

特 集

## 循環器疾患とストレス

獨協医科大学 循環器内科

石光 俊彦

### はじめに

日常生活を送る上で様々なストレスに晒されることは不可避であり、現代社会においてはこれに適切に対応していくことが必要とされる。ストレスにより生体は神経系だけでなく循環器系、内分泌系、消化器系、免疫系など多方面にわたり影響を受けるが、その中で循環器系は心拍数や血圧などの即時的な変化から脳卒中や心筋梗塞などの終末的臓器障害に及び影響を受けることが明らかであり、その病態にストレスが密接に関係することが知られている<sup>1-3)</sup>。本稿では、高血圧、冠動脈疾患、脳卒中、不整脈などの循環器疾患の発症・進展や病態に対しストレスが与える影響について概説する。

### 1. ストレスの概念

元来、ストレス (stress) という言葉は、機械工学において物体に外力が加えられた時に生じる「歪み (ひずみ)」を示す用語であったが、20世紀前半、Cannonのホメオスタシス (homeostasis) の概念やPavlovの条件反射などの影響を受け、Selyeはストレスの概念を医学領域に導入し「各種の有害な作用により引き起こされる症候群」としてストレス学説を提唱した。その後、今日では、医学領域のみならず、ストレスという言葉は一般化しているが、これはその原因となる刺激とそれに対する生体の反応を包括して意味するものである。すなわち、生体にストレスを与える原因となる刺激はストレッサーと呼ばれ、ストレスはこれに対する生体の適応反応により生じる歪みを含んだ概念である。

### 2. ストレスに対する神経内分泌系の反応

ストレスは直接的には精神神経系により感知されるが、引き続き内分泌系の適応反応が惹起される。循環器系の調節には様々な神経系および内分泌系の因子が関与するため、生体の中で循環器系はストレスにより大きな影響を受けると考えられる。

具体的には、図1に示すように、視覚、聴覚などの感覚によりストレスは大脳皮質に認知され、その情報は視

床下部に伝達され、視床下部—脳下垂体—副腎皮質系 (hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, HPA) が賦活される。視床下部は神経伝達物質としてCRH (corticotropin releasing hormone) を放出し、これによって脳下垂体は前葉よりACTH (adrenocorticotrophic hormone) を分泌する。そして、ACTHの刺激により副腎皮質で産生されるコルチゾールが、糖新生、胃酸分泌、リンパ球抑制など、ストレスに対する様々な生体の反応を引き起こす。また、過剰のコルチゾールは、そのミネラルコルチコイド作用により尿中Na排泄を抑制し体液量を増加させるとともに、様々な昇圧物質の血管収縮作用を増強することにより血圧の上昇をもたらす。循環器系の適応反応にも寄与する。

一方、ストレスにより視床下部とともに中脳や延髄に存在する自律神経中枢が刺激され交感神経活動の増加が起こる。交感神経活性が亢進すると副腎髄質によるアドレナリン産生が増加するとともに交感神経終末からノルアドレナリンを主とするカテコールアミンが放出される。これらのカテコールアミンは $\alpha$ および $\beta$ 受容体を介し、心臓に対する陽性の変時変力作用すなわち心拍数と心拍出量の増加や血管収縮による血圧上昇などを起こす。このように、ストレスに対する循環器系の反応は、主として交感神経系やHPA系などの神経内分泌系を媒介して惹起されると考えられる。

### 3. 循環器系に影響する様々なストレス

#### 1) 運動や気温の変化による身体ストレス

表1に示したような様々な身体活動は、それぞれの程度に応じ血圧を上昇させ心拍数を増加させる。これには主として交感神経活動の増加が関与する。血圧の上昇が様々な循環器疾患のリスクとなることはよく知られているが、交感神経活性の亢進による心拍数の増加も循環器疾患のリスクと関係することについて幾つかのエビデンスが示されている。米国ボストン郊外の住民を対象として行われているFramingham研究では、安静時の心拍数の増加と並行して冠動脈疾患などの循環器疾患を含め死亡率が増加することが示されている<sup>5)</sup>。イタリア北東

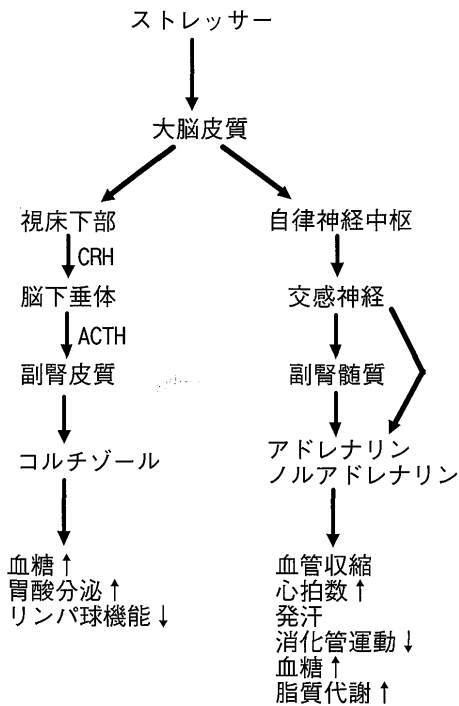


図1 ストレスに対する神経、内分泌系の反応

表1 各種のストレスによる血圧の上昇。(文献4より改変引用)

