

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うまでもない。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) —下垂体 (Pituitary) —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

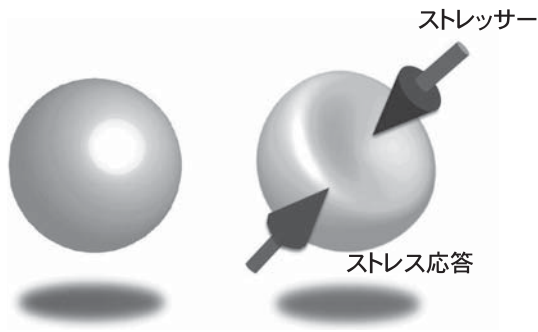


図1 ストレッサーとストレス応答

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 |

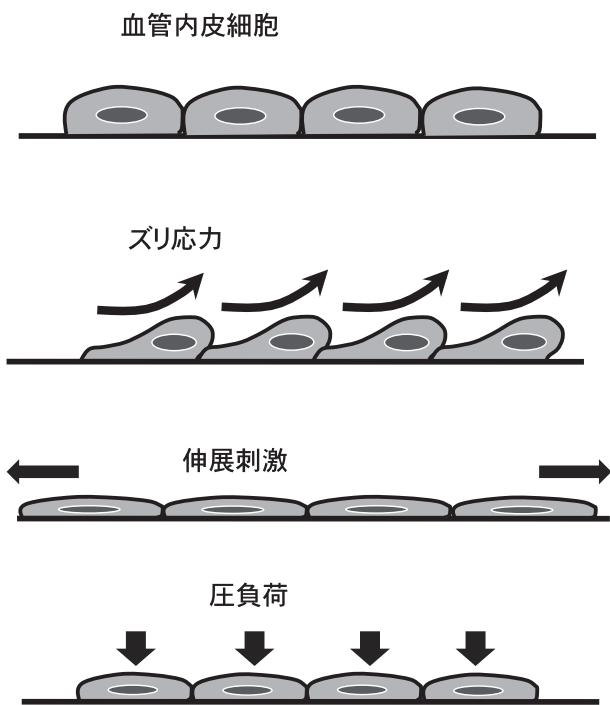


図2 血管内皮細胞にかかるメカニカルストレス

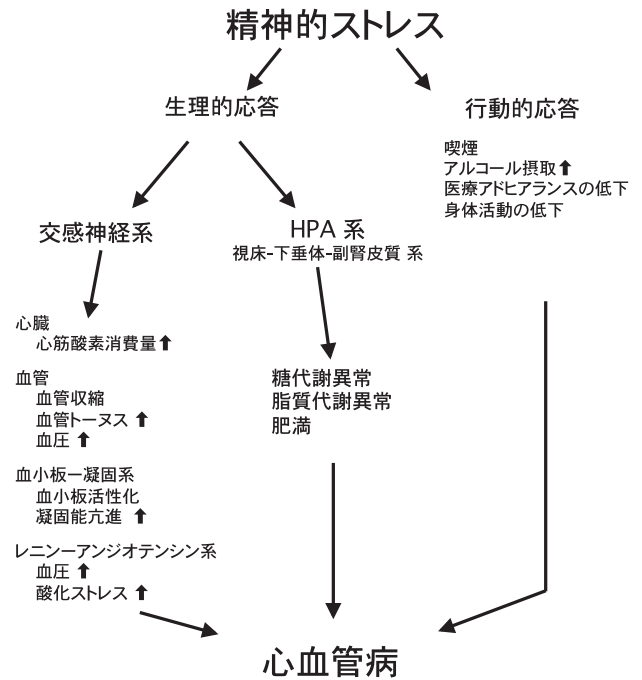


図3 精神的ストレスの心血管病発症機転

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

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、充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

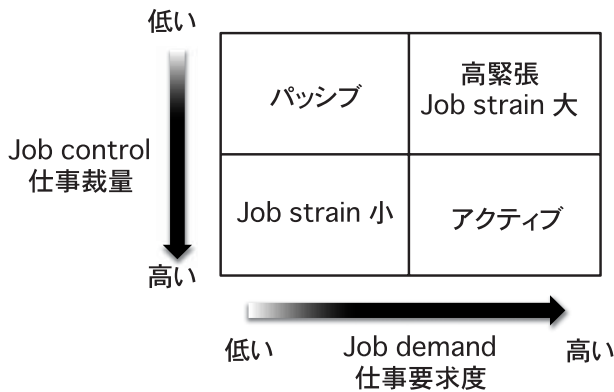


図4 仕事の要求度—コントロールモデル

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だろうか。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 noxious 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) Mancia 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)