

本態性高血圧症におけるストレス性昇圧の臨床的意義

—男女差の存在—

宗像 正徳, 布川 徹*, 豊田 隆謙

東北労災病院勤労者予防医療センター, *東北労災病院循環器科

(平成15年7月22日受付)

要旨：背景：過労死の大部分は、高血圧と関連する脳、心血管疾患によるもので、95%以上が男性で占められる。これらの結果は、ストレス状態の血圧反応が、とくに男性で、脳、心血管疾患発症の引き金になる可能性を示唆する。本研究では、ストレス性昇圧ならびにその心肥大に及ぼす影響を男性と女性の本態性高血圧症患者で比較した。

対象と方法：治療歴のない本態性高血圧症患者75名（男性31名、女性44名）で、安静状態、数列逆唱状態、医師の診察状態で血圧を連続モニターし、心理ストレス性昇圧、白衣性昇圧を評価した。また、Mモード心エコー法により左室心筋重量係数（LVMI）を求めた。

結果：白衣性昇圧は両群で差異を認めなかったが、心理ストレス性昇圧は男性で女性より有意に大きかった（ 21 ± 3 vs. 15 ± 4 mmHg, $p < 0.05$ ）。男性では、心理ストレス性昇圧、白衣性昇圧、いずれもIVMIと有意な正相関を認めたが（それぞれ $r = 0.426$, $p < 0.05$, $r = 0.556$, $p < 0.001$ ）、女性群では認めなかった。さらに、男性では、心理ストレス性昇圧と白衣性昇圧に有意な相関を認めたが（ $r = 0.586$, $p < 0.001$ ）、女性では認めなかった。

結論：本態性高血圧症において、ストレス性昇圧の臨床的意義は男性と女性で異なる。ストレス性昇圧は男性において心肥大促進作用があると推測される。

(日職災医誌, 51: 418—422, 2003)

—キーワード—

ストレス, 高血圧, 心肥大, 過労死

はじめに

近年の日本における自殺者数の増加や過労死労災認定件数の増加は、心理社会ストレスの蔓延、深刻化を示唆する。とりわけ、中年男性の犠牲者が多い。平成11年、日本の自殺者は3万3千人を超え史上最多となったが、これは主に40～60歳の働きざかりの男性の自殺者の増加による。また、厚生労働省の2000年度統計によれば過労による脳血管、心疾患発症認定患者の96%は男性である。近年の心理、社会ストレスの増大は心身ともに中年男性を直撃している。

中年男性の過労死の増加については、ストレスの増加もさりながら、それに対する行動学的反応の性差の重要性も示唆される。我々は高血圧男性では女性に比べ、A

型行動スコアが高いこと、男性では、A型行動スコアと心肥大が有意な正相関を示すが、女性ではこのような関連はみられないことを報告した¹⁾。A型行動はストレスに対して、過剰反応する行動学的指標である。

過労死の多くは、高血圧と密接に関連する脳、心疾患によるものである。さらに、過労死男性の40%に高血圧が認められ、基礎疾患としてはもっとも頻度がたかい²⁾。これらのデータは、ストレスと関連して起こる血圧変動が、特に男性において、脳、血管疾患発症の引き金になるのではないかという仮説を提唱させる。そこで本研究では、ストレス性血圧変動とその心肥大に及ぼす影響を男性と女性の本態性高血圧症患者で比較検討した。

対象と方法

3回の受診で収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上であった未治療の本態性高血圧症患者、男性31名、女性44名で検討した。男性の90%は現役の勤労者、女性の91%は主婦であった。まず、安静

臥位状態で血圧 (Finapres) と心拍数 (心電図, 第2誘導) をモニターした. 10~15分経過後, 血圧と心拍数の安定化を確認し, ストレス負荷試験を開始した. 心理ストレス負荷試験は, 試験者が5桁の数列を読み上げ, 被験者はそれを反対の順序で述べる数列逆唱試験である²⁾³⁾. 検査時間は6分間である. もう一つのストレス負荷試験として, 医師の診察に伴う血圧上昇反応を検討した. これは, 血圧と心拍数をモニターされている被験者のもとへ医師がきて, 水銀血圧計で血圧をはかるというものである⁴⁾. 2分間隔で3回, 血圧を測定した. これは, いわゆる白衣性昇圧を評価するもので, 数列逆唱ストレスに比べ, 情動的要因の強いストレス性昇圧をみるものである. 心理ストレスと医師の診察ストレスの間には15分の休憩をいれた. 心理ストレスと医師の診察の順番は

