

【共同研究】

冠動脈性心疾患患者における精神神経免疫学的メカニズムの 検討

石原 俊一*・牧田 茂**・野原 隆司***

Examination of the Psychoneuroimmunological Mechanism in Patients with Coronary Heart Disease

Shunichi ISHIHARA, Shigeru MAKITA, and Ryuji NOHARA

Recently, great attention has been paid to the NK cell and cytokine activity associated with the progression of atherosclerosis, followed by angina pectoris and myocardial infarction . Moreover, psychological stress has been also reported to affect the immune response. Thus, the psychological factors are considered to influence the immune response, and excessive immune response promotes the progression of arteriosclerosis, resulting in the development of coronary heart disease (CHD) .

The present study was planned to evaluate the relationship among the immune responses, autonomic nervous activity, and psychological factors in patients with CHD and normal controls. To summarize the psychological scales, we conducted a factor analysis with promax rotation in each group. Scores for the resulting factors (factor scores) were calculated for each subject .

The path analysis was done on NK cell activity, peak $\dot{V}O_2$, LF/HF ratio, and psychological factor scores in each group.

With these results, it was confirmed that homeostatic mechanism might have worked in normals. It was strongly suggested that the psycho-neuro-immunological balance might be out of order in patients with CHD. We speculate that this linkage significantly influences the development of CHD.

This study was not a prospective study, therefore, it is not certain whether the development of disease influenced the immune response, or psychological factors influenced the immune response and thereby induced the development of disease. Thus, further study is necessary to clear the points.

Moreover, it is necessary to conduct detailed studies of other immunocompetent cells, especially T cells , and cytokines in the future.

【序論】

近年，冠動脈硬化の発症と進展に免疫学的

* いしはら しゅんいち 文教大学人間科学部人間科学科
** まきた しげる 埼玉医科大学リハビリテーション科
*** のはら りゅうじ 田附興風会医学研究所北野病院循環器内科

機序が強く関与していることが注目されている¹⁾。マクロファージはラプチャーしたプラークにおける内皮病巣の構成要素で²⁾³⁾、不安定なプラークの障害に影響を与える⁴⁾⁵⁾。また、循環単球も活性化され、プラークの形成に関与する⁶⁾。マクロファージや単球は、インタ

ーロイキン2 (IL2) やインターフェロン (IFN)- γ により活性化されるが、最も強力に活性化させるのはIFN- γ であり⁷⁾、このIFN- γ を産性するのが、ナチュラルキラー (NK) とTリンパ球である⁸⁾。不安定狭心症患者では、T細胞 (CD4+) の過剰出現 (overrepresentation) が認められ、細胞内のIFN- γ レベルが高まっていることから⁹⁾、冠動脈硬化の進展に免疫系の反応が関与していることが示唆されており、とくにNKやT細胞はその中枢的役割を担うと考えられている。

一方、心理学的要因と心疾患の関連性についてFriedman & Rosenman¹⁰⁾が冠動脈性心疾患 (Coronary Heart Disease : CHD) と関連性の高い行動パターンをタイプA行動パターン (Type A Behavior Pattern : TABP) と命名して以来、今日まで様々な角度からTABPの特徴が検討されてきた。その特徴とは、主に精神的な活動性、時間的切迫感、攻撃性や敵対心から構成されるものと考えられている。

1960年代から1970年代までは、主にTABPとCHDとの関係を検討した研究が多く、これらの間には正の相関があることが報告されている。すなわち、タイプA者の方がそうでない者よりも血圧、心拍、血中コレステロールレベルを上昇させ、CHDを発症する確率が高いとされ、しかも、他の危険因子とは独立に、タイプA行動がCHDに関与すると結論づけられた^{11) 12) 13) 14)}。