	血圧の変化 (mmHg)	
	収縮期	拡張期
睡眠	-10.0	-7.6
安静	0	0
テレビ	+0.3	+1.1
自宅で仕事	+1.6	+3.2
読書	+1.9	+2.2
机仕事	+5.9	+5.3
会話	+6.7	+6.7
食事	+8.8	+9.6
電話	+9.5	+7.2
歌唱	+10.7	+6.7
着替え	+11.5	+9.7
歩行	+12.0	+5.5
通勤	+14.0	+9.2
職場で仕事	+16.0	+13.0
会議で発表	+20.2	+15.0
性交	+40.0	+15.0
最大強度の運動	+51.0	+16.0

部に住む65歳以上の高齢者を12年追跡調査したCASTEL研究 (Cardiovascular Study in the Elderly) でも心拍数が80/分を超える群では循環器疾患死亡率および総死亡率が高かった<sup>6)</sup>。同じく、イタリアで、より低年齢、すなわち40-69歳の住民を9年間追跡したMATISS (Malattie cardiovascolari ATerosclerotiche Istituto Superiore di Sanita) 研究においても、心拍数の増加とともに循環器疾患および非循環器疾患による死亡が増加している<sup>7)</sup>。さらに、フランスのパリで16-95歳と幅広い年齢層を対象として行われた8年間の追跡調査でも、心拍数80/分以上の群で循環器疾患による死亡リスクの増加が認められている<sup>8)</sup>。わが国においても、福岡県の田主丸町に住む40-64歳の男性573名を18年間追跡した結果、心拍数が80/分から90/分以上になると死亡率が増加することが観察されている<sup>9)</sup>。岩手県の大迫町の住民を対象として行われている大迫研究では、40歳以上の男女1780名が10年間追跡されており、家庭で測定した心拍数が70/分以上の群では70/分未満の群に比べ循環器疾患による死亡のリスクが約2倍高かったことが報告されている<sup>10)</sup>。

一方、運動不足は様々な循環器疾患のリスクを増加させ、適度な運動習慣により降圧効果とともにインスリン抵抗性の改善が得られることが示されている<sup>11-13)</sup>。しかし、身体活動と血圧、心拍数の日内変動を解析した結果、両者の上昇が並行し脳卒中発症のピークと一致する

ことが観察されており<sup>14, 15)</sup>、運動による血圧上昇が大きい場合には、循環器疾患による死亡率が高いことが報告されている<sup>16)</sup>。また、短時的な血圧の変動が大きい場合にも、循環器系の臓器障害が起りやすいことも示されている<sup>17)</sup>。このようなことから、循環器疾患のリスクの改善を目的として運動療法を施行する場合には、著明な血圧変動をきたすような激しい運動は避け、より軽度の運動を継続的に行うことが望ましいと思われる。具体的には、わが国の高血圧治療ガイドラインでは、最大酸素摂取量の50%程度の運動を1回30分以上、週3回以上行うことが推奨されている<sup>18)</sup>。これは概ね早歩きあるいはゆっくりとした階段歩行に相当する強度の運動である。

気温の変化、特に寒冷刺激は交感神経活動の亢進とともに皮膚血管抵抗の増加を起し血圧を上昇させる。このことは、外来および家庭で測定された血圧値が夏は低く、冬に高くなる季節変動を示すことから明らかである<sup>19)</sup>。冬における血圧の上昇には、交感神経活性に加え、食塩摂取の増加も影響することが推測されている<sup>20)</sup>。気温の変化は、脳卒中や心筋梗塞など循環器疾患の発生にも関係することが報告されている。米国や台湾における疫学調査によれば、外気温と脳卒中や冠動脈疾患の発症頻度の間には、25-29℃の範囲で最低となるU字型の関係が認められている<sup>21, 22)</sup>。しかし、24時間の血圧変動を検討すると冬においても就眠中の血圧上昇は認めら

れず、寝具や暖房設備による温度調節が血圧上昇の抑制に有効であることが窺われる<sup>23)</sup>。寒冷刺激による血圧上昇反応が大きい場合には、将来的に高血圧発症のリスクも高いことが観察されている<sup>24)</sup>。

