosis Test (GTT)を用いた。GTTによる検討で、過労状態では血小板+凝固活性が亢進し線溶能は低下していることが示された。GTTは過労状態の血栓準備状態を評価するのに有用であることが示された。

7) 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

概要:個々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、SDSにて評価し、職業性ストレスは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] 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。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。

8) 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

概要:独居・高齢者は心不全増悪のハイリスク症

例である。独居者は、医療アドヒラ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。

9) 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

概要: 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、神戸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。

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

C. 考察

今回の研究では、酸化ストレスをLOX-Index、精神的ストレスを抑うつの指標であるSDS、職業性ストレスはJCQにて評価を行った。生活習慣病症例において、職業性ストレスと抑うつ度は相関しており、SDSとJCQを用いたサブセット分類にて、個々の例を精神的及び、職業性ストレスの観点から分類し把握することができるのではないかと考えている。一方、LOX-Indexとは相関は認められなかった。過労死の要因となる脳心血管病は、生活習慣病に起因する酸化ストレスが病態形

成に重要であり、疾患発症には精神的ストレス、職業性ストレスが関与する。脳心血管病予防には、多面的なアプローチが重要であると考えられる。

また、今回の研究結果にて、ストレス応答には性差や地域差がある可能性が示唆された。人間ドックを受診した勤労者を対象にした研究では、長時間労働に対しては、女性が男性に比べて、より精神的に脆弱であることを示唆する結果を得た。今後、労働行政を考える上で、性差にも考慮したきめ細かいアプローチが必要であると考えられる。また、神戸労災病院と熊本労災病院との冠動脈疾患症例との比較では、職業性ストレスには両者で差異はなかったが、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。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。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。

過労死対策には、個々の過労状態を客観的に評価することが重要である。しかしながら、現時点では、過労状態を評価する方法はない。新規血栓準備状態評価法GTTを用いた検討で、過労状態では、血小板+凝固活性が亢進し線溶能は低下することが示された。GTTにより、過労状態が“見える化”できれば、勤労による健康障害対策の有用であると考えられる。

冠動脈形成術を施行した症例の経過観察をした検討で、独居が、動脈疾患において心不全悪化の要因であることが明らかになった。今後は、こうした社会的ストレスが高度な症例に対するサポート・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。

D. 結論

今回の研究は、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。

過労死予防には多面的なアプローチが必要なことや、職業性ストレス関連冠動脈疾患の概念、過労状態の客観的な評価法、脳血管障害における精神的ケアの重要性等、脳心血管病発症や過労死

予防に重要な知見を得ることができた。また一方で、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。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, Suzuki A, Ozawa T, Iwata S, Takei A. A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression in Patients with Lifestyle-Related Diseases.

Internal Medicine 2016;55(9):1071-1075.

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

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

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

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

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

7) 吉岡隆之、小澤徹、乙井一典、白木宏明、高原宏之、鄧皓之、平山園子、岩田幸代、武居明日美、稲本真也、井上信孝 超高齢者虚血性心疾患症例

における、脂質異常症の管理実態の検討. 心臓
2016;48(8):231-235.

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

9) Yoshioka T, Mori T, Taniguchi Y, Hirayama S,
Ozawa T, Iwata S, Takei A, Inoue N. A Case with
Recurrent Free-floating Ball Thrombi in Left Atrium.
American Journal of Case Report 2016;18:324-328.

10) Inoue N. Stress Evaluation for the Prevention of
Karoshi. Occup Med Health Aff 2016;4:6.

11) Kunimasa K, Kobayashi K, Inoue N, Nishimura
Y. Haemoptysis as a Presenting Symptom of
Thoracic Aneurysm Dissection. Internal Medicine
2016;55(15):2117-2118.

12) 福山和恵、吉岡隆之、平山園子、小澤徹、岩
田幸代、武居明日美、井上信孝
生活習慣病症例における職業性ストレスと精神
的ストレスとの関連 過労死予防の観点から
日本職業・災害医学会会誌 2016;64:255-259.

13) 西海智子、田中佑資、玉川杏奈、井上信孝. 糖
尿病性筋梗塞を合併した1型糖尿病の1例. 日
本職業災害医学会会誌 2016;64:231-235.

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

15) 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.

16) 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).

17) 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.

18) 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.

19) 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. A Simultaneous Evaluation of
Occupational Stress and Depression in Patients with
Lifestyle-Related Diseases. Singapore Health
Biomedical Congress 2015 2015年10月2日シンガポ
ール

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

3) 乙井一典、吉岡隆之、小澤徹、岩田幸代、武
居明日美、井上信孝【労災疾病研究】生活習慣病
症例における職業性ストレスと精神的ストレス
との関連 第63回日本職業・災害医学会 2015年
11月22日 東京

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

5) Inoue N. A Cardiovascular risk assessment using

LOX-index and Self-Rating Depression Scale.
Singapore Health Biomedical Congress 2016 2016年
9月23日 シンガポール

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

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

8) 井上信孝 ストレス応答の観点からみた、過労死の要因となる脳心血管病に機構に関する研究 第64回日本職業・災害医学会 2016年10月22日 仙台

9) 吉岡隆之、福山和恵、高原宏之、乙井一典、鄧皓之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝 経時的変化を考慮した脂質異常症の評価-脂質年変動面積を用いた検討 第64回日本職業・災害医学会 2016年10月23日 仙台

10) 乙井一典、井上信孝 過労状態の血栓準備状態に対する影響 第64回日本職業・災害医学会 2016年10月22日 仙台

11) Otsui K, Inoue N. Over-work might Accelerate Thrombotic Reaction 第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月19日 金沢

12) 井上信孝 先制医療時代の脳心血管病のリスク評価 Lox-Indexの有用性 第45回日本総合健診医学会 2017年1月28日 東京

13) 福山和恵、吉岡隆之、高原宏之、乙井一典、鄧皓之、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝 経時的変化を考慮した脂質異常症の検討—脂質年変動面積を用いた検討 第48回 日本動脈硬化学会総会・学術集会 2017年7月1日 東京

14) 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

15) 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

16) 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

17) 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

18) 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

19) 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

20) 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

分担研究報告

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

冠動脈疾患症例におけるストレス指標に関する研究に関する研究

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	上松正朗	関西労災病院	副院長、循環器内科部長
研究分担者	氏名	藤田雅史	関西労災病院	循環器内科第二部長
研究分担者	氏名	真野敏昭	関西労災病院	循環器内科第二部長
研究分担者	氏名	松村敏幸	熊本労災病院	循環器内科部長
研究分担者	氏名	土井英樹	熊本労災病院	循環器内科第二部長
研究分担者	氏名	阿部浩二	熊本労災病院	循環器内科第三部長
研究分担者	氏名	高嶋英夫	熊本労災病院	循環器内科第四部長
研究分担者	氏名	長谷川潤	熊本労災病院	循環器内科副部長
研究分担者	氏名	阿部宏樹	熊本労災病院	循環器内科医師
研究分担者	氏名	小森田貴史	熊本労災病院	循環器内科医師
研究分担者	氏名	宗像正徳	東北労災病院	生活習慣病研究センター長

研究要旨

過労死の主要な原因疾患である急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤として発症する。これらの動脈硬化危険因子は、酸化ストレスを亢進させる。また一方で、精神的ストレスや職業性ストレスは、脳心血管病の重要な危険因子である。今回の研究は、過労死の主要な要因である冠動脈疾患症例において、職業性ストレス、精神的ストレス、酸化ストレスの各々のストレス指標を包括的に明らかにすることを目的としている。[方法] 対象は2014年12月から2017年2月末まで神戸労災病院及び熊本労災病院にて冠動脈疾患にて入院加療を受け、研究参加の同意を得た症例 (n=161例) 及び、年齢分布を一致させた人間ドック受診者(n=226例)を対照として検討した。精神的ストレスはSelf-rating Depression Scale (SDS)にて、職業性ストレスはJob Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。さらに酸化ストレスからの心血管病のリスク評価としてLOX-Indexを測定した。[結果] 冠動脈疾患症例のLOX-Indexは、対照である人間ドック受診者に比べて有意に高値であった。詳細なインタビューから、冠動脈疾患症例の勤労者のうち18.1%は疾患発症に職業性ストレスが関与したと判断された(職業性ストレス関連冠動脈疾患)。冠動脈症例全体と人間ドック受診者との間では、SDSで評価した精神的ストレス陽性者の割合に有意差は認めなかったが、職業性ストレス関連冠動脈疾患症例では高度に抑うつ傾向にあった。職業性ストレスによる心血管病の予防には、職業性ストレス関連冠動脈疾患症例の病態や社会的因子の解明が重要であると考えられた。

A. 研究目的

職業性ストレス・精神的ストレスに起因する

過労死は、現在日本が解決すべき最も重要な社会問題のひとつである。過労死の主要な原因疾患である急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血

圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤として発症する。動脈硬化の発症進展に関与する高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病は、生体内で酸化ストレスの増大をきたす。また、精神的ストレスや職業性ストレスは、心血管病の重要な危険因子である。

LOX-indexは、血液中の変性LDL濃度とLOX-1の可溶性成分 sLOX-1 (soluble LOX-1) 濃度との積である。主任研究者は吹田コホート研究にて、LOX-Index高値が脳梗塞の発症をハザード比で1.74倍、心筋梗塞の発症をハザード比で2.09倍に増加させること報告している (Inoue N et al. Clin Chem, 2010;56(4):550-558)。

こうした背景のもと、本研究は過労死の主要な要因である冠動脈疾患症例において、職業性ストレス、精神的ストレス、酸化ストレスの各々のストレス指標を包括的に明らかにすることを目的として行われた。神戸労災病院及び熊本労災病院に入院加療をうけた冠動脈疾患症例を対象とし、発症時の職歴、職業性ストレス、精神的ストレス、LOX-Indexを評価・検討した。職業性ストレスと精神的ストレスは、それぞれ、Job Content Questionnaire (JCQ)、Self-rating Depression Scale (SDS)にて評価した。さらに詳細なインタビューを行い、個々の症例が有する悩み・ストレスを明らかにした。対照として、年齢分布を一致させた人間ドック受診者においても同様の検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象

2014年12月から2017年2月末まで、神戸労災病院及び、熊本労災病院にて冠動脈疾患にて入院加療を受け、研究参加の同意を得た冠動脈疾患症例 (n=161例、平均年齢 62.5 ± 11.4 歳、男性138例、女性23例) と、年齢分布を一致させた人間ドック受診者(n=226例、平均年齢 54.9 ± 8.1 歳、男性185例、女性41例)を対照として検討した。人間ドック受診者において、冠動脈疾患の存在は検診担当医にて否定されている。

冠動脈疾患の内訳は、急性心筋梗塞・急性冠症候群69例、狭心症81例、陳旧性心筋梗塞症例11例であった。

急性心筋梗塞症例に関しては、退院前の状態安定期に、アンケート及び、採血を行った。冠動

脈疾患症例、人間ドック受診者とも研究対象者には、今回の研究の趣旨を説明し、書面による同意を取得している。

2) 職業性ストレスの評価

今回の検討では、職業性ストレスは22項目からなるアンケートからなるJCQにて評価した。JCQは、職業性ストレスを仕事の裁量権(control)、仕事に対する要求度(demand)、仕事支援度の観点から評価するものである。つまり仕事に対する裁量権がなく (job controlが低い)、労働負荷が大きい環境ほど(job demandが高い)、職業性ストレス job strainが高いとする考え方である。JCQ評価のjob demand値を、job control値で除したものをjob strain indexとして、職業性ストレスの目安として用いた。

3) 精神的ストレスの評価

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

4) LOX-Index測定

LOX-Indexの測定は、NKメディコ社に委託して施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成27年4月1日施行)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、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

1) 冠動脈疾患症例のLOX-Index

図1は、冠動脈症例と人間ドック受診者のLOX-Indexの比較である。図1で示すように、冠動脈疾患では人間ドック受診症例に比べて、LOX-Index値が有意に高値であった。

2) 職業性ストレス関連冠動脈疾患

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

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

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

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

3) SDSで評価した精神的ストレス

図4は、冠動脈疾患症例と人間ドック受診者の抑うつ・精神的ストレスの比較である。SDSにて40点以上を精神的ストレス陽性と判定した。人間ドック症例では27.9%、冠動脈疾患症例全体では32.4%と人間ドック受診者との間では、精神的ストレス陽性者の割合に有意差は認めなかった。しかしながら、職業性ストレス関連冠動脈疾患では、精神的ストレス陽性者が63.2%と有意に高値であった(図4)。

D. 考察

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

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

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

E. 結論

冠動脈疾患にて加療を受けた勤労者を対象に、精神的ストレスと職業性ストレス、LOX-Indexを人間ドック受診者と比較検討した。LOX-Indexは、冠動脈疾患症例で高値であった。冠動脈疾患に罹患した勤労者のうち、約18%がその発症に、職業性ストレスの関与が推定された。こうした職業性ストレス関連冠動脈症例においては、精神的ストレスが高度であった。過労死の要因となる職業性ストレスによる心血管病の発症機転の解明には、多面的な評価からの今後の検討が必要であり、今後職業性ストレス関連冠動脈疾患群の臨床的病態、社会的背景の解明が重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

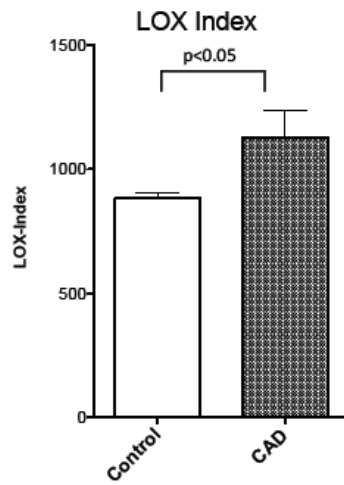


図1 冠動脈疾患(CAD)と、人間ドック受診者(Control)のLOX-Indexの比較
 冠動脈疾患症例では、LOX-Index値が人間ドック受診症例に比べて有意に高値であった。
 (統計法：ノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定法)

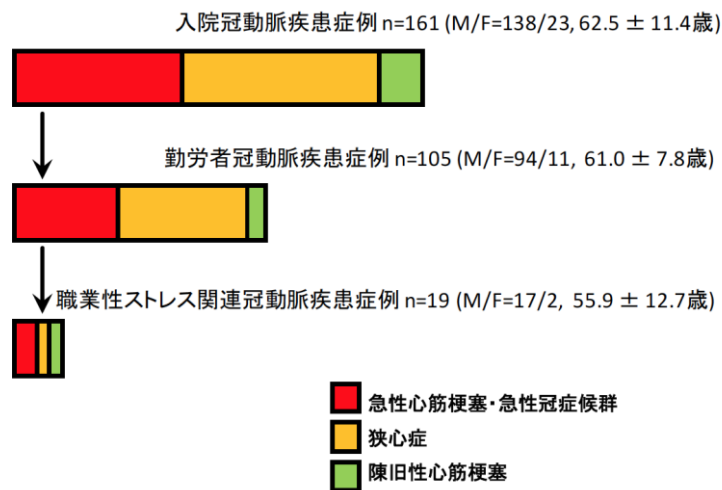


図2 職業性ストレス関連冠動脈疾患
 詳細なインタビューにより、冠動脈疾患症例の勤労者のうち18.1%は、疾患発症に職業性ストレスが関与したと判断された(職業性ストレス関連冠動脈疾患)。

表1

職業性ストレス関連冠動脈疾患症例のストレス要因

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

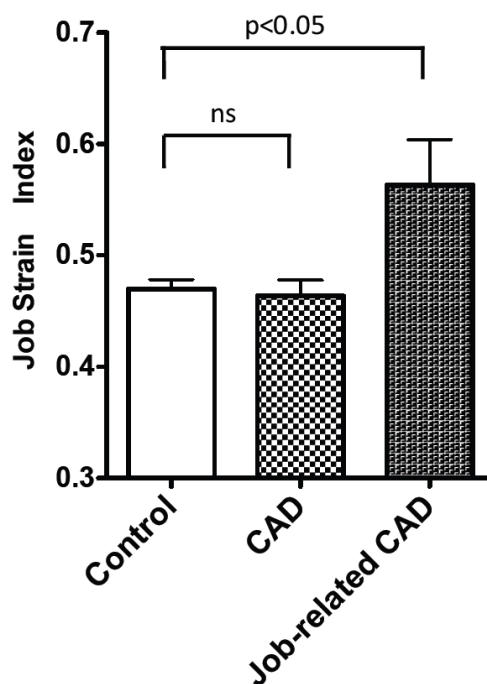


図3 職業性ストレスの評価

職業性ストレスをJCQによるjob strain indexにて評価した。Control:人間ドック受診者、CAD: 冠動脈疾患症例、Job-related CAD: 職業性ストレス関連冠動脈疾患。職業性ストレス関連冠動脈疾患では、Job strain index で評価した職業性ストレスには有意差に亢進していた。(統計法: Kruskal-Wallisの検定)

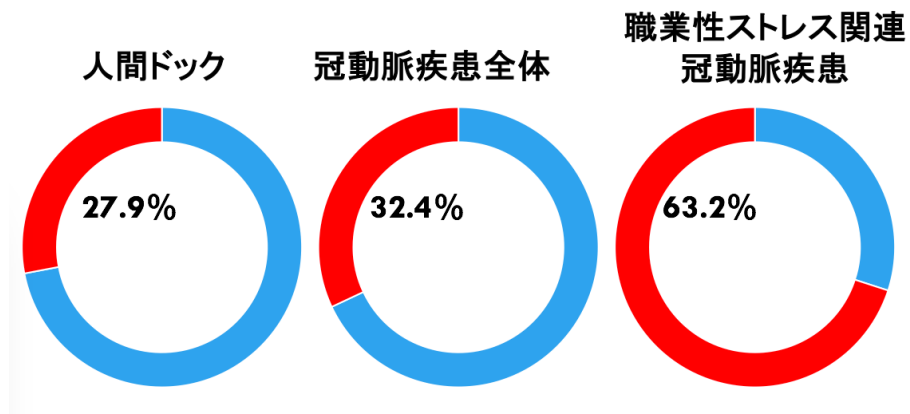


図4 SDSによる精神的ストレス・抑うつの評価

精神的ストレスを、Self-rating Depression Scale (SDS)にて評価した。

SDS に、40点以上を精神的ストレス陽性と判定した。赤色：抑うつ有り。

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

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

生活習慣病症例における精神的ストレスと職業性ストレスの関連に関する研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

過労死の要因となる上述の疾患は、食生活、喫煙等の嗜好など様々な環境因子が関与し、発症の基盤には、高血圧、糖尿病、脂質異常症といった生活習慣病が基盤にある。こうした生活習慣病

にて、動脈硬化病変が進展し、心血管病は、精神的ストレス、心理的ストレスや、社会的ストレスが、その発症に重要な役割を果たしている。

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

B. 研究方法

1) 対象

糖尿病、脂質異常症、高血圧にて、神戸労災病院内科外来通院中の症例231例 (M/F=198/33、年齢 57.0 ± 8.8) を対象とした。このうち68症例は冠動脈疾患を有していた (表1)

2) JCQによる職業性ストレスの評価

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

3) 精神的ストレスの評価

各症例の精神的ストレスは、Self-rating Depression Scale (SDS)にて評価した。SDSは、最低得点は20点、最高得点は80点で、40点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、神戸労災病院及び東北労災病院における倫理委員会の承認を得て実施された。また、個々の対象者への事前の説明を十分に行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立てることが出来るように事後の結果説明を行った。また、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

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

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

多変量解析の結果、年齢、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無で調整しても、SDSは、Job demandと正に、Job controlと負に、Job strain indexと正に相関していた。つまり、職業性ストレスが負荷されるほど、精神的に抑うつであることが理解できる。今回の我々の検討は、これまでの種々の職種・状況において、職業性ストレ

スと抑うつと密接に関連を検討している研究結果に矛盾しない結果であった。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表1 検討対象 臨床像

Table 1. Patient Characteristics.

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

CAD: coronary artery disease

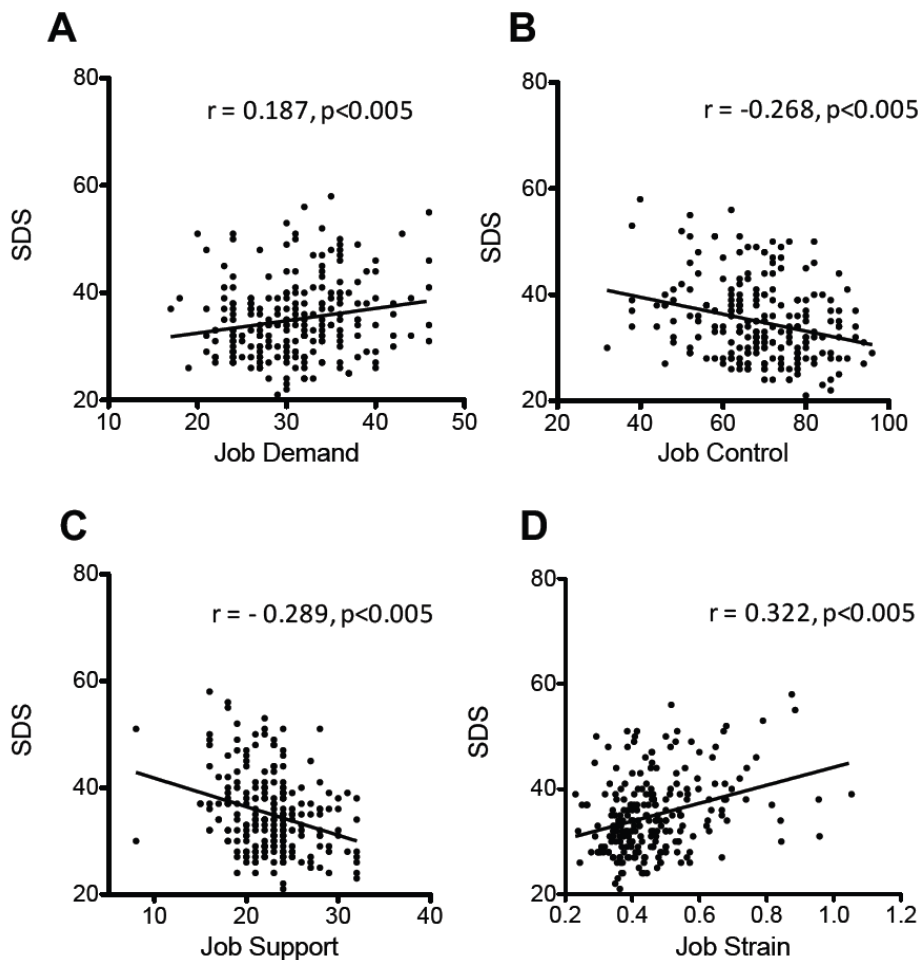


図1 JCQで評価した職業性ストレスと、SDSで評価した精神的ストレスの関連

SDSで評価した抑うつは、JCQの評価のJob demandと正に、Job control、job supportと負に相関していた。また、Job demand値をJob controlで除したJob strain indexは、SDSと正の相関を示した。

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

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

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

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

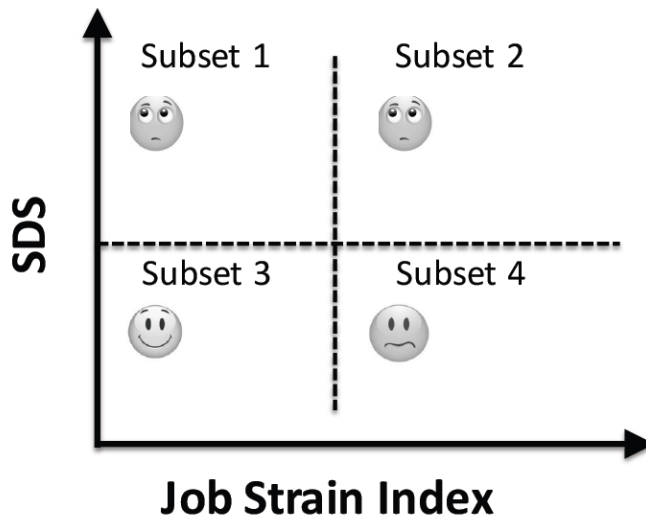


図2 SDSによる精神的ストレスと、JCQによる職業性ストレスのサブセット分類

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

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

勤労世代と超高齢者の冠動脈疾患危険因子に関する比較研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤とし発症する多因子疾患である。一方で、「加齢」は動脈硬化の強力な危険因子であり、超高齢化社会の到来は、今後動脈硬化を基盤とした心血管病を増加させることに繋がると予想される。また一方で、急性心筋梗塞や脳血管障害は、過労死の主要な原因疾患であり、働き盛りの年代でこうした疾病に罹患し、ADLが損なわれることは、社会にとっても大きな損失であり、

過労死を予防することは喫緊の重要な課題である。

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

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

し探求した。

検討2: 勤労世代と超高齢者の脂質管理状況の比較検討

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

B. 研究方法

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

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

検討2: 勤労世代と、超高齢者の脂質管理状況の比較検討

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

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

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

病治療ガイド2012-2013(日本糖尿病学会)、CKD診療ガイド2012(日本腎臓学会)、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版(日本動脈硬化学会)に準じて行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

冠動脈危険因子に関しては、脂質異常症を有する症例は、MA-CAD群70.7%、HA-CAD群46.4%であった。血清総コレステロール値、中性脂肪値、HDLコレステロール値の平均値は、それぞれMA-CAD群 209.4 \pm 48.2mg/dl、167.0 \pm 121.2mg/dl、47.2 \pm 19.8mg/dl HA-CAD群 174.7 \pm 35.2mg/dl、106.6 \pm 48.4mg/dl、50.0 \pm 13.0mg/dl、であり、加齢とともに血清脂質値が低下することが推察された。高血圧を有する症例は、MA-CAD群40.7%、HA-CAD群76.2%で、高齢者に有意に多かった。糖尿病を有する症例は、MA-CAD群 41.4%、HA-CAD群 34.5%であった。3期以上のCKDを有する症例は、MA-CAD群 17.9%、HA-CAD群 64.3%、eGFR (mL/min/1.73m²)はそれぞれ、73.7、50.2であった(表2)。

検討2: 勤労世代と、超高齢者の脂質管理状況の

比較検討

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

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

脂質管理目標達成率に関して、冠動脈疾患の再発の有無にわけて検討した(図2-3)。LDL-Cの脂質管理目標値達成率は、冠動脈疾患の再発を認める群(n=52)で55.8%(29名)、再発を認めない群(n=24)で54.2%(13名)であった。TGの脂質管理目標達成率は、冠動脈疾患の再発を認める群で63.5%(33名)、再発を認めない群で62.5%(15名)であった。いずれも再発の有無で有意差を認めなかった。ただし、HDL-Cに関しては冠動脈疾患の再発を認める群で75%(39名)、再発を認めない群で91.7%(22名)の達成率であり、再発を認める群で達成率が低かった。また、両群間の脂質値の比較を図4に示す。血清脂質値自体は、冠動脈疾患の再発の有無でLDL-Cと中性脂肪値に関しては差を認めず、HDL-Cに関しては再発群で低い傾向であった。

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

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

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

D. 考察

今回、超高齢者と、勤労世代の虚血性心疾患の危険因子のプロフィールを比較検討した。本検討では、経皮的冠動脈血行再建を受けた虚血性心疾患患者の冠動脈危険因子において、超高齢者群と壮年中年群で大きな差異があることが明らかとなった。すなわち、壮年中年群で脂質異常症を呈するものが多く、加齢とともに血清脂質値は低下していた。また冠動脈疾患を有する超高齢者では、高血圧を有する割合が高くなっていた。これは、古く1978年のThe Pooling Project Research Groupの報告¹⁾から提唱されてきたことで、加齢とともに冠動脈危険因子としての脂質異常症の寄

与度は低下するという報告と矛盾しない。
Yamasaからも同様の報告をしており、虚血性心疾患を有する若年者112例、65歳以上の高齢者102例について、若年者に比し高齢者で高脂血症が少なく高血圧が多かったと述べている²⁾。

該当なし。

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉岡隆之、小澤徹、乙井一典、白木宏明、高原宏之、鄧皓之、平山園子、岩田幸代、武居明日美、稲本真也、井上信孝 超高齢者虚血性心疾患症例における、脂質異常症の管理実態の検討 心臓 2016;48(8):231-235.