しかしながら、1980年代になるとTABPはCHDに対する重要で、かつ無視できないリスク・ファクターであるものの、必ずしもTABPとCHDとの間に直接的な関係が見いだされず、むしろTABPの一部である怒りや敵意性とCHDとの直接的な関連性を指摘する研究が増えてきた。Dembroski et al.¹⁵⁾は、冠血管造影によるアテローム性動脈硬化症と怒りや敵意性との関連を報告し、Williams et al.¹⁶⁾は、Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) の敵意尺度と動脈硬化度やCHDによる死亡率との関係も見出している。以上から、タイプA行動のすべての側面がCHDの発

症に関与するというよりも、TABPに含まれている中心的要素である、怒りや攻撃性・敵意がCHDの最も高い予測因子であることが強調されている。これらの因子では、根底に人間に対する不信感が原因となる潜在的敵意や抑制された怒りなどが重視されている。したがって、これらの因子と冠動脈硬化やCHDとの関連性が注目されるようになった。

さらに、AderとCohen^{17) 18)}が味覚嫌悪条件づけの研究の過程で、条件性免疫抑制効果を見いだして以来、精神神経免疫学的研究が、注目されるようになってきた。これらの研究では、心理的ストレスにより免疫系反応が大きく影響される報告がなされている。

これまでの論点から心理的要因が免疫系反応に影響を及ぼし、免疫反応が冠動脈硬化の進展を促し、結果としてCHDの発症につながるということが推測される。すなわち、心理的要因が免疫系反応に影響を及ぼし、過剰な免疫反応が動脈硬化の進展を促し、結果としてCHDの発症につながると考えられる¹⁹⁾。

本研究では、CHD発症における心理学的傾向、自律神経系、免疫系の因果関係について心疾患患者と健常者の差異を検討することを目的とした。

【方法】

被験者：冠動脈性心疾患患者群、男性72名、女性29名、計101名 (平均年齢68.5 ± 7.6歳) を対象とした。疾患の内訳は、心筋梗塞73名、狭心症28名であった。

一方、健常者群として男性43名、女性46名、計89名 (平均年齢43.7 ± 21.7歳) を対象とした。

免疫機能の測定：NK細胞活性について時間分解蛍光測定法 (Eu-DTPA release assay) を用いた。従来、Natural Killer (NK) 細胞およびLymphokine Activated Killer (LAK) 細胞活性の測定は、⁵¹Cr-release assayにより行なわれていた。すなわち、標的細胞を放射性物質である⁵¹Crで標識した後、NKまたはLAK細胞を作用させて破壊し、遊離してきた⁵¹Crの放射

能を測定する方法である。しかし、この方法では放射性物質を用いることから、特別な施設を必要とするなど使用上の制約を受ける。また、放射性廃棄物の処理についても半減期が長く高エネルギーの放射線を発する⁵¹Crによる被爆などの問題が指摘されている。このような問題をすべて解決し、しかも従来の⁵¹Cr-release assayと同等以上の感度でNKおよびLAK細胞活性を測定できるのが、時間分解蛍光測定に基づくEu-DTPA release assayである²⁰⁾。本測定法について、その模式図をFig. 1に示した。

この方法は、従来用いられる⁵¹Crの代わりに非放射性的のユーロピウム (Eu) -DTPAキレートで標識した標的細胞を用いる。そして、NKまたはLAK細胞により標的細胞を破壊し、遊離したEu-DTPA量を時間分解蛍光法により測定するものである。本手法は、⁵¹Crを使用した場合との相関性がよいと報告されている²⁰⁾。具体的には、全血からエフェクター細胞となるリンパ球を分離し、オーバーナイトでインキュベートする。翌日ターゲット細胞となるヒト慢性骨髄性白血病細胞 (K562) を標識物質であるユーロピウム DTPA 溶液でラベリングする。オーバーナイトで活性化されたリンパ球を、エフェクター細胞対ターゲット細胞の濃度比がそれぞれ、40 : 1, 20 : 1,

10 : 1, 5 : 1になるように調整し、4時間インキュベート後K562が破壊され放出されたユーロピウム (Eu³⁺) をカウント値として記録した。4種類の濃度比の各測定は3回ずつ行い、平均値を求めた。それぞれの濃度比のカウント値については多少の変動がみられるものの、ほぼ同様の傾向にあったため、今回は40 : 1の濃度比の平均値を代表値とした。

