

ストレスの指標としてのコルチゾルと白衣現象、高血圧

齊藤 郁夫* 竹下 栄子**

ストレスという言葉は、ある物体に外力が加わることによって生ずる歪みをさすものとして用いられていたが、セリエは生体に加わる外力をストレッサーと、それを受けた生体側の歪み、その歪みを元に戻そうとする防御反応を合わせてストレスと定義した。ストレッサーには多くのものがあるが、特に重要視されているのが心理的、社会的ストレッサーであり、現代社会の高度の技術革新、情報化、国際化、核家族化などに伴う新たな心理的、社会的ストレッサーも加わって、ストレス社会といわれる状況になってきている。

生体がストレッサーを受けると大脳皮質、大脳辺縁系を経て視床下部のレベルへ情報が伝達され、下垂体、副腎皮質系および自律神経系、副腎髓質系の反応が起こる¹⁾。下垂体から分泌された ACTH は副腎皮質からのコルチゾル放出を促進する。自律神経系では交感神経系からはノルエピネフリンが分泌され、副腎髓質からはエピネフリンが分泌され、 α 、 β 交感神経受容体を介して作用する。これは "fight or flight" あるいは "defense" 反応と呼ばれるものであり、原始人が森の中で虎と遭遇した時に起こした反応と同様のものが現代でも残存していると考えられる。ストレスによる昇圧の機序としては交感神経活性の亢進や動脈の構造的变化、ノルエピネフリンによる血管反応性がコルチゾルにより亢進することなどがあげられている。ま

た、医療者による血圧測定時の血圧上昇（白衣現象）はストレス反応とされている。今回はストレスの指標として血清コルチゾルを測定し、ストレスと白衣現象、高血圧との関係を検討した。

対象と方法

対象

未治療の外来血圧 140/90mmHg 以上の若年（年齢 21±2 歳、平均土標準偏差）男性 48 名および性、年齢を一致させた正常者 12 名を対象とした。

方法

外来血圧測定には日本コーリン BP103N を用い、異なる日の 3 回の機会に測定した血圧値の平均を外来血圧とした。家庭血圧測定にはパナソニック EW255 を用い、1 週間にわたり朝起床時および夜就寝時に各 3 回自己測定し血圧値の平均を家庭血圧とした。

外来において午前 9 時から 10 時の間および 2 時間後に採血し、血清コルチゾル値を測定し、前値、2 時間値とした。また、血漿レニン活性（前値）を測定した。

数値は平均土標準誤差で表し、統計は Student t test, Wilcoxon signed ranks test にて行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学病院中検

成績

家庭血圧の正常上限を平均+1標準偏差とするとき $130/90\text{mmHg}$ となり、23名が高血圧（持続性）、25名は白衣性高血圧であった。正常者に比較して、高血圧では体重、コルチゾル前値、血漿レニン活性が高値であった。また、白衣性高血圧ではコルチゾル前値が高値であった（図1、表1）。高血圧と白衣性高血圧の間ではコルチゾル前値、2時間値に差はなく、また、両群において前値に比較し、2時間値は有意に低下し（ $p < 0.001$ ），正常との差はなくなった。正常者、高血圧、白衣性高血圧の3群を合わせるとコルチゾル前値と外来血圧の間には有意な相関

