

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、検査結果を集团的に分析し、職場におけるストレス要因を評価し、職場環境を改善させることで、リスクの要因そのものも低減させることを目指している。

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

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

2. 冠動脈疾患と精神的ストレス

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

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

表1 脳・心臓疾患の労災補償状況

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

精神障害の労災補償状況

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

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

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

これまでの臨床的な検討で抑うつは、冠動脈発症の重要な危険因子であることが示されている。臨床研究のメタ分析の結果によると、抑うつの冠動脈疾患発症の相対的なリスクは1.64であった²⁾。一方、NIPPON DATA80/90は、厚生労働省の循環器疾患基礎調査1980年、1990年の二つのコホートを追跡したもので、日本における心臓病、脳卒中等の循環器疾患及びその危険因子に関して、その現状を把握することを目的としたものである。この調査結果によると、総コレステロールが240から259 mg/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、働きがいも挙げている。また心身のストレス反応として、活気、イライラ度、疲労感、不安感、抑うつ感、身体愁訴を提示している。また、職業性ストレスを検討する時に、個々に対する周囲からのサポートも重要であるとしている⁴⁾(表2)。

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

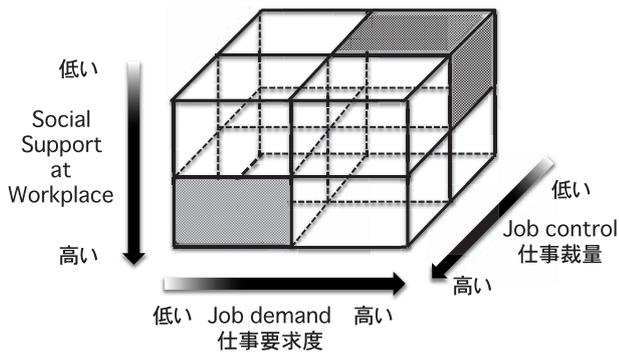


図 1

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

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

燃え尽き症候群は、持続的な職業性ストレスに起因する衰弱状態により、意欲喪失と情緒荒廃、疾病に対する抵抗力の低下、人生に対する不満と悲観、職務上能率低下と職務怠慢をもたらす症候群である。最近、Chou LPらは、1,329名の医療従事者を対象に、JCQによる職業性ストレスと、燃え尽き症候群との関連性を報告している⁵⁾。彼らの検討によると、JCQで評価したJob strainが高度な程、職場のサポートが低い程、燃え尽き症候群にいたる例が多いと報告し、その傾向は、看護職において強いと報告している。Kitaoka-Higashiguchiらは、日本の管理職を対象にした検討で、燃え尽き症候群は、体重の増加、脂質異常症の悪化に関連することを明らかにしている⁶⁾。これまでの臨床的な検討で、JCQで評価した職業性ストレスを種々の心血管疾患との関連も報告されている。Tsutsumiらは、6,553名の日本人労働者を対象にして、job strainの脳卒中発症に及ぼす影響を前向きに検討している。それによると、job strainは、ハザード比2.73倍で、脳卒中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 ・何をしても面倒だ ・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増強することが報告されている¹⁶⁾。Seoらは、精神的ストレ

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

5. 過労死予防における労災疾病研究の役割

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

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART investigators: Association of psychosocial risk factors with risk of acutemyocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 953—962, 2004.
- 2) Rugulies R: Depression as a predictor for coronary heart disease: A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 23 (1): 51—61, 2002.
- 3) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al, NIPPON DATA 80 Research Group: The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 190: 216—223, 2007.
- 4) 厚生労働省 第 1 回ストレスチェック項目等に関する専門検討会 資料 7 平成 26 年 7 月 7 日
- 5) Chou LP, Li CY, Hu SC: Job stress and burnout in hospital employees: comparisons of different medical professions 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(PH) oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22 (11): 1838—1844, 2002.
- 9) Terashima M, Ohashi Y, Azumi H, et al: Impact of NAD(PH) 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