ランダムとした (図1). 心理ストレス性昇圧と白衣性昇圧はそれぞれ, 数列逆唱ストレス負荷6分間, 医師の1回めから3回めまでの血圧測定区間の血圧平均と安静状態5分の血圧平均の差より求めた.

ストレス試験前日に, 空腹状態で来院してもらい, 採血, アンケート調査, 半構造化面接による性格調査ならびに心エコー検査をおこなった. 空腹時採血は, 血糖, 脂質, 血漿レニン活性ならびに血中アルドステロン濃度を測定した. アンケートではタイプA行動パターン (前田式), 状態不安ならびに特性不安 (State-Trait Anxiety Inventory), 仮面うつ (Self-rating Questionnaire for Depression), Cornell Medical Index日本語改訂版による「怒り」と「うつ」指標を評価した. Visual analogue scaleを用い, タイプAと神経症傾向を評価し

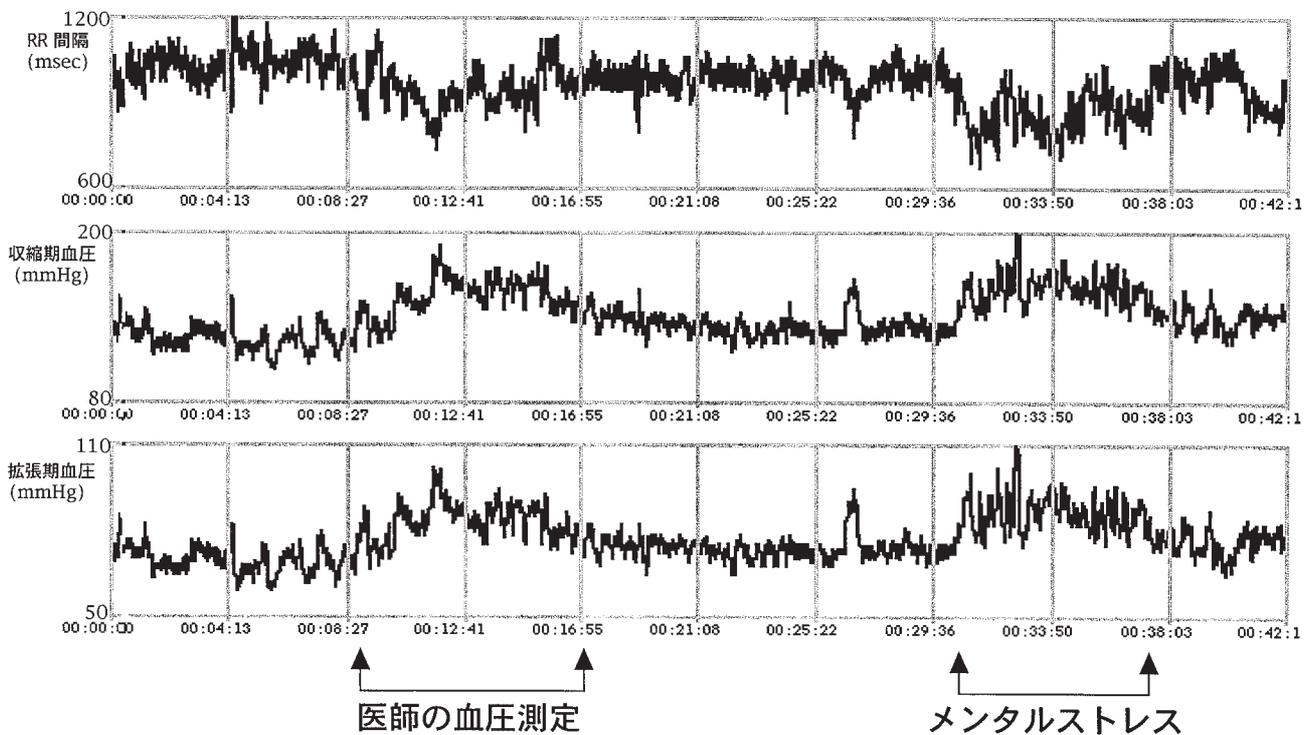


図1 52歳男性患者の記録例, 上から, RR間隔, 収縮期血圧, 拡張期血圧

表1 各群の臨床的背景

	男性	女性	p 値
年齢	47 ± 2	59 ± 2	0.0002
収縮期血圧 (mmHg)	168 ± 2	164 ± 4	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)	99 ± 1	100 ± 1	n.s.
BMI (kg/m ²)	26.0 ± 1	24 ± 0.5	0.04
空腹時血糖 (mg/dL)	105 ± 3	97 ± 1	0.002
総コレステロール (mg/dL)	228 ± 7	215 ± 5	0.03
中性脂肪 (mg/dL)	161 ± 15	94 ± 6	0.00001
HDL-コレステロール (mg/dL)	54 ± 3	66 ± 3	0.003
血漿レニン活性 (ng/ml/hr)	1.25 ± 0.29	0.50 ± 0.09	0.009
アルドステロン濃度 (pg/mL)	88 ± 8	67 ± 7	0.05
左室心筋重量係数 (g/m ²)	114 ± 6	99 ± 4	0.02
E/A	1.06 ± 0.07	0.92 ± 0.04	n.s.