家庭血圧や血圧の日内変動を検討すると早朝の時間帯に著明に血圧が上昇、すなわち早朝高血圧を呈する症例が少なからず認められる。疫学的に脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患の発症が1日の中で朝の時間帯に多いことが観察されており、早朝高血圧との関係が推測されている<sup>25, 26)</sup>。早朝起床時には運動や気温変化によるストレスが生じ、交感神経が活性化するとともに血小板凝集能が亢進し、循環器疾患の発症に寄与すると推測される。早朝高血圧を呈する症例では心肥大や脳血管病変など臓器障害が認められることが多く、追跡調査においても脳卒中などの循環器疾患のリスクが高いことが報告されており、高血圧治療においては、外来診察時の血圧だけでなく早朝の血圧上昇を抑制することが心血管イベントの発生を抑制する上で望まれる。しかしながら、起床後服薬し薬効が及ぶまでは降圧薬の効果がトラフとなっているため、この時間帯の血圧コントロールは必ずしも容易ではない。早朝の血圧上昇が主に交感神経活動を介することから、 $\alpha$ 遮断薬や長時間作用の降圧薬を就寝前に服用することが試みられるべき治療法である<sup>27, 28)</sup>。

## 2) 仕事

仕事によるストレスと循環器疾患のリスクとの関係は社会的に重要な問題として注目されている。職場におけるストレスは、血圧の上昇に寄与し、心肥大などの循環器系臓器障害の進展を促進するとともに、冠動脈疾患のリスクにも関係することが示されている<sup>29, 30)</sup>。長時間の勤務により睡眠時間が短縮されたり、夜勤やシフトワークなどで労働時間が不規則になると、血圧の上昇のみならずインスリン抵抗性が助長され、冠動脈疾患のリスクにも関係することが示されている<sup>31~35)</sup>。しかし、仕事によるストレスは単に労働時間の長短により規定されるものではないことが指摘されている<sup>36)</sup>。職場においては状況により個人に対し様々なストレスが生じ、その構造は一様ではないため、具体的な形でストレスの構造と大きさを評価することは必ずしも容易ではない。

この点に関し、Karasekはdemand-controlモデルを適用して仕事によるストレスを評価することを提唱した<sup>37)</sup>。すなわち、仕事のストレスは、要求される仕事の量(demand)と仕事を行う際の裁量権あるいは自由度のバランスにより規定され、要求が大きく自由度が小さいほど大きなストレスとなる。その後、Johnsonらは、これに周囲からどれくらいの支援や支持(support)を

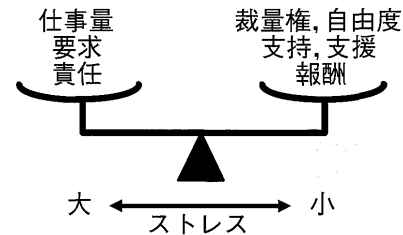


図2 仕事によるストレスに関係する因子のバランス

得られるかがストレスの軽重に影響することを加え、demand-control-supportモデルとして拡張した概念を示した<sup>38)</sup>。さらに、Siegristらは、仕事に費やされた労力(effort)とそれに対する報酬(reward)のバランスがストレスの大小に影響することを指摘した<sup>39)</sup>。

図2はこれらの関係をまとめたイラストであるが、仕事量、要求、責任などの要素のウェイトが大きいほど、逆に裁量権・自由度、支持・支援、報酬などの要素のウェイトが小さいほど、仕事によるストレスは大きなものになると考えられる。筆者は以前に本誌において、仕事のdemandとcontrolのバランスが前者に偏りストレスが大きい職業として空港の管制塔に勤務する者では高血圧の発症率が高いことを紹介したが<sup>40)</sup>、イタリアのリナーテ空港の管制塔勤務者では、適性を厳密に選別し十分な訓練を行うことによってストレスが軽減され、血圧の上昇は認められていない<sup>41)</sup>。逆に、demandは大きくないブルーカラーの労働者でも未熟練である場合には冠動脈疾患の発症率や死亡率が高いことが報告されている<sup>42)</sup>。

## 3) 家庭、生活環境

家庭環境や生活環境もストレスとして循環器系に影響を及ぼし得る重要な因子である。全般的に家族や友人のサポートが良好であり、幸福あるいは快適であると感じている場合には高血圧のリスクが少なく<sup>43)</sup>、逆に怒り、敵意、不安、失望などの否定的な感情の持続は血圧の上昇や循環器疾患の発症が促進される<sup>44~47)</sup>。具体的には、夫婦間の関係が悪いと血圧の上昇が促進され冠動脈疾患のリスクも高くなることが報告されている<sup>48)</sup>。また、米国の大学生における調査で親に対し肯定的な意見をもつ学生を追跡した結果、高血圧や冠動脈疾患の発症が少なかったことが観察されている<sup>49)</sup>。他人との交流や社会環境的な刺激が少ない先天的な視覚障害者や修道院に居住する修道女では、加齢に伴う血圧上昇が少ないことが示されている<sup>50, 51)</sup>。一般的に、田舎に居住するよりも大都市で生活する方が社会的なストレスが多く高血圧や高脂血症など循環器疾患のリスクも生じやすいと考えられて

