九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

急性ストレスと心血管障害 : 自律神経系を中心としたストレス反応と生理学的指標を含めて

入江, 正洋
九州大学健康科学センター

https://doi.org/10.15017/20694

出版情報：健康科学. 33, pp.1-12, 2011-03-25. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

健 康 科 学
Vol.33, 2011 年 3 月

－総 説－

急性ストレスと心血管障害～自律神経系を中心としたストレス反応と生理学的指標を含めて～

入江正洋

Acute stress and cardiovascular disease: reference to autonomic nervous stress responses and physiological stress markers

Masahiro IRIE

Abstract

A considerable number of studies have been carried out to clarify stress responses on the basis of autonomic nervous, endocrinological and immune functions. In particular, the autonomic nervous system plays a significant role in the phase of acute stress. It has been suggested that the autonomic nervous responses differ according to mood states. Among various kinds of stressors, natural disasters, such as earthquakes, are useful examples of unique unpredictable distress to investigate the effect of acute stressors on the occurrence of acute coronary syndrome. A number of studies have demonstrated that cardiovascular risk and mortality increase after earthquakes, but their time course remains obscure. Psychological stress produces significant increases in heart rate and blood pressure that may lead to increased myocardial oxygen demand and plaque disruption. It is generally speculated that most cases of acute coronary syndrome occur within 1 month, particularly within 7 days, after an earthquake. However, a longer effect cannot be denied. Among several kinds of physiological stress parameters, salivary alpha-amylase (sAMY) has recently been proposed to reflect sympathetic nervous activity and is useful as a stress-related biomarker in order to manage stress and to prevent serious diseases, such as cardiovascular disease. Although a rapid and easy-to-use hand-held monitor for the measurement of sAMY activity has been developed, the usefulness of this device has not been verified, because inter-individual, and possibly intra-individual, differences in the reactivity of sAMY have an impact on the measurements.

***Key words*:** stress, cardiovascular disease, acute coronary syndrome, earthquake, alpha-amylase, saliva.

(Journal of Health Science, Kyushu University, 33: 1-12, 2011)

九州大学健康科学センター　Institute of Health Science, Kyushu University
連絡先：九州大学健康科学センター　〒816-8580　福岡県春日市春日公園6-1　Tel&Fax: 092-583-7860
Correspondence to: Institute of Health Science, Kyushu University 6-1 Kasuga-koen, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan
Tel&Fax: +81-92-583-7860 E-mail: irie@ihs.kyushu-u.ac.jp

1. はじめに

不安や緊張などの急性のストレスによって血圧や心拍数が増加することは，日常生活において頻繁に経験される。現在，血圧計が医療機関以外にも広く普及しているため，それを用いて血圧や心拍数の変化を確認することも可能である。このようなストレス反応の積み重ねが，ひいては過労死に至るような心血管障害にもつらなるものと考えられる。しかし，ストレスがどのような時間経過で心血管障害の発症や致死などに至るのかは，これまでの研究で必ずしも明らかにされてはいない。ストレス反応の際の情動には，不安や緊張，怒り，驚愕，恐怖，失望，抑うつなど，様々なものがあるが，どのような情動がどのように心血管系に影響を及ぼすのかも定かではない。日常経験するような過労やストレスなどでは，ストレッサーの種類や強さ，ストレスの自覚や持続などに個人差があることから，疫学的調査を行う場合，こうした個別の因子まで考慮して検討を行うことは困難である。また，慢性ストレスでは，ストレッサーが加わってから，どの時点で心血管系への障害が生じているかの時間経過を特定し難いという問題がある。

そのため，心筋梗塞を始めとする心血管障害の発症が，ストレスによってどの程度，どのような時間経過で影響を受けるのかをできるだけ厳密に調べるためには，ストレッサーが大体同じで，ストレスの発生時期を明確に特定でき，かつ時間経過との関連も検討可能な，地震やハリケーン，あるいは戦争などの災害や危険に遭遇した人の急性ストレス反応について検討することが有用と考えられる。そうしたことが，ひいては日常生活における，過重労働による脳・心臓疾患の発症を考える際の参考にもなるものと思われる。

一方，ストレスの際の生体反応は，精神神経免疫学や精神神経内分泌免疫学などの研究分野で明らかにされてきたように，自律神経系，内分泌系，免疫系が複雑に係わっている[1-4]。しかし，経時的にみた場合，ストレッサーへの初期応答としては自律神経系の反応が重要である。したがって，ストレスをできるだけ早期に把握して適切に対処するためには，自律神経系を中心とした急性ストレス時の生理的反応についてよく理解するとともに，そうした反応を評価するためのストレスマーカーの活用が望まれる。

本稿では，このような背景を踏まえ，急性ストレスから心血管障害につらなる基盤としての自律神経系を中心としたストレス反応について，歴史的経緯や情動の種類を含めて概説する。次に，天災などの破局的と考えられる災害を取り上げ，被災者の急性ストレスが心血管障害，特に致死的となりやすい急性冠症候群（acute coronary syndrome）にどのような時間経過で影響を及ぼすのかを検討し，現在の脳・心臓疾患の労災認定基準との関係についても言及する。さらに，ストレスの把握や評価に有用となる可能性がある生理学的指標を紹介し，最近注目されている唾液 α-アミラーゼ活性の利点や問題点について述べる。

2. ストレス反応－自律神経系を中心に－

1）闘争－逃走反応と全身適応症候群

ストレス概念の基礎を築いた人物は枚挙にいとまがないが，なかでもアメリカの Cannon（Walter B. Cannon, 1871-1945）とカナダの Selye（Hans Selye, 1907-1982）が有名である。