た。面接は心療内科専門医が行った。これらの検査の後、左側臥位状態にて、M-Mode心エコーを施行し、心室中隔 (IVST)、左室後壁厚 (PWT)、左室拡張期径 (LVIDd) を求め、Devereuxらの補正式により左室心筋重量 (LVM) を求めた。すなわち、 $LVM = 1.04 [(LVIDd + IVS + PWT)^3 - (LVIDd)^3] - 13.6$ である。さらに、LVMを体表面積 (BSA) で補正した値 (LVM/BSA)、左室心筋重量係数 (LVMI) を計算し、左室肥大の指標とした。また、ドプラー法を用い、僧房弁口における左室流入血流波形から、拡張早期波 (E波) と心房収縮波 (A波) を求め、E/Aを左室拡張能の指標とした。

統計解析

すべてのデータは平均±標準誤差で表現した。2群の差の検定にはt検定またはMann-Whitney検定を用いた。統計解析にはStat Flex (ver. 5.0, アーテック社, Osaka) を用いた。P<0.05をもって有意とした。

結果

表1に各群の臨床的背景を示す。男性群は女性群に比し、有意に年齢が低かった。随時血圧は両群で差異を認めなかったが、空腹時血糖、総コレステロール、中性脂肪は男性群で女性群に比し、有意に高く、HDLコレステロールは有意に低かった。左室心筋重量係数は男性群で有意に大きく、E/Aは両群で差異を認めなかった。

白衣性昇圧は男性群と女性群で差はなかったが ($15 \pm 4/7 \pm 2$ vs. $15 \pm 3/9 \pm 2$ mmHg)、心理ストレス性昇圧は男性で女性より有意に大であった ($21 \pm 3/13 \pm 2$ vs. $15 \pm 4/8 \pm 2$ mmHg, $p < 0.05$)。また、男性では、心理ストレス性昇圧、白衣性昇圧いずれもLVMIと有意な正相関を示したが、女性ではこのような関係は見られなかった (表2)。さらに男性では心理ストレス性昇圧と白衣性昇圧の間に有意な正相関を認めた ($r = 0.586$, $P < 0.001$) が女性では認めなかった。E/Aとの関連では、男性では心理ストレス性昇圧との間に、女性では白衣性昇圧との間に有意な負相関を認めた。

男性群と女性群で心理、行動特性を比較すると、タイ

表2 心理ストレス性昇圧、白衣性昇圧とLVMI、E/Aの相関

	男性	女性
心理ストレス性昇圧 vs. LVMI	0.426 *	-0.124
心理ストレス性昇圧 vs. E/A	-0.626 ***	0.123
白衣性昇圧 vs. LVMI	0.556 **	-0.315
白衣性昇圧 vs. E/A	0.09	-0.433 *