自律神経活動の測定：ホルター心電図記録器 (SM-50：フクダ電子社製) に記録されたデータをホルター心電図解析装置 (SCM-280：フクダ電子社製) で処理した後、RR間隔スペクトル分析プログラム (HPS-RRA：フクダ電子社製) により30分毎に1024秒のサンプリングタイムでパワースペクトル解析を行った。各成分は、0.04 ~ 0.15Hzの周波数を低周波成分 (LF) とし、0.2 ~ 0.4Hzを高周波成分 (HF) とする従来の基準を採用し、LFとHFのパワーの比 (LF / HF) を算出した。このLF / HF比は、交感神経優位で副交感神経の低下を示す場合1.0を上回り、交感神経低下で副交感神経亢進を示す場合1.0を下回る。この値は、交感神経系 (Sympathetic Nervous System : SNS) ・副交感神経系 (Parasympathetic Nervous System : PNS) のいずれが優位であるかを端的に表すものであり、LF成分、HF成分の個人間変動を補正する利点を持ってい

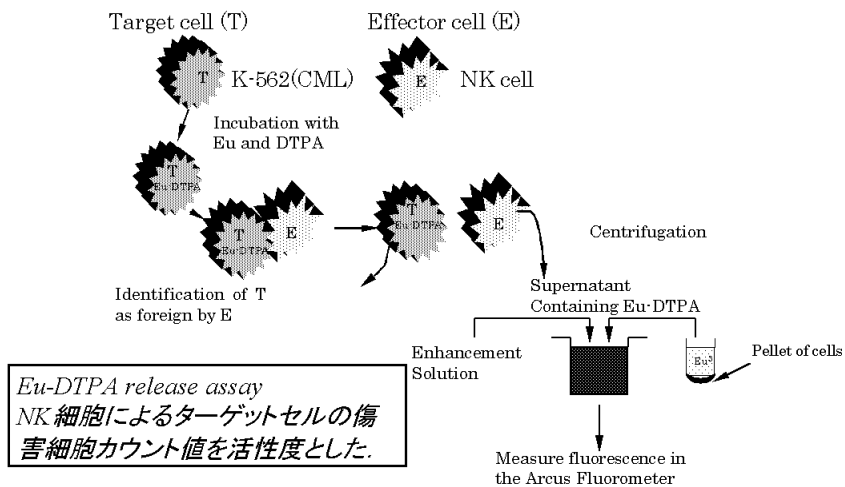


Fig.1 Measurement of NK Cell Cytotoxic Activity

る。なお、24時間のデータの平均値を分析に用いた。

運動耐容能の測定：トレッドミル（MAT-2110：フクダ電子社製）による心肺負荷試験をBruce法で行った。その際、症候限界性による中止基準で最大酸素摂取量（Peak $\dot{V}O_2$ ）を呼吸代謝測定装置MMC4400tc（センサメディック社製）で、血圧をSTBP780B（日本コーリン社製）で、心拍をStress Test System ML-5000（フクダ電子社製）でそれぞれ測定した。心理テスト：本研究に用いた尺度は、Eysenck²¹⁾によるモーズレイ性格検査（Mouldsley Personality Inventory：MPI）日本語版（誠信書房）²²⁾、ユーモア志向尺度²³⁾、ユーモア指向性尺度にはユーモア総合得点および遊技的ユーモア、攻撃的ユーモアがある。Zung²⁴⁾によるSelf-Rating Depression Scale（SDS）日本語版（三京房）²⁵⁾、自己表出尺度²⁶⁾、無力感尺度²⁷⁾、McNair²⁸⁾によるPOMS（Profile of Mood States）日本語版（金子書房）²⁹⁾、POMSの下位尺度は、Tension-Anxiety（TA）subscale、Depression-Dejection（D）subscale、Anger-Hostility（AH）subscale、Vigor-Activity（V）subscale、Fatigue-Inertia（F）subscale、Confusion-Bewilderment（C）subscaleがある。なお、POMSについては、免疫測定時から過去1週間に関する気分について5段階評定で回答を求めた。