2. 学会発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

表 1-1 検討1の対象症例

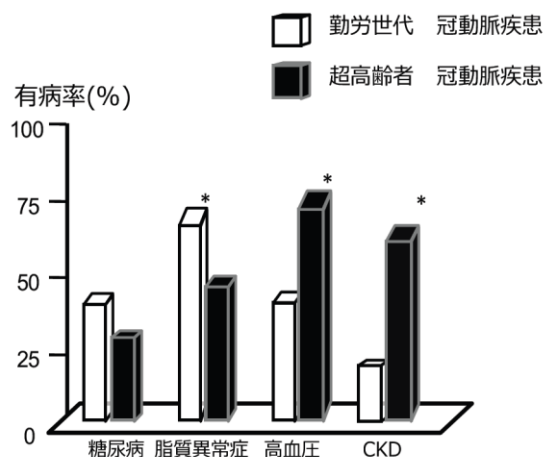
	勤労世代 冠動脈疾患群 (MA-CAD群) n = 140	超高齢者 冠動脈疾患群 (HA-CAD群) n = 84
年齢	53.5±6.1	83.3±3.2
男/女	120/20	44/40

表 1-2 検討1の対象症例の患者背景

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

表2 検討1の対象症例の動脈硬化危険因子の罹患率

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



冠動脈危険因子の有病率

図 1

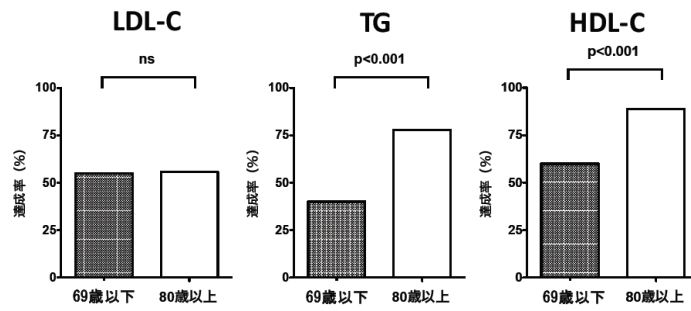
表2-1 検討2の対象症例

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

* p<0.05

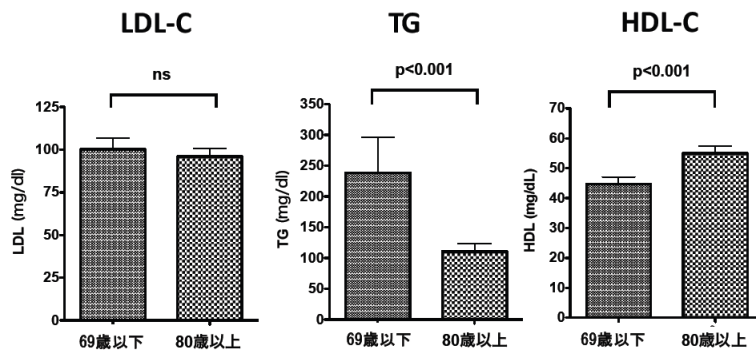
	全体	再発なし	再発あり
n	76	24	52
平均年齢(歳)	74.6±8.5	73.1±8.0	75.3±8.1
高血圧(n)(比率%)	37(48.7)	12(50.0)	25(48.1)
糖尿病(n)(比率%)	26(34.2)	6(25.0)	20(38.5)
慢性腎不全(n)(比率%)	36(47.4)	8(33.3)	28(53.8)
脂質異常症(n)(比率%)	40(52.6)	10(41.7)	30(57.7)
スタチンの内服(n)(比率%)	50(65.8)	15(62.5)	35(67.3)
EPAの内服(n)(比率%)	15(19.7)	4(16.7)	11(21.1)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

図2-1



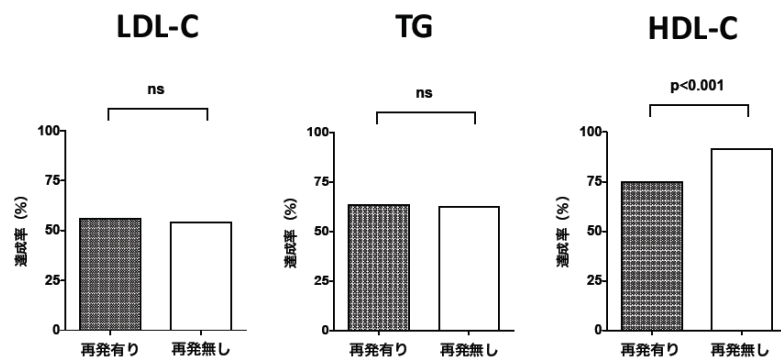
69歳以下と80歳以上群の2群間での脂質管理目標達成率の比較

図2-2



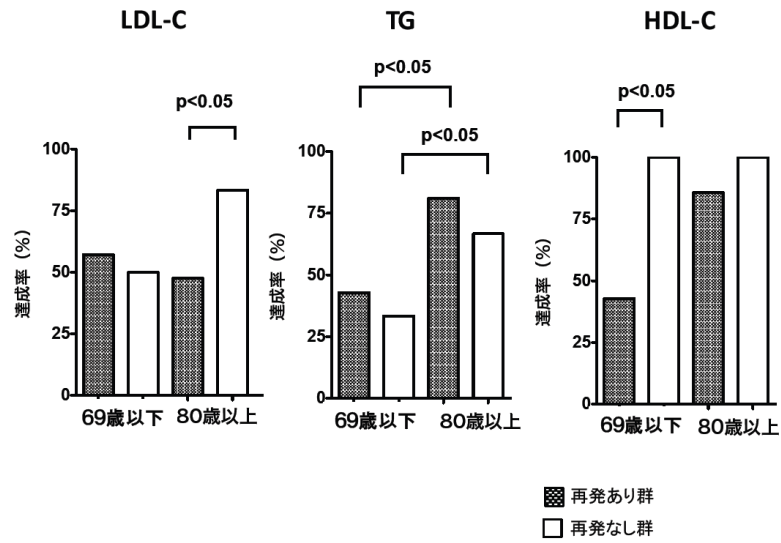
69歳以下群と80歳以上群の2群間で脂質値の比較

図2-3



冠動脈病変再発の有無と脂質値

図2-4



冠動脈病変再発の有無と年齢群別の比較

表2 再発の有無と年齢群別の内訳

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

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

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

総労働時間と抑うつとの関連に関する研究
－ 特に男女差の違いを中心に－

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

研究要旨

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

A. 研究目的

過労死は、1980年頃から社会問題化されて以来、現在の日本における最も重要な社会問題のひとつである。こうした過労死に対して、国家的な取り組みも開始され、2014年11月に過労死等防止対策推進法が施行された。2015年12月から義務化されたストレスチェックシステムは、勤労者に負荷されている職業性ストレスや精神的ストレスを把握し、職場環境の改善を目指し、さらには過労死予防に繋げようとする取り組みである。ストレスチェックの最低限必要な要件として、「仕事のストレス要因」、「心身のストレス反応」及び、「周囲のサポート」の3領域に関する項目を含むことが求められている。こうした職業性ストレス

の評価は、仕事の要求度-コントロールモデルという概念に基づいている。職業性ストレスを、仕事の裁量権(control)と、仕事に対する要求度(demand)のふたつの観点から評価するものである。つまり仕事に対する裁量権がなく(仕事コントロール度が低い)、労働負荷が大きい環境ほど(仕事要求度が高い)、職業性ストレスが高いとする考え方である。こうした観点から職業性ストレスを評価する方法であるJob Content Questionnaire (JCQ)は、仕事コントロール度と仕事要求度、さらには社会的な支援をアンケートにて簡便に点数化し評価する方法である。JCQの仕事要求度の値を、仕事コントロール度の値で除したものを仕事ストレイン指数として、職業性ストレスの目安として評価する。我々は最近、生活習

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

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

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

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

B. 研究方法

1) 対象

2015年4月から、2016年9月まで、神戸労災病

院に人間ドックを受診し、同意を得られた420名（男性300名、女性120名）。そのプロフィールは、表1に示す。

2) JCQによる職業性ストレスの評価

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

3) 精神的ストレスの評価

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

4) 統計学的解析

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

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年4月1日施行）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
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) 月就業時間と職業性ストレス、抑うつとの関 連

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

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

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

2) 階層的重回帰解析による検討

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

男性で同様の階層的重回帰解析を行った結
果、雇用形態、職種、年齢を調節した場合、職場

ストレインと職場支援度とSDSとの間に関連を
認めた(表3)

D. 考察

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

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

E. 結論

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

世界に類をみない少子高齢化社会を向かえる今、女性の働く活力への期待は大きい。経済活動のグローバル化、一向に好転しない経済状況等様々な要因によりさらに厳しくなる労働環境のなか、勤労者の心身の健康を守るためには、本研究で示されたような性差にも考慮したきめ細やかな労働対策が必要である。

F. 研究発表

1.論文発表

1) 福山和恵、井上信孝 総労働時間と抑うつとの関連に関する研究 -特に男女差の違いを中心に-日本職業・災害医学会雑誌 2017;65(3): 147-152.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表1 検討対象 臨床像

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

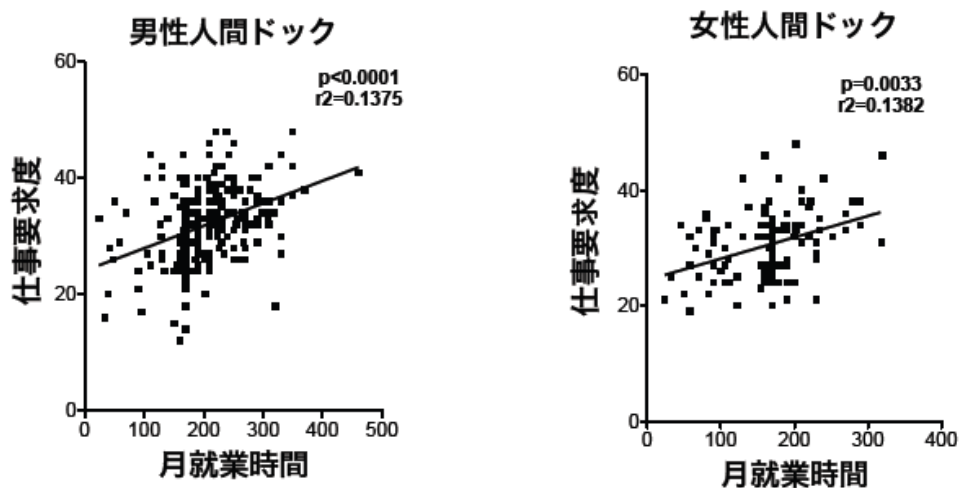


図1 当院人間ドック受診者における月就業時間と、仕事要求度の関係
男女とも、就業時間と仕事要求度に正の相関を認めた。

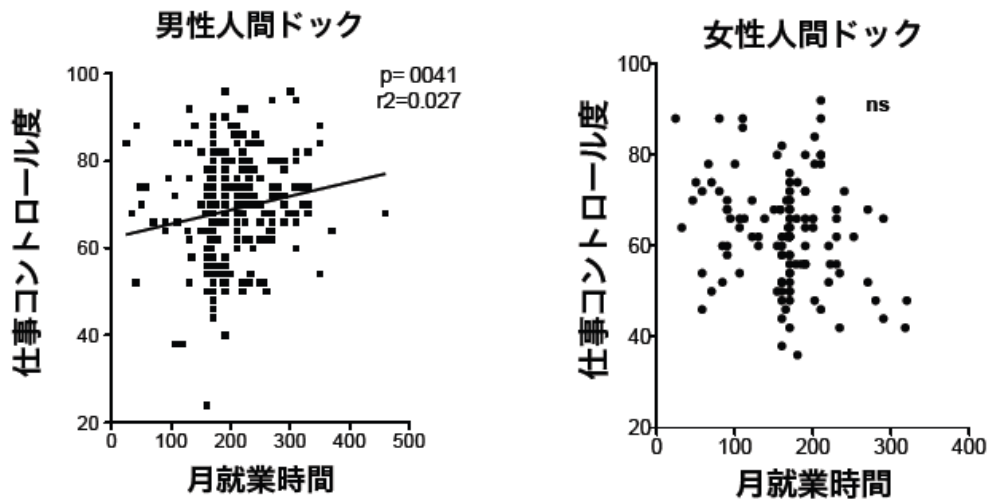


図2 当院人間ドック受診者における月就業時間と仕事コントロール度との関係
男性において、就業時間と仕事コントロール度に正の相関を認めた。

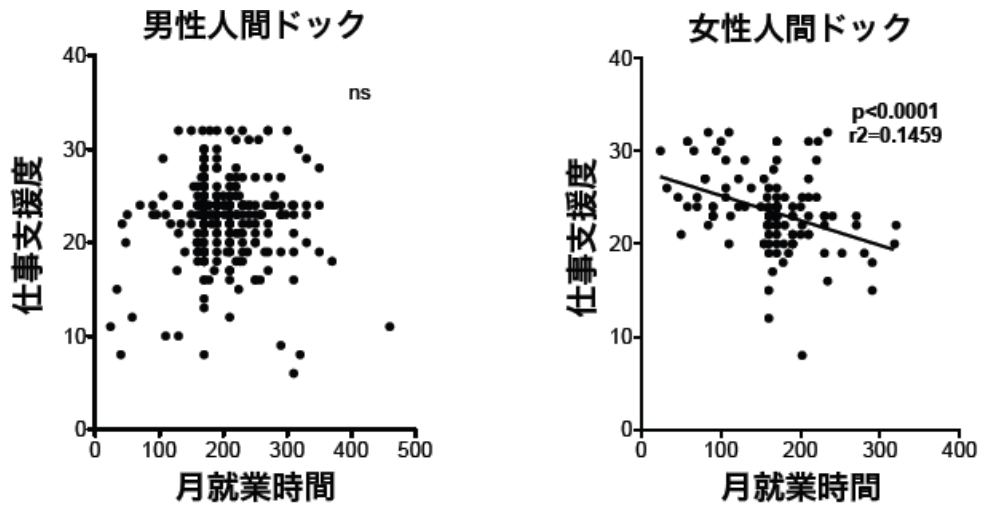


図3 当院人間ドック受診者における月就業時間と仕事支援度との関係
女性において、就業時間と仕事支援度に負の相関を認めた。

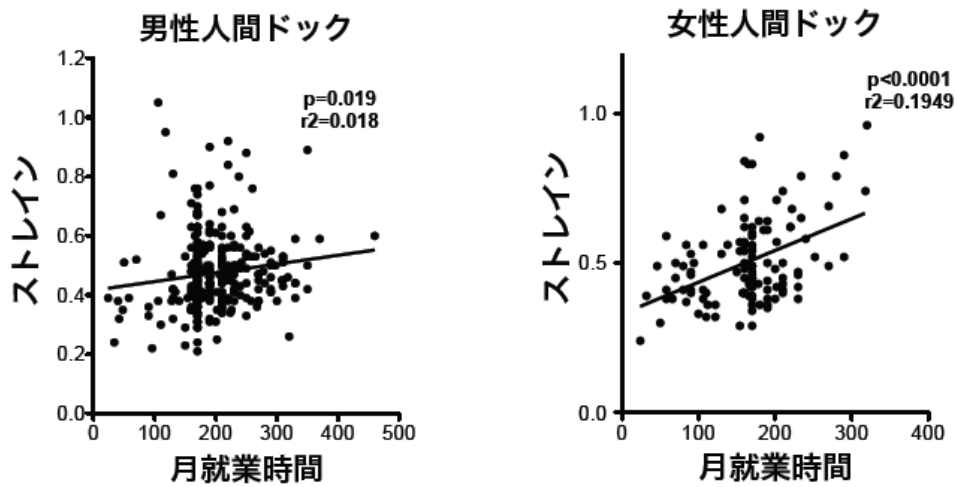


図4 当院人間ドック受診者における月就業時間と職業性ストレスとの関係
男女とも、就業時間と職業性ストレスに正の相関を認めた。

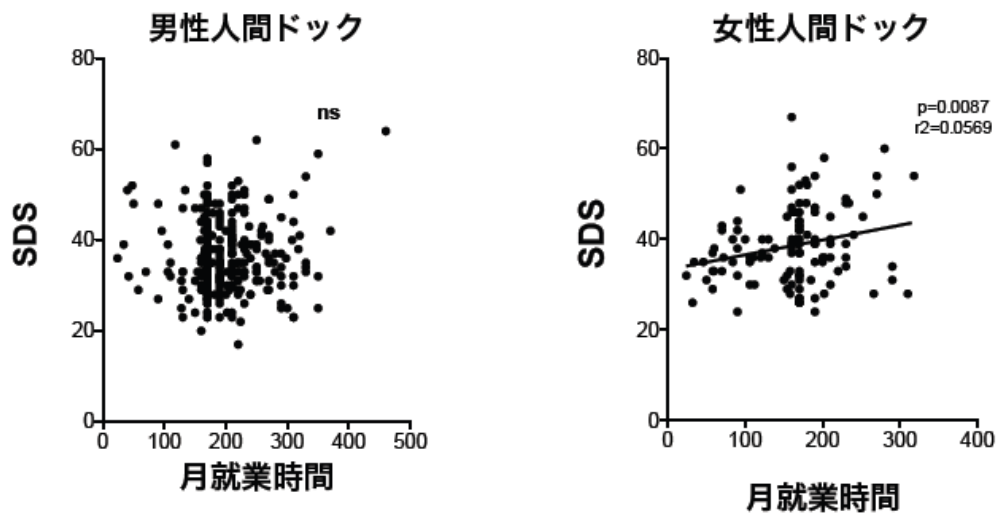


図5 当院人間ドック受診者における月就業時間とSDSで評価した抑うつ度との関係
女性においてのみ、就業時間と抑うつ度に正の相関を認めた。

表2 SDSを従属変数とした階層的重回帰解析（女性）

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

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

表3 SDSを従属変数とした階層的重回帰解析（男性）

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

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

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

生活習慣病症例における
精神的ストレスと酸化ストレスの関連に関する研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

新たな臨床バイオマーカーLOX-Indexは、酸化ストレスの観点から、脳心血管病の発症を予測するものである。LOX-indexは、酸化LDLを代表とするLOX-1に結合しうるLOX-1リガンド濃度(LAB)と、血中の可溶性LOX-1濃度(sLOX)との積である。これまでに、LOX-1と動脈硬化危険因子との関連、フラミンガムリスクスコアとの関連は明らかにされていない。そこで、当院外来にて、

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

B. 研究方法

1) 対象

糖尿病、脂質異常症、高血圧にて、神戸労災病院内科外来通院中の症例453例（M/F=257/196、年齢 54.1 ± 9.9 歳）を対象とした。

2) 精神的ストレスの評価

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

3) LOX-Indexの測定

LOX-Indexの測定は、NKメディコ社に委託して施行した。

4) 統計学的解析

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

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成27年4月1日施行)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つことが出来るように事後の結果説明を行った。また、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払っており、倫理的に問題なく研究が遂行できた。

C. 研究結果

1) LOX-Indexとフラミンガムリスクスコアとの関連

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

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

LOX-1リガンド濃度(LAB)及び可溶性LOX-1濃度(sLOX)がどのような要因で規定されるかを検討するために多変量解析を行った。その結果を表1に示す。LABは、LDL値、及び喫煙の有無に有意に関連し、sLOXは、糖尿病の有無に関連していた。

2) LOX-IndexとSDSとの関係

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

D. 考察

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

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

E. 結論

過労死の要因である脳心血管病である冠動脈疾患、脳血管障害は、動脈硬化を基盤として生じ、動脈硬化の危険因子は、生活習慣病である従って、過労死予防には、労働環境等の社会的因子の是正だけでなく、生活習慣病の改善が重要である。現在日本の最重要の社会問題である過労死に対しては、多面的アプローチが重要である。

F. 研究発表

1.論文発表

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

2. 学会発表

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

2) 井上信孝 ストレス応答の観点からみた、過労死の要因となる脳心血管病に機構に関する研究 第64回日本職業・災害医学会 2016年10月22-23日 仙台

3) 井上信孝 先制医療時代の脳心血管病のリスク評価 Lox-Indexの有用性 第45回日本総合健診医学会 2017年1月28日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

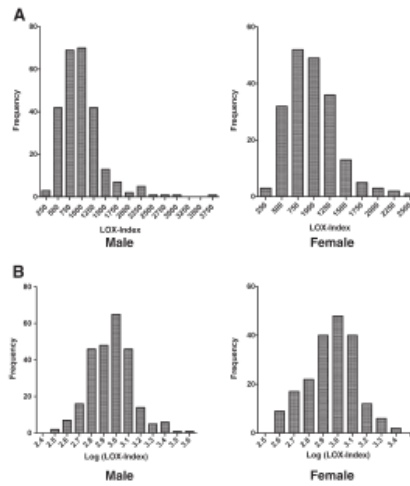


図1 LOX-Indexの分布（左:男性、右:女性）。対数変換すると正規分布を示す。

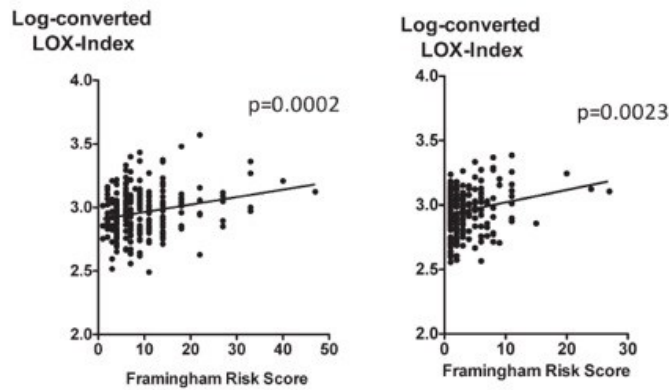


図2 対数変換LOX-Indexとフラミンガムリスクスコアとの関係

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

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

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

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

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

p value of < 0.05 was considered statistically significant.

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

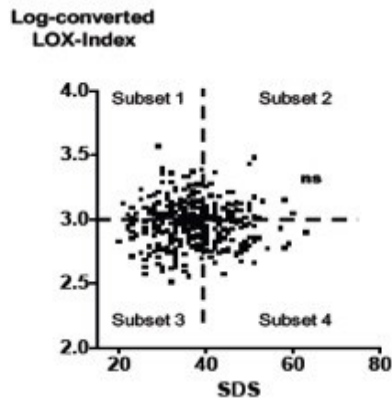


図3 LOX-Indexで評価した酸化ストレスと、SDSで評価した精神的ストレスの関係

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

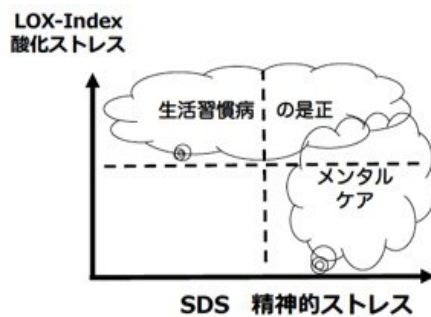


図4 LOX-1とSDSを用いたサブセット分類

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

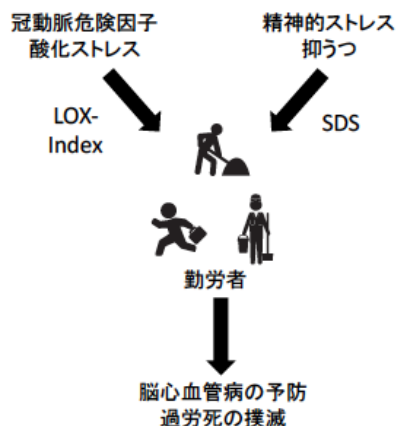


図5 過労死撲滅を目指した多面的アプローチ

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

労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

過労状態が血栓準備状態に及ぼす影響に関する研究

研究分担者 氏名 乙井一典 神戸労災病院 総合内科 副部長
研究分担者 氏名 小澤 徹 神戸労災病院 循環器内科 部長
研究主任者 氏名 井上信孝 神戸労災病院 副院長

研究要旨

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

A. 研究目的

過労死の主な原因である急性心筋梗塞や脳血管障害は動脈硬化を基盤とし、その発症に精神的ストレスが大きな役割を果たしている。これまで、精神的ストレスと血栓症との関連性は、多くの臨

床的観察研究にて示されているが、主に心理学的な側面から検討がなされており、そのメカニズムに迫る臨床研究はほとんどなく、また過労状態が易血栓性に与える影響の検討もなされていないのが現状である。そこで本研究の目的は、過労状態の血栓準備状態に対する影響を臨床的に明ら

かにすることである。

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

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

D. 考察

過労死とは過重な業務による疲労や精神的なストレスが有力な原因の一つと言われ、これまでの疫学的調査・臨床研究において、職場ストレスが心血管病の重要な危険因子であることが明らかにされている。職場ストレスにより精神的な負荷が高まると、交感神経系や視床(Hypothalamus)-下垂体(Pituitary)-副腎皮質(Adrenal Cortex)からなるHPA系の活性化という生体応答だけでなく、喫煙や飲酒の増加、運動不足、身体活動の低下、医療アドヒアランスの低下など行動学的な要因も加わり、脳心血管病のリスクが増大する(Inoue N. J Atheroscler Thromb. 2014;21(5):391-401)。さらに交感神経系・HPA系の活性化は、内分泌系、神経系、免疫系や神経体液因子などに対して大きな影響を及ぼす。最近、Heidtらによると集中治療室(ICU)で働いている

専門医学実習生 29 人を対象にした検討で、ICU 勤務時は勤務オフ時に比べ、好中球数と単球数が増加することを見出し、さらに慢性ストレス状態におかれたマウスでは、交感神経 β_3 アドレナリン受容体の活性化が骨髄ニッチの細胞で CXCL12 の発現抑制をきたし、それが造血幹細胞の増殖を引き起こすことを見出している(Nat Med 2014; 20 (7): 754-758)。こうした機序が、慢性ストレス下における動脈硬化巣に炎症を惹起する要因のひとつであることを示している。

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

E. 結論

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

F. 研究発表

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. 学会発表

1) 井上信孝 ストレス応答の観点からみた、過

労死の要因となる脳心血管病に機構に関する研究 第64回日本職業・災害医学会 2016年10月22-23日 仙台

2) 乙井一典、井上信孝 過労状態の血栓準備状態に対する影響 第64回日本職業・災害医学会 2016年10月22-23日 仙台

3) Otsui K, Inoue N. Over-work might Accelerate Thrombotic Reaction 第81回日本循環器学会学術集会 2017年3月19日 金沢