いるが<sup>52, 53)</sup>。しかし、交通や情報メディアなどが発達し続ける現今では、このようなストレスが質、量ともに変化しており、食生活、運動習慣、気候などの影響も含め、ストレスと循環器疾患のリスクとの関係も変貌していることが認識される必要があると思われる。

#### 4) 教育、社会環境

個人の教育レベルや社会経済的な状態に起因するストレスも様々な循環器疾患のリスクと関係することが指摘されている。社会経済的な状態や教育レベルが低い場合には高血圧、高脂血症など循環器疾患の危険因子や心肥大、動脈硬化などの循環器系臓器障害が多く認められることが報告されている<sup>54~56)</sup>。イギリスにおいて1950年代に生まれた11,106名を追跡調査した結果では、父親の社会経済レベルが低い集団では高い集団に比べ脳卒中や冠動脈疾患の発生が多く、これには達成された教育レベルが関係することが推測されている<sup>57)</sup>。しかし、これは必ずしも個人の収入や教育レベルだけに左右されるのではなく、居住する地域の平均的な社会経済状態や教育を受ける学校の環境にも影響を受けることが推測されている<sup>58, 59)</sup>。

#### 5) 災害

自然あるいは人為的な災害は、急激な生活環境の変化をもたらす、大きなストレスの原因となる。1991年に勃発した湾岸戦争に際し、イラクのミサイル攻撃に曝されたイスラエルにおいては、爆撃による直接的な外傷よりも、ストレスによって精神身体的に異常をきたした症例に多くの医療を要し、心筋梗塞や突然死の発生が増加したことが報告されている<sup>60)</sup>。

自然の災害では、わが国において1995年1月17日に起こった阪神淡路大震災は人口の多い地区を直撃したため、6000名を超える死亡者を出すとともに、その後の地域の住民の生活にもストレスとなり影響を及ぼした。震源地より50 km以内に居住し家庭血圧を測定していた36例の高血圧患者の記録では、前年の同時期に比べ震災当日には明らかな上昇が認められ、数日後においても前年に比べ血圧の変動が大きかった<sup>61)</sup>。さらに長期に追跡した成績では、多くの症例は震災前の血圧レベルに回復したが、一部の症例では長期にわたり血圧上昇が持続したことが報告されている<sup>62)</sup>。これとともに、震災後の時期に脳卒中や心筋梗塞の発症が増加したことが示されており<sup>63, 64)</sup>、災害によるストレスが循環器疾患の発症リスクを増加させる影響をもつと考えられる。

また、2001年9月11日、世界を震撼させたニューヨーク世界貿易センターへのテロ攻撃に際し、心室性不整

脈に対し植込型除細動器 (ICD) にて加療されていた症例では、ICDが作動するような不整脈の発作が2倍以上増加し、生命予後にも影響を及ぼしたことが示されている<sup>65)</sup>。このように、天災あるいは人為的な災害においては、直接的な身体外傷に対する救急医療だけでなく、その後も継続するストレスによりもたらされる精神身体的な障害に対しても多大な医療が必要とされることが明らかである。

#### 6) 情動などの精神的なストレス

様々な精神的ストレスは、怒り、敵意、失望、不安、うつなどのnegativeな情動を引き起こし、血圧上昇や血液凝固系の亢進などとともに冠動脈疾患などの循環器疾患のリスクを増加させる<sup>44~47, 66~69)</sup>。心筋梗塞後の精神的ストレスによる不安やうつなどの情動が合併症や生命予後の増悪因子となることも示されている<sup>70, 71)</sup>。このような情動は、ストレスだけでなく、それを受ける個人の性格によっても大きく異なる。強い欲求と競争心を持ち攻撃的かつ積極的な性格であるA型行動様式を有する者は、様々な精神的ストレスに対し著明な情動を示し、高血圧や冠動脈疾患などの循環器疾患のリスクが高い<sup>72~75)</sup>。逆に自己表現を抑制し心配性、悲観的でうつ傾向を示すD型性格も冠動脈疾患や心不全のリスクとの関係が推定されている<sup>76, 77)</sup>。

精神的ストレスの負荷試験としては、暗算、数字逆唱、鏡像追示などの手法が行われるが、このようなストレスにより血圧上昇が大きい場合には高血圧や循環器系臓器障害が起りやすいことが示されている<sup>24, 78~83)</sup>。白衣高血圧は普段は正常血圧であるが、医師や看護師など医療スタッフの面接に際し著明に血圧が上昇する現象であり、外来を受診する高血圧患者の10 - 30%に白衣高血圧現象が観察されている。このような一時的な血圧の上昇と循環器系臓器障害や循環器疾患との関係については、従来、否定的な報告の方が多い傾向にあったが、近年の長期追跡調査の成績により、その認識が改められることになった。岩手県大迫町の住民を対象とした大迫研究では、白衣高血圧を呈する群では約半数が将来的に持続的な高血圧に移行することが観察された<sup>84)</sup>。また、日本、米国、イタリアの共同調査では、白衣高血圧では長期的に脳卒中の発症リスクが持続性高血圧と同程度に高くなることが示された<sup>85)</sup>。循環器系臓器障害については、東京老人医療センターにおいて白衣高血圧を呈する高齢者の心エコー図所見を検討した結果、左室心筋重量や左室拡張能の測定値は正常血圧者と持続性高血圧患者の中間の値を呈し (図3)、精神的ストレスによる一時的な血圧上昇も長年にわたり繰り返された場合に