また、Spielberger³⁰⁾によるSTAXI（State-Trait Anger eXpression Inventory）日本語版（三根ら³¹⁾）を用いた。STAXIには、状態怒り尺度（10項目）と特性怒り尺度（10項目）、怒りの表出尺度（24項目）の3尺度からなり、さらに怒りの表出尺度は、anger-out、anger-in、anger-controlの下位尺度（それぞれ8項目ずつ）がある。「全くあてはまらない」～「ほとんどいつもあてはまる」までの4段階評定法で回答を求め、「全く当てはまらない」を1点、「ややあてはまる」を2点、しばしばあてはまる」を3点、「ほとんどいつもあてはまる」を4点として下位尺度ごとに合計点を算出した。Anger-inとは、いらいらしたり、煮えくり返

るように感じたりする表出で、怒りが自分自身に向けられる傾向を測定する。Anger-outは、戸をバタンと閉めたり、物を叩いたり蹴飛ばしたりする表出で怒りが外の対象に向けられる傾向を測定する。anger-controlでは、冷静さを保ったり、行動を我慢したりする表出で怒り行動が抑制されている傾向を測定する。さらに、(anger-out) + (anger-in) - (anger-control) + 16の式によりanger-expressionの得点とした。本研究では、これらの尺度のうち怒り表出尺度（4尺度）を用いて検討した。

タイプA尺度は、林ら³²⁾により作成された「循環器健康管理に影響する社会・心理的要因発見のための調査票」を用いた。本調査票は23項目に性別、年齢、体重比を加え、計26項目から構成されており、検診データより得られた循環器系異常、高血圧症および血清脂質異常の外的基準に対する26変数を説明変量とした数量化 類を行っている。さらに各項目の選択枝に対して数量化 の結果から予測得点が算出されており、疾患ごとの合計得点により異常確率を算出し、診断を下すようになっている。

手続き：本研究に対してインフォームドコンセントを行い、同意が得られた被験者に免疫機能測定用の採血や運動耐容能などの医学的検査を行い、同時に各質問紙を配布して回答を求めた。免疫機能測定用の採血については、運動耐容能の測定前の安静時に行われた。採血は、午前9時から午後4時までの1時間ごとに各1名ずつ行った。なお、データ収集時期は、1998年2月18日から2000年3月1日であった。

【結果】

1. 心理テストの因子分析結果

心理テストの結果を集約するため、群ごとに心理テストの粗点について主因子法によるpromax回転を用いた因子分析を行った。その結果、健常者群では、5因子が抽出された。第1因子はPOMSのD、TA、C、AH、FおよびMPIのN尺度、SDS、無力感尺度で構成さ

Table 1 Factor Structure of Psychological Scales in Normal Group

Scales	Negative Psychological Status	Type A Tendency	Positive Psychological Status	Anger Expression	CHD related Anger
D(POMS)	.94				
TA(POMS)	.92				
C (POMS)	.92				
AH (POMS)	.85				
F (POMS)	.82				
N(MPI)	.72				
SDS	.62				
Helpless	-.47				
Type A scale		.94			
Hyperlipidemia scale		.83			
Hypertension scale		.82			
Total Humor			.86		
Playful Humor			.82		
Social Support			.69		
Aggressive Humor			.55		
E(MPI)			.54		
Anger-Expression				.89	
Anger-Out				.63	
Anger-In				.47	
Emotion-Inhibition				-.59	
Anger-Con				-.71	
CHD related anger score					.92
V(POMS)					-.66

れ、「ネガティブな心理状態」と命名した。第2因子は、タイプA尺度、その下位尺度である高脂血症尺度と高血圧尺度で構成され、「タイプA傾向」と命名した。第3因子は、ユーモアの総合得点、下位尺度の遊技的ユーモア、攻撃的ユーモア、MPIのE尺度、ソーシャルサポート尺度で構成され、「ポジティブな心理状態」と命名した。第4因子は、anger-expression, anger-out, anger-in, anger-control, 感情抑制尺度で構成され、「怒り表出性」と命名した。第5因子は、STAXIによるCHD判別得点およびPOMSのV尺度で構成され、「CHD関連怒り表出性」と命名した。以上の因子分析の結果は、Table 1に示した。