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

表3 各群における心理、行動特性のスコア

	男性	女性	p値
前田式タイプA	14.4 ± 0.8	13.2 ± 0.8	0.001
状態不安	40.3 ± 1.0	42.6 ± 1.3	n.s.
特性不安	45.0 ± 1.3	45.2 ± 1.2	n.s.
仮面うつ	9.1 ± 0.7	9.1 ± 0.7	n.s.
怒り	3.0 ± 0.4	2.3 ± 0.3	n.s.
うつ	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2	n.s.
タイプA(面接)	56 ± 2	52 ± 2	0.05
神経症傾向	54 ± 3	55 ± 3	n.s.

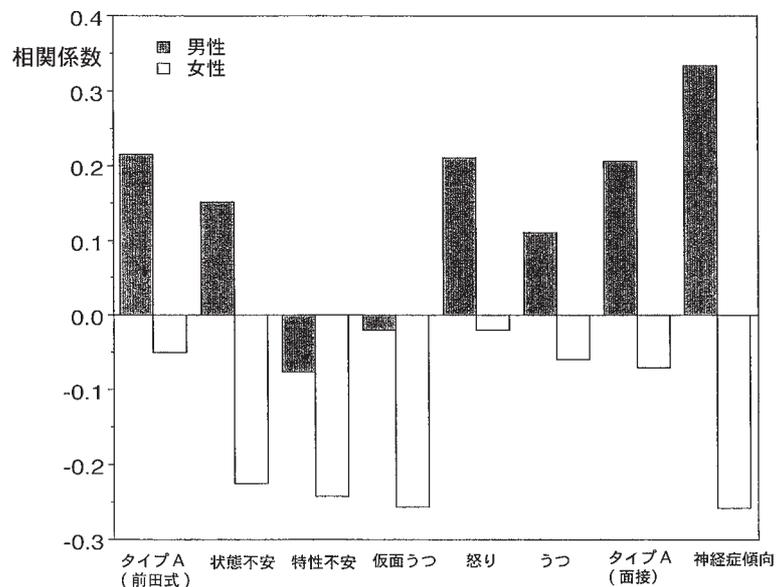


図2 心理、行動特性のスコアと心理ストレス性昇圧との相関係数

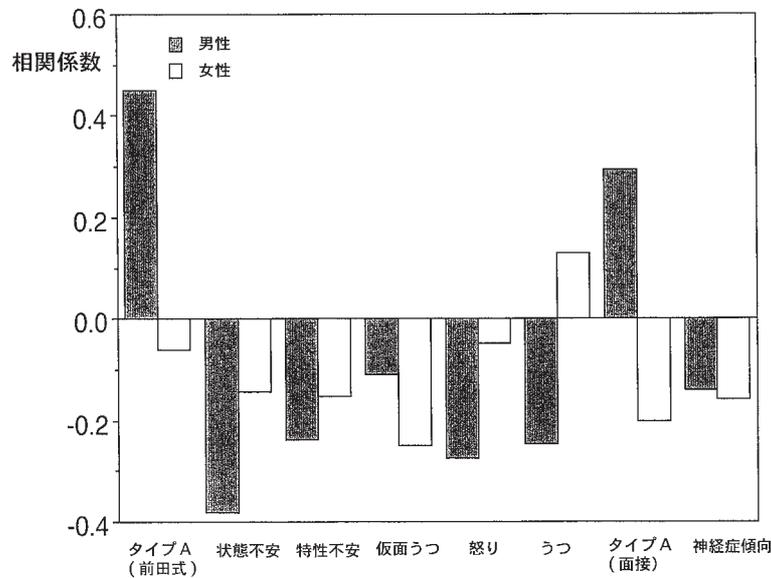


図3 心理、行動特性のスコアと左室心筋重量係数の相関係数

タイプA行動スコアのみが男性で女性に比べ高かった(表3)。各種心理、行動特性スコアと心理ストレス性昇圧との相関係数を図2に示す。男性では、神経症傾向、タイプA、怒りのスコアとストレス性昇圧が正相関傾向であった。一方、女性では、不安、仮面うつ、神経症傾向が、負相関傾向を示した。心理、行動特性とLVMIの関連では(図3)、男性群で前田式タイプAスコアとLVMIが有意な正相関を示した($r = 0.450$, $p < 0.05$)。