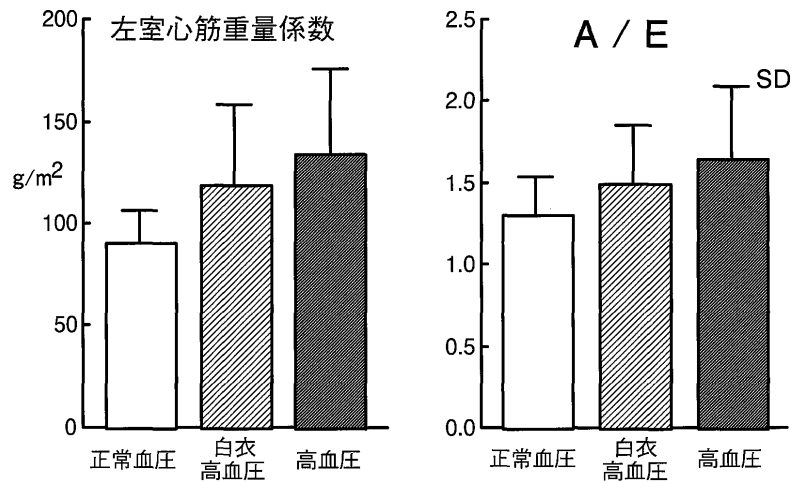


図3 白衣高血圧を呈する高齢者の心エコー所見. A/E: 僧帽弁口血流の心房収縮流入波 (A波) と拡張早期血流 (E波) の最大速度の比. (文献86より作成)

は臓器障害の進展に寄与し得ることが推測される<sup>86)</sup>.

#### 4. ストレスに対するマネジメント

高血圧など各種の循環器疾患に対する非薬物療法の中でストレスに対するマネジメントの重要性は認識されているものの、その具体的な方策については系統的なものが確立されていない。その大きな理由の1つは、ストレスの性質が状況に応じ多彩多様であり、共通のスケールを当てはめて評価することが困難であることにある。また、ストレスはストレスの性質だけでなく、それを受ける個人の性格によっても変容する。例えば、前述した攻撃的なA型性格を有する者は仕事の量よりもその裁量権や自由度が小さいことがストレスとなり、D型性格では要求が大きく責任が重いことが大きなストレスとなる。従って、ストレスマネジメントの第一歩は、個々の症例においてストレスの性質と程度を評価するとともに個人の性格を分析し、ストレスの構造を明確にすることが重要であると思われる。また、ストレスマネジメントとして精神科医的カウンセリングを行う際に、患者と必要に応じその家族を含めてストレスに対する方策が図られるが、場合によってはそれだけで状況の十分な改善が達成されず、医療サイドからさらなるアプローチを行うことが困難な局面が生じることも少なくない。具体的な方策としては、1) 家庭内の不和、家族の病気・死亡、子供の受験、高齢者の独り暮らしなどの問題に対し家族、近親者、隣人、友人の協力も含めた対応を考えること、2) 仕事のやりがいや労働時間、

休暇取得状況などを把握し適正化すること、3) 飲酒、喫煙、睡眠時間などの生活習慣の適正化、4) 趣味や運動の習慣に留意し体重の変化など体調の維持を図ることなどがあげられるが、その実現は必ずしも簡単ではない。

理学療法によりストレスの軽減・緩和を図る方法としては、一般に知られているヨガの他にリラクゼーションやバイオフィードバックなどの方法がある。リラクゼーションは、筋肉の弛緩を中心として自己の体温、心拍、呼吸などに意識を向けることにより身体と精神の緊張を緩和する方法であるが、高血圧患者に対する降圧治療として試みられた成績では、必ずしも一定した降圧効果が得られるとは限らないようである<sup>87~90)</sup>。バイオフィードバックは、緊張緩和の指標として血圧、心拍数や皮膚電位などの生理的生体情報を自覚させ、これらの指標の改善を自律的にコントロールすることを訓練する方法であるが、リラクゼーションと同様、その治療成績は確立されているとは言えないようである<sup>91~93)</sup>。薬物治療的なアプローチとしては、不安やうつなど対象者の心理状態を把握した上で、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬や3環系の抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み抑制薬 (SSRI) を用いることがストレスの軽減に効果的である。