Cannon[5]は，生体が様々な刺激に対して常に内部環境の恒常性を保とうとする現象を観察し，ホメオスターシス（homeostatis）と呼んだ。また，生体が緊急事態に直面した際に，情動の亢奮，意識の覚醒，交感神経－副腎髄質系の極度の緊張が起こり，その事態に対処しようとすることを見出し，「闘争－逃走（fight or flight）反応」と称した[6]。例えば，突然天敵と出会った動物は，自分の身を守るためには，天敵と闘うか逃げるか，いずれかの行動をとる必要がある。どちらの行動をとるにしても，危険から身を守るための心身の戦闘態勢を整えなければならない。そのためには，消化吸収などの働きを一時的に抑えて，素早く動けるように活動性を高めることが求められ，生体はそのような合目的反応を呈する。

一方，Selye[7,8]は，生体が寒冷，高圧，外傷，疼痛，薬物などの様々な特異的刺激に対して，副腎皮質の肥大，胸腺・リンパ節の委縮，胃出血という非特異的な反応を生じることを発見し，全身適応症候群（general adaptation syndrome）と名づけた。その経過は，図1に示すように，警告反応期，抵抗期，疲憊期の3期に大きく分けられる。警告反応期は，ストレッサーを受けた直後の生体の緊急反応の時期であり，抵抗力が低下するショック相と，その後抵抗力が高まる反ショック相に区別される。ショック相は，ストレッサーに対してすぐに適応できていない段階であり，体温や血圧，血糖，筋緊張の低下，血液の濃縮，胃腸のびらんなどが

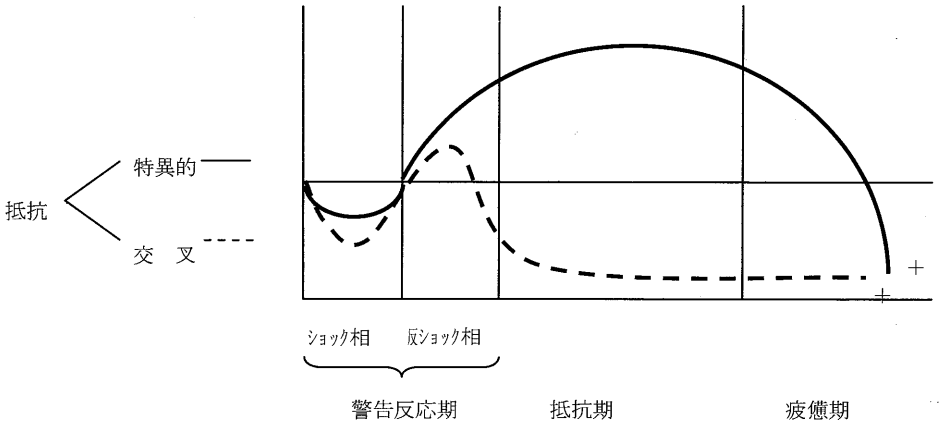

図 1.　全身適応症候群（Selye H）

生じ，1-2 日程度持続するとされる。反ショック相は，生体の防衛反応が始まる時期であり，交感神経系の賦活によって体温，血圧，血糖，筋緊張などが回復してくる。その後，持続するストレッサーと抵抗力とが一定のバランスをとって，生体防衛反応が発揮される抵抗期となる。この時期では，内分泌系の副腎皮質ホルモンが活発に分泌される。しかし，図 1 の破線のような他のストレッサーに対しては，警告反応期の反ショック相では同様に抵抗を示すものの，抵抗期では抵抗力が低下してくる。一つの持続ストレッサーに対して抵抗するのが精一杯の状態となるためである。その後，副腎皮質ホルモンなどの適応力が徐々に低下していくと，ストレッサーと抵抗力のバランスが崩れて生体の適応エネルギーが限界に達し，ショック相に似た疲憊期となる。体温の下降，胸腺・リンパ節の萎縮，副腎皮質の機能低下などが起こり，ホメオスターシスの破綻，すなわち心身の疾病や死をきたす。Selye の動物のストレス実験では，1-3 ヶ月以内に疲憊期に達するとされている。

表 1.　自律神経系の役割（平野，新島）

	交感神経	副交感神経
瞳孔	散大	縮小
唾液腺	分泌（密度） 促進	分泌（量） 促進
心拍数	増加	減少
心拍出量	増大	減少
血管	収縮	拡張
気管支	拡張	収縮
消化管運動	抑制	亢進
胃酸分泌	減少	増加
胆嚢	弛緩	収縮
肝	グリコーゲン 分解	グリコーゲン 合成
副腎髄質	分泌亢進	―
膀胱	抑制	促進
汗腺	分泌促進	―

2）自律神経系と情動との関係

Selye の全身適応症候群で示されているように，ストレッサーにさらされた生体は警告反応期を呈するが，この時期では自律神経系，特に交感神経が重要な役割を演じる。Cannon の「闘争－逃走反応」においても同様である。

ストレスは，皮膚や骨格筋などを支配する体性神経と，様々な臓器を支配する自律神経の活動に影響を与える。そのうち，自律神経系は，循環，呼吸，消化，分泌，生殖など，無意識に，不随意性に営まれる内部機能を調節，支配する神経系であり，生命の維持に欠かせない働きを担っている。自律神経は，エネルギーを生産して活動的にする交感神経と，エネルギーを蓄える副交感神経に分類される。表 1 に示すように，この両者のバランスで各臓器の機能の調節が行われている[9]。自律神経の中枢は，主として脊髄や延髄にあり，さらに上位の視床下部や大脳辺縁系などによって，興奮性や抑制性の支配を受ける。そのため，ストレスによって自律神経系が影響を受けることになる。山下[10]は，情動の性状を 4 つのパターンに分類し，それぞれに対する自律神経系の反応を，表 2 のようにまとめた。

第一のパターンでは，驚愕や恐怖，憤怒などの急激な情動に伴い，交感神経機能亢進，副交感神経機能抑

表2.　情動による自律神経反応の様式（山下）

情動	自律神経機能 交感神経	副交感神経
1. 驚愕・急性恐怖・憤怒	↑↑↑	↓
2. 持続する不安・緊張・興奮	↑↑	↑↑
3. 平安・休息	↓	↑
4. 失望・抑うつ・悲哀・憂愁	↓	↓