考 察

本研究では、ストレス性昇圧と心肥大との関連を男性と女性の本態性高血圧患者で比較検討した。男性では、女性よりストレス性昇圧が大きく、かつ心肥大との関連が密接であった。さらに、男性では白衣性昇圧と心肥大に有意な正相関を認めた。一方、女性では、ストレス性昇圧、白衣性昇圧と心肥大との間に有意な関連を認めなかった。これらのデータは、頭脳労働や情動ストレスによって生じる血圧上昇が、男性高血圧症患者では心臓に対し有害な影響を及ぼす可能性を示唆している。近年、過労死の急増が問題となっているが、過労死例の95%以上は男性であり、かつ基礎疾患としては高血圧が最も多いことが知られている。男性でストレス性血圧変動が心肥大と正相関するという現象は、ストレス社会の現代で、男性の過労による脳、血管疾患発症が増えているという現実をよく説明する。実際、過労死例の調査報告では、発症前に仕事の負担が急増し、それに伴い高血圧が悪化しているケースがしばしば見られるという²⁾。これらの報告と今回の我々のデータを総括するならば、高血圧をきちんと治療すること、ストレス性血圧変動を押さえることは、過労に伴う、脳、血管疾患発症の抑制に重要な意義を有すると考えられる。

男性でストレス性の昇圧反応が亢進している理由はいくつか考えられる。第一は交感神経反応の性差によるものである。男性では女性に比べ、交感神経活動を促進させる刺激に過敏で、かつ交感神経活動を抑制する刺激に対して鈍感であることが知られている⁵⁾。このことは、同じ程度の外的刺激に対し、男性では女性より交感神経が興奮しやすいことを意味する。このような、交感神経活動の易反応性はA型行動パターンの特徴でもある。実際、今回の我々の検討でも、男性では女性よりA型行動パターンのスコアが高い。第二に、男性では肥満、耐糖能異常、高脂血症など、他の動脈硬化リスクの重層、すなわちインスリン抵抗性の病態により血管のリモデリングが進行していた可能性がある。インスリンは血管平滑筋を肥大させる増殖因子としての働きがある⁶⁾。リモデリングが進行している血管ではそうでない場合に比べ、同程度の交感神経刺激に対する血圧反応は大きくなる。インスリンはさらにレニンアンジオテンシン系や交感神経系など、血管平滑筋や心筋を肥大させる神経体液性因子を活性化させる⁷⁾。よってインスリン抵抗性が血管リモデリングを介して昇圧を亢進させ、神経体液性因子の活性化を通じて心肥大を促進させたとの推測もなりたつ。ストレス性昇圧が心肥大促進の原因になることを証明するには、ストレス性昇圧の抑制が心肥大を改善するという仮説を検証する必要がある。

今回我々は、治療歴のない新患の高血圧患者連続75例で検討した。従って、今回の被験者は通常の病院の外來でみる高血圧患者の特徴をよく反映していると考えられる。その結果、男性は女性より、平均12歳若く、肥満、脂質、糖代謝異常が進行していることが示された。このことは、男性は女性より若くして高血圧となり、かつ肥満、糖尿病、高脂血症の合併率が高いことを示して

いる。すなわち、男性は、若くして、いわゆる“死の四重奏”を抱える患者が多いことが示唆される。実際、この4半世紀の日本人のBMIの推移をみると、男性では10代を除きすべての年代でBMIが右肩あがりに増えている⁸⁾。一方、女性では、60歳以上の高齢者でBMIの増加がみられるが、50歳以下の世代では、不変あるいは減少傾向である。すなわち、勤労者世代について見ると、戦後の食生活の欧米化、車社会は、主に男性の肥満を進行させ、生活習慣病あるいはその予備軍を増やしてきたといえる。裕福な社会の産物である、肥満と生活習慣病、それに社会の変容により増加してきたストレスが、2重の負荷となり、勤労男性の深刻な健康障害の原因となっている。従って、勤労者男性の健康状態を改善するために、肥満の治療と予防が重要である。