#### おわりに

自然、文化、社会などの生活環境は常に変化・変動を続けており、人間はこれに対応するべくストレスを被ることが不可避である。循環器系は神経、内分泌、免疫系などとともに著明にストレスによる影響を受け、これを

緩和・軽減することは様々な循環器疾患の予防や治療を考える上で重要な問題である。現在、わが国において増大しつつある少子化、高齢化社会などの問題も、今まで経験されたことのない新しい形のストレスをもたらす可能性があり、今後も継続的に多種・多様なストレスを克服すべく各分野で有効な対応手段を考えていくことが必要とされると思われる。

## 文 献

- 1) Pickering TG. : Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*, **3** : 249-254, 2001.
- 2) McEwen BS. : Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, **338** : 171-179, 1998.
- 3) Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. : Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*, **99** : 2192-2217, 1999.
- 4) Clark LA, Denby L, Pregibon D, et al : The effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. *J Chron Dis*, **40** : 671-681, 1987.
- 5) Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al : Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension : the Framingham Study. *Am Heart J*, **125** : 1148-1154, 1993.
- 6) Palatini P, Casiglia E, Julius S, et al : High heart rate : a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med*, **159** : 585-592, 1999.
- 7) Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al : Heart rate as a predictor of mortality : the MATISS project. *Am J Public Health*, **91** : 1258-1263, 2001.
- 8) Thomas F, Bean K, Provost JC, et al : Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age. *J Hypertens*, **19** : 863-869, 2001.
- 9) Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, et al : Heart rate and mortality in a Japanese general population : an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*, **54** : 495-500, 2001.
- 10) Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, et al : Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population : the Ohasama study. *Am J Hypertens*, **17** : 1005-1010, 2004.
- 11) Arakawa K. : Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens*, **11** : 223-229, 1993.
- 12) Rogers MW, Probst MM, Gruber JJ, et al : Differential effects of exercise training intensity on blood pressure and cardiovascular responses to stress in borderline hypertensive humans. *J Hypertens*, **14** : 1369-1375, 1996.
- 13) Goodyear LJ, Kahn BB. : Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Ann Rev Med*, **49** : 235-261, 1998.
- 14) Leary AC, Struthers AD, Donnan PT, et al : The morning surge in blood pressure and heart rate is dependent on levels of physical activity after waking. *J Hypertens*, **20** : 865-870, 2002.
- 15) Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, et al : Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke*, **33** : 1480-1486, 2002.
- 16) Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, et al : Exercise blood pressure predicts cardiovascular mortality in middle-aged men. *Hypertension*, **24** : 56-62, 1994.
- 17) Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, et al : Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit*, **1** : 3-11, 1996.
- 18) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2004. 日本高血圧学会, 東京, p 25, 2004.
- 19) Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, et al : Seasonal variations in office and home blood pressure in hypertensive patients treated with antihypertensive drugs. *Blood Press Monit*, **3** : 101-106, 1998.
- 20) Hata T, Ogihara T, Maruyama A, et al : The seasonal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens A*, **4** : 341-354, 1982.
- 21) Khaw KT. : Temperature and cardiovascular mortality. *Lancet*, **345** : 337-338, 1995.
- 22) Pan WH, Li LA, Tsai MJ. : Temperature extremes and mortality from coronary heart disease and cerebral infarction in elderly Chinese. *Lancet*, **345** : 353-355, 1995.
- 23) Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, et al : Seasonal variations in office, home and 24 h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, **14** : 1421-1425, 1996.
- 24) Light KC, Girdler SS, Sherwood A, et al : High stress responsivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. *Hypertension*, **33** : 1458-1464, 1999.