制を呈する。Cannon[4]の「闘争－逃走反応」でみられる状態である。活動エネルギーを全身に供給し，闘争か逃走に適した状態にするために，肝臓のグリコーゲン分解や脂肪組織での脂肪分解によるエネルギー産生，呼吸促進と気管支拡張による酸素の補給，内臓血流の低下と骨格筋血流の増加による血流の保持，心拍出量の上昇や血圧の上昇による血液の供給，瞳孔散大や手足の発汗などが生じる。

第二のパターンは，持続的な不安や緊張，興奮によって，交感神経と副交感神経の両者の働きが亢進する状態である。第一の反応に加えて，胃酸や消化酸素の過剰分泌，消化管の蠕動亢進，膀胱の排尿促進などがみられる。

第三のパターンは，平安や休息による副交感神経機能亢進，交感神経機能抑制状態を示す。不安や恐怖などから解放された際や夜間睡眠中など，エネルギーを貯えて機能の修復が図られる。

第四のパターンは，失望，抑うつ，悲哀，憂愁などに伴い，交感神経と副交感神経の両方の機能が抑制された状態である。うつ病などの際の反応とされる。

これらの山下の概念は，複雑な精神生理反応を理解するうえで手助けとなる。しかし，山下も述べているように，実際はもっと複雑であり，時間経過とともに，あるいは臓器別に異なった反応が生じるものと考えられる。

3）情動と心血管系反応

心血管系に影響を与える代表的な神経伝達物質として，アドレナリンとノルアドレナリンがよく知られている。アドレナリンは末梢器官では副腎髄質で合成され，ノルアドレナリンは主に諸臓器の交感神経細胞で合成されるため，血中のアドレナリンは副腎髄質

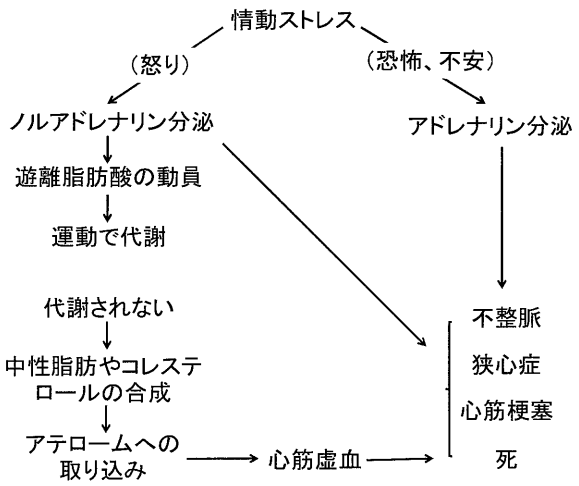

図2.　心疾患に及ぼす情動の影響（Carruthers M ら）

機能の指標，ノルアドレナリンは交感神経活動の指標と考えられている。一般に，情動興奮に伴う分泌増加は，アドレナリンの方がノルアドレナリンよりも顕著である。

これらの物質は脂質代謝に影響を及ぼして動脈硬化を促進させるが，ノルアドレナリンにおいて特に著しいとされる。近年の研究によれば，恐怖（不安）はアドレナリンの分泌に，怒りはノルアドレナリンの分泌により深く関わっていることが推測されている。これらのことから，Carruthersら[11]は，図2のような仮説を提唱している。すなわち，怒りは，ノルアドレナリン分泌を介して遊離脂肪酸を動員し，運動などで代謝されなければ中性脂肪やコレステロールが合成され，動脈硬化から心筋虚血に至りやすいのに対して，恐怖（不安）は，アドレナリン分泌によって直接的に不整脈や狭心症，心筋梗塞などにつらなりやすい，とする説である。山下[10]が同じカテゴリーで示した恐怖や憤怒が，さらに異なる影響を交感神経系に与えている可能性を示唆しており，大変興味深い。

3. 急性ストレスと心血管障害

1）強度のストレッサーとしての災害

山下[10]による情動と自律神経反応の関係では，驚愕や恐怖，憤怒などの急激な情動の際に，交感神経が最も興奮しやすいとされる。ほとんどの人が多大な驚愕や恐怖，憤怒などの情動を生じるような，画一的に理解しやすいストレッサーとしては，地震やハリケーン，あるいは戦争などの災害が挙げられる。そのため，そうした地震などの災害と疾病について，特に自律神経

表 3.　心理社会的ストレッサーとその強度評価（DSM-Ⅲ-R）

ストレッサーの強度の違い	成人の場合	児童・思春期の場合
なし（none）	特別な心理社会的ストレッサーは認められない	
軽微（minimal）	ささいな法律違反，小額な銀行ローンなど	家族と一緒に過ごす休暇など
軽度（mild）	隣人とのいさかい，仕事時間の変化など	担任教師の交代，新学期を迎えるなど
中等度（moderate）	新しい仕事につくこと，親友の死，妊娠など	両親同士の喧嘩が絶えないこと，転校，肉親の病気，弟や妹の誕生など
重度（severe）	本人自身あるいは家族の者が重病になること，大きな経済的損失，夫婦別居生活，子供の誕生など	仲間の死，親の離婚，入院生活，親の養育態度がつねに過酷など
極度（extreme）	肉親の死，離婚など	親または同朋の死，虐待を受けることなど
破局的（catastrophic）	強烈な天災など	家族の中に多数の死者が出るなど

系の影響を受けやすい心筋梗塞や心臓性突然死などの心血管障害との関係について検討が行われている。このような研究は，急性ストレスが，最悪の結果として，どのような時間経過でどのような健康障害を生じうるかを考えるうえで極めて重要である。

ちなみに，精神科医が患者の精神医学的問題を診断する際の指針を示すために，1987 年に出版された米国精神医学会による「精神障害の診断と統計の手引き第 3 版改訂版」（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition : DSM-Ⅲ-R）では，表 3 に示すように，心理社会的ストレッサーとその強度評価において，天災は最も強度の破局的ストレスとみなされている[12]。