確立された肥満の治療は簡単ではなく、個人の努力だけで改善できることはすくない⁹⁾。適正体重の重要性を啓蒙し、個々人にあった生活改善の手法を指導、支援していく必要がある。公的医療機関の役割として、このような活動が強調されるべきであろう。

文 献

- 1) Munakata M, Hiraizumi T, Nunokawa T, et al : Type A behavior is associated with an increased risk of left ventricular hypertrophy in male patients with essential hypertension. *J Hypertens* 17 (1) : 115—120, 1999.
- 2) 上畑鉄之丞 : 「過労死の概念と社会背景」, 過労死の研究, 日本プランニングセンター, 1993, pp16—25.
- 3) Munakata M, Hiraizumi T, Tomiie T, et al : Psychobe-

havioral factors involved in the isolated office hypertension : comparison with stress-induced hypertension, *J Hypertens* 16 (4) : 419—422, 1998.

- 4) Parati G, Ulian L, Santucci C, et al : Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 31 : 1185—1189, 1998.
- 5) Hinojosa-Laborde C, Chapa I, Lange D, et al : Gender differences in sympathetic nervous regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26 : 122—126, 1998.
- 6) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance—a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 : 173—194, 1991.
- 7) 浦 信行 : 病態生理とインスリン抵抗性, インスリン抵抗性と生活習慣病, 島本和明編集, 診断と治療社, 東京, 2003, pp96—102.
- 8) 松村康弘, 澤 宏紀 : 日本人の肥満の増加, 最新医学3月増刊号, 香川靖雄監修, 生活習慣病, 最新医学社, 2002, pp173—181.
- 9) 齊藤由起, 福土 審, 宗像正徳 : 心身医学的療法, 日本臨床増刊号, 高血圧 (下), 日本臨床社 2000, pp69—72. (原稿受付 平成15. 7. 22)

別刷請求先 〒981-8563 仙台市青葉区台原4-3-21
東北労災病院勤労者予防医療センター
宗像 正徳

Reprint request:

Masanori Munakata
Preventive Medical Center, Tohoku Rosai Hospital

CLINICAL SIGNIFICANCE OF STRESS-INDUCED BLOOD PRESSURE INCREASE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION—DIFFERENCE BETWEEN MEN AND WOMEN—

Masanori MUNAKATA, Tohru NUNOKAWA* and Takayoshi TOYOTA
Preventive Medical Center, *Division of Hypertension and Cardiology, Tohoku Rosai Hospital

The Karoshi, death due to overwork, is now increasing in Japan. Most of the victims were men and often associated with hypertension. Stress-related blood pressure response may differ between men and women with hypertension. So we compared the blood pressure responses to mental or emotional stress and their relation to left ventricular hypertrophy between male and female patients with essential hypertension.

We studied 75 consecutive, never-treated patients with essential hypertension (54 ± 2 (SE) years; 31 men). Beat-to-beat blood pressure (Finapres) was monitored at rest, during a mental stress test and during a doctor's visit to measure conventional blood pressure. The left ventricular mass index was determined by echocardiography.

Blood pressure response to mental stress was significantly greater in men than in women (21 ± 3 vs. 15 ± 4 mm Hg, $p < 0.05$) although pressor response to doctor's visit did not differ. Both the mental stress-induced increase in systolic blood pressure and systolic blood pressure response triggered by the doctor's visit correlated positively with the left ventricular mass index ($r=0.426$, $p < 0.0$ and $r=0.556$, $p < 0.001$, respectively) in men but not in women. The mental stress-induced increase in systolic blood pressure correlated with blood pressure response triggered by the doctor's visit in men ($r=0.586$, $p < 0.005$) but not in women ($r = 0.148$, n.s.).

These data suggest that blood pressure response induced by mental or emotional stress is of clinical significance in hypertensive men.