- 25) Elliott WJ. : Circadian variation in the timing of stroke onset : a meta-analysis. *Stroke*, **29** : 992-996, 1998.
- 26) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al : Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives : a prospective study. *Circulation*, **107** : 1401-1406, 2003.
- 27) Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P. Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT Study. Hypertension and Lipid Trial Study Group. *Am J Hypertens*, **7** : 844-847, 1994.
- 28) Ishimitsu T, Minami J, Kawano Y, et al : Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **26** : 500-504, 1999.
- 29) Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, et al : The relationship between 'job strain,' workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. Results of a case-control study. *JAMA*, **263** : 1929-1935, 1990.
- 30) Tennant C. : Work stress and coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk*, **7** : 273-276, 2000.
- 31) Yamasaki F, Schwartz JE, Gerber LM, et al : Impact of shift work and race/ethnicity on the diurnal rhythm of blood pressure and catecholamines. *Hypertension*, **32** : 417-423, 1998.
- 32) Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, et al : Relationship between shift work and onset of hypertension in a cohort of manual workers. *Scand J Work Environ Health*, **25** : 100-104, 1999.
- 33) Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, et al : Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years. *Int Arch Occup Environ Health*, **75** : 562-568, 2002.
- 34) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al : Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation*, **92** : 3178-3182, 1995.
- 35) Kawakami N, Araki S, Takatsuka N, et al : Overtime, psychosocial working conditions, and occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Japanese men. *J Epidemiol Community Health*, **53** : 359-363, 1999.
- 36) Uchiyama S, Kurasawa T, Sekizawa T, et al : Job strain and risk of cardiovascular events in treated hypertensive Japanese workers : hypertension follow-up group study. *J Occup Health*, **47** : 102-111, 2005.
- 37) Karasek R, Baker D, Marxer F, et al : Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease : a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health*, **71** : 694-705, 1981.
- 38) Johnson JV, Hall EM. : Job strain, work place 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.
- 39) Siegrist J. : Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol*, **1** : 27-41, 1996.
- 40) 石光俊彦 : 生活習慣の修正による高血圧の抑制. *Dokkyo J Med Sci*, **30** : 285-296, 2003.
- 41) Sega R, Cesana G, Costa G, et al : Ambulatory blood pressure in air traffic controllers. *Am J Hypertens*, **11** : 208-212, 1998.
- 42) Pekkanen J, Tuomilehto J, Uutela A, et al : Social class, health behaviour, and mortality among men and women in eastern Finland. *BMJ*, **311** : 589-593, 1995.
- 43) Shapiro D, Jamner LD, Goldstein IB. : Daily mood states and ambulatory blood pressure. *Psychophysiology*, **34** : 399-405, 1997.
- 44) Markovitz JH, Matthews KA, Wing RR, et al : Psychological, biological and health behavior predictors of blood pressure changes in middle-aged women. *J Hypertens*, **9** : 399-406, 1991.
- 45) Jonas BS, Franks P, Ingram DD. : Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med*, **6** : 43-49, 1997.
- 46) Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, et al : Hypertension incidence is predicted by high levels of hopelessness in Finnish men. *Hypertension*, **35** : 561-567, 2000.
- 47) Everson SA, Kauhanen J, Kaplan GA, et al : Hostility and increased risk of mortality and acute myocardial infarction : the mediating role of behavioral risk factors. *Am J Epidemiol*, **146** : 142-152, 1997.
- 48) Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, et al : Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease : The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*, **284** : 3008-3014, 2000.
- 49) Russek LG, Schwartz GE. : Narrative descriptions of parental love and caring predict health status in midlife : a 35-year follow-up of the Harvard Mastery

- of Stress Study. *Altern Ther Health Med*, **2** : 55-62, 1996.
- 50) Timio M, Venanzi S, Verdura C, et al : Time-course study of blood pressure over a 20-year period in congenital blindness. *J Hypertens Suppl*, **7** : S328-S329, 1989.
- 51) Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, et al : Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension*, **12** : 457-461, 1988.
- 52) Bhatnagar D, Anand IS, Durrington PN, et al : Coronary risk factors in people from the Indian subcontinent living in west London and their siblings in India. *Lancet*, **345** : 405-409, 1995.
- 53) Agyemang C. : Rural and city differences in blood pressure and hypertension in Ghana, West Africa. *Public Health*, **120** : 525-533, 2006.
- 54) Rodriguez CJ, Sciacca RR, Diez-Roux AV, et al : Relation between socioeconomic status, race-ethnicity, and left ventricular mass : the Northern Manhattan study. *Hypertension*, **43** : 775-779, 2004.
- 55) Lynch J, Kaplan GA, Salonen R, et al : Socioeconomic status and carotid atherosclerosis. *Circulation*, **92** : 1786-1792, 1995.
- 56) Hoeymans N, Smit HA, Verkleij H, et al : Cardiovascular risk factors in relation to educational level in 36 000 men and women in The Netherlands. *Eur Heart J*, **17** : 518-525, 1996.
- 57) Lawlor DA, Ronalds G, Macintyre S, et al : Family Socioeconomic Position at Birth and Future Cardiovascular Disease Risk : Findings From the Aberdeen Children of the 1950s Cohort Study. *Am J Public Health*, **96** : 1271-1279, 2006.
- 58) Petersen KL, Bleil ME, McCaffery J, et al : Community socioeconomic status is associated with carotid artery atherosclerosis in untreated, hypertensive men. *Am J Hypertens*, **19** : 560-566, 2006.
- 59) McGrath JJ, Matthews KA, Brady SS. : Individual versus neighborhood socioeconomic status and race as predictors of adolescent ambulatory blood pressure and heart rate. *Soc Sci Med*, **63** : 1442-1453, 2006.
- 60) Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, et al : Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet*, **338** : 660-661, 1991.
- 61) Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, et al : Effect of the Hanshin-Awaji earthquake on home blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, **10** : 222-225, 1997.
- 62) Kario K, Matsuo T, Shimada K. : Follow-up of white-coat hypertension in the Hanshin-Awaji earthquake. *Lancet*, **347** : 626-627, 1996.
- 63) Sokejima S, Nakatani Y, Kario K, et al : Seismic intensity and risk of cerebrovascular stroke : 1995 Hanshin-Awaji earthquake. *Prehospital Disaster Med*, **19** : 297-306, 2004.
- 64) Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, et al : Hanshin-Awaji earthquake as a trigger for acute myocardial infarction. *Am Heart J*, **134** : 974-977, 1997.
- 65) Steinberg JS, Arshad A, Kowalski M, et al : Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack. *J Am Coll Cardiol*, **44** : 1261-1264, 2004.
- 66) Markovitz JH, Matthews KA, Kiss J, et al : Effects of hostility on platelet reactivity to psychological stress in coronary heart disease patients and in healthy controls. *Psychosom Med*, **58** : 143-149, 1996.
- 67) Williams JE, Nieto FJ, Sanford CP, et al : Effects of an angry temperament on coronary heart disease risk : The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*, **154** : 230-235, 2001.
- 68) Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, et al : Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med*, **58** : 113-121, 1996.
- 69) Cameron O. : Depression increases post-Mi mortality : how? *Psychosom Med*, **58** : 111-112, 1196.
- 70) Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M. : Major depression before and after myocardial infarction : its nature and consequences. *Psychosom Med*, **58** : 99-110, 1996.
- 71) Moser DK, Dracup K. : Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med*, **58** : 395-401, 1996.
- 72) Irvine J, Garner DM, Craig HM, et al : Prevalence of Type A behavior in untreated hypertensive individuals. *Hypertension*, **18** : 72-78, 1991.
- 73) Kawachi I, Sparrow D, Kubzansky LD, et al : Prospective study of a self-report type A scale and risk of coronary heart disease : test of the MMPI-2 type A