2）災害による急性ストレスと心血管障害，特に急性冠症候群について

心疾患のなかでも，最も重症型とされるのは，不安定狭心症，心筋梗塞，虚血性の心臓性突然死などであり，これらは急性冠症候群と呼ばれる。急性冠症候群の病態としては，冠動脈硬化を基盤として，炎症細胞の浸潤，冠動脈内皮のプラークの破綻，内皮のびらんから凝固系の亢進，血小板凝集能の亢進，線溶系の低下，さらには冠攣縮があいまって冠動脈血栓を生じ，急性冠症候群が発症するものと考えられている[13]。心理的ストレスも，急性冠症候群の発症に影響を及ぼしうることが観察されており，血圧や心拍数，心拍出量の増加はもとより，総じて線溶系よりも，凝固系や血小板凝集能を亢進させることが推測されている[14,15]。

急性ストレスが急性冠症候群にどのような時間経過で影響を与えるかに関して，地震やハリケーン，竜巻などの天災のなかでも，地震に関する調査研究が数多くなされている。これまでの報告を概観すると，地震直後から短期間での急性冠症候群の発症が多い。例えば，Leor ら[16,17]は，1994年1月午前4時31分に発生した米国ロサンゼルス地震では，発生当日，しかも1時間以内に急性冠症候群による死亡数が急激に増加し，翌日から6日間はむしろ死亡数が減少することや，地震後1週間の心筋梗塞での入院が，地震前1週間と比べて有意に増加したことなどを報告した。動脈硬化の基礎疾患を有する高齢者に多いことは否めないが，日常での心疾患による死亡の場合も，こうした急激なストレスが引き金となるのが40%以上に及ぶのではないかと推測されている。Brown[18]によれば，このような現象は，地震の発生時刻（急性冠症候群が発症しやすい早朝など）や季節によって異なり，1989年10月午後5時4分に起こった，ロサンゼルス地震とほぼ同じ規模のサンフランシスコ地震では，急性心筋梗塞の増加がみられていない。地震以外の調査研究でも，冬季の月曜日に急性冠症候群の発症が多くなることが知られている[19,20]。一方，Trichopoulos ら[21]は，1981年2月午後10時53分に発生したギリシャ地震で，発生後5日までの観察期間での心疾患による死亡の増加を認め，初日よりも3日目で最も多かったことを報告している。Dobson ら[22]も，1989年12月午前10時27分に生じたオーストラリア地震の際に，

地震発生後4日間に致死的な心筋梗塞の増加を認めているものの，その後の4ヶ月間では増加傾向はみられていない。我が国においても，Tsuchidaら[23]が，2007年3月午前9時41分に発生した能登半島地震で，発生後1週間以内の急性冠症候群の増加を報告した。この報告では，早期の急性冠症候群に対して，脳出血は35日まで発症している。

しかし，ストレスによる心血管系への長期的影響に言及した報告もあり，1995年1月午前5時46分に起こった阪神・淡路大震災では，Suzukiら[24]が，地震発生後1週以内から急激に心筋梗塞発症数が増加し，4週間以降に例年と同様になったことを認めた。Karioら[25]は，同じく阪神・淡路大震災の際に，震災前と比べて1-2週間後に，血圧や凝固・線溶に係るヘマトクリット，フィブリノーゲン，von Willebrand因子，Dダイマー，PICなどの増加を認め，こうした傾向はストレス度が高い群で顕著であり，4-6ヶ月後にはvon Willebrand因子を除くほとんどの検査項目が元に復したことを報告した。阪神・淡路大震災では，Sokejimaら[26]が，脳出血も地震発生後1年の間に増加がみられたことを認めている。ちなみに，阪神・淡路大震災は，1994年の米国ロスアンゼルス地震とほとんど同じ季節と時刻の発生である。また，Armenianら[27]は，1988年12月午前11時41分のアルメニア地震の調査で，被災後半年間にわたって心疾患による死亡が増加し，それ以降4年間のフォローアップでは増加がみられなかったことを報告している。

これらの地震における急性ストレス時の急性冠症候群の発症機序としては，冠動脈内皮のプラークの破綻，内皮のびらんから凝固系の亢進，血小板凝集能の亢進，線溶系の低下，冠攣縮などが示唆されるが，突発的な出来事に対する研究上の制約のために推測の部分が多い。他の機序として，Satoら[28]は，2004年10月午後5時56分に発生した新潟県中越地震において，たこつぼ心筋症の発症を数多く認め，被災によるストレスとの関連性を示唆している。震災に伴う脂質代謝に関しては，被災2週間後で，心拍数や血清コレステロール，中性脂肪などが上昇し，7年後の再調査ではそうした傾向がみられないとのTrevisanら[29]の報告があるものの，Karioら[25]は，阪神・淡路大震災において，震災1-2週間後の調査で脂質に関する変化を認めていない[25]。

その他，生活環境や治療状況に関する因子としては，前述したような寒冷や睡眠不足，片づけによる疲労，定期服薬の中断なども，急性冠症候群の発症に関与している可能性がある。しかし，Leor ら[16]の報告のように，地震発生1時間以内での死亡など，発生日での死亡数の増加がみられているため，急性冠症候群の発症がストレスに起因すると考えられる場合も少なくないものと思われる。地震などのように物理的な被害をそれほど受けない災害の例として，Meiselら[30]は，湾岸戦争の際にイラクからのミサイル攻撃に曝されたイスラエル市民において，湾岸戦争発生直後から数回のミサイル攻撃を受けた約1週間後まで，特に最初の3日間，心筋梗塞の発症がそれ以前や前年度の同時期と比べて増加していることを報告した。このような傾向は，Karkら[31]によってイスラエル全土における調査でも確認されており，ミサイル攻撃1日目に心筋梗塞や突然死を主とする死亡が58%も増加したことが報告されている。同様な報告は，Bergovecら[32]によって，ザグレブが戦争に巻き込まれた際にもなされているが，Rumboldtら[33]は否定的な報告をしている。