また、CHD群では、7因子が抽出された。第1因子はPOMSのD, C, TA, F, AHおよびSDSやMPIのN尺度で構成され、「ネガティブな心理状態」と命名した。第2因子は、anger-expression, anger-out, anger-inで構成され、「怒り表出性」と命名した。第3因子は、

ユーモアの総合得点、下位尺度の遊技的ユーモア、攻撃的ユーモアで構成され、「ユーモア性」と命名した。第4因子は、ソーシャルサポート尺度、POMSのV, MPIのE尺度で構成され、「ポジティブな心理状態」と命名した。第5因子は、タイプA尺度、その下位尺度である高脂血症尺度と高血圧尺度で構成され、「タイプA傾向」と命名した。第6因子では、anger-control, 感情抑制尺度、無力感尺度で構成され、「感情抑制性」と命名した。第7因子は、STAXIによるCHD判別得点のみで構成され、「CHD関連怒り表出性」と命名した。以上の因子分析の結果は、Table 2に示した。

2. パス解析の結果

それぞれの群の因子分析で得られた心理テストの因子得点、NK細胞活性、Peak $\dot{V}O_2$ 、LF / HF比について群ごとにパス解析を行った。その結果、CHD群ではタイプA傾向や怒りなどの感情表出が交感神経系の活性を促し、Peak $\dot{V}O_2$ の増加をもたらすが、NK活性の亢

Table 2 Factor Structure of Psychological Scales in With Patients

Scales	Negative Psychological Status	Anger Expression	Humor	Positive Psychological Status	Type A Tendency	Emotion Inhibition	CHD related Anger
D(POMS)	.87						
C (POMS)	.86						
TA(POMS)	.85						
F (POMS)	.85						
AH (POMS)	.82						
SDS	.60						
N(MPI)	.50						
Anger-Expression		.85					
Anger-Out		.85					
Anger-In		.82					
Total Humor			.93				
Playful Humor			.85				
Aggressive Humor			.78				
Social Support			.73				
V(POMS)				.69			
E(MPI)				.64			
Type A Scale					.94		
Hyperlipidemia Scale					.83		
Hypertension Scale					.82		
Anger-Control					.72		
Emotion-Inhibition						.61	
Helpless						-.53	
CHD related anger score							.92

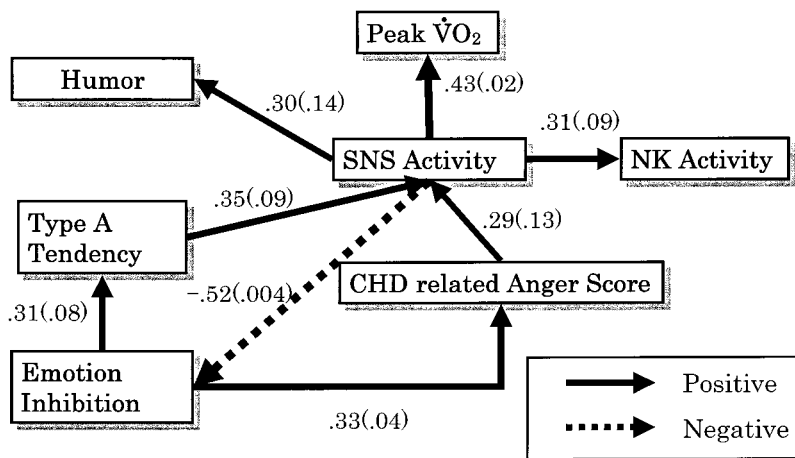


Fig.2 Summary of Path Diagram in Patients with CHD

Note: The values show path coefficients. Parentheses inside show the probability.

進をもたらす。さらにその亢進に対しネガティブフィードバック効