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

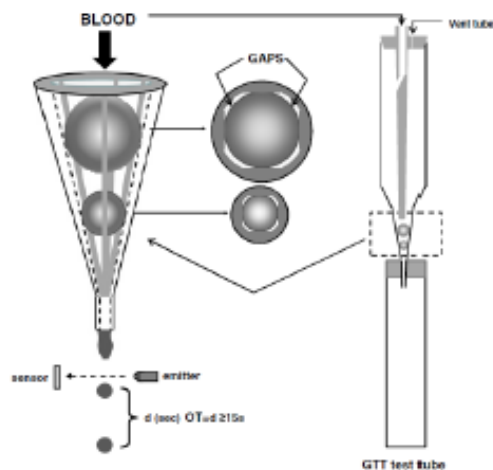


図1 新規血栓準備状態評価法：GTTの概要

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

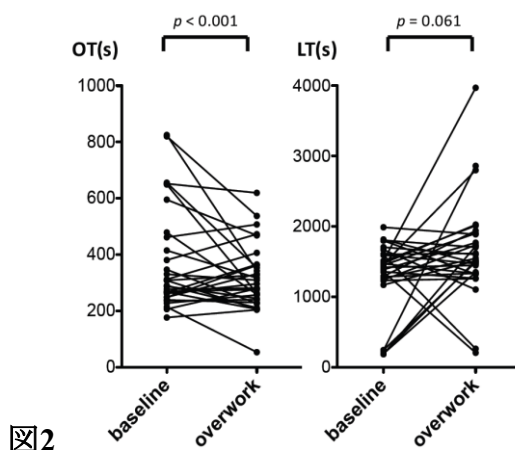


図2

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

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う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

G. 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, 0.0	8, 21.6	p<0.001
その他 (n, %)	13, 11.7	3, 8.1	ns

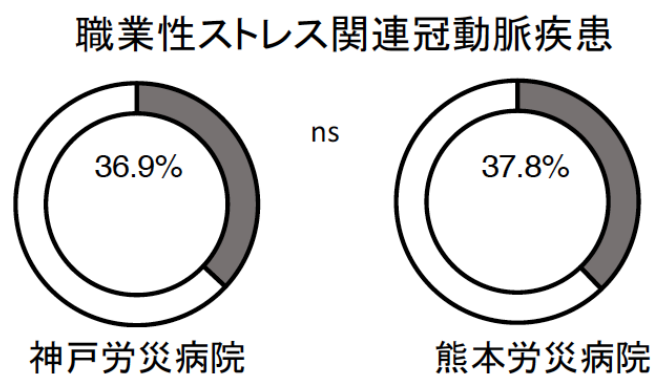


図1 職業性ストレス関連冠動脈疾患

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。

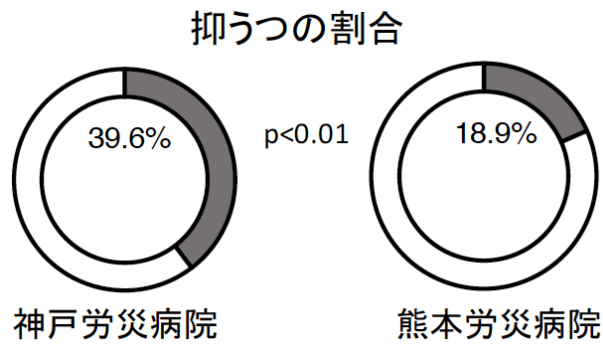


図2 SDSで評価した精神的ストレスの両病院からの比較
 熊本労災病院と神戸労災病院に入院加療を受けた冠動脈疾患症例における抑うつを呈した症例を示す。
 熊本労災病院に比べて、神戸労災病院では抑うつを呈した症例が有意に高値であった。

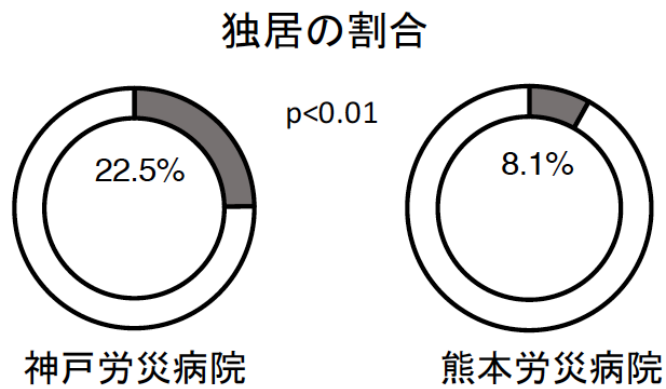


図3 神戸労災病院と熊本労災病院の独居率の比較
 独居率は、熊本労災病院に比べて神戸労災病院が高値であった。

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	総合内科医師
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。

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

C. 研究結果

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) (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、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ラ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える。

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、医療アドヒラランスの低下など、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 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.

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

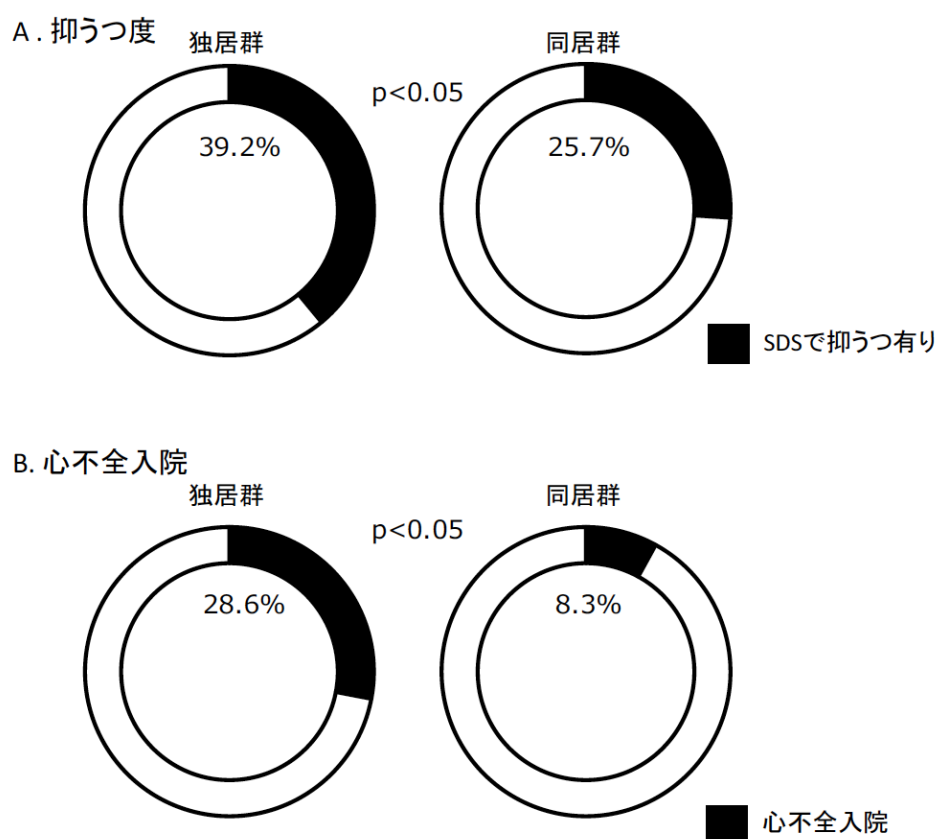


図 1 独居群、非独居群の抑うつ度(A)、心不全入院(B)の比較

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*

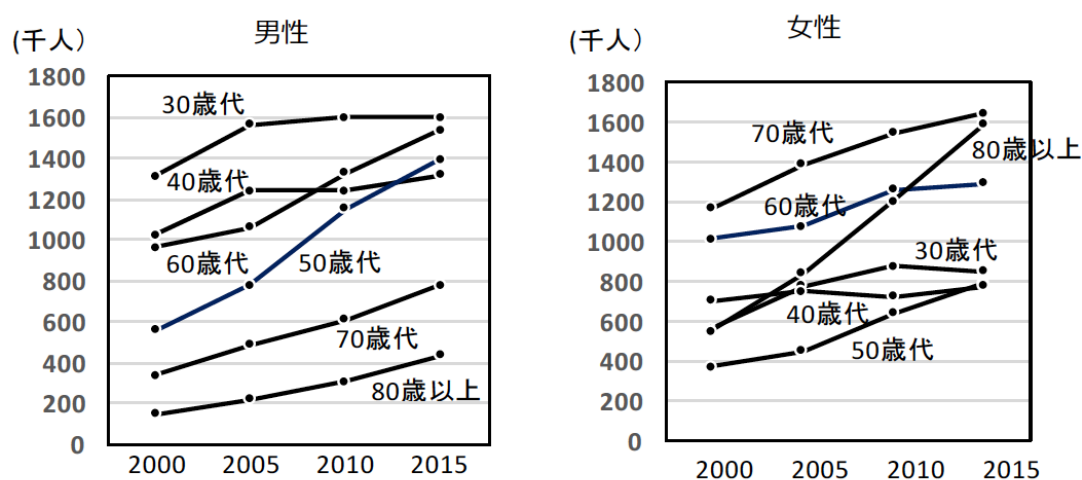


図2 国勢調査から独居人数の経年的推移

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

C. 研究結果

1) 冠動脈疾患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、また抑うつが存在が、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。また、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。

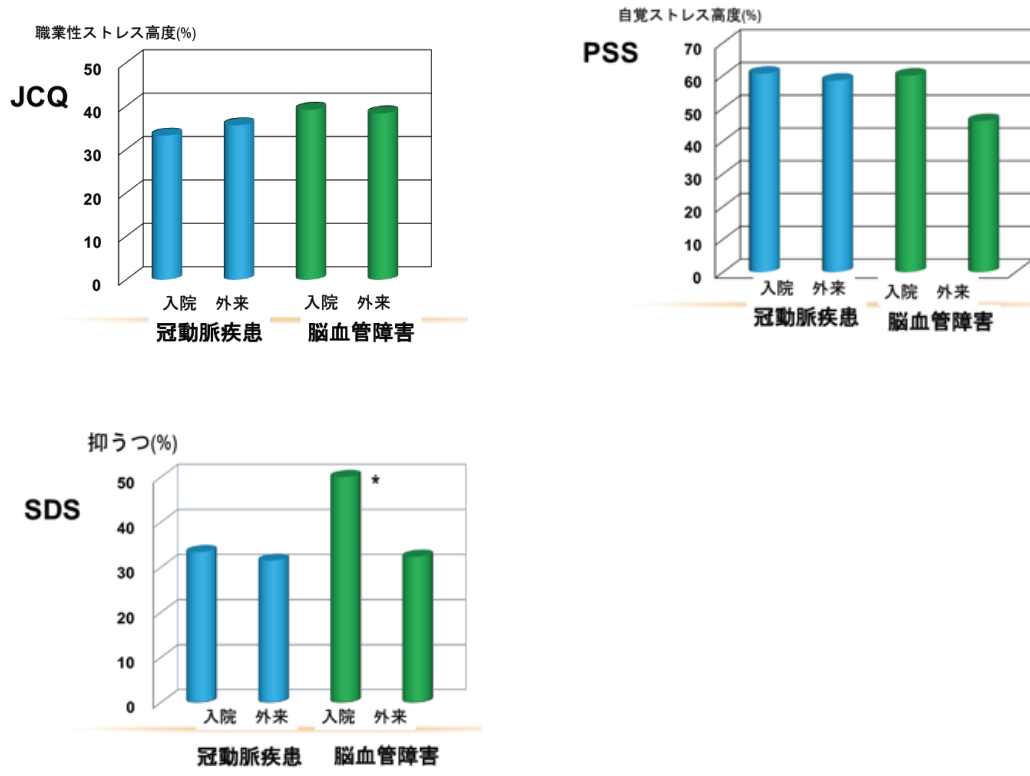


図1 脳血管障害症例、冠動脈疾患症例における職業性ストレス、自覚ストレス及び、抑うつ度の評価 自覚ストレス度は、Perceived Stress Scale (PSS, 最低0点～最高40点)にて評価し、PSS 27点以上が自覚ストレス高度と判定した。職業性ストレスはJob Content Questionnaire (JCQ)にて評価した。JCQのjob demandの値をjob controlの値で除した値 job strain index(JSI)を職業性ストレスの目安とし、JSIが0.5以上を職業性ストレス高度と判断した。抑うつ度は、Self-rating Depression Scale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

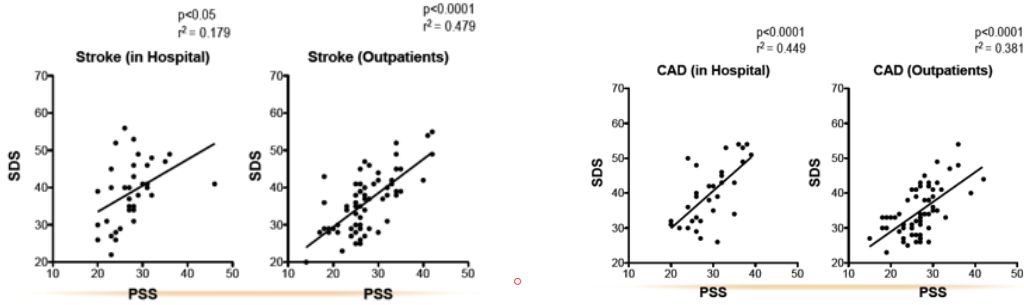


図2 脳血管障害症例(左)、冠動脈疾患症例 (右) における自覚ストレスと抑うつ度の関連 自覚ストレスの指標PSSと抑うつ度の指標SDSは、共に有意な正の相関を示した。

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	120歳まで健康に生きるコツ	福島洋平	ヘルスなご文庫	ヘルス研究所	大阪	2016	1-22
井上信孝	老後のリスク	福島洋平	ヘルスなご文庫	ヘルス研究所	大阪	2016	1-22
井上信孝	心身症としての循環器疾患	永井良三	循環器研修ノート改定版	診断と治療社	東京	2016	254-257
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
井上信孝	大選暦考	井上信孝	大選暦考(単行本)	洋學社	神戸	2017	1-163

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
Inoue N, Otsui K, Yoshioka T, Suzuki A, Ozawa T, Iwata S, Takei A.	A Simultaneous Evaluation of Occupational Stress and Depression in Patients with Lifestyle-Related Diseases.	Internal Medicine	55(9)	1071-1075,	2016
Otsui K, Inoue N, Yamamoto M, Aoki H, Ozawa T, Domoto K, Suzuki A, Iwata S, Takei A, Inamoto S, Inoue N.	Super-elderly case of abdominal aortic aneurysm associated with disseminated intravascular coagulation.	Journal of Cardiology Case	11,	48-51	2015
宗像正徳、木村玄次郎、井上信孝.	労災疾病9分野研究：生活習慣病	日本職業災害医学協会誌	63 (3)	142-146	2015
井上信孝	職業性ストレスと心血管病	日本職業災害医学協会誌	63 (5)	241-246	2015
井上信孝	心血管病発症機転におけるストレス応答	日本職業災害医学協会誌	63 (2)	61-67	2015
吉岡隆之, 小澤徹, 乙井一典, 白木宏明, 高原宏之, 鄧皓之, 平山園	超高齢者虚血性心疾患症例における, 脂質異常症の管理実態の検討.	心臓	48(8):	231-235	2016

Inoue N, Fukuyama K, Hirayama S, Yoshioka T, Ozawa T, Iwata S, Takei A.	Cardiovascular risk assessment using LOX-index and Self-rating Depression Scale	International Journal Cardiology Metabolic & Endocrine	12	3-7	2016
Yoshioka T, Mori T, Taniguchi Y, Hirayama S, Ozawa T, Iwata S, Takei A, Inoue N.	A Case with Recurrent Free-floating Ball Thrombi in Left Atrium.	American Journal of Case Report	18	324-328	2016
Inoue N.	Stress Evaluation for the Prevention of Karoshi.	Occup Med Health Aff		4:6	2016
Kunimasa K, Kobayashi K, Inoue N, Nishimura Y.	Haemoptysis as a Presenting Symptom of Thoracic Aneurysm	Internal Medicine	55(15)	2117-2118	2016
福山和恵、吉岡隆之、平山園子、小澤徹、岩田幸代、武居明日美、井上信孝	生活習慣病症例における職業性ストレスと精神的ストレスとの関連 過労死予防の観点から	日本職業災害医学学会誌	64(5)	255-259	2016
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	4(4):FSO285	24	2018
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 -ポリフェーマシーの問題も含めてひとり暮らしの冠動脈疾患症例の臨床的特徴	心臓	49(10)	1076-1082	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	50(5)		2018
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-	日本職業災害医学学会誌	65(3)	147-152.	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 -LOX-Indexの有効性-	Animus	92	51-55.	2017

研究成果の刊行物・別刷

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

(Intern Med 55: 1071-1075, 2016)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5920)

Introduction

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

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

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

Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Japan

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

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

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

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

Materials and Methods

Patients

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

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

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

Evaluation of occupational stress by the job content questionnaire

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

Evaluation of depression by the self-rating depression scale

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

Statistical analysis

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

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

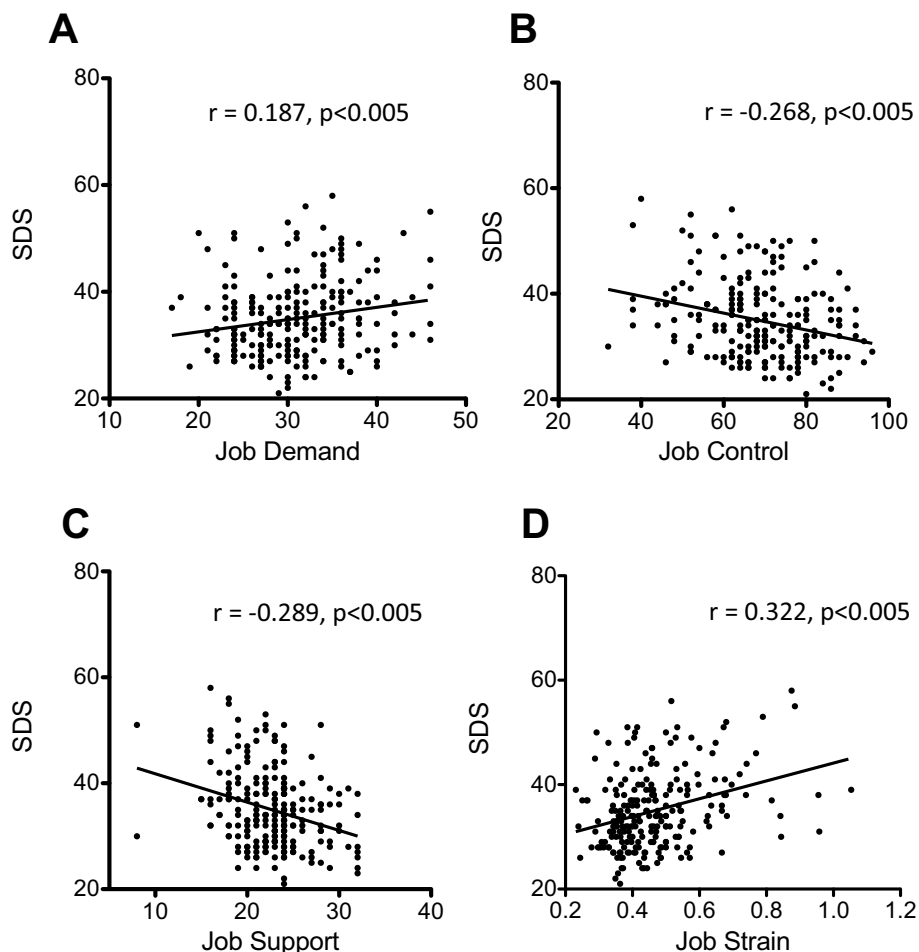


Figure 1. The relationship between depression and job demands, job control and workplace social support, and the job strain index in Japanese patients with lifestyle-related diseases.

Table 1. Patient Characteristics.

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

CAD: coronary artery disease

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

Results

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

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

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

Discussion

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

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

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

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

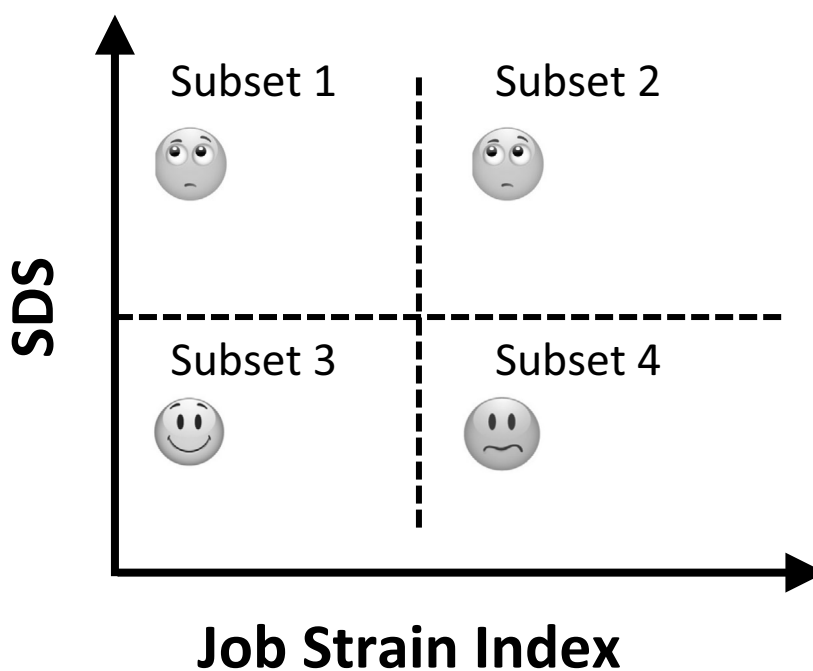


Figure 2. The classification of health conditions by using the SDS and JCQ simultaneously. The classification is based on the presence or absence of occupational stress and depression. Subset 1 consists of subjects with depression, but without occupational stress; subset 2 consists of subjects with occupational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

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

the subjects experiencing high occupational stress.

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

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

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

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

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

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

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

References

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



Case Report

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



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

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

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 March 2014

Received in revised form 25 September 2014

Accepted 9 October 2014

Keywords:

Abdominal aortic aneurysm

Disseminated intravascular coagulation

Fibrinolysis

ABSTRACT

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

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

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

Introduction

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

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

Case report

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

* Corresponding author at: Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike Touri, Chuo-Ku, Kobe 651-0053, Japan.
Tel.: +81 78 231 5901; fax: +81 78 242 5316.

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



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

Table 1 Laboratory data on admission.

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

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

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

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

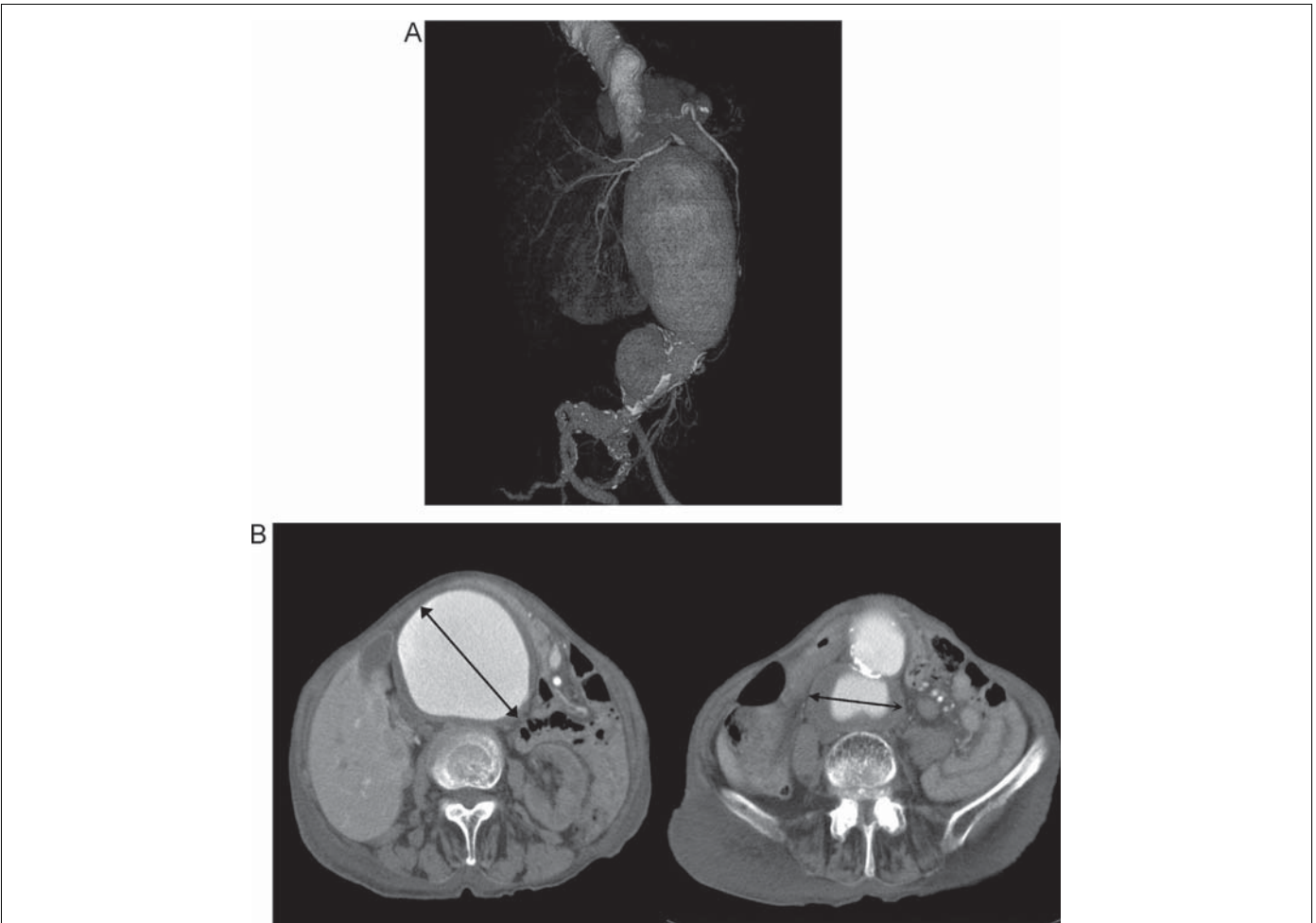


Fig. 2. (A) Three-dimensional imaging of enhanced computed tomography showing the presence of a saccular aneurysm of the abdominal aorta. The abdominal aortic aneurysm was composed of two portions, that is, a large upper and a small lower portion. (B) The cross-section imaging of abdominal aortic aneurysm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

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

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

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

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

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

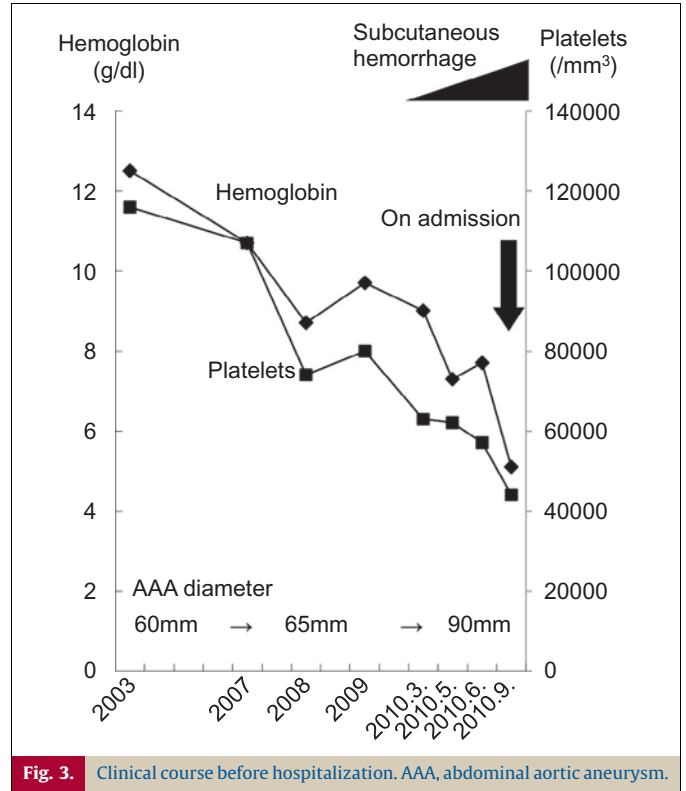


Fig. 3. Clinical course before hospitalization. AAA, abdominal aortic aneurysm.