これらの報告からみて，かなりの突発的かつ激烈なストレスが加わった際には，それまでの自然経過を超えて，急性冠症候群のような致死的ともなる心血管障害が発症し得ることは想像に難くない。その際，急性ストレス発生後約 1 週間が最も危険な時期であり，その影響はおおよそ半年近くまで及ぶものと考えられる。災害に伴う 1 次的あるいは 2 次的なストレッサーが慢性的に持続した場合には，さらに長期にわたって心血管障害の危険因子になりうる可能性もある。

3) 急性ストレスにおける心血管障害と過重労働による脳・心臓疾患の労災認定基準との関係

このような災害が及ぼす急性冠症候群への影響の時間経過は，著者も分担作成した2001年の脳・心臓疾患の労災認定基準の改正[34]における時間経過の考え方と合致する。過重負荷の評価期間については，昭和36年の最初の脳・心臓疾患の労災認定基準が出されて以降争点となっており，表4の脳・心臓疾患の労災認定基準における過重負荷の内容や評価期間の変遷に示すように，認定基準の改正の度に拡大してきている。2001年以前は，脳・心臓疾患の発症に関する過重負荷の評価期間は，過去1日間，あるいは過去1週間が目安であった。すなわち，過去1日間の極度の緊張，興奮，恐怖，驚がくなどの強度の精神的負荷を引き起こす突発的または予測困難な異常な出来事などや，過去1週間の日常業務（通常の所定労働時間内の所定業務）と比較して

表 4　脳・心臓疾患の労災認定基準における過重負荷の内容と評価期間の変遷

通達の策定年	過重負荷の内容と評価期間
昭和 36 年第 116 号通達	災害（業務に関連する突発的な出来事，または特定の労働時間内の特に過激な業務）。評価期間は発症直前か発症当日。
昭和 62 年第 620 号通達	業務に関する異常な出来事，または日常業務に比較して特に過重な業務。特に過重な業務の評価期間は発症前 1 週間。
平成 7 年第 38 号通達	特に過重な業務の評価において，発症前 1 週間以内の業務が日常業務を相当程度超える場合には，発症前1週間より前の業務を含めて総合的に判断するとした。
平成 13 年第 1063 号通達	特に過重な業務の評価期間に，発症前6ヶ月間（長期間の過重業務）を追加し，それを評価するための時間外労働の目安を示した。

特に過重な身体的，精神的負荷を生じることが客観的に認められる業務，に曝された際の脳・心臓疾患の発症を要件としていた。これらの時期は，災害時の急性冠症候群の発症期間と大体一致している。しかし，前述したようなさらに長期に及ぶ急性ストレスの影響も示唆されることから，2001 年の脳・心臓疾患の労災認定基準の改正では，それまでの短期間の評価に加えて，過去半年間の長期間の過重負荷も考慮することにした。そして，月 100 時間ないし 2-6 ヶ月平均で月 80 時間を超える時間外労働を特に過重とする，慢性的な疲労蓄積となる過重業務を評価するための労働時間の目安を示した。このように，天災などの災害時の急性ストレス反応の経時的変化を考えることは，ひいては日常生活における，過重労働での脳・心臓疾患の発症を考える際の参考にもなるものと思われる。

4）急性ストレスにおける情動と心血管障害

地震を始めとする強烈な天災など，DSM-Ⅲで破局的（catastrophic）と考えられているストレッサーは，山下[10]の驚愕・急性恐怖・憤怒などの情動反応によって，交感神経機能を著しく亢進させるものと思われる。特に，初期ほどそうした傾向が強くなるであろう。地震発生後数日間における急性冠症候群の発生の増加は，Selye[7,8]の全身適応症候群の警告反応期に相当する時期と考えられるかもしれない。その後次第に，山下[10]の持続する不安・緊張・興奮や，失望・抑うつ・悲哀・憂愁などの情動に変化していくことが推測されるが，そのような検討は，著者の知る限りでは行われていないように思われる。

急性ストレスにおける驚愕・急性恐怖・憤怒などの情動では，血圧や心拍数など，心血管系への負荷が加わり，心血管障害が起こりやすくなるものと考えられる。実際，スポーツなどのテレビ観戦で興奮して心筋梗塞をきたす場合などがあり，サッカーのヨーロッパチャンピオンズリーグの試合日にオランダの男性の冠動脈疾患や脳卒中での死亡が増加したことが報告されている[35]。種々の情動のなかでも，怒りと心血管障害との関係が注目されており，前向き調査で怒りが強い人ほど冠動脈疾患を発症しやすいこと[36]や，最近の強い怒りを感じた出来事を思い返すことで冠動脈の狭窄部位の攣縮が生じること[37]，26 時間以内に心筋梗塞を発症した 1,623 名に対するインタビューで，2.4%の患者で発症 2 時間以内に怒りを感じるエピソードがあり，有意な要因と推測されること[38]などが認められている。同様に，2 時間以内の急激な抑うつや悲嘆が，冠動脈疾患の発症に関係するとの報告もある[39]。このような，急性ストレスの際の情動の種類と心血管障害との関係については，今後さらに詳細な検討が望まれる。

4. 急性ストレス反応の生理学的指標

前述したような天災などの破局的な災害は，人生のなかでまれにしか遭遇しないことであるが，ひいては

日常生活における，過重労働による脳・心臓疾患の発症を考える際の参考にもなるものである。しかし，本当の意味で参考にするためには，急性ストレス反応をできるだけ早期に把握して対処することが望まれる。

急性冠症候群が実際に発症した場合は，心筋トロポニン，クレアチンキナーゼMB（CK-MB），ミオグロビンなどの心筋マーカーの測定や心電図検査などを実施することになるが，日常においてストレスの目安となるような生理学的指標としては，これまでに様々なものが知られている。血圧や心拍数，呼吸数，心拍変動解析，指先容積脈波，皮膚電気活動，発汗量，表面筋電図，脳波，眼球運動などがよく用いられており，これらのストレス時の主な生理学的変化をまとめると表5のようになる。なかでも，心拍変動スペクトル解析は，安静を必要とせずに交感神経活動と副交感神経活動の両方を同時に測定できるため有用性が高い。紙面の都合上，これらの詳細については著者の総説[3]などを参照されたい。