- scale. *Circulation*, **98** : 405-412, 1998.
- 74) 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** : 115-120, 1999.
- 75) Sparagon B, Friedman M, Breall WS, et al : Type A behavior and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **156** : 145-149, 2001.
- 76) Denollet J, Sys SU, Stroobant N, et al : Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet*, **347** : 417-421, 1996.
- 77) Denollet J. : Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res*, **49** : 255-266, 2000.
- 78) Gerin W, Pickering TG. : Association between delayed recovery of blood pressure after acute mental stress and parental history of hypertension. *J Hypertens*, **13** : 603-610, 1995.
- 79) Bedi M, Varshney VP, Babbar R. : Role of cardiovascular reactivity to mental stress in predicting future hypertension. *Clin Exp Hypertens*, **22** : 1-22, 2000.
- 80) Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, et al : Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status : a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med*, **63** : 737-743, 2001.
- 81) Tuomisto MT, Majahalme S, Kahonen M, et al : Psychological stress tasks in the prediction of blood pressure level and need for antihypertensive medication : 9-12 years of follow-up. *Health Psychol*, **24** : 77-87, 2005.
- 82) Matthews KA, Salomon K, Brady SS, et al : Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure in adolescence. *Psychosom Med*, **65** : 410-15, 2003.
- 83) Munakata M, Saito Y, Nunokawa T, et al : Clinical significance of blood pressure response triggered by a doctor's visit in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*, **25** : 343-349, 2002.
- 84) Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, et al : White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension : the Ohasama study. *Arch Intern Med*, **165** : 1541-1546, 2005.
- 85) Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, et al : Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension*, **45** : 203-208, 2005.
- 86) Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, et al : Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. *Hypertension*, **22** : 826-831, 1993.
- 87) Canter PH, Ernst E. : Insufficient evidence to conclude whether or not Transcendental Meditation decreases blood pressure : results of a systematic review of randomized clinical trials. *J Hypertens*, **22** : 2049-2054, 2004.
- 88) Jacob RG, Shapiro AP, O'Hara P, et al : Relaxation therapy for hypertension : setting-specific effects. *Psychosom Med*, **54** : 87-101, 1992.
- 89) Patel C, Marmot M. : Can general practitioners use training in relaxation and management of stress to reduce mild hypertension? *Br Med J*, **296** : 21-24, 1988.
- 90) Aivazyan TA, Zaitsev VP, Salenko BB, et al : Efficacy of relaxation techniques in hypertensive patients. *Health Psychol*, **7**(Suppl) : 193-200, 1988.
- 91) Patel C, Marmot MG, Terry DJ. : Controlled trial of biofeedback-aided behavioural methods in reducing mild hypertension. *Br Med J*, **282** : 2005-2008, 1981.
- 92) McGrady AV, Yonker R, Tan SY, et al : The effect of biofeedback-assisted relaxation training on blood pressure and selected biochemical parameters in patients with essential hypertension. *Biofeedback Self Regul*, **6** : 343-353, 1981.
- 93) Paran E, Amir M, Yaniv N. : Evaluating the response of mild hypertensives to biofeedback-assisted relaxation using a mental stress test. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, **27** : 157-167, 1996.