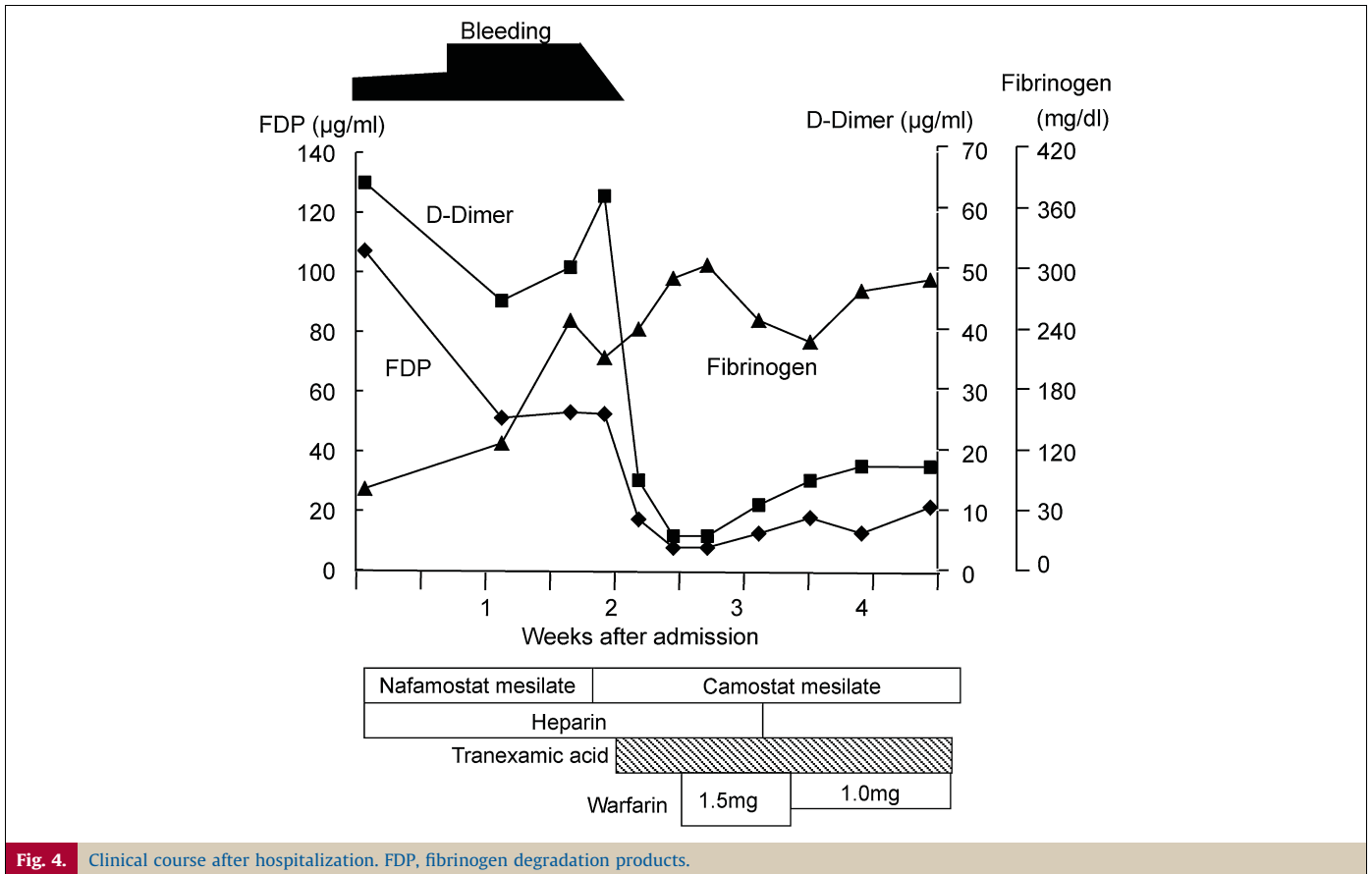


Fig. 4. Clinical course after hospitalization. FDP, fibrinogen degradation products.

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

Discussion

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

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

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

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

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

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

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

労災疾病 9 分野研究；生活習慣病

宗像 正徳^{1)~3)}, 木村玄次郎⁴⁾, 井上 信孝⁵⁾

¹⁾東北労災病院生活習慣病研究センター

²⁾東北労災病院高血圧内科

³⁾東北労災病院治療就労両立支援センター

⁴⁾旭労災病院

⁵⁾神戸労災病院循環器内科

(平成 27 年 3 月 2 日受付)

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

(日職災医誌, 63 : 142—146, 2015)

—キーワード—

生活習慣病, 高血圧, ストレス, 動脈硬化, 過労死

はじめに

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

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

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

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

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

(目的)

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

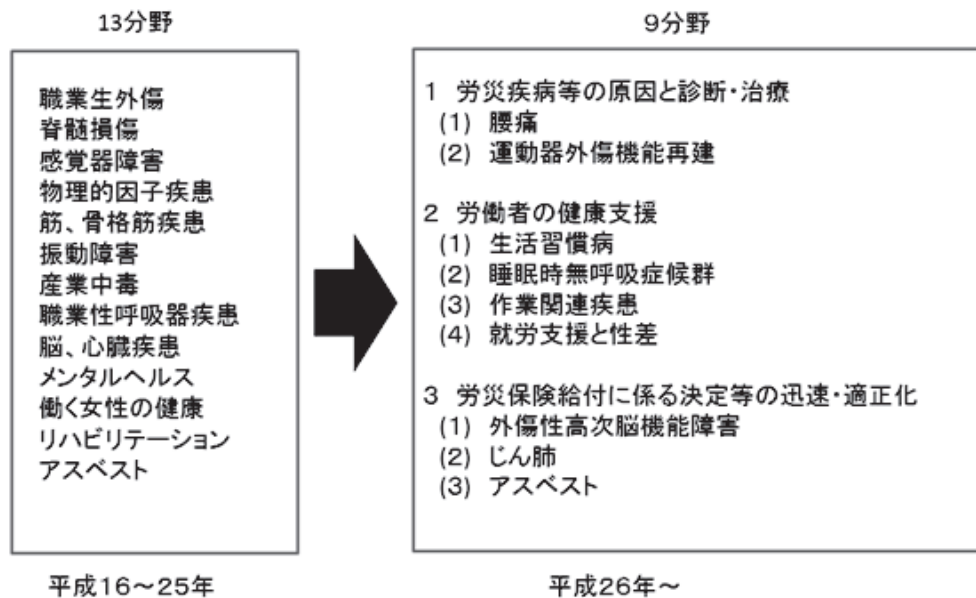


図 これからの労災疾病研究

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

(対象と方法)

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

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

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

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

(意義)

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

②中国都市部で働く日本人勤労者のストレスと健康障害に関する調査研究

(目的)

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

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

となっているか否かを明らかにする。

(対象と方法)

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

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

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

(意義)

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

③職場高血圧に関する調査研究

(目的)

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

(対象と方法)

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

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

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

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

(意義)

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

④精神的ストレスの心血管病発症機転に関する調査研究

(目的)

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

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

(対象と方法)

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

(意義)

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

⑤動脈硬化危険因子の3次元解析に関する研究

(目的)

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

(対象と方法)

労災病院の職員で、経年的に健康診断を受診している

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

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

(意義)

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

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

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

利益相反：利益相反基準に該当無し

別刷請求先 〒981-8563 宮城県仙台市青葉区台原
4-3-21

東北労災病院生活習慣病研究センター

宗像 正徳

Reprint request:

Masanori Munakata

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

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

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

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

²⁾Division of Hypertension, Tohoku Rosai Hospital

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

⁴⁾Asahi Rosai Hospital

⁵⁾Division of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital

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

(JJOMT, 63: 142—146, 2015)

職業性ストレスと心血管病

井上 信孝

独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院副院長

独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院循環器内科部長

(平成 27 年 4 月 6 日受付)

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

(日職災医誌, 63: 241—246, 2015)

—キーワード—

精神的ストレス, 過労死, 酸化ストレス

1. 職業性ストレスとストレスチェック

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

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

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

2. 冠動脈疾患と精神的ストレス

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

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

表1 脳・心臓疾患の労災補償状況

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

精神障害の労災補償状況

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

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

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

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

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

3. 職業性ストレスの評価

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

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

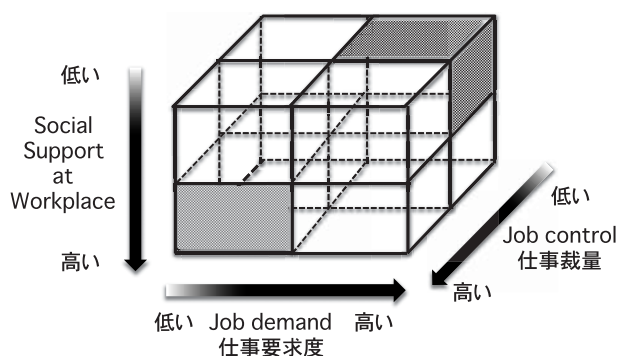


図 1

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

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

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

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

4. 職業ストレスの心血管病進展のメカニズム

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

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

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

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

	仕事の負担 (量)	<ul style="list-style-type: none"> ・非常にたくさんの仕事をしなければならない ・時間内に仕事が処理しきれない ・一生懸命働かなければならない
	仕事の負担 (質)	<ul style="list-style-type: none"> ・かなり注意を集中する必要がある ・高度の知識や技術が必要なむずかしい仕事だ ・勤務時間中は、いつも仕事のことを考えていなければならない
	身体的負担度	<ul style="list-style-type: none"> ・からだを大変よく使う仕事だ
	職場での対人関係	<ul style="list-style-type: none"> ・私の部署内で意見の食い違いがある ・私の部署と他の部署とはうまがあわない ・私の職場の雰囲気は友好的である
	職場環境	<ul style="list-style-type: none"> ・私の作業環境 (騒音, 照明, 温度, 換気等) はよくない
	仕事のコントロール度	<ul style="list-style-type: none"> ・自分のペースで仕事ができる ・自分で仕事の順番・やり方を決めることができる ・職場の仕事の方針に自分の意見を反映できる
	技能の活用度	<ul style="list-style-type: none"> ・自分の技能や知識を仕事で使うことが少ない
	仕事の適正度	<ul style="list-style-type: none"> ・仕事の内容は自分にあっている
	働きがい	<ul style="list-style-type: none"> ・働きがいのある仕事だ
	活気	<ul style="list-style-type: none"> ・活気がわいてくる ・元気いっぱいだ ・生き生きする
	イライラ度	<ul style="list-style-type: none"> ・怒りを感じる ・内心腹立たしい ・イライラしている
	疲労感	<ul style="list-style-type: none"> ・ひどく疲れた ・へとへとだ ・だるい
	不安感	<ul style="list-style-type: none"> ・気がはりつめている ・不安だ ・落ち着かない
	抑うつ感	<ul style="list-style-type: none"> ・ゆううつだ ・何をするのも面倒だ ・気分がはれない ・物事に集中できない ・仕事が手につかない ・悲しいと感じる
	身体的愁訴	<ul style="list-style-type: none"> ・めまいがする ・体のふしぶしが痛む ・頭が重かったり頭痛がする ・首筋や肩がこる ・腰が痛い ・目が疲れる ・動悸や息切れがする ・胃腸の具合が悪い ・便秘や下痢をする ・食欲がない ・よく眠れない
周囲のサポート	上司からのサポート	<ul style="list-style-type: none"> ・上司, 職場の同僚, 配偶者, 家族, 友人 どのくらい気軽に話ができますか あなたが困った時に, どのくらい頼りになりますか? あなたの個人的な問題を相談したら, どのくらい聞いてくれますか?
	同僚からのサポート	
	家族・友人からのサポート	
満足度	仕事や生活の満足度	<ul style="list-style-type: none"> ・仕事に満足だ ・家庭生活に満足だ

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

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

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

5. 過労死予防における労災疾病研究の役割

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

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

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

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

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

Reprint request:

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

Job Stress and Cardiovascular Disease

Nobutaka Inoue MD, PhD

Vice President, Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital

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

(JJOMT, 63: 241—246, 2015)

—Key words—

mental stress, job strain, oxidative stress

心血管病発症機転におけるストレス応答

井上 信孝

独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院

(平成 26 年 10 月 17 日受付)

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

(日職災医誌, 63: 61—67, 2015)

—キーワード—

精神的ストレス, 職場高血圧, 酸化ストレス

1. ストレスと心血管病

現代はストレス社会であり、多くの勤労者が日々ストレスと向きあって生活している。ストレスは、様々な疾患の発症や病態形成に深く関連している。現在使われている「ストレス」という言葉の由来は、1936年のハンス・セリエのストレス学説にさかのぼる¹⁾。もともとストレスは、「物体に圧力を加えることで生じる歪み」を意味する物理学の用語であったが、ハンス・セリエのストレス学説の以来、生理的な意味で使用されるようになった。彼は、様々な侵襲が生体に加わった時に、同様の反応を示し、その現象を「汎適応症候群」とし記述した。生体に侵襲が負荷される時に生じる応答は、時間的経過により三つの段階、すなわち 1) 警告反応期、2) 抵抗期、3) 疲憊期を経るとした。その後の研究により、汎適応症候群は、交感神経系と視床 (Hypothalamus) 一下垂体 (Pituitary) 一 副腎皮質 (Adrenal Cortex) からなる HPA 系の活性が重要な役割を果たしていることが明らかになった (後述)。

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

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

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

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

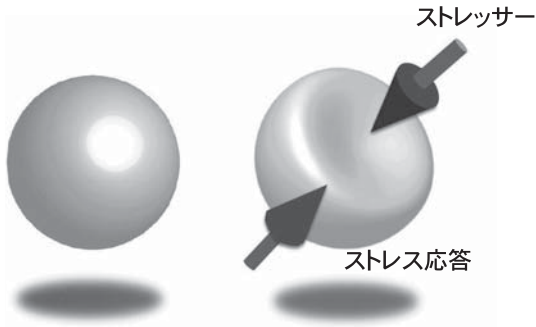


図1 ストレッサーとストレス応答

表 心血管病と関連性が示されている精神的要因

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

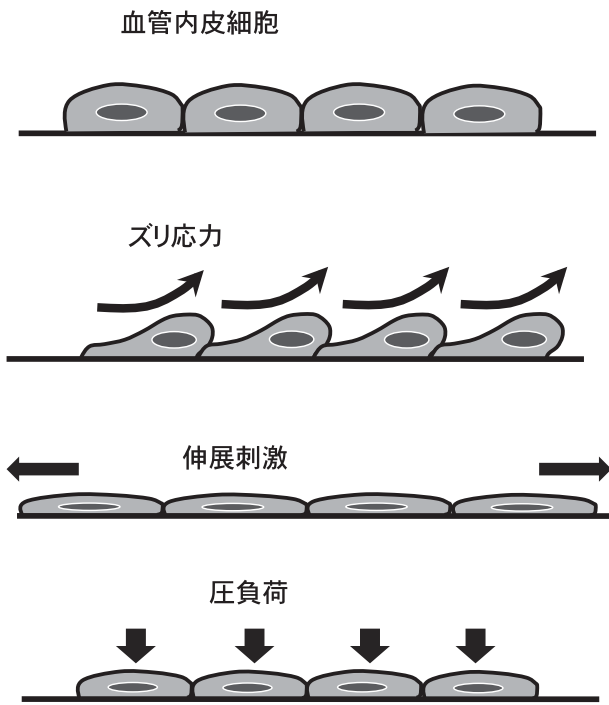


図2 血管内皮細胞にかかるメカニカルストレス

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

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

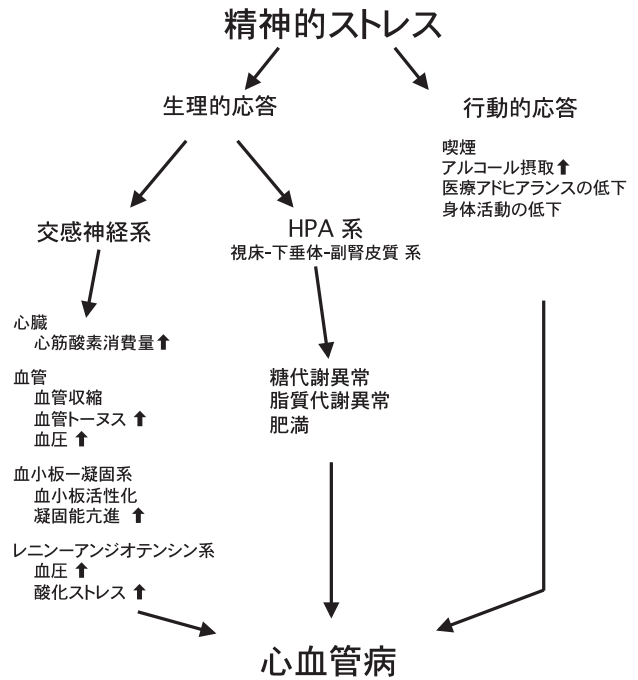


図3 精神的ストレスの心血管病発症機転

を困難にしている一因であると考えられる。

2. 心血管病発症のリスクとしての精神的ストレス

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

脆弱なのかもしれない。

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

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

3. 精神的ストレスと心不全

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

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

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

4. 災害ストレスと心血管病

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

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

5. 白衣高血圧、仮面高血圧と、職場ストレス

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

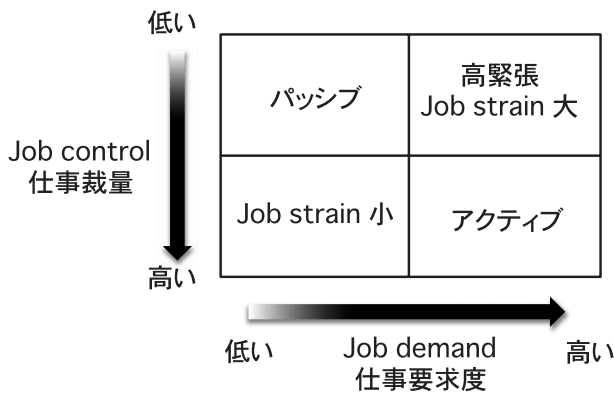


図4 仕事の要求度—コントロールモデル

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

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

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

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

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

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

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

6. 精神的ストレスによる心血管病発症の分子機構

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

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

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

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

7. 循環器疾患におけるストレスマネジメント

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

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

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

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

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

8. ストレスマネジメントとしての心臓リハビリテーション

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

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

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

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

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

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

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

Reprint request:

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

Stress Response in Cardiovascular Disease

Nobutaka Inoue MD PhD.

Division of Cardiovascular Medicine Kobe Rosai Hospital

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

(JJOMT, 63: 61—67, 2015)

臨床研究

超高齢者虚血性心疾患症例における、
脂質異常症の管理実態の検討Present status of dyslipidemia management in super-elderly patients with
ischemic heart diseases吉岡隆之 小澤 徹 乙井一典 白木宏明 高原宏之 鄧 皓之
平山園子 岩田幸代 武居明日美 稲本真也 井上信孝

独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院 循環器内科

《Abstract》

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

対象と方法：検討対象は、当院において2011年6月から2014年5月の期間に、狭心症あるいは心筋梗塞と診断され、かつ冠動脈造影検査が施行された患者325名のうち、冠動脈疾患の既往のある二次予防対象患者76名とし、脂質異常症の各指標の管理実態について評価を行った。

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

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

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

Key words

- 超高齢者
- 冠危険因子
- 脂質異常症
- 二次予防

(2015. 7. 22 原稿受領 ; 2016. 2. 17 採用)


● 背景

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

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

責任著者

吉岡隆之：独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院循環器内科(〒651-0053 兵庫県神戸市中央区籠池通4-1-23)



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

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

● 対象と方法

対象は、本院において2011年6月から2014年5月の期間に、狭心症あるいは心筋梗塞またはその「疑似」と診断され、かつ、冠動脈造影検査が施行された患者325名のうち、冠動脈疾患の既往歴のある二次予防対象患者76名について検討した。対象症例は、他施設で外来管理中の症例も含まれている。

検討1：加齢の影響を検討するために、対象患者76名のうち、70歳未満群(n=20)、80歳以上群(n=27)の2群を抽出し、二次予防各指標：LDLコレステロール(以下、「LDL-C」)、中性脂肪(以下、「TG」、HDLコレステロール(以下、「HDL-C」)の達成率を比較検討した。

検討2：対象患者76名のうち、冠動脈造影検査の結果、冠動脈病変の再発の有無で、再発あり群(n=52)、再発なし群(n=24)の2群に分け、両群間で二次予防各指標の達成率を比較検討した。

検討3：対象患者76名のうち、再発あり群(n=52)、再発なし群(n=24)をそれぞれ、80歳以上群、70歳未満群に分けて二次予防各指標の達成率を比較検討した。なお、LDL-C値については、Friedewald式による値を用いて検討した。脂質管理目標値は、日本動脈硬化学会のガイドラインに準じて、LDL-C<100 mg/dL、HDL-C \geq 40 mg/dL、TG<150 mg/dLとした。血液検査採取条件は基本的には早朝空腹時とした。群間の比較は χ^2 乗検定で評価し、 $p<0.05$ を有意とした。

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

昇型心筋梗塞いずれをも含む。高血圧、糖尿病、慢性腎不全、脂質異常症の診断は、それぞれ、高血圧治療ガイドライン2014(日本高血圧学会)、糖尿病治療ガイド2012-2013(日本糖尿病学会)、CKD診療ガイド2012(日本腎臓学会)、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版(日本動脈硬化学会)に準じて行った。冠動脈疾患の既往歴は、経皮的冠動脈形成術(以下、「PCI」)、冠動脈バイパス術(以下、「CABG」)が施行された既往のある症例とした。本研究において、冠動脈病変の再発は、PCI後のステント内再狭窄および、新規有意狭窄病変の出現とした。また、そのうち急性冠症候群(以下、「ACS」)は5例であった。

● 結果

1. 患者背景

対象患者の背景について、表1に示す。平均年齢は、74.6 \pm 8.5歳。冠動脈疾患の再発のある症例は52例、再発のない症例は24例であった。再発のある群では、糖尿病、慢性腎不全、脂質異常症の保有例が多い傾向にあった。スタチンなど薬剤使用状況については、両群間で差はなかった。また、70歳未満は20例、80歳以上は27例であった。慢性腎不全症例は80歳以上群で16例(59.3%)と多く、脂質異常症症例は70歳未満群で13例(65.0%)と多かった。一方スタチンの内服率は80歳以上群で少ないという結果であった。

2. 脂質管理目標値の年齢群別の達成率の現状

冠動脈疾患の既往のある症例の脂質管理の達成率の現状について検討した(図1)。LDL-Cの管理目標値(100 mg/dL未満)の達成率であるが、70歳未満群(n=20)では、55%(11名)、80歳以上群(n=27)では55.6%(15名)であり、両群間に有意差はなかった。中性脂肪の管理目標値達成率は、70歳未満群で40%(8名)、80歳以上群で77.8%(21名)であった。HDL-Cに関しては、70歳未満群で60%(12名)、80歳以上群では88.9%(24名)の達成率であった。中

表1 患者背景

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

	全体	70歳未満	80歳以上
n	76	20	27
平均年齢(歳)	74.6±8.5	63.1±4.5	83.1±2.4
高血圧(n)(比率%)	37(48.7)	10(50.0)	13(48.1)
糖尿病(n)(比率%)	26(34.2)	7(35.0)	9(33.3)
慢性腎不全(n)(比率%)	36(47.4)	6(30.0)	16(59.3)*
脂質異常症(n)(比率%)	40(52.6)	13(65.0)	7(25.9)*
冠動脈疾患の再発(n)(比率%)	52(68.4)	14(70.0)	21(77.8)
スタチンの内服(n)(比率%)	50(65.8)	15(75)	14(51.9)
EPAの内服(n)(比率%)	15(19.7)	2(10)	5(18.5)
エゼチミブの内服(n)(比率%)	5(6.6)	3(6)	1(3.7)
フィブラートの内服(n)(比率%)	3(3.9)	1(5)	0(0)

*p<0.05

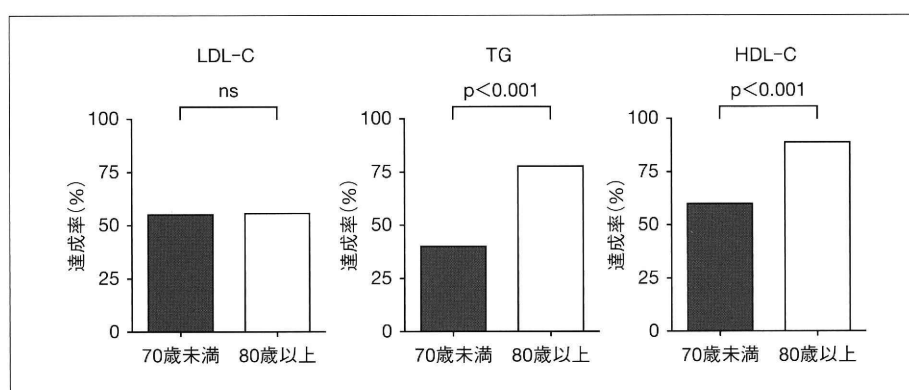


図1 70歳未満群と80歳以上群の2群間での脂質管理目標達成率の比較

性脂肪およびHDL-Cの管理目標値達成率は、いずれも80歳以上群で有意に高かった。また、両群間の脂質値の比較を図2に示す。LDL-C値は有意差を

認めなかったが、中性脂肪値は、70歳未満群では80歳以上群に比べて有意に高値であった。またHDL-Cは、逆に70歳未満群では80歳以上群に比べて有

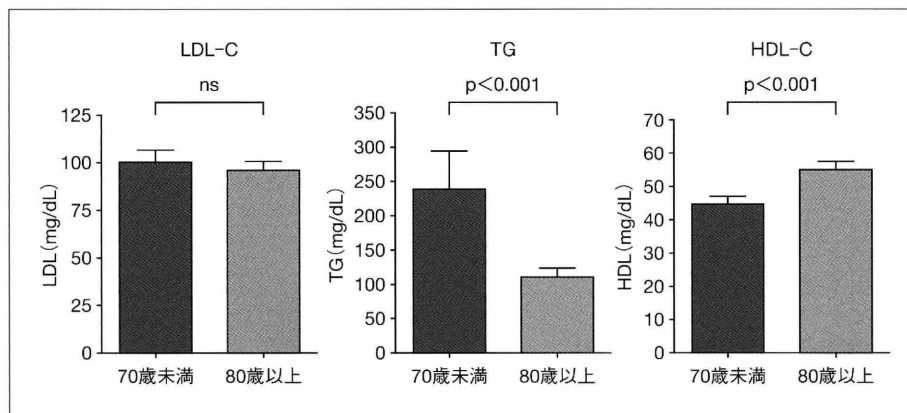


図2 70歳未満群と80歳以上群の2群間で脂質値の比較

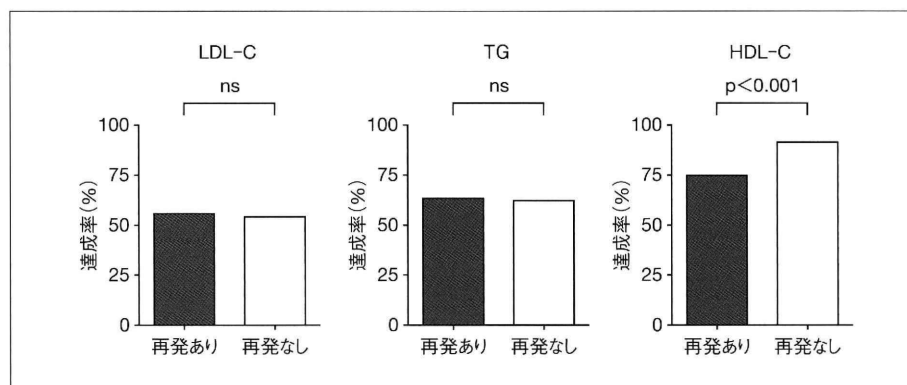


図3 冠動脈病変再発の有無での脂質管理目標達成率の比較

意に低値であった。これは、脂質管理目標達成率の比較と一致した結果であった。

3. 脂質管理目標値の達成率と冠動脈疾患再発との関連

脂質管理目標達成率に関して、冠動脈疾患の再発の有無に分けて検討した(図3)。LDL-Cの脂質管理目標値達成率は、冠動脈疾患の再発を認める群(n=52)で55.8%(29名)、再発を認めない群(n=24)で54.2%(13名)であった。TGの脂質管理目標達成率は、冠動脈疾患の再発を認める群で63.5%(33名)、再発を認めない群で62.5%(15名)であった。いずれも再発の有無で有意差を認めなかった。ただし、HDL-Cに関しては、冠動脈疾患の再発を認める群