ストレスの生理学的検査として，簡便性や費用の点では血圧測定に勝るものはない。しかし，できる限り多面的かつ的確にストレス反応を測定することが望ましい。特に，急性冠症候群のように，ストレス負荷後早期に発症に至るような危険性を早く察知し，回避するためには，計測から結果の提示までの時間ができるだけ短い必要がある。近年，血圧と同様に簡便に検査できるものとして，唾液中の生理活性物質の測定が盛んに行われている。唾液は，①被検者の精神的，肉体的苦痛が少ない，②随時すぐに採取できる，③特別な前処理を必要としない，などの点で，血液や尿と比べて多くの利点がある。しかし，唾液中の生理活性物質の多くは，nM（nmol/L）オーダーと非常に低値で定量的な測定が困難であることから，汎用性のある技術として実用化されていないのが現状であった。最近，測定上の問題点を克服した機器が開発されてきている。

唾液中の生理活性物質には，コルチゾール，デヒドロエピアンドロステロン，テストステロン，分泌型免疫グロブリンA，α-アミラーゼ，クロモグラニンA，3-メトキシ-4-ハイドロキシフェニルグリコール（MHPG）など，様々なものがある。α-アミラーゼ，クロモグラニンA，MHPGは，いずれも交感神経活動を反映する指標とされている。

これらのなかでも，近年唾液腺におけるα-アミラーゼ活性が注目されている。我が国における先駆的研究者の山口[40-44]によれば，唾液α-アミラーゼは，交感神経－副腎髄質系の制御を受け，直接神経作用による制御系統も存在し，この直接神経作用により分泌が亢進される場合には応答時間が1－数分と短く，ノルアドレナリンなどに比べて反応が速いとされている。す

表5　ストレス時の主な生理学的指標の変化

上昇（増加）するもの	低下（減少）するもの
血圧（収縮期，拡張期）	皮膚血流
心拍数	皮膚温
呼吸数	皮膚電気抵抗
発汗	心拍変動係数（CVR-R）
筋緊張	指先容積脈波の波高
表面筋電図の自発放電	α波（脳波）
β波（脳波）	課題に対する賦活反応性（光トポグラフィー）
瞳孔径	
Low frequency/High frequency（心拍変動スペクトル解析）	
胃電図電位	
唾液αアミラーゼ	
唾液クロモグラニンA	
唾液3-メトキシ-4-ハイドロキシフェニルグリコール（MHPG）	

なわち，唾液中の α-アミラーゼ活性は，低濃度のノルアドレナリンの増幅器の役割となる，あるいはコルチゾールよりも迅速に反応する優れたストレスマーカーとなり得る可能性が考えられている。この唾液 α-アミラーゼの反応を利用して作られたものが，「交感神経モニタ」である。これは α-アミラーゼの基質としてクロモゲンを用い，このクロモゲンをどれだけ α-アミラーゼが加水分解できたか，α-アミラーゼの酵素活性がどれ位あるかを測定することによって，ストレスの度合いを推測する装置である。

このような「交感神経モニタ」を用いて，車の運転[45]やジェットコースター[46]，内田・クレペリン検査による計算負荷[47]，角膜移植手術のビデオ視聴[48]などの様々なストレス負荷で唾液 α-アミラーゼ活性が増加することが報告されている。一方，香り[49]やアロママッサージ[50]，緑地[51]，森林浴[52]，きれいな景色のビデオ視聴[48]などによって α-アミラーゼ活性が低下するとの報告もみられる。著者らも，大学生を対象として，精神作業負荷であるカラーワードテストで α-アミラーゼ活性の上昇を認めた（九州大学健康科学センター林直亨准教授との共同研究，第17回日本産業ストレス学会発表）。しかし，人前でのプレゼンテーションストレスや内田・クレペリン検査による計算負荷では有意な変化はなく，自律訓練法によるリラクセーションで低下する傾向を認めた[53,54]。また，事務系企業集団を対象とした横断的調査では，様々な主観的なストレスや疲労蓄積度などと α-アミラーゼ活性との関連はなく，Type A 行動様式だけが α-アミラーゼ活性と正の相関を有していた[55]。α-アミラーゼ活性の個人内変動に関して，1名の人事総務担当の管理職を対象として，1年3ヶ月もの長期間に計 391 回の縦断的測定を行った結果では，α-アミラーゼ活性は冬や春の多忙となる時期に高くなり，自覚的ストレス度と α-アミラーゼ活性との間に弱い正の相関がみられた[56]。その他，新入社員を対象として，入社後の α-アミラーゼ活性の変化を調べたところ，入社後に低下することを認めた（第 20 回日本産業衛生学会産業医・産業看護全国協議会発表）。

このような結果からみて，総じて，唾液 α-アミラーゼ活性は簡便なストレスマーカーではあるものの，ストレスとの関連性については肯定的な報告と否定的な報告の両方があり，測定条件の影響を受けやすいことが推測される。我々のこれまでの調査[53-56]や他の報告[45-52]で示されているように，α-アミラーゼ活性の個人差が大きく，個人内変動も少なからずみられることから，ストレス評価への応用に関しては，個人間の差異よりも個人内変動を評価する指標として用いる方が適当と思われる。また，食事[57]や運動[58]，喫煙[59]などの因子によって修飾されるため，測定条件に注意を払う必要がある。その他，繰り返し測定する場合は，測定費用の点で手軽とは言い難い面がある。今後，さらなる改善や新たなストレスマーカーの開発が望まれる。