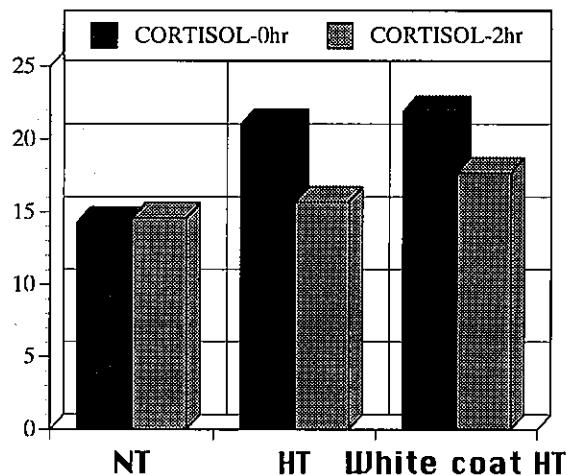


図1 正常者（NT）、高血圧（HT）、白衣性高血圧（White coat HT）の血清コルチゾル前値（CORTISOL-0hr）、2時間値（2hr）の平均値

があったが（図2）、コルチゾル2時間値と外来血圧の間には有意な相関はみられなかった（図3）。

コルチゾル前値と白衣現象（外来血圧－家庭血圧の差）の間には有意な相関がみられたが（図4）、コルチゾル2時間値と白衣現象の間には相関はみられなかった。

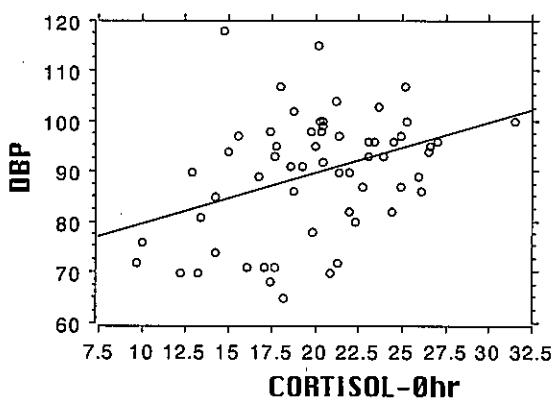
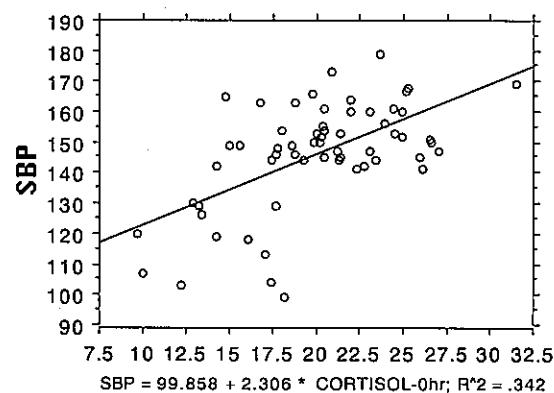


図2 血清コルチゾル前値と外来収縮期血圧（SBP）、外来拡張期血圧（DBP）の相関

表1 正常者、高血圧、白衣性高血圧の比較

	正常者	高血圧	白衣性高血圧
外来収縮期血圧 (mmhg)	116 ± 3	154 ± 2	153 ± 2
外来拡張期血圧 (mmhg)	73 ± 2	94 ± 2	94 ± 2
家庭収縮期血圧 (mmhg)	113 ± 2	139 ± 1	125 ± 1
家庭拡張期血圧 (mmhg)	72 ± 2	85 ± 2	79 ± 1
身長 (cm)	172 ± 2	173 ± 1	170 ± 1
体重 (kg)	63 ± 3	$73 \pm 3^{**}$	65 ± 2
コルチゾル前値 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	14.3 ± 0.9	$21.0 \pm 0.7^{**}$	$21.9 \pm 0.8^{**}$
コルチゾル2時間値 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	14.6 ± 1.0	15.7 ± 0.9	17.7 ± 1.2
レニン活性 ($\text{ng}/\text{ml}/\text{hr}$)	2.0 ± 0.3	$3.3 \pm 0.4^*$	3.2 ± 0.4