で75%(39名)、再発を認めない群で91.7%(22名)の達成率であり、再発を認める群で達成率が低かった。また、両群間の脂質値の比較を図4に示す。血清脂質値自体は、冠動脈疾患の再発の有無でLDL-Cと中性脂肪値に関しては差を認めず、HDL-Cに関しては再発群で低い傾向であった。

さらに脂質管理目標達成率に関して、冠動脈疾患の再発の有無だけではなく、年齢を考慮して検討した(表2・3, 図5)。LDL-Cの脂質管理目標達成率については、70歳未満群(n=20)のうち、冠動脈疾患の再発を認めた群(n=14)では達成率が57.1%(8名)、再発のなかった群(n=6)では50.0%(3名)であり、再発の有無で有意差を認めなかった。しかしながら、80歳以上群(n=27)では、冠動脈疾患の再

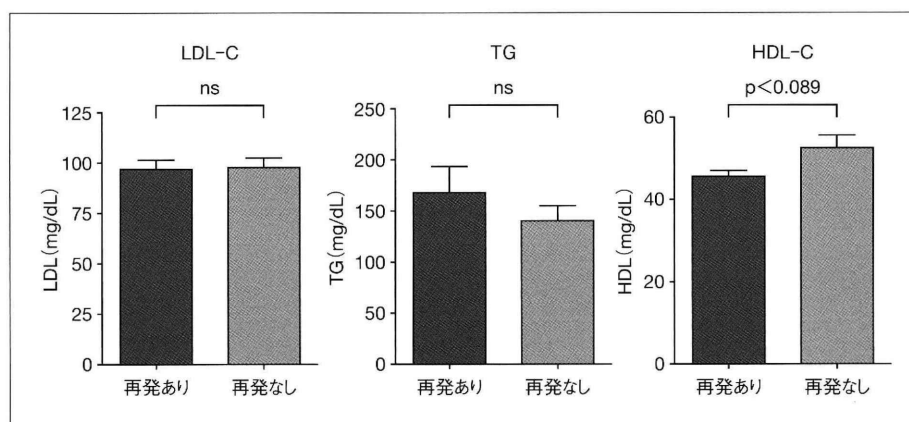


図4 冠動脈病変再発の有無での脂質値の比較

表2 再発の有無と年齢群別の内訳

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

発を認めた群(n=21)では47.6%(10名)の達成率であったのに対し、再発のなかった群(n=6)では83.3%(5名)の達成率であった。このように、80歳以上に限定すると、冠動脈疾患の再発を認めた群で有意に達成率が低かった。

中性脂肪の脂質管理目標達成率については、70歳未満群(n=20)のうち、冠動脈疾患の再発を認めた群(n=14)では42.9%(6名)、再発のなかった群(n=6)では33.3%(2名)の達成率であった。80歳以上(n=27)では、冠動脈疾患の再発を認めた群(n=21)では81.0%(17名)の達成率、再発のなかった群(n=6)では66.7%(4名)の達成率であり、再発の有無にかかわらず、70歳未満群で達成率が低いという結果であった。

HDL-Cの脂質管理目標達成率については、70歳未満(n=20)では、冠動脈疾患の再発のあった群(n=14)で42.9%(6名)、再発のなかった群(n=6)で100%(6名)の達成率であった。また、80歳以上(n=27)では、再発のあった群(n=21)で85.7%(18名)、再発のなかった群(n=6)では100%(6名)の達

成率であった。70歳未満の冠動脈疾患再発のある群では、特にHDL-Cの管理目標達成率が低いとの結果であった。

◎ 考察

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

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

表3 再発の有無，年齢群別での各指標の達成率の比較

	LDL-C		TG		HDL-C	
	70歳未満	80歳以上	70歳未満	80歳以上	70歳未満	80歳以上
再発あり(%，n)	57.1(8)	47.6(10)	42.9(6)	81.0(17)	42.9(6)	85.7(18)
再発なし(%，n)	50.0(3)	83.3(5)	33.3(2)	66.7(4)	100.0(6)	100.0(6)

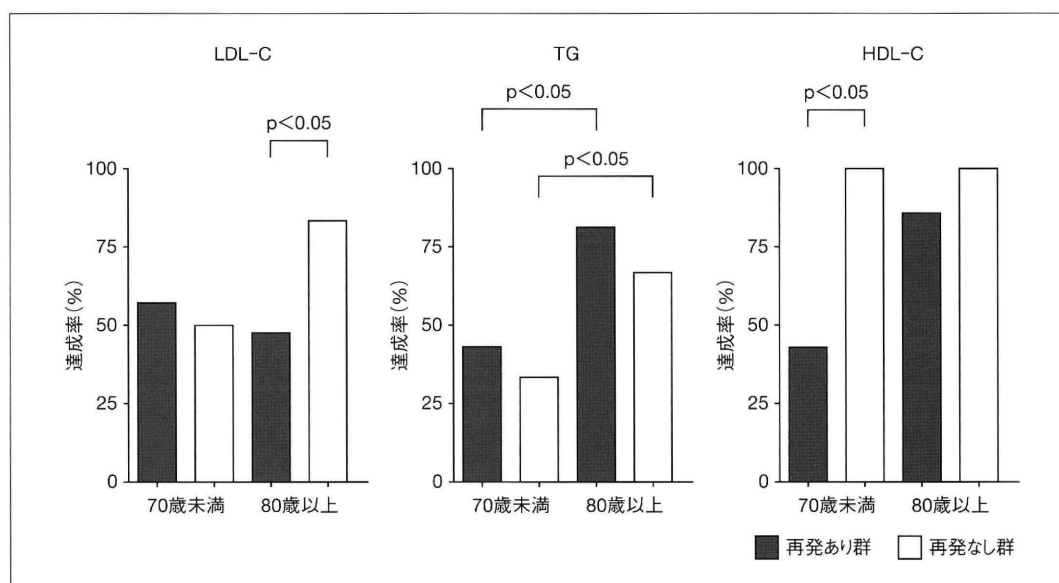


図5 冠動脈病変再発の有無と年齢群別の比較

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

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

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

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

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

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

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

● 結語

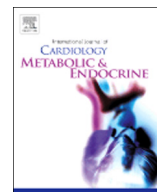
今回、われわれは、二次予防対象患者の中でも、特に超高齢者に焦点を当て、冠危険因子である脂質異常症の管理実態について検討を行った。今後の課題としては、特に二次予防管理目標が未達成であった患者群において、その服薬内容、服薬コンプライアンス、各実地医家の投薬判断基準、投薬内容の決定過程、などさらなる検討を加える必要がある。実臨床においては、高齢者で残薬の多さが社会問題化しており¹¹⁾、服薬コンプライアンスの低下が予想される。また、スタチンの副作用の問題や、もともと脂質値が低値であることの多い高齢者に対しての積極的なスタチン投与に対する抵抗感など様々な要因が患者側、医師側双方に存在するものと推測される。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

文 献

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



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



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



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

Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 February 2016

Accepted 2 May 2016

Available online xxxx

Keywords:

Oxidative stress
Cardiovascular diseases
Mental stress

ABSTRACT

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

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

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

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

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

1. Introduction

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

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

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

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

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

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

2. Method

2.1. Subjects

Between May 2014 and June 2015, 453 subjects including 150 consecutive outpatients with lifestyle-related diseases and 303 healthy volunteers were recruited for the present study. The purpose of the present study was explained to the participants in the documents, and written informed consent was obtained from all participants. The present study was approved by the ethics committee of Kobe Rosai Hospital.

All enrolled patients were interviewed and clinically examined. Demographic information (age and sex) and medical history were recorded. Hypertension was defined as a systolic pressure ≥ 140 mm Hg or a diastolic pressure ≥ 90 mm Hg, or if antihypertensive drugs were used. Dyslipidemia was defined as plasma LDL ≥ 140 mg/dL, plasma triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dL, or plasma HDL < 40 mg/dL or if lipid-lowering drugs were used. Diabetes mellitus was defined as previous or current plasma fasting glucose ≥ 126 mg/dl or if hypoglycemic agents were used.

2.2. Measurement of LOX-Index

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

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

The SDS designed by Zung was used to quantify the depression level who had experienced depression-related symptoms [12]. Among the enrolled subjects, 331 participants agreed to the evaluation of their mental status using SDS. The SDS included 10 positively worded items and 10 negatively worded items that assess the symptoms of depression. The item responses were rated from 1 to 4, and higher scores correspond to more frequent symptoms. Therefore, for each item, patients give a score according to whether the item has occurred: 1 = never/very rarely/rarely; 2 = once in a while/some of the time/occasionally; 3 = relatively often/very often/often; 4 = most of the time/always/almost always. The SDS scores were used to define the following four categories of depression severity: within the normal range (below 40 points); presence of minimal to mild depression (40–47 points); presence of moderate to marked depression (48–55 points); and presence of severe to extreme depression (56 points and above). In the present

study, the subjects who had scores over 40 points were defined as being depressed.

2.4. Calculation of the Framingham risk score

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

2.5. Statistical analysis

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

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

3. Results

3.1. Association of LOX-Index with FRS

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

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

Table 1
Patient characteristics.

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

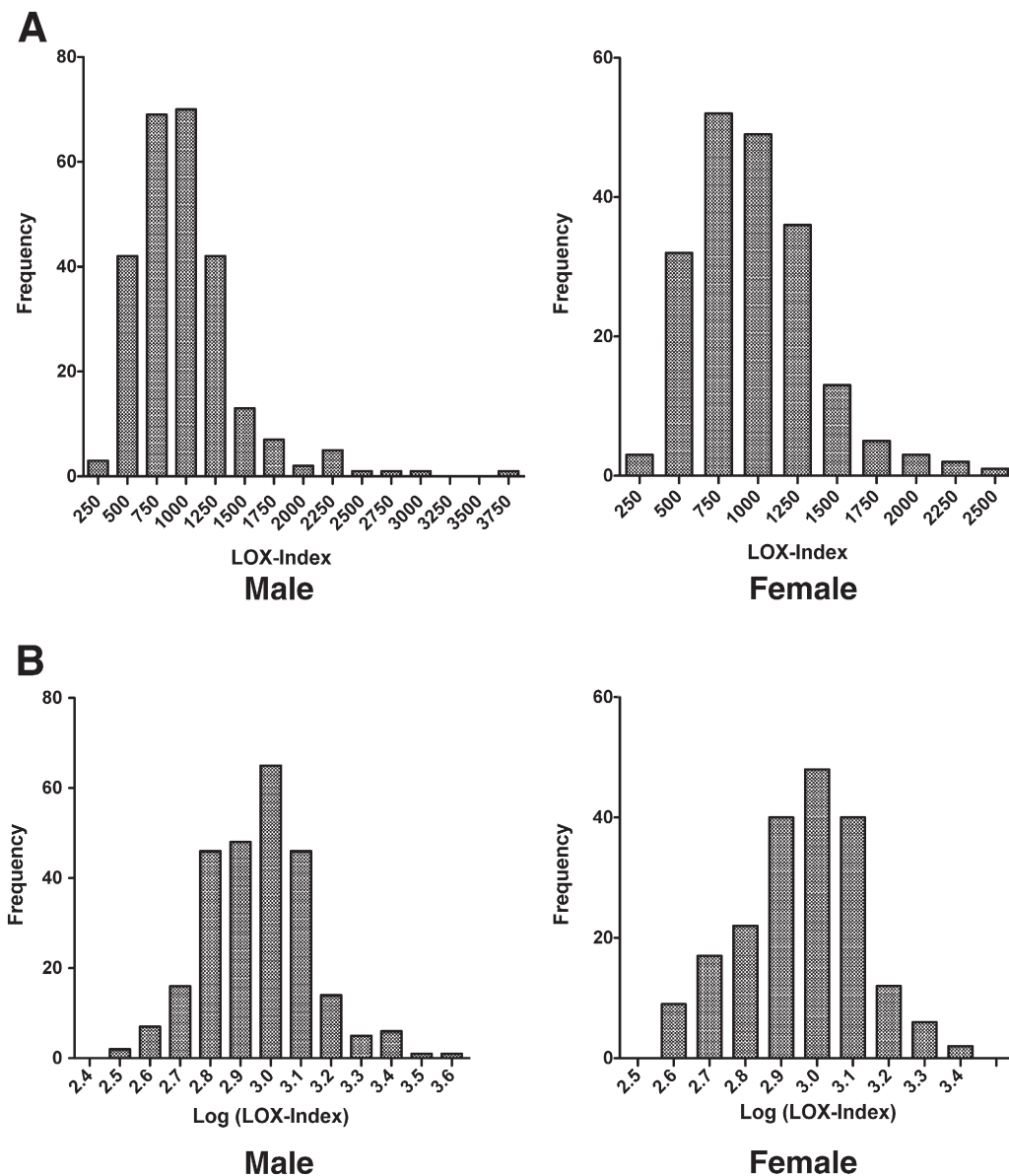


Fig. 1. A histogram for LOX-Index (A) and log-converted LOX-Index (B) in men and women. After log conversion, the LOX-index had normal distribution (Kolmogorov–Smirnov test: $p < 0.001$ for LOX-Index and $p = 0.200$ for log-converted LOX-Index).

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

3.2. Relation of LOX-Index and SDS

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

4. Discussion

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

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

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

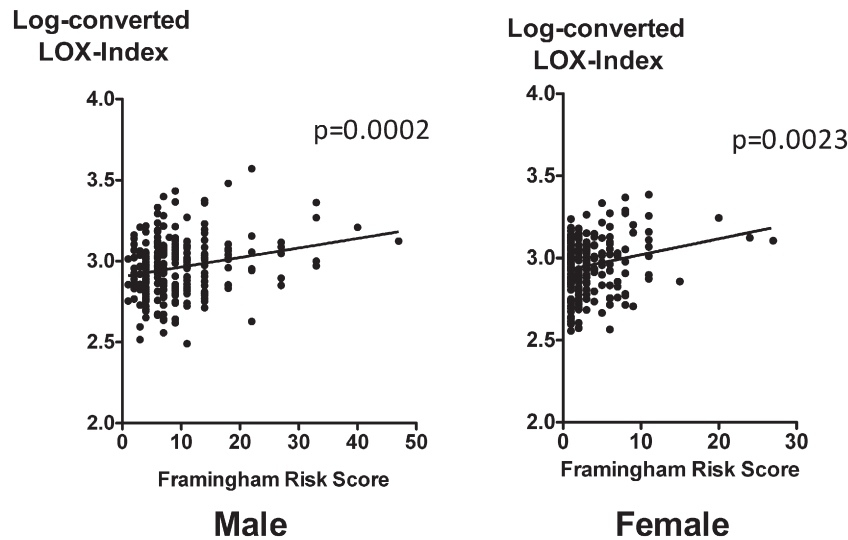


Fig. 2. The relationship between the 10-year risk of Framingham Risk Scores and log-converted LOX-Index. There was a significant positive correlation between the 10-year risk of FRS and log-converted LOX-Index in the male and female populations.

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

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

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

* p value of < 0.05 was considered statistically significant.

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

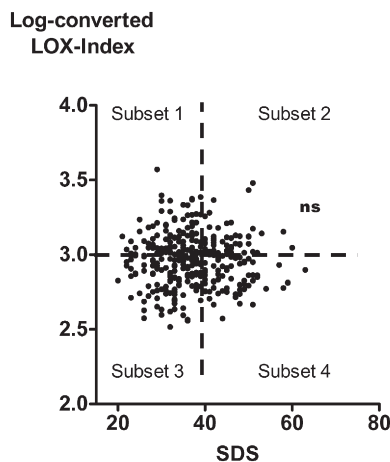


Fig. 3. The relationship between the SDS and the log-converted LOX-Index. There was no significant relationship between SDS and the log-converted LOX-Index. The calculation of health condition using the SDS and LOX-Index. It was based upon the presence or absence of cardiovascular risks and depression.

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

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

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

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

Conflict of interest

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

References

- [1] M. Yokoyama, N. Inoue, S. Kawashima, Role of the vascular NADH/NADPH oxidase system in atherosclerosis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 902 (2000) 241–247.
- [2] J.M. Heery, M. Kozak, D.M. Stafforini, D.A. Jones, G.A. Zimmerman, T.M. McIntyre, S.M. Prescott, Oxidatively modified LDL contains phospholipids with platelet-activating factor-like activity and stimulates the growth of smooth muscle cells, *J. Clin. Invest.* 96 (1995) 2322–2330.
- [3] B.V. Khan, S.S. Parthasarathy, R.W. Alexander, R.M. Medford, Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells, *J. Clin. Invest.* 95 (1995) 1262–1270.
- [4] T. Sawamura, N. Kume, T. Aoyama, H. Moriwaki, H. Hoshikawa, Y. Aiba, T. Tanaka, S. Miwa, Y. Katsura, T. Kita, T. Masaki, An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein, *Nature* 386 (1997) 73–77.
- [5] N. Inoue, T. Sawamura, Lectin-like oxidized LDL receptor-1 as extracellular chaperone receptor: its versatile functions and human diseases, *Methods* 43 (2007) 218–222.
- [6] N. Inoue, T. Okamura, Y. Kokubo, Y. Fujita, Y. Sato, M. Nakanishi, K. Yanagida, A. Kakino, S. Iwamoto, M. Watanabe, S. Ogura, K. Otsui, H. Matsuda, K. Uchida, R. Yoshimoto, T. Sawamura, LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke, *Clin. Chem.* 56 (2010) 550–558.
- [7] N. Inoue, Stress and atherosclerotic cardiovascular disease, *J. Atheroscler. Thromb.* 2 (2014) 391–401.
- [8] H. Tsuboi, K. Shimoi, N. Kinae, I. Oguni, R. Hori, F. Kobayashi, Depressive symptoms are independently correlated with lipid peroxidation in a female population: comparison with vitamins and carotenoids, *J. Psychosom. Res.* 56 (2004) 53–58.
- [9] I.J. Andersson, S. Sankaralingam, S.T. Davidge, Restraint stress up-regulates lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in aorta of apolipoprotein E-deficient mice, *Stress* 13 (2010) 454–460.
- [10] P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, D. Levy, A.M. Belanger, H. Silbershatz, W.B. Kannel, Prediction of coronary heart disease using risk factor categories, *Circulation* 97 (1998) 1837–1847.
- [11] S. Iwamoto, Y. Fujita, A. Kakino, K. Yanagida, H. Matsuda, R. Yoshimoto, T. Sawamura, An alternative protein standard to measure activity of LOX-1 ligand containing apoB (LAB) – utilization of anti-LOX-1 single-chain antibody fused to apoB fragment, *J. Atheroscler. Thromb.* 18 (2011) 818–828.
- [12] W.W.K. Zung, A self-rating depression scale, *Arch. Gen. Psychiatry* 12 (1963) 63–70.
- [13] R. McPherson, J. Frohlich, G. Fodor, J. Genest, Canadian cardiovascular society position statement e recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease, *Can. J. Cardiol.* 22 (2006) 913–927.
- [14] K. Uchida, A. Suehiro, M. Nakanishi, T. Sawamura, I. Wakabayashi, Associations of atherosclerotic risk factors with oxidized low-density lipoprotein evaluated by LOX-1 ligand activity in healthy men, *Clin. Chim. Acta* 412 (2011) 1643–1647.
- [15] R. Takanabe-Mori, K. Ono, H. Wada, T. Takaya, S. Ura, H. Yamakage, N. Satoh-Asahara, A. Shimatsu, Y. Takahashi, M. Fujita, Y. Fujita, T. Sawamura, K. Hasegawa, Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 plays an important role in vascular inflammation in current smokers, *J. Atheroscler. Thromb.* 20 (2013) 585–590.
- [16] T. Sawamura, I. Wakabayashi, T. Okamura, LOX-1 in atherosclerotic disease, *Clin. Chim. Acta* 440 (2015) 157–163.
- [17] M. Yokoyama, H. Origasa, M. Matsuzaki, Y. Matsuzawa, Y. Saito, Y. Ishikawa, S. Oikawa, J. Sasaki, H. Hishida, H. Itakura, T. Kita, A. Kitabatake, N. Nakaya, T. Sakata, K. Shimada, K. Shirato, Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis, *Lancet* 369 (2007) 1090–1098.

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

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

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

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

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

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

Objective: Rare disease

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

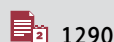
Case Report: We report a case of a 75-year-old woman who had recurrent giant spherical thrombi in the left atrium. She was diagnosed with chronic atrial fibrillation at 52 years of age. A pacemaker implantation was performed at 54 years of age because of a complete atrioventricular block; and mitral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

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

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

MeSH Keywords: Anticoagulants • Embolism and Thrombosis • Heart Atria

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



1290



4



23



Background

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

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

Case Report

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

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

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

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

Discussion

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

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

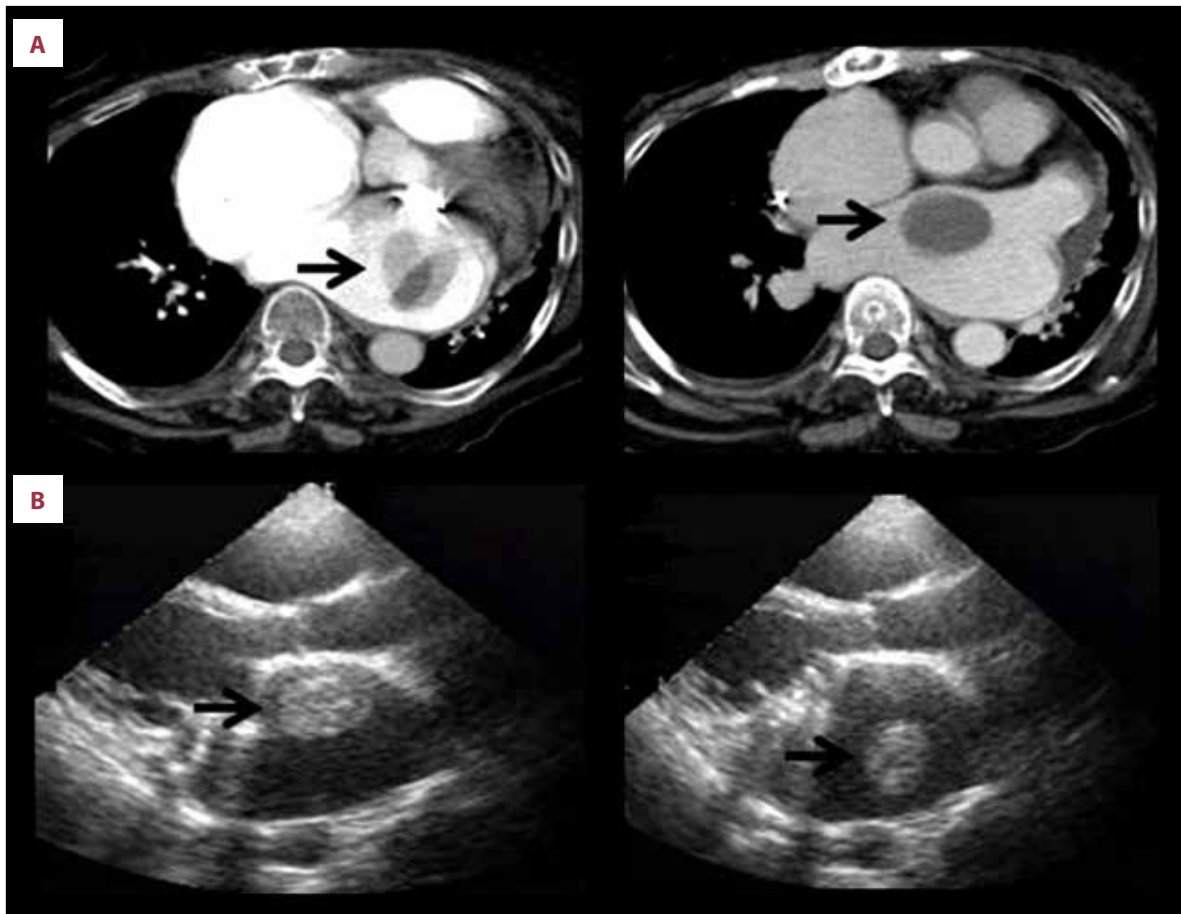
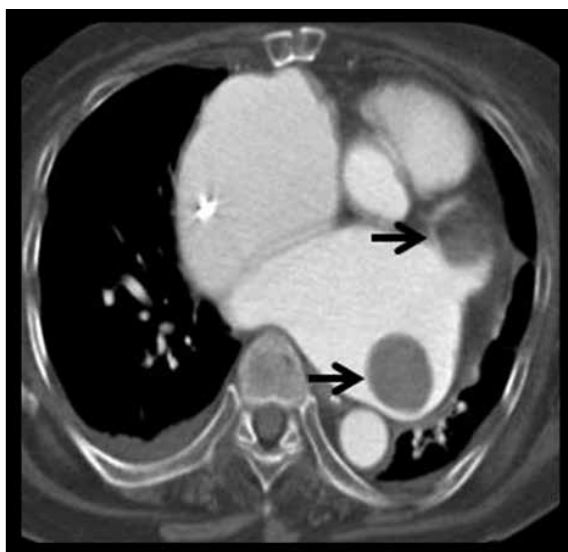


Figure 1. (A) Computed tomography (CT) scan of the heart showing free-floating thrombus with contrast (left panel, arrow). Because the ball thrombus was moving in the left atrium, it looked blurred by CT scan. The same thrombus detected by CT scan without contrast (right panel, arrow) showing its change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



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

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

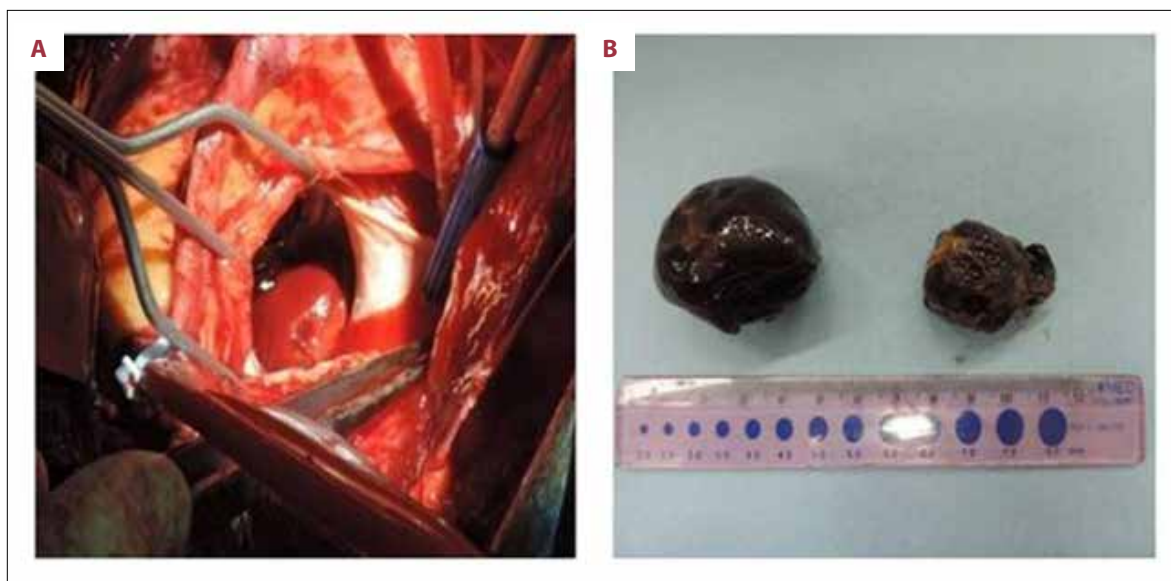


Figure 3. The ball thrombus in the left atrium (A) at surgery, and the two thrombi (B) after removal.

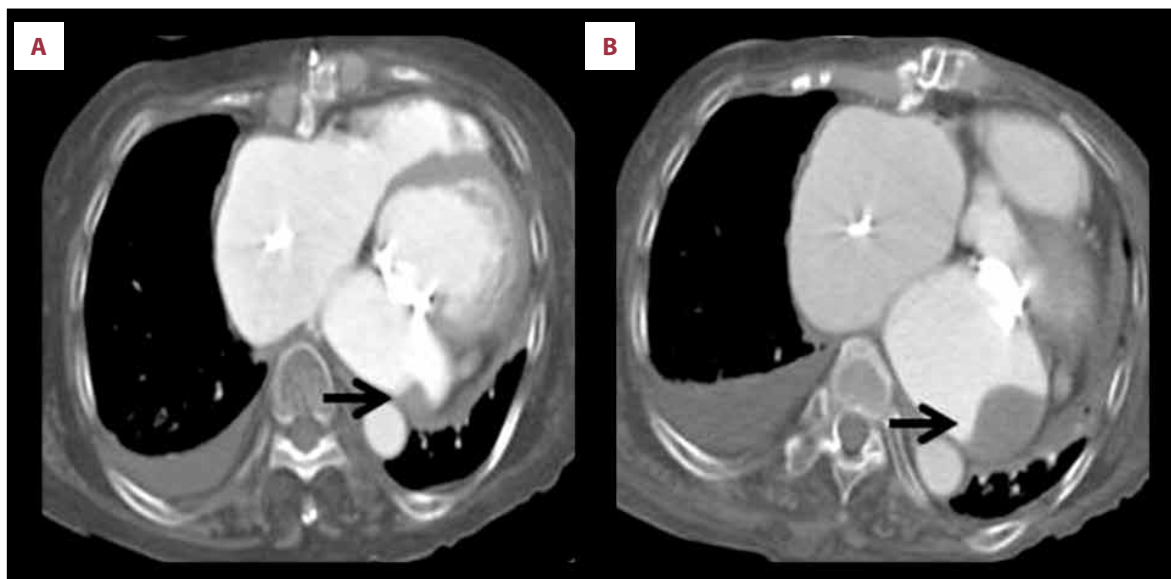


Figure 4. Computed tomography (CT) scan showing a recurrent smaller thrombus (arrow) arising from the posterior wall of the left atrium (A) and its subsequent expansion (B).

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

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

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

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

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

References:

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

Conclusions

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

Conflict of interest

None declared.

Stress Evaluation for the Prevention of *Karoshi*

Nobutaka Inoue*

Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, Japan

*Corresponding author: Inoue N, Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike Touri, Chuo-Ku, Kobe 651-0053, Japan, Tel: 81-78-231-5901; Fax: 81-78-242-5316; E-mail: nobutaka@kobeh.rofuku.go.jp

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

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

Karoshi in Japan

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

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

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

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

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

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

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

Karoshi and Psychological and Occupational Stresses

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

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

There are several methods to evaluate the extent of occupational stress, including the effort-reward imbalance model and the demand-control model. Regarding the demand-control model, the job content questionnaire (JCQ) developed by Karasek is one of the most

commonly used scales to assess environmental job stressors [4]. Occupational stress can be measured by qualitative constructs such as job control, job demands and worksite social support. Job strain refers to a situation where job control, which is a person's ability to make decisions and use his or her skills at work, is low and the job demands, which include the pace and psychological intensity of the work, are high. The job strain index measured by the ratio of job demands to job control was used as an indicator of the occupational stress.

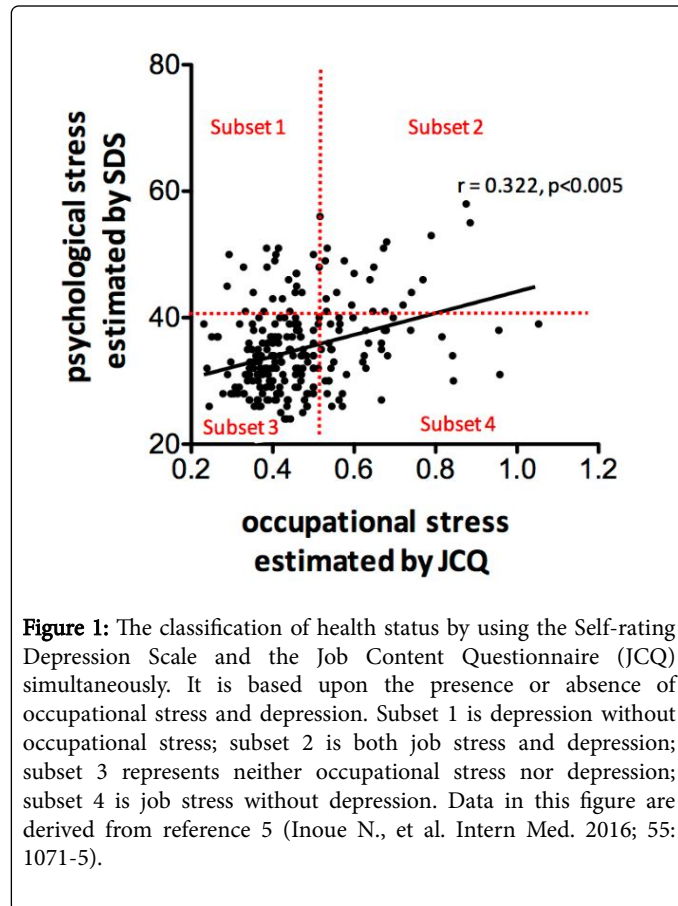


Figure 1: The classification of health status by using the Self-rating Depression Scale and the Job Content Questionnaire (JCQ) simultaneously. It is based upon the presence or absence of occupational stress and depression. Subset 1 is depression without occupational stress; subset 2 is both job stress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

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

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

Multiple regression analyses to predict SDS scores demonstrated that job demands were positively associated with SDS scores and job control and worksite social support were negatively associated with SDS scores after controlling for other variables. The job strain index was positively related to SDS scores (Figure 1).

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

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

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

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

The depression experienced by subjects in the subset 2 is likely to be caused by excessive occupational stress whereas the subjects in subset 1 might suffer from stressors other than occupational stress, such as those arising from family matters or personal reasons.

The subjects in the subset 4 might be doing well because they are able to cope with occupational stress. Thus, this classification system could contribute to promoting a healthy workplace and serve as a detailed guide for individual workers.

Karoshi and Oxidative Stress

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

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

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

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

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

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

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

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

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

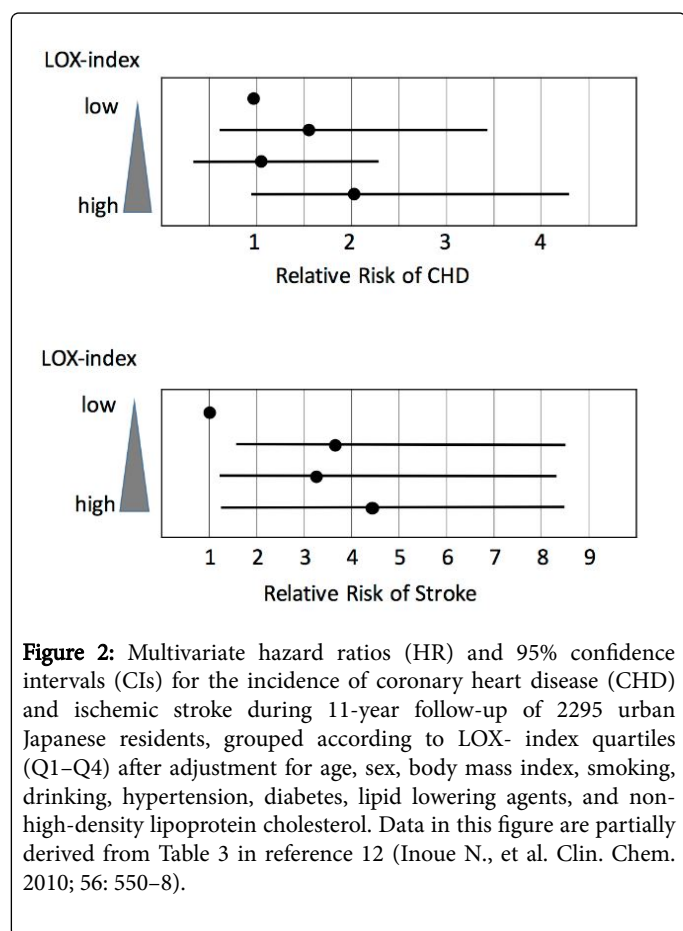


Figure 2: Multivariate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CIs) for the incidence of coronary heart disease (CHD) and ischemic stroke during 11-year follow-up of 2295 urban Japanese residents, grouped according to LOX-index quartiles (Q1–Q4) after adjustment for age, sex, body mass index,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

Relationship of Oxidative stress and Psychological Stress

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

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

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

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

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

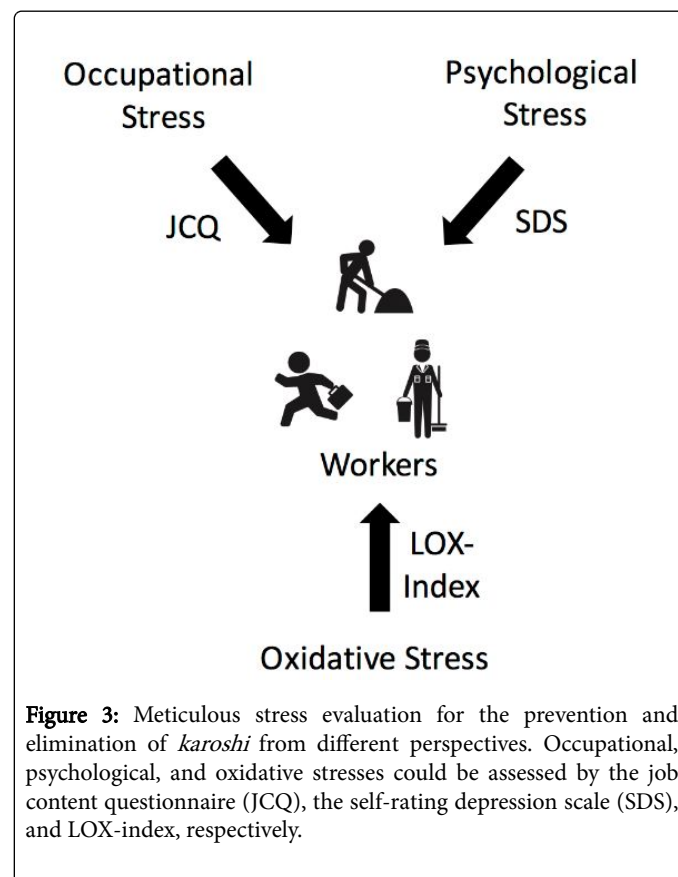
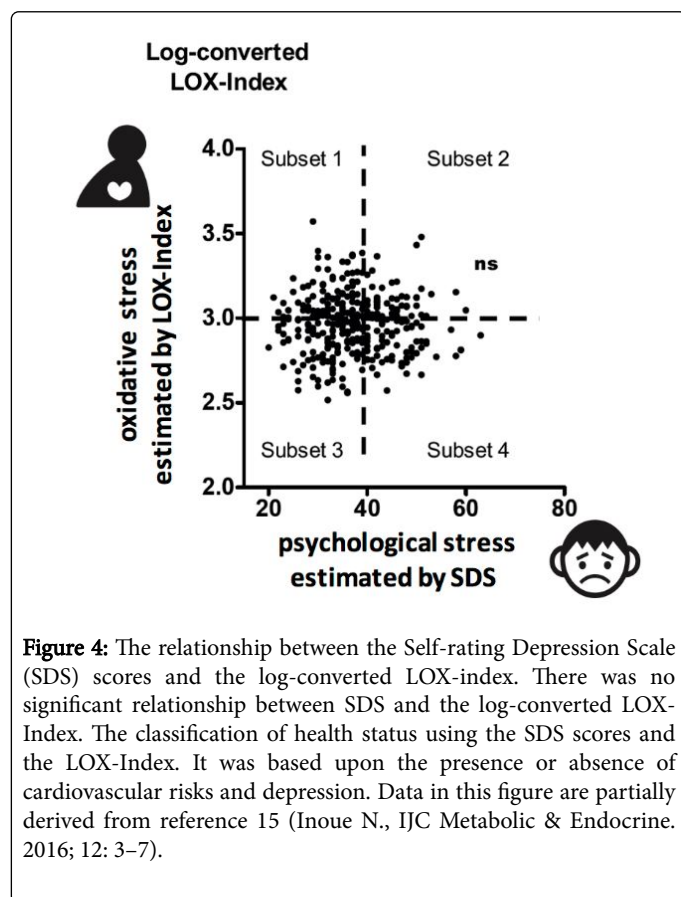


Figure 3: Meticulous stress evaluation for the prevention and elimination of *karoshi* from different perspectives. Occupational, psychological, and oxidative stresses could be assessed by the job content questionnaire (JCQ), the self-rating depression scale (SDS), and LOX-index, respectively.

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



Multifaceted approach for the Prevention of *Karoshi*

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

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

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

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

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

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

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

References

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

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

Haemoptysis as a Presenting Symptom of Thoracic Aneurysm Dissection

Kei Kunimasa¹, Kazuyuki Kobayashi¹, Nobutaka Inoue² and Yoshihiro Nishimura¹

Key words: haemoptysis, thoracic aneurysm

(Intern Med 55: 2117-2118, 2016)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6429)



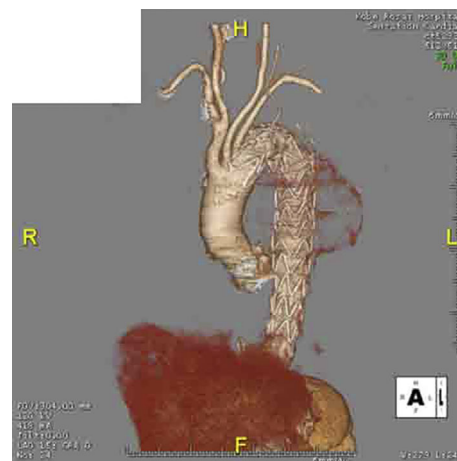
Picture 1.



Picture 2.



Picture 3.



Picture 4.

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

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

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

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

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

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

sis, even if they do not have chest pain.

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

References

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

生活習慣病症例における、職業性ストレスと精神的ストレスとの関連 —過労死予防の観点から—

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

¹⁾神戸労災病院臨床研究センター

²⁾神戸労災病院循環器内科

(平成 28 年 4 月 25 日受付)

要旨：過労死の主要な原因疾患である急性心筋梗塞や脳血管障害は、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の危険因子によって惹起される動脈硬化を基盤とし、その発症には精神的ストレス、心理的ストレスや、社会的ストレスが深く関与している。過重な業務による疲労や精神的なストレスが主要な原因の一つとなり、脳心血管病が発症し、死亡または、重篤な障害に至る場合が過労死である。過労死は、1980 年頃から社会問題化されているが、過労死の予防は、現代社会の最重要課題のひとつである。本邦において、労働安全衛生法が一部改正され、メンタルヘルス対策の充実・強化等を目的として、従業員数 50 人以上の全ての事業場においてストレスチェックの義務化が 2015 年 12 月から開始された。本稿では、最近の我々の検討から得られた抑うつ-職業性ストレスのサブセット分類の有用性を含め、職業性ストレスと精神的ストレスの関連について概説する。

(日職災医誌, 64 : 255—259, 2016)

—キーワード—

ストレスチェックシステム, 心血管病, 過労死

1. 過労死とストレスチェックシステム

心筋梗塞、脳卒中等の脳心血管病の発症には、糖尿病、脂質異常症、高血圧、肥満といった生活習慣病に伴う危険因子が深く関与している。こうした危険因子によって血管内皮細胞が傷害され、それによって引き起こされる複雑なプロセスによって動脈硬化が惹起される¹⁾。脳心血管病は、動脈硬化を基盤として発症するが、精神的ストレス、心理的ストレスや、社会的ストレスが、その発症に重要な役割を果たしている²⁾。過重な業務による疲労や精神的なストレスが主要な原因の一つとなり、脳心血管病が発症し、死亡または、重篤な障害に至る場合が過労死である。過労死は、本人はもとより、その遺族さらには社会にとっても極めて大きな損失であり、過労死を予防することは喫緊の重要な課題である。

過労死は、1980 年頃から社会問題化されているが、それ以前から、日本の職場環境の問題点が指摘されてきた。日本人の特性ともいえる「勤勉さ」と、戦後からの国の復興と経済発展に邁進する時代背景もあいまって、勤労・仕事至上主義の社会が構築されてきた。エコノミック-アニマル (economic animal) は、高度経済成長期の

1970 年にパキスタンのブット外相が、経済的利潤の追求を第一として活動する人々を批判し、日本の経済進出のあり方についての問題点を指摘した。かなり古い言葉である。当時に比べて、職場環境は改善されてきているとはいえ、昨今の「ブラック企業」の報道等からも判断されるように、現時点でも経済優勢の労働環境に対する批判はあり、事実、過労死を伝える報道は後を絶たない。こうした過労死に対して、国家的な取り組みが行われ、2006 年 4 月「労働安全衛生法等の一部を改正する法律」が施行された。この法令により、長時間労働者への医師による面接指導の実施が義務付けられたが、過労死問題の解決には繋がっていないのが現状である。

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

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

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

こうした背景のもと、平成26年6月19日、メンタルヘルス対策の充実・強化等を目的として、従業員数50人以上の全ての事業場にストレスチェックの実施を義務付ける「労働安全衛生法の一部を改正する法案(通称: ストレスチェック義務化法案)」が国会で可決・成立した。この制度では、年に一回の定期的なストレスチェックの実施により、ハイリスク勤労者のメンタル不調の未然予防と、職場におけるストレス要因の評価による職場環境の改善につなげることを目標としている。ストレスチェックシステムは、平成27年12月から義務化され、実質的な運用がはじまるのは、今年度からであり、各企業が現在、そのセットアップに追われている。このスト

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

2. 職業性ストレス

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

今回義務化されるストレスチェックの最低限必要な要件として、「仕事のストレス要因」、「心身のストレス反応」及び、「周囲のサポート」の3領域に関する項目を含むことが求められている。こうした職業性ストレスの評価は、仕事の要求度-コントロールモデルという概念に基づいている。職業性ストレスを、仕事の裁量権(control)と、仕事に対する要求度(demand)のふたつの観点から評価するものである。つまり仕事に対する裁量権がなく(job controlが低い)、労働負荷が大きい環境ほど(job demandが高い)、職業性ストレスjob strainが高いとする考え方である⁷⁾。こうした観点から、職業性ストレスを評価する方法であるJob Content Questionnaire(JCQ)は、job controlと、job demandさらには、社会的な支援をアンケートにて簡便に点数化し評価する方法である。JCQのjob demandの値を、job controlの値で除したものをjob strain indexとして、職業性ストレスの目安として評価する。

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

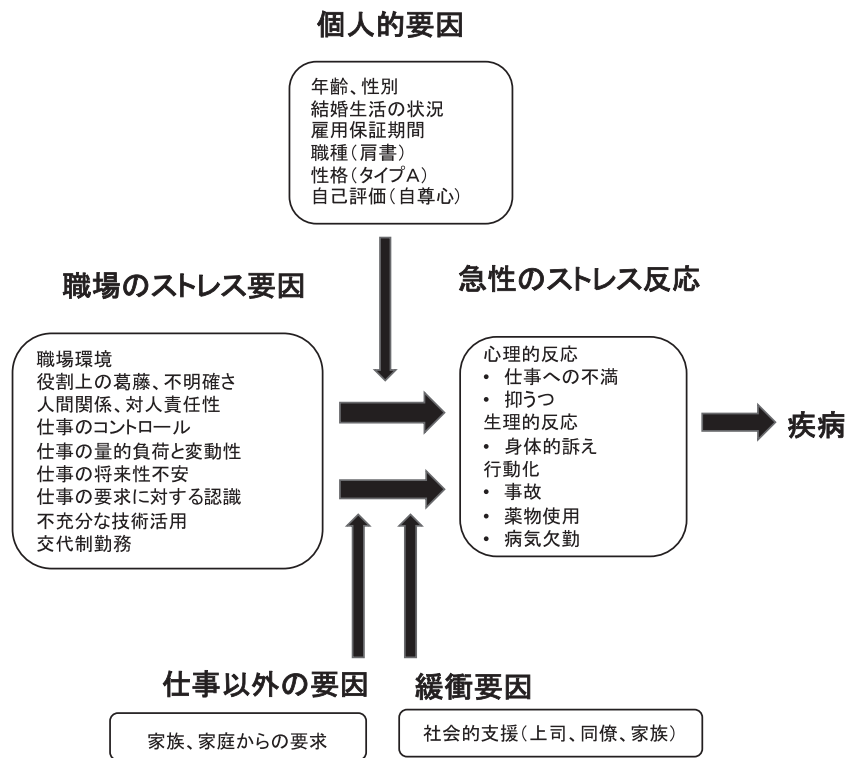


図1 NIOSH 職業ストレスモデル
文献5から改変

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

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

心筋梗塞や，狭心症等の心血管病は，動脈硬化を基盤としており，精神的ストレスがその発症に深く関与する。今回，我々は，生活習慣病症例における，職業性ストレスと，精神的ストレスの関連を明らかにするために，糖尿病，脂質異常症，高血圧にて神戸労災病院外来通院中の症例 231 例を対象に，精神的ストレスと，職業性ストレスとの関連を検討し報告した¹⁰⁾。精神的ストレスは Self-Depression Scale (SDS) を用いて評価し，職業性ストレスは，JCQ にて評価した。結果を図 2 に示す。SDS で評価した抑うつは，JCQ の評価の Job demand と正に，Job control と負に相関していた。また，Job demand 値を Job control で除した Job strain index は，SDS と正の相関を示した。多変量解析の結果，年齢，性別，高血圧，脂質異常症，糖尿病，喫煙の有無で調整しても，SDS は，Job demand と正に，Job control と負に，Job strain index と正に相関していた¹⁰⁾。つまり，職業性ストレスが負荷されるほど，精神的に抑うつであることが理解できる。今回の我々の検討は，これまでの種々の職種・状況において，職業性ストレスと抑うつと密接に関連を検討している研究結果に矛盾しない結果であった¹¹⁾¹²⁾。

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

4. まとめ

労働環境のグローバル化，なかなか改善してこない経

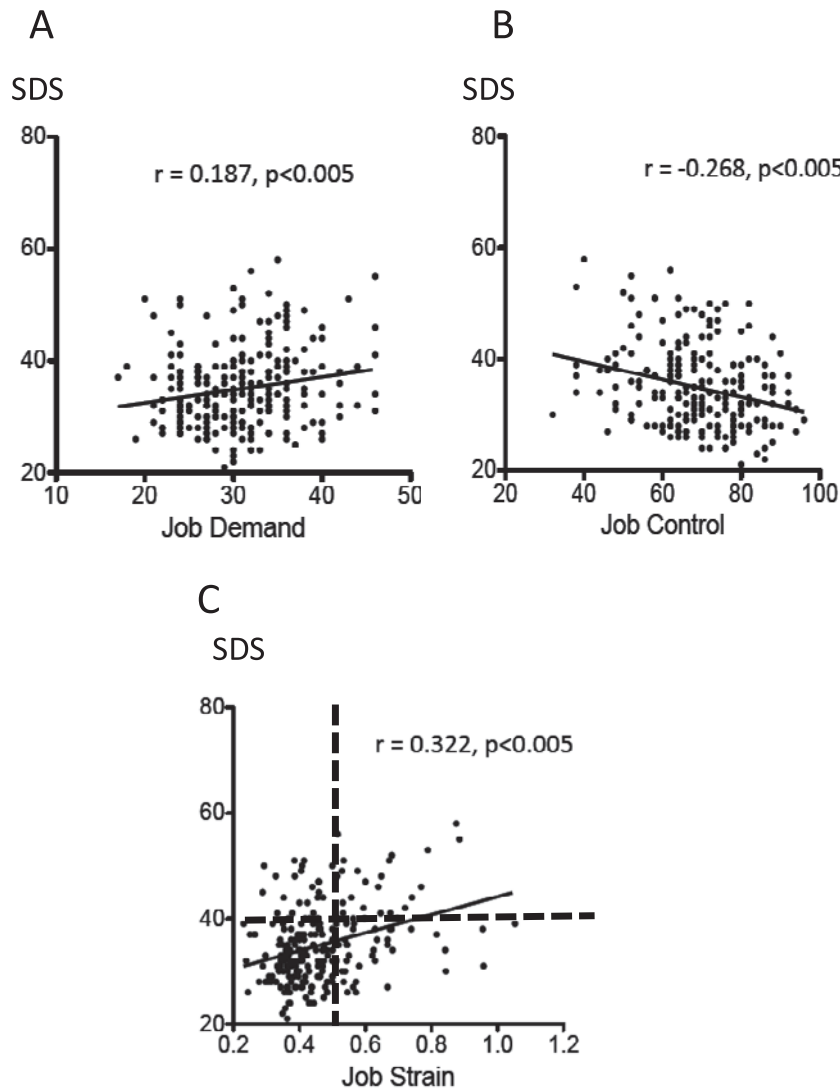


図2 職業性ストレスと抑うつの関係

糖尿病、脂質異常症、高血圧にて通院中の症例 231 例の精神的ストレスと職業性ストレスを評価した。精神的ストレスは Self-Depression Scale (SDS) にて、職業性ストレスは JCQ にて評価した。SDS で評価した抑うつは、JCQ の評価の Job demand と正に、Job control と負に相関していた。Job strain index は、SDS と正の相関を示した。
Inoue N et al 文献 10 から改変

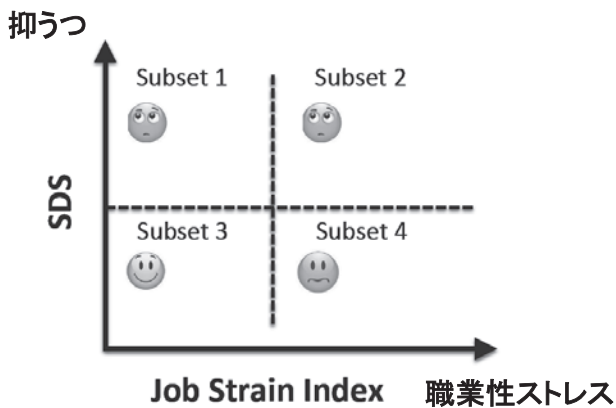


図3 職業性ストレスと抑うつのサブセット分類
Inoue N et al 文献 10 から改変

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

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

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

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

Reprint request:

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

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

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

¹⁾Clinical Research Center, Kobe Rosai Hospital

²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital

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

(JJOMT, 64: 255—259, 2016)

—Key words—

stress check system, cardiovascular disease, karoshi

症 例

糖尿病性筋梗塞を合併した1型糖尿病の1例

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

(平成28年4月25日受付・特急掲載)

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

(日職災医誌, 64:231—235, 2016)

—キーワード—

糖尿病合併症, 糖尿病性筋梗塞, 透析

I. はじめに

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

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

今回、我々は、糖尿病性筋梗塞を起こす患者背景とし

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

II. 症 例

症 例：40歳代女性

主 訴：右下腿の疼痛・感覚異常、冷感

家族歴：特記すべきことなし

職 業：事務員

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

生活歴：喫煙なし、飲酒なし、アレルギーなし

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

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

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

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

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

III. 考 察

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

表1 入院時検査成績

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

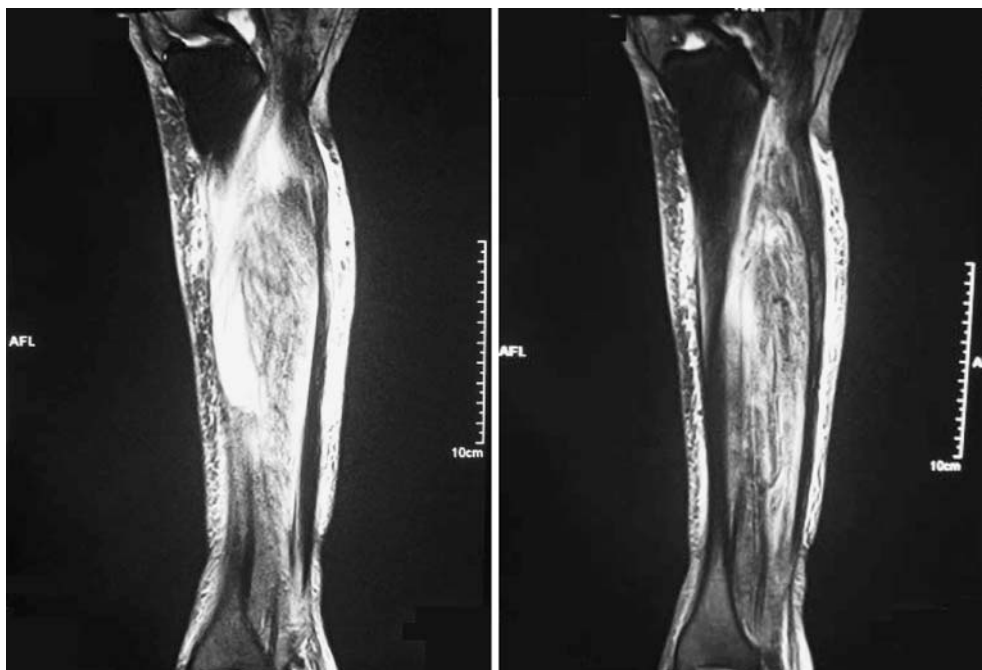


図1 下肢MRI

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

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

めて有用であると考えられる。

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

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

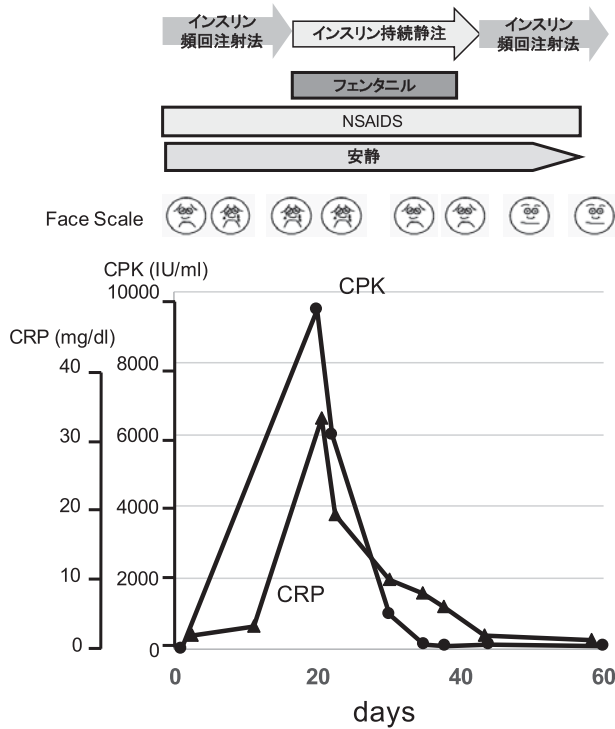


図2 臨床経過

表2 本邦での糖尿病性筋梗塞の報告例

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

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

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

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

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

IV. 結 語

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

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

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

- から診断しえた糖尿病性筋梗塞 (Diabetic Muscle Infarction: DMI) の1例. *糖尿病* 53: S234, 2010.
- 9) 李 治平, 飯野 均, 河邊聡子, 他: 上肢に発症した糖尿病性筋梗塞の1例. *抄録集日本内科学会関東支部関東地方会* 569: 61, 2010.
 - 10) 河邊聡子, 富沢浩子, 坂内千恵子: 糖尿病性筋梗塞を発症した2例. *糖尿病* 52: 239—241, 2009.
 - 11) 中野好夫, 那須鉄史, 垣本哲宏, 他: 糖尿病性筋梗塞が疑われた2型糖尿病の1例. *糖尿病* 51: 563, 2008.
 - 12) 有村泰一郎, 倉野美穂子, 齋藤紀佳, 他: Diabetic Muscle Infarction: DMIを合併した2型糖尿病の1例. *Diabetes Journal: 糖尿病と代謝* 35: 93—97, 2007.
 - 13) 君塚康一郎, 谷川浩隆, 最上祐二, 他: Diabetic muscle infarctionの2例. *信州医学雑誌* 53: 103, 2005.
 - 14) 伊波多賀子, 玉那覇民子, 砂川 優, 他: 糖尿病性筋梗塞の再発に対しワーファリン投与にて軽快した1例. *糖尿病* 47: S139, 2004.
 - 15) 江頭昌幸, 熊谷謙治, 進藤裕幸: でん部肉腫との鑑別を要したDiabetic Muscle Infarction: DMIの一例. *整形外科と災害外科* 53: 84, 2004.
 - 16) 須田徹也, 松本佳隆, 今井章二, 他: 糖尿病性筋梗塞の1例. *日本形成外科学会誌* 24: 675, 2004.
 - 17) 永吉洋次, 岩切清文: 糖尿病性筋梗塞の1例. *整形外科* 54: 1439—1441, 2003.
 - 18) 辻野高史, 岩崎 誠, 増田克彦, 他: 糖尿病性筋梗塞の一例. *糖尿病* 45: 294, 2002.
 - 19) 安倍基幸, 青木隆明: 糖尿病性筋梗塞 (diabetic muscle infarction) のリハビリテーション経験. *リハビリテーション医学* 38: S369, 2001.
 - 20) 長田光司, 名城一臣, 平田圭子, 他: Diabetic muscle infarctionを発症した1型糖尿病の1例. *糖尿病* 44: 867, 2001.
 - 21) 長谷川隆文, 嶋内亜希子, 笠島敦子, 他: 糖尿病と心房細動をもつ患者にみられた筋梗塞のMRI所見. *神経内科* 55: 191—192, 2001.
 - 22) 山本明史, 志田原哲: 糖尿病性筋梗塞. *神経内科* 51: 396—397, 1999.
 - 23) 山下智子, 中村友厚, 長坂昌一郎, 他: Diabetic muscle infarctionを合併したインスリン依存型糖尿病の1例. *糖尿病* 42: 685—688, 1999.
 - 24) 朝長 修, 馬場園哲也, 西田淳子, 他: 糖尿病性筋梗塞 (DMI) が疑われたCAPD中のインスリン依存型糖尿病の一例. *日本透析医学会雑誌* 31: 79, 1998.
 - 25) 佐藤明子, 渡辺雅彦, 大越教夫, 他: MRIにて両側大腿内転筋群に病変をみとめた糖尿病性筋梗塞 (diabetic muscle infarction) の1例. *臨床神経学* 39: 321—326, 1999.
 - 26) Taira M, Komiya I, Taira T, et al: A case of diabetic muscle infarction in Japan. *Diabet Med* 15: 1065—1067, 1998.
 - 27) Horton WB, Taylor JS, Ragland TJ, et al: Diabetic muscle infarction: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care* 3 (1): 2015.

別刷請求先 〒651-0053 神戸市中央区籠池通4-1-23
独立行政法人労働者健康安全機構神戸労災病院
糖尿病内科
西海 智子

Reprint request:

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

A Case of Type 1 Diabetes with Diabetic Muscle Infarction

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

¹⁾Department of Diabetes, Kobe Rosai Hospital

²⁾Department of Cardiology, Kobe Rosai Hospital

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

(JJOMT, 64: 231—235, 2016)

—Key words—

diabetic complication, diabetic muscle infarction, dialysis



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@kobeh.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

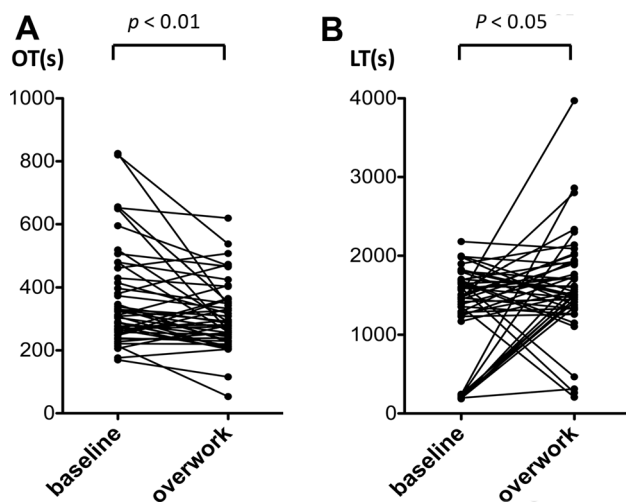


Fig. 1 **a** Effect of overwork on occlusion time (OT) and lysis time (LT). The measured OT at baseline was 310.3 (260.9, 437.7) s, whereas the on-duty OT was significantly shortened [284.2 (230.5, 355.8) s; $p < 0.01$]. **b** LT was prolonged during overwork conditions compared with off-duty/baseline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

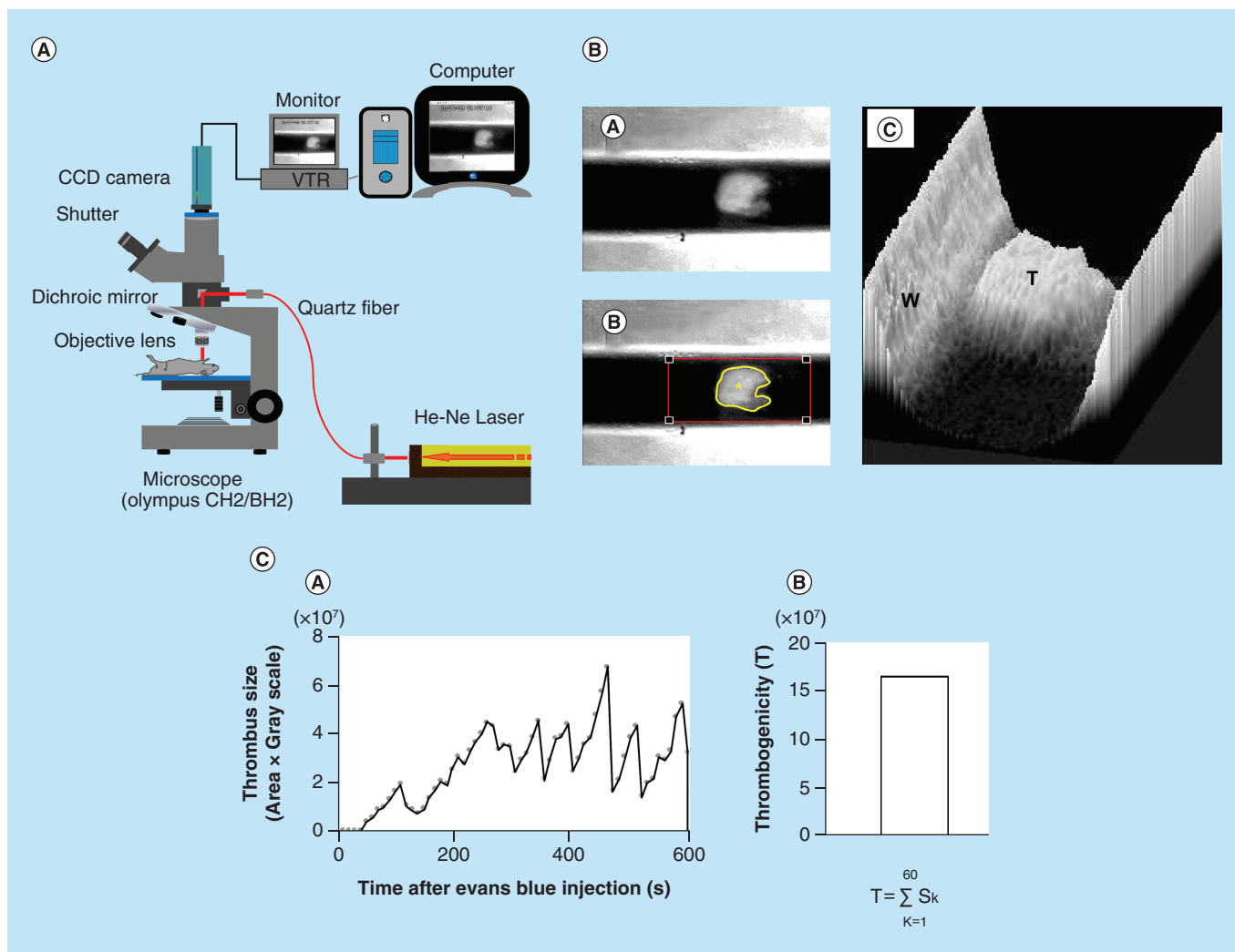


Figure 1. Measurement of thrombotic status in rodents (*in vivo*). He-Ne laser-induced thrombosis system (A). Measurement of thrombus size in mouse carotid artery (B). Thrombus formed in carotid artery (A); thrombus delineated by software (B); thrombus formed by software (C). Change in thrombus size 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 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

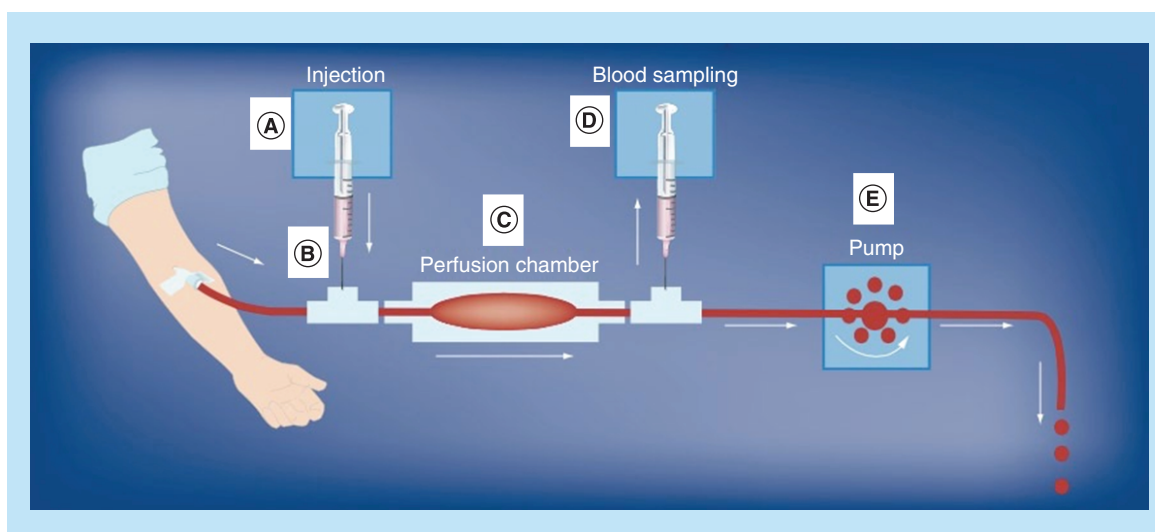


Figure 2. The global parallel-plate blood perfusion chambers test. The various components of the blood perfusions system are as follows. (A) pump for injection of test agents; (B) mixing chamber device for test agents in the flowing blood stream; (C) parallel-plate perfusion chamber with thrombogenic 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].

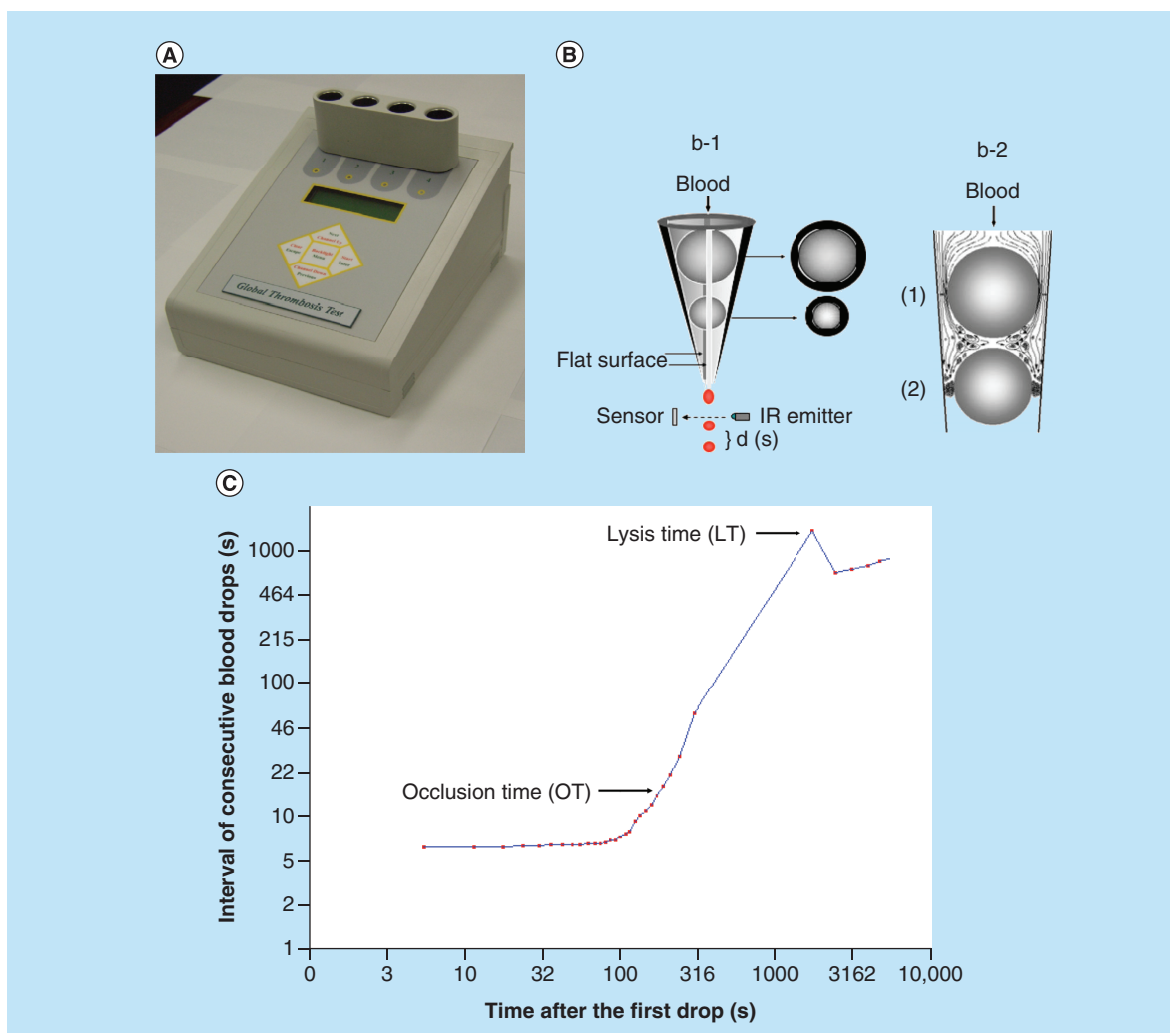


Figure 3. GTT measurement using native blood. GTT instrument (A) and principle of the measurement (B). Platelets in native blood are activated by high shear forces in the upper gaps (1). Fibrin stabilized thrombi formed between the two bearing balls occlude the lower gaps (2). Real time recording of 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, Tigy-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. Paniccia 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-Studen 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 12 (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, Tripette 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.**

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、加齢の生理的変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籠池通 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ケースが多い。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 μg/日，レボチロキシナトリウム 50 μg/日，デキストロメトルファン 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，臨床上有意味な弁疾患は認めなかった。

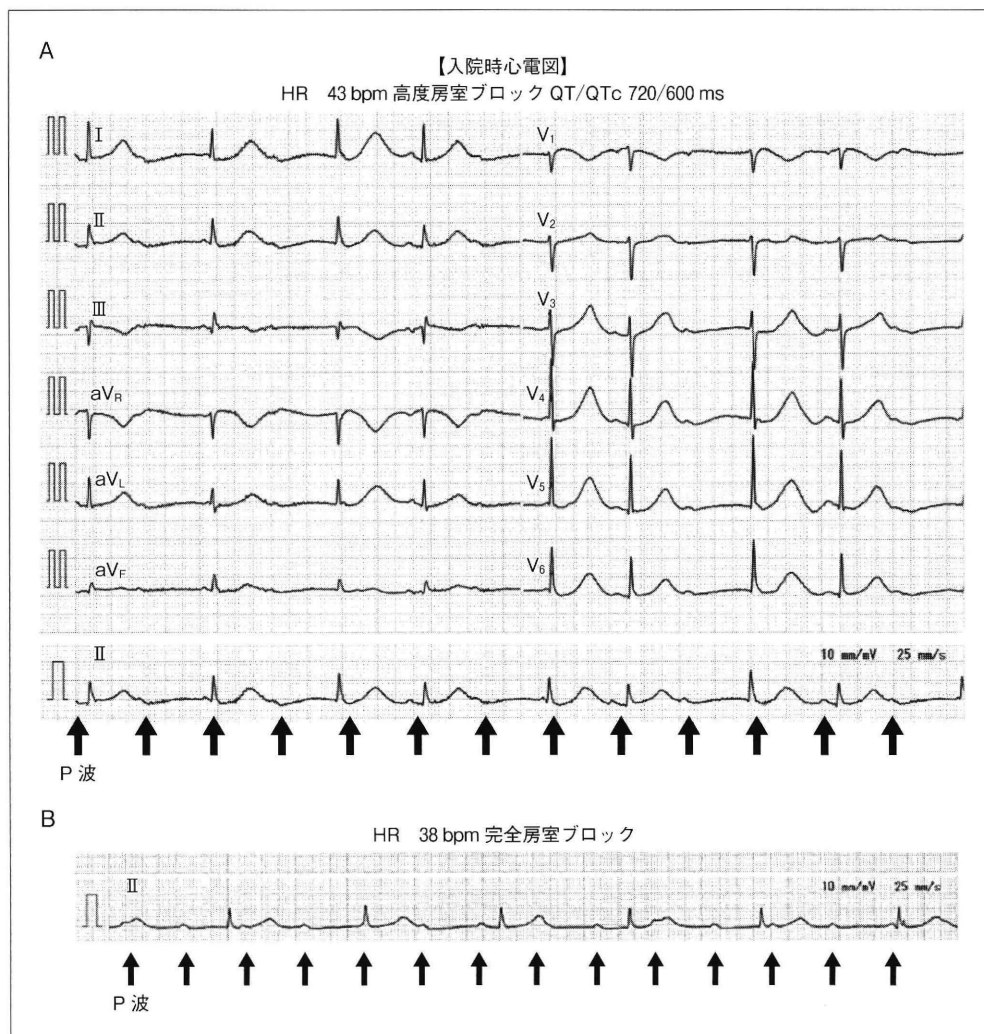


図1 心電図所見
A：入院時心電図 B：経過中心電図

● 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

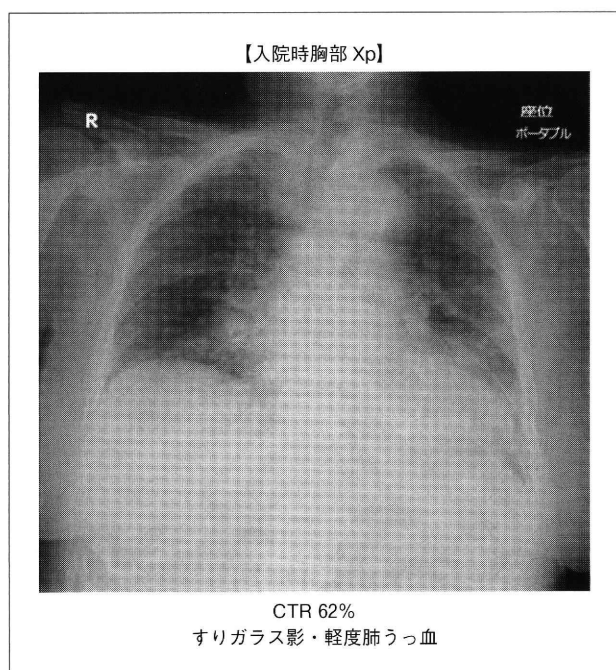


図2 入院時胸部 X線

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
		FBS	137 mg/dL
生化学		HbA1c	6.0 %
TP	7.0 g/dL	TSH	0.02 μIU/mL
Alb	3.6 g/dL	Free T4	2.23 ng/mL
AST	29 IU/L	BNP	220.6 pg/mL
ALT	12 IU/L		
LDH	181 IU/L		
CPK	210 IU/L		
BUN	9.7 mg/dL		
Cr	0.65 mg/dL		

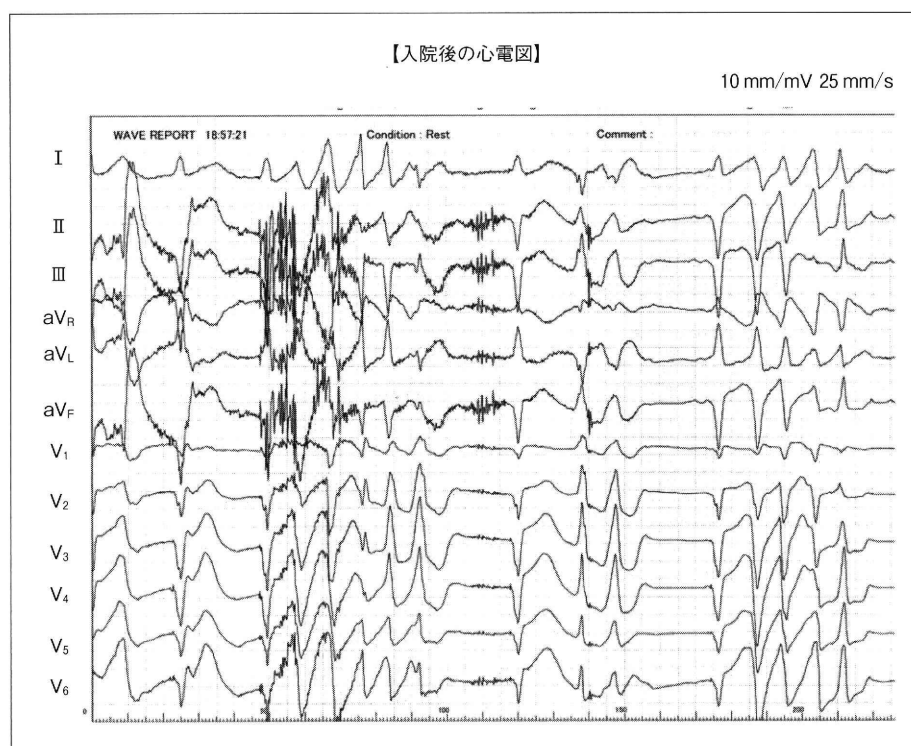


図3 Torsade de Pointes 発症時 12誘導心電図

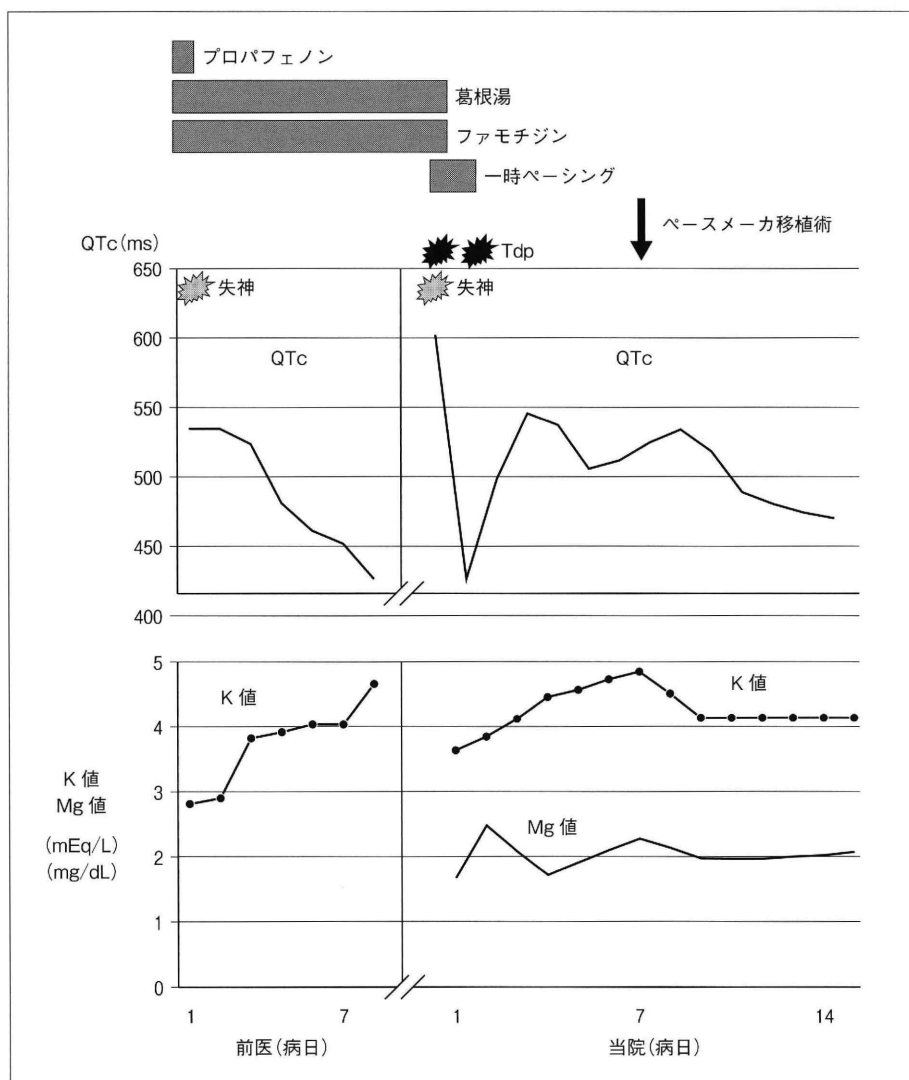


図4 入院後経過

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、二次性の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(11β-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 μg/日	—
レボチロキシシン	50 μg/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 경우가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

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例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で、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

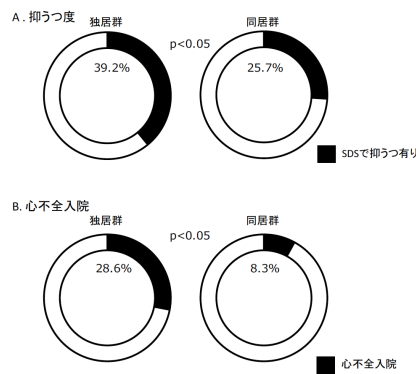


図1 独居冠動脈疾患症例の臨床的特徴

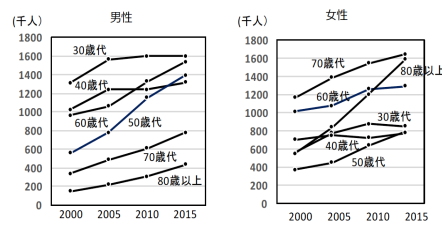


図2 国勢調査からの独居人数の経年的推移

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*

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 スコアとに相関を認めた。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

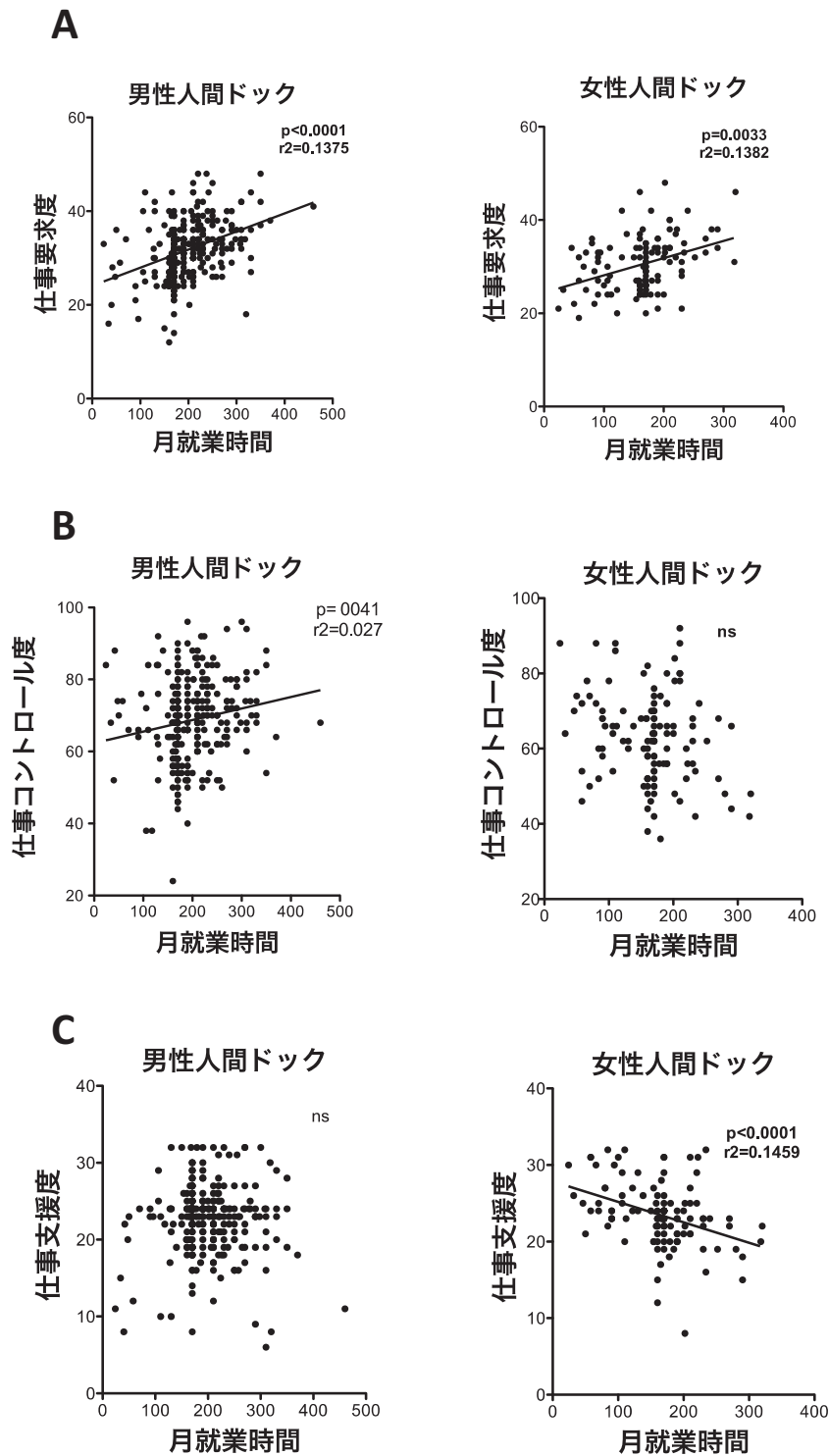


図1 月就業時間と仕事要求度 (A), 仕事コントロール度 (B), 仕事支援度 (C) との関連. 左: 男性, 右: 女性

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の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

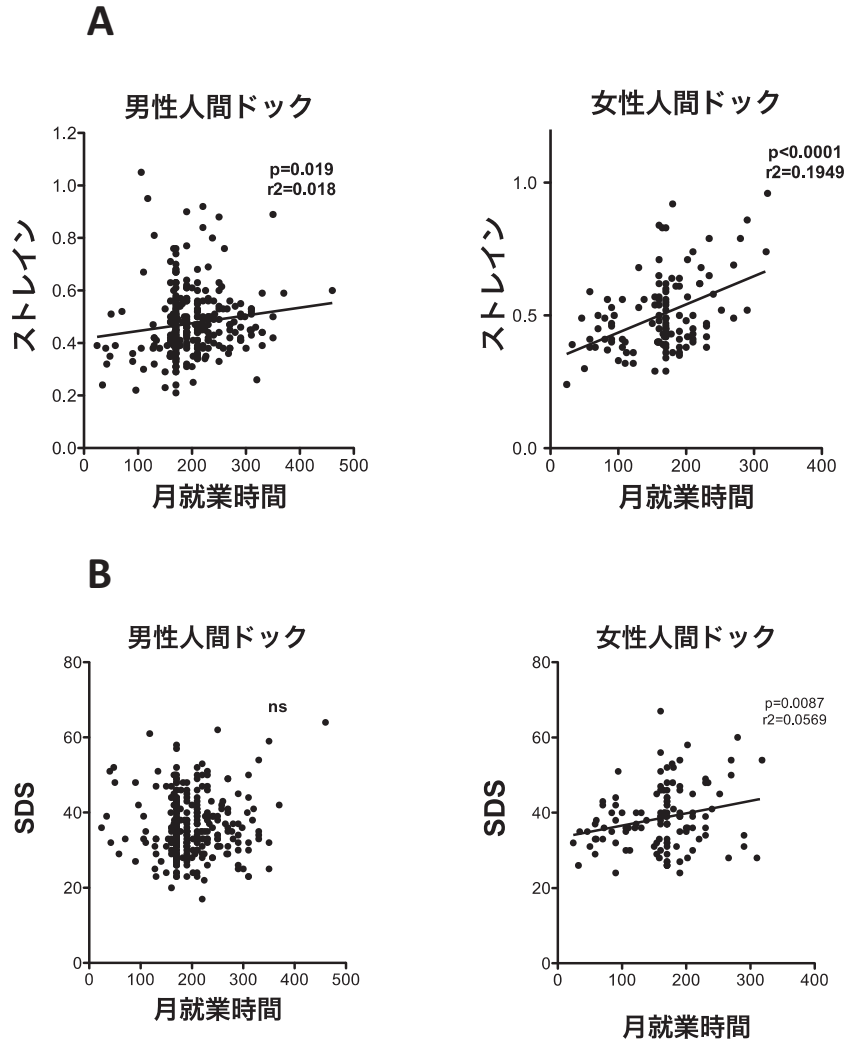


図2 月就業時間と仕事ストレイン指数 (A), SDSスコア (B) との関連. 左: 男性, 右: 女性

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、職場ストレインと職場支援度と 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、子どもができたらずっと職業を続ける方がよい、子どもができたらずっと職業を続ける方がよい、子どもができたらずっと職業を続ける方がよい、の順になっていたが、2002年以降は、子どもができたらずっと職業を続ける方がよいが増え、子どもができたらずっと職業を続ける方がよい、子どもができたらずっと職業を続ける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

女性が職業をもつことに対する意識

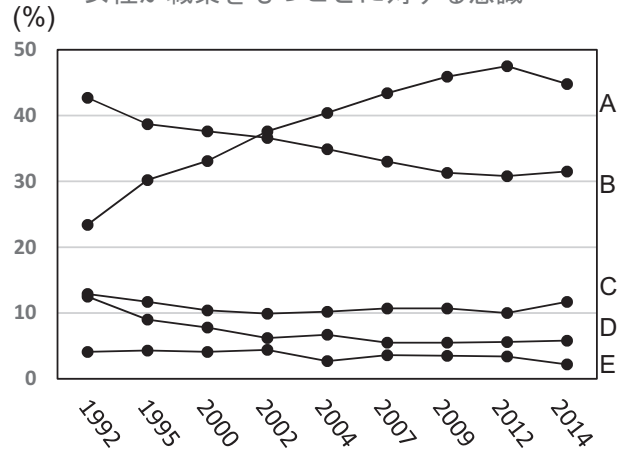


図3 女性が職業をもつことに対する経年的変化（平成26年度厚生労働省働く女性の実情の資料から）

- A：子供ができて、ずっと職業を続ける方がよい
- B：子供ができたらずっと職業をやめ、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 man. 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

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

語句解説

特集
対談 1

特集
2

特集
3

特集
4

特集
5

特集
6

特集
7

World
News

Series
連載記事

検査
NEW WAVE

最新
トピックス

THE
FOCUS

検査と私

徒然なる
雑記

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

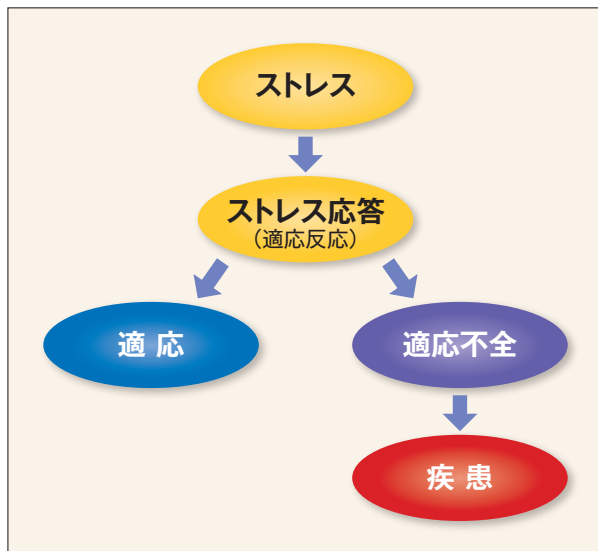
現代はストレス社会であり、我々は日々ストレスと向き合って生活している。ストレスは、さまざまな疾患の発症や病態形成に深く関連している。例えば、生体は恒常性を保つために、侵襲（ストレスラー）に対して適応反応（ストレス応答）を起こす。初期はそれが功を奏し、恒常

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。

図1 ストレス応答と疾患との関係



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

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) として働くだけではなく、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

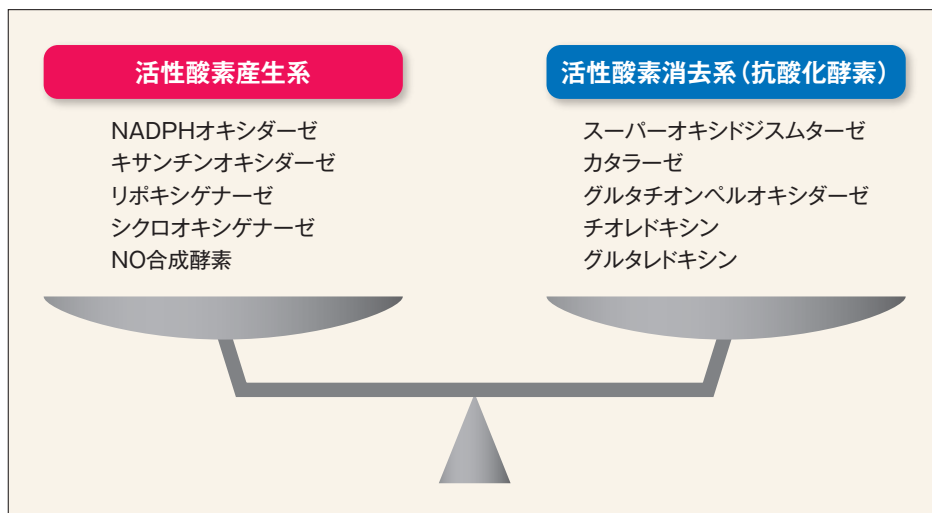
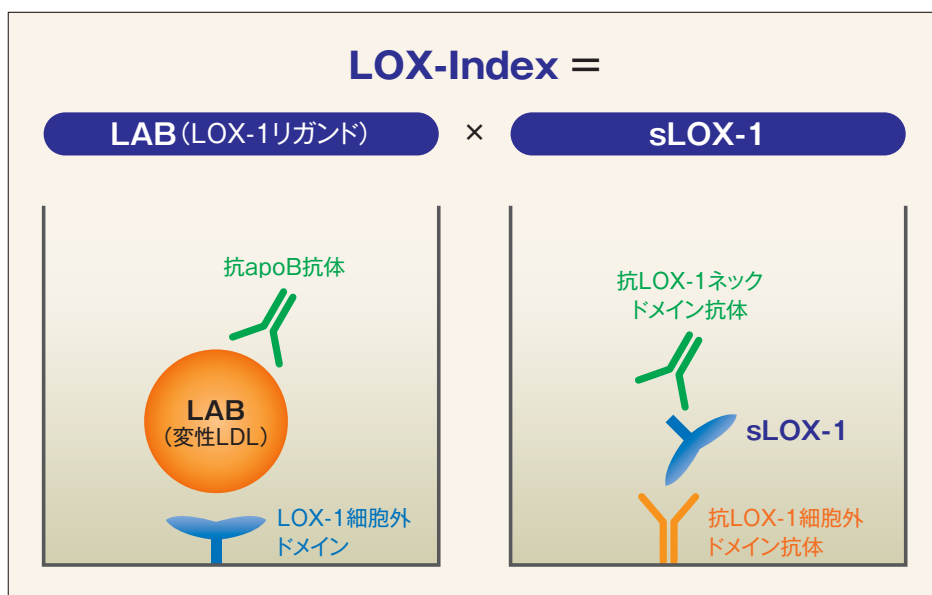


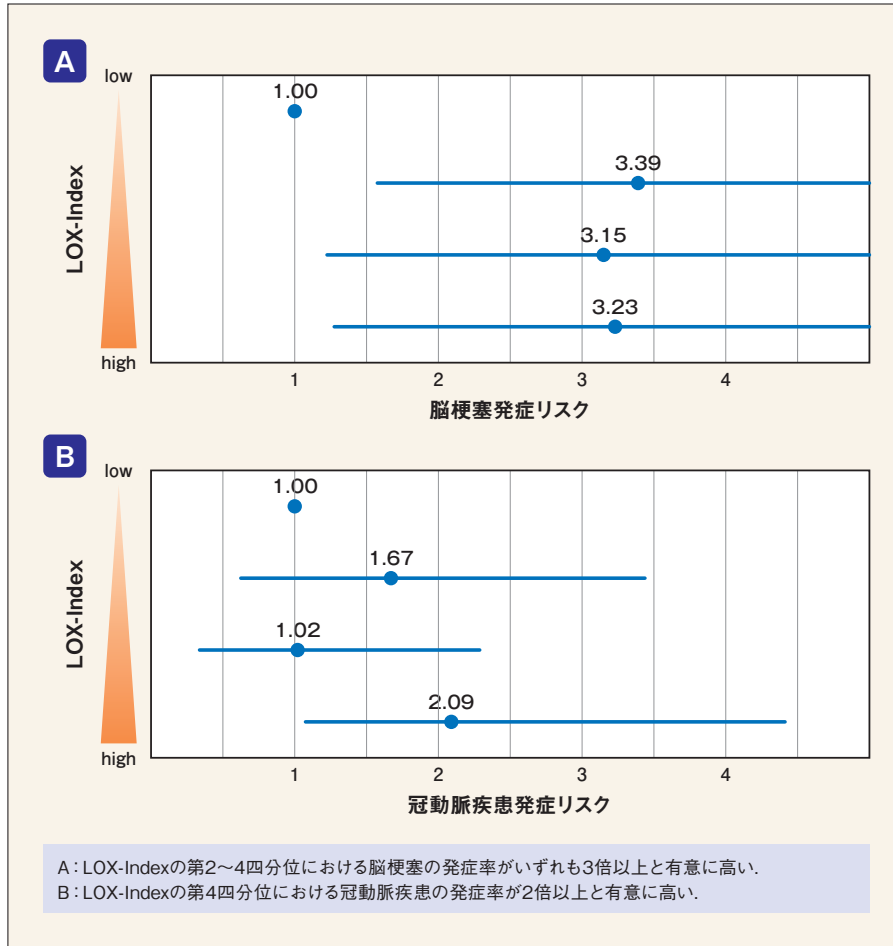
図3 LOX-Indexの定義



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

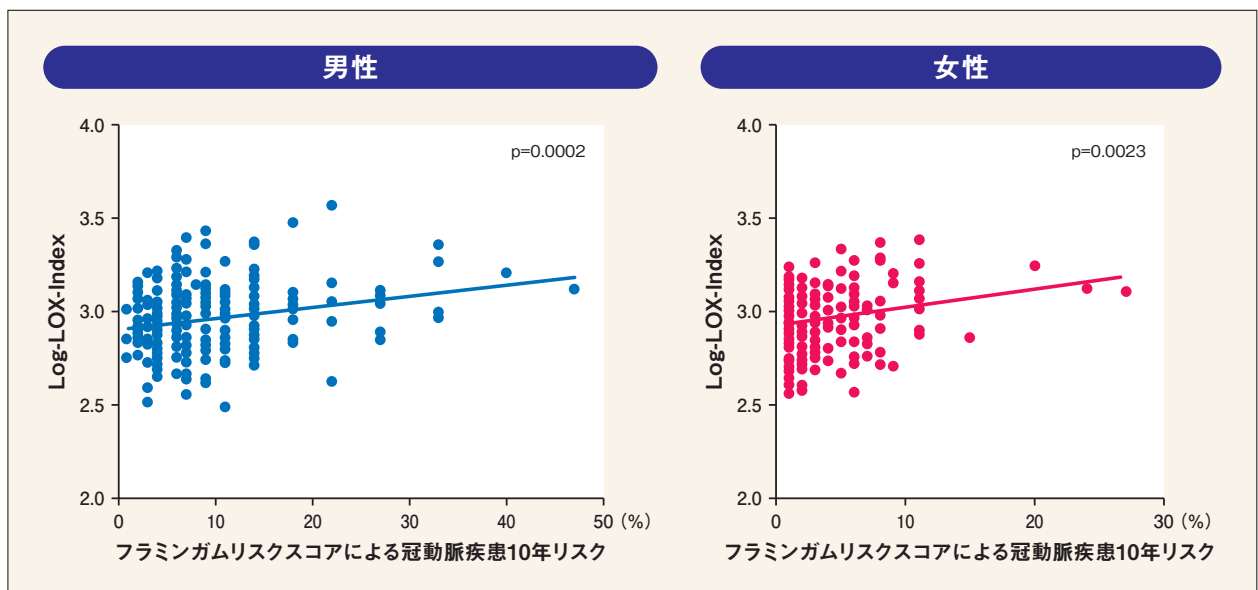


文献4) より一部改変

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

- 語句解説
- 特集1 対談
- 特集2
- 特集3
- 特集4
- 特集5
- 特集6
- 特集7
- ハンズオン World News
- Series 検査技術
- 検査 NEW WAVE
- 最新
- THE FOCUS
- 検査と私
- 徒然なる 日記

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。

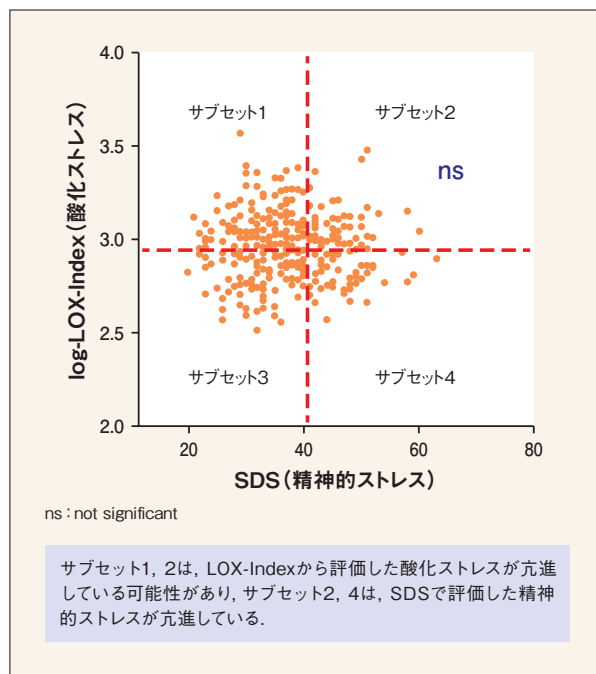
フラミンガムリスクスコアは、冠危険因子(高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙の有無)から10年間の心血管イベント発症のリスクを推定するものである。当院にて通院中の症例453人において、LOX-Indexとフラミンガムリスクスコアとの関連を検討した。その結果、LOX-Indexの対数変換値は、フラミンガムリスクスコアで評価した10年間の冠動脈疾患発症リスクと有意に相関していた(図5)⁸⁾。これらの知見は、LOX-Indexが心血管病のバイオマーカーであることを裏付けるものである。

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

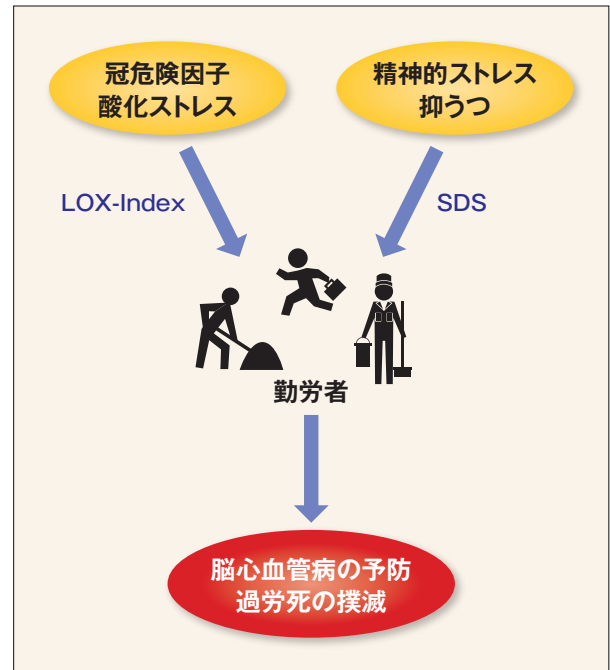
- 語句解説
- 対特集 談 1
- 特集 2
- 特集 3
- 特集 4
- 特集 5
- 特集 6
- 特集 7
- ホッ・ World News
- Series 特設記事
- NEW WAVE 検査
- 最新 トピックス
- THE FOCUS
- 検査や私
- 徒然なる 日記

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思われる。このような社会情勢の中、LOX-Indexによる脳心血管病発症のリスク評価、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