5. おわりに

今回取り上げた地震のような突発的かつ激烈なストレスでは，発生後おおよそ 1 週間が心血管障害，特に心筋梗塞などの急性冠症候群の発症にとって最も危険な時期である。このような急性ストレス反応は，過労死を代表とする脳・心臓疾患にもつながるものであり，さらに長期間のリスクになり得ることが考えられる。したがって，そうしたストレスによる健康障害をできるだけ早期に察知し，未然に防ぐためには，ストレスを的確に把握するための，利便性が高いストレスマーカーの開発ならびに活用が望まれる。

引用文献

1) 入江正洋，手嶋秀毅 (1994): 精神神経免疫学－免疫からみた心と体－，末松弘行編，新版心身医学,朝倉書店，東京, pp.60-71.
2) 入江正洋，手嶋秀毅，大村　裕 (1995): 心身状態と免疫機能，大村　裕，堀　哲郎(編)，脳と免疫，共立出版，東京, pp.109-154.
3) 入江正洋，永田頌史 (1997): ストレス反応の測定(生物学的方法). 産業ストレス研究, 5: 14- 24.
4) 入江正洋，永田頌史 (2001): ストレスと免疫. 診断と治療, 89: 783-791.
5) Cannon WB (1929): Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev, 9: 399-431.
6) Cannon WB (1953): Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. Bradford, Boston.
7) Selye H (1936): A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature, 138: 32.
8) Selye H (1946): The general adaptation syndrome and the disease of adaptation. J Clin Endocrinol, 6: 117-230.
9) 平野鉄雄，新島　旭（1995）：脳とストレス-ストレスにたちむかう脳，共立出版，東京.
10) 山下　格 (1979): 精神生理学的基盤，諏訪　望，

西園昌久(編),現代精神医学大系 7A 心身疾患 I, 中山書店, 東京, pp.37-68.

11) Taggart P, Carruthers M (1981): Behavior pattern and emotional stress in the etiology of coronary heart disease. Stress and the Heart, 2nd ed. Raven Press, New York.

12) American Psychiatric Association (1987): DSM-III-R classification: axes I and II categories and code. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed., revised. American Psychiatric Association, Washin gton DC, pp.3-12.

13) 小川久雄 (2003): 急性冠症候群. 日職災医誌, 51: 115-120.

14) Goldberg AD, Becker LC, Bonsall R, Cohen JD, Ketterer MW, Kaufman PG, Kratz DS, Light KC, McMahon RP, Noreuil T, Pepine CJ, Raczynski J, Stone PH, Strother D, Taylor H, Sheps DS (1996): Ischemic, hemodynamic, and neurohormonal responses to mental and exercise stress. Experience from the psychosocial investigations of myocardial ischemia study (PIMI). Circulation, 94: 2402-2409.

15) Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY (2007): A systematic review of the effects of acute psychological stress and physical activity on haemorheology, coagulation, fibrinolysis and platelet reactivity: Implications for the pathogenesis of acute coronary syndromes. Thromb Res, 120: 819-847.

16) Leor J, Poole WK, Kloner RA (1996): Sudden cardiac death triggered by an earthquake. N Engl J Med, 334: 413-419.

17) Leor J, Kloner RA (1996): The Northridge earthquake as a trigger for acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 77: 1230-1232.

18) Brown DL (1999): Disparate effects of the 1989 Loma Prieta and 1994 Northrige earthquakes on hospital admissions for acute myocardial infarction: Importance of superimposed triggers. Am Heart J, 137: 830-836.

19) Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM (1998): Seasonal distribution pf acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 31: 1226 -1233.

20) Willich SN, Lowel H, Lewis M, Hormann A, Arntz HR, Keil U (1994): Weekly variation of acute myocardial infarction: Increased Monday risk in the working population. Circulation, 90: 87-93.

21) Trichopoulos D, Katsouyanni K, Zavitsanos X, Tzonou A, Dalla-Vorgia P (1983): Psychological stress and fatal heart attack: the Athens (1981) earthquake natural experiment. Lancet, 1: 441-444.

22) Dobson AJ, Alexander HM, Malcolm JA, Steele PL, Miles TA (1991): Heart attacks and the Newcastle earthquake. Med J Aust, 155: 757-761.

23) Tsuchida M, Kawashiri M, Teramoto R, Takata M, Sakata K, Omi W, Okajima M, Takamura M, Ino H, Kita Y, Takegoshi T, Inaba H, Yamaguchi M (2009): Impact of severe earthquake on the occurrence of acute coronary syndrome and stroke in a rural area of Japan: Experience from the Noto peninsula earthquake. Circ J, 73: 1243 - 1247.

24) Suzuki S, Sakamoto S, Miki T, Matsuo T (1995): Hanshin-Awaji earthquake and acute myocardial infarction. Lancet, 345: 981.

25) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Yamamoto K, Shimada K (1997): Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive elderly patients: Possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. J Am Coll Cardiol, 29: 926-933.

26) Sokejima S, Nakatani Y, Kario K, Kayaba K, Minowa M, Kagamimori S (2004): Seismic intensity and risk of cerebrovascular stroke: 1995 Hanshin–Awaji earthquake. Prehosp Disaster Med, 19: 297 – 306.

27) Armenian HK, Melkonian AK, Hovanesian AP. (1998): Long term mortality and morbidity related to degree of damage following the 1998 earthquake in Armenia. Am J Epidemiol, 148: 1077-1084.

28) Sato M, Fujita S, Saito A, Ikeda Y, Kitazawa H, Takahashi M, Ishiguro J, Okabe M, Nakamura Y, Nagai T, Watanabe H, Kodama M, Aizawa Y (2006): Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called 'Takotsubo' cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. Circ J, 70: 947 -953.

29) Trevisan M, Jossa F, Farinaro E, Krogh V, Panico S, Giumetti D, Mancini M (1992): Earthquake and coronary heart disease risk factors: a longitudinal study. Am J Epidemiol, 135: 632-637.

30) Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, Pauzner H, Chetboun I, Arbel Y, David D (1991): Effect of Iraqi missile war on.

incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. Lancet, 338: 660-661

31) Kark JD, Goldman S, Epstein L (1995): Iraqi missile attacks on Israel. The association of mortality with a life-threatening stressor. JAMA, 273: 1208-1210.

32) Bergovec M, Mihatov S, Prpic H, Rogan S, Batarelo V, Sjerobabski V (1992): Acute myocardial infarction among civilians in Zagreb city area. Lancet, 339: 303.

33) Rumboldt Z, Giunio L, Miric D, Polic S, Bozic I, Tonkic A (1993): War-stress-induced medical emergencies in south Croatia. Lancet, 341: 965-966.

34) 厚生労働省労働基準局職業病認定対策室・労働衛生課 (2002): 脳血管疾患及び虚血性心疾患等（負傷に起因するものを除く）の認定基準並びに過重労働による健康障害防止のための総合対策について. 産業医学ジャーナル, 25: 34-47.

35) Witte DR, Bots ML, Hoes AW, Grobbee DE (2000): Cardiovascular mortality in Dutch men during 1996 European football championship: longitudinal population study. BMJ, 321: 1552-1554.

36) Kawachi I, Sparrow D, SpiroA 3rd, Vokonas P, Weiss ST (1996): A prospective study of anger and coronary heart disease. The Normative Aging Study. Circulation, 94: 2090-2095.

37) Boltwood MD, Taylor CB, Burke MB, Grogin H, Giacomini J (1993): Anger report predicts coronary artery vasomotor response to mental stress in atherosclerotic segments. Am J Cardiol, 72: 1361-1365.

38) Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC, Friedman R, Benson H, Muller JE (1995): Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Investigators. Circulation, 92: 1720-1275.

39) Steptoe A, Strike PC, Perkins-Porras L, McEwan JR, Whitehead DL (2006): Acute depressed mood as a trigger of acute coronary syndromes. Biol Psychiatry, 60; 837-842.

40) 山口昌樹 (2007): 唾液マーカーでストレスを計る. 日薬理誌, 129: 80-84.

41) Yamaguchi M, Kanemori T, Kanemaru M, Takai N, Mizuno Y, Yoshida H (2004): Performance evaluation of salivary amylase activity monitor. Biosens Bioelectron, 20: 491-497.

42) 山口昌樹, 吉田　博 (2005): 唾液アミラーゼ活性による交感神経モニタの実用. CHEMICAl SENSORS, 21: 92-98.

43) Yamaguchi M, Deguchi M, Wakasugi J (2005): Flat-chip microanalytical enzyme sensor for salivary amylase activity. Biomed Microdevices. 7:295-300.

44) 山口昌樹, 花輪尚子, 吉田　博 (2007): 唾液アミラーゼ式交感神経モニタの基礎的性能. 生体工学, 45: 161-168.

45) Yamaguchi M, Deguchi M, Wakasugi J, Ono S, Takai N, Higashi T, Mizuno Y (2006): Hand-held monitor of sympathetic nervous system using salivary amylase activity and its validation by driver fatigue assessment. Biosens Bioelectron, 21: 1007-1014.

46) 金丸正史, 金森貴裕, 山口昌樹, 吉田　博, 水野康文 (2003): 唾液アミラーゼ活性によるジェットコースターの感性評価. 電子情報通信学会技術研究報告, 103: 1-6.

47) 山口昌樹, 金森貴裕, 金丸正史, 水野康文, 吉田博 (2001): 唾液アミラーゼ活性はストレス推定の指標になりうるか. 医用電子と生体工学, 39: 46-51.

48) Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y (2004): Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. Arch Oral Biol, 49: 963-968.

49) 花輪尚子, 才木祐司, 山口昌樹 (2008): 日本由来の香りが日本人にもたらす交感神経活動の鎮静作用. 日本生理人類学会誌, 13: 49-56.

50) 樫木良友, 梅田久美子, 伊藤千明, 安藤洋子, 戸田由紀子, 棚橋千弥子 (2007): 乳癌術後症例の術側上肢に対するアロママッサージの効果: 心的緊張緩和効果と唾液アミラーゼ活性の変動. 岐阜医療科学大学紀要, 1: 21-25.

51) 岩崎　寛, 山本　聡, 石井麻有子, 渡邉幹夫 (2007): 都市公園内の芝生地およびラベンダー畑が保有する生理・心理的効果に関する研究. 日本緑化工学会誌, 33: 116-121.

52) 法橋尚宏, 福田千秋, 谷川佳世 (2007): 森林療法による大学生女子のストレス軽減効果, 多面的感情状態尺度と唾液アミラーゼ活性による分析. 学校保健研究, 49: 271-279.

53) 入江正洋, 福盛英明 (2010): 大学生のプレゼンテ

ーションストレスと唾液中アミラーゼ反応. 健康科学, 32: 71-75.

54) 入江正洋, 福盛英明 (2011): 大学生を対象としたストレス負荷とリラクセーション誘導による唾液アミラーゼ活性の変化. 健康科学, 33:27-32.

55) 入江正洋, 小島　恵, 森　恭子 (2011): 事務系企業集団を対象とした職業性ストレス関連事項, 生活習慣と唾液アミラーゼ活性との関係についての検討. 健康科学, 33: 33-38.

56) 入江正洋, 小島　恵, 森　恭子 (2011): 唾液アミラーゼ活性の長期的個人内変動と主観的ストレスとの関係. 健康科学, 33: 39-45.

57) Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B (1988): Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. Oral Dis, 8: 117-129.

58) Nexo E, Hansen MR, Konradson L (1988): Human salivary epidermal growth factor, haptocorrin and amylase before and after prolonged exercise. Scand J Clin Lab Invest, 48: 269-273.

59) Fujinami Y, Fukui T, Nakano K, Ara T, Fujigaki Y, Imamura Y, Hattori T, Yanagisawa S, Kawakami T, Wang PL (2009): The effects of cigarette exposure on rat salivary proteins and salivary glands. Oral Dis, 15: 466-471.