平均士標準誤差、* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対正常者

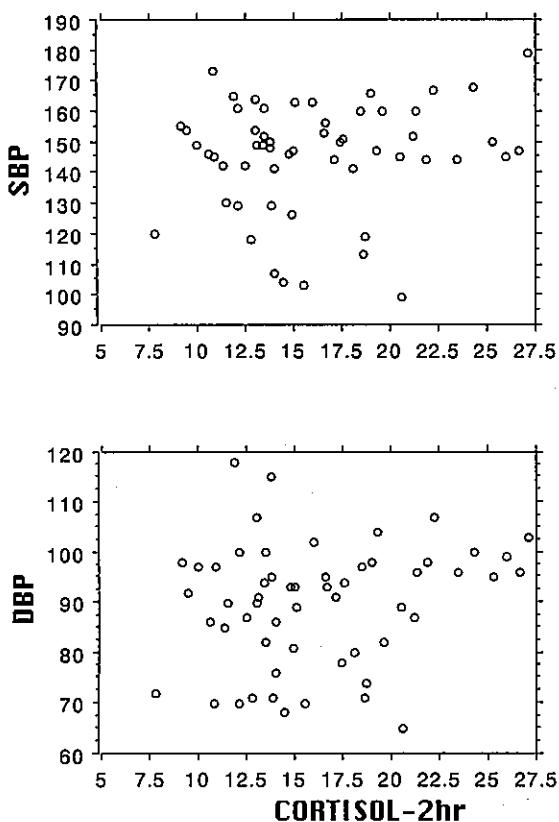


図3 血清コルチゾル2時間値と外来収縮期血圧、外来拡張期血圧の相関

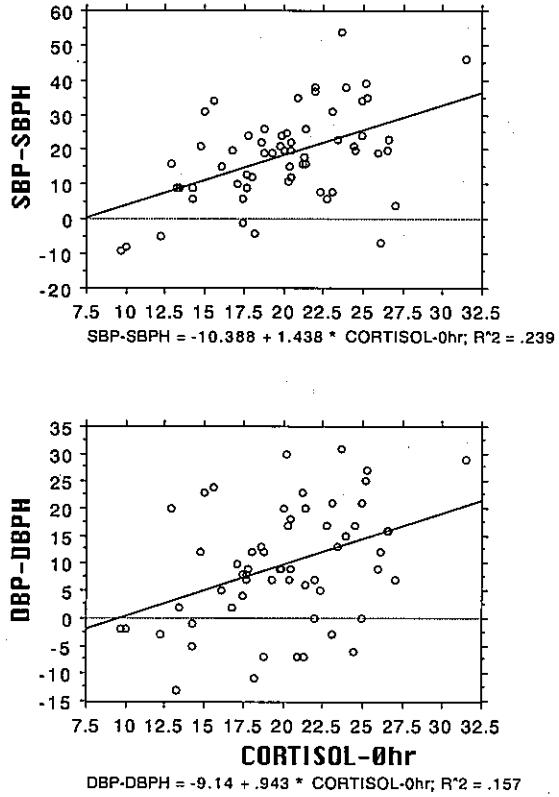


図4 血清コルチゾル前値と外来収縮期血圧と家庭収縮期血圧の差(SBP-SBPH)、外来拡張期血圧と家庭拡張期血圧の差(DBP-DBPH)の相関

考 察

今回の検討では、高血圧、白衣性高血圧ではストレスの指標であるコルチゾルが一過性に増加しており、白衣現象とコルチゾルの間には有意な相関がみられることが明らかとなった。

これまで、コルチゾルを代表とする糖質コルチコイドの血圧への影響については数多くの研究があるが、高血圧者における血清コルチゾルを検討した成績はほとんどみられない。糖質コルチコイドを投与した場合の昇圧機序にはレニン、アンジオテンシン系の亢進²⁾、ノルエピネフリンに対する血管反応、昇圧反応の増加³⁾、降圧物質であるプロスタグランジン系⁴⁾、腎カリクレイン-キニン系の低下⁵⁾などが関係するとされている。

高血圧と交感神経系との関係についてはよく

知られている。Julius は交感神経活性の上昇が引き起こす現象とその合目的性について以下のようにまとめている⁶⁾。若年者高血圧にみられる defense 反応類似の心拍出量増加などの hyperdynamic な血行動態は逃走ないし闘争時に都合がよいこととしている。また、脳はブドウ糖を唯一のエネルギー源としているが、筋肉のインスリン感受性を低下させること、すなわちインスリン抵抗性はブドウ糖の利用にインスリンを必要としない脳におけるブドウ糖の優先的利用を保証することになる。血小板の活性化は闘争時の出血に対応するのに都合がよく、レニン、アンジオテンシン系の活性化は闘争時に失われる可能性の高い体液を保持するのに都合がよいことになるとしている。しかし、原始人の生存には都合のよいこれらの一連の反応は現代人にとっては不適切であり、長期に続くと高血圧、動脈硬化を促進していくとしている。

ストレスと高血圧の関係については疫学的研究などによりある程度証明されている⁷⁾。狩猟生活を行っていたケニヤの未開部族が都市に移住しその生活が文明化すると血圧が上昇することが報告されている⁸⁾。また、沈黙の祈りの生活を続けるイタリアの修道女は同年代の一般女性に比べて加齢による血圧上昇が軽度である⁹⁾。仕事上のストレスの強いもの（仕事上に要求されるものは大きいが、裁量権が少ない）とそうでないものに非観血的連続血圧測定（ABPM）を行うとストレスの強いものではストレスが少ないものに比べABPが6.8/2.8 mmHg高く¹⁰⁾、心エコー法による左室重量測定でもストレスの強いものでは、ストレスの少ないものに比べ10.8g/m²大であった¹¹⁾。また、Framingham研究では中年の男性において、不安、緊張の強さと18~20年の追跡時の血圧に関係があるとされており¹²⁾、また中学生年代の男子においてストレス試験時の反応と6.5年後の血圧に関係があるとされている¹³⁾。

軽症高血圧の治療として薬物的治療が広く行われているが、その副作用が無視できないことおよび、ストレスと高血圧の関係を示す成績が増加してきたことにより、ストレス管理を用いた高血圧治療を応用する試みがされてきている。ストレス管理には自律訓練法、漸進的弛緩法、リラクセーション・イメージ法、瞑想、ヨーガなどのリラクセーション療法、生体情報を工学的機器を用いて認識し、それをもとに生体が制御していくフィードバック療法などがある¹⁴⁾。ストレス管理による軽症高血圧の治療に関するコントロールされた25の研究のまとめでは、12の研究でストレス管理が対照に比較して有意に血圧を低下させたとされている。合計で823名がストレス管理を受け、578名が対照になったが、血圧の低下はストレス管理群で8.8/6.21mmHg、対照群で3.15/3.05mmHg

であった¹⁵⁾。しかし、Eisenbergらの研究ではストレス管理群と対照群の血圧の差は2.8/1.3 mmHgであり、有意な差ではなかった¹⁶⁾。このようにストレス管理の有用性についての成績が一致していないため、米国の高血圧合同委員会の1992年の勧告では非薬物的治療としてリラクセーションやバイオフィードバックに触れてはいるが、推奨はしていない¹⁷⁾。また、1993年のWHO/国際高血圧学会の軽症高血圧ガイドラインにおいてもストレス管理については言及されていない¹⁸⁾。

総 括

- 1) 未治療の若年高血圧男性においてストレスの指標として、コルチゾルを測定した。
- 2) ストレス反応の一つとして外来血圧と家庭血圧の差（白衣現象）について検討した。
- 3) 高血圧、白衣性高血圧ではコルチゾルが一過性に増加した。
- 4) 白衣現象とコルチゾルの間には有意な相関がみられた。

ストレスと高血圧などの心血管系疾患の関係、ストレス管理の有用性を示唆する成績は増加しているが、今後、さらにストレスの影響、その管理の有用性を確認する成績が必要であろう。

文 献

- 1) Folkow, B.: Psychosocial and central nervous influences in primary hypertension. Circulation, 76 (suppl I) : I-10-I-19, 1987
- 2) Okuno, T., et al.: Dexamethasone hypertension in rats. Clin. Exp. Hypertens., A3 : 1075-1086, 1981
- 3) Handa, M., et al.: Dexamethasone hypertension in rats. role of prostaglandins and pressor sensitivity to norepinephrine. Hypertension, 6 : 236-241, 1984
- 4) Handa, M., et al.: Urinary prostaglandin E2 and

- kallikrein excretion in glucocorticoid hypertension in rats. *Clin. Sci.*, 65:37-42, 1983
- 5) Saruta, T., et al.: Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62:275-279, 1986
- 6) Julius, S.: Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension*, 21:886-893, 1993
- 7) Brody, M.J., et al.: Behavioral mechanisms in hypertension. *Circulation*, 76 (suppl I):I-95-I-100, 1987
- 8) Shaper, A. G.: Cardiovascular studies in the Samburu tribe of northern Kenya. *Am. Heart J.*, 63:437-442, 1962
- 9) Timio, M., et al.: Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension*, 12:457-461, 1988
- 10) Schnall, P. L., et al.: Relation between job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 19:488-494, 1992
- 11) Schnall, P.L., et al.: The relationship between job strain, workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. *JAMA*, 263:1929-1935, 1990
- 12) Markowitz, J. H., et al.: Psychological predictors of hypertension in the Framingham study. *JAMA*, 270:2439-2443, 1993
- 13) Matthews, K. A., et al.: Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension*, 22:479-485, 1993
- 14) The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: The effects of non-pharmacologic intervention on blood pressure on persons with high normal levels. *JAMA*, 267:1213-1220, 1992
- 15) Johnston, D. W.: Stress management in the treatment of mild primary hypertension. *Hypertension*, 17 (supplIII):III-63-III-68, 1991
- 16) Eisenberg, D. M., et al.: Cognitive behavioral techniques for hypertension : Are they effective? *Ann. Intern. Med.*, 118:964-972, 1993
- 17) The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCV) . *Arch. Intern. Med.*, 153:154-183, 1993
- 18) Guidelines Sub-Committee of the WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee: 1993 Guidelines for the management of mild hypertension : Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J. Hypertens.*, 11:905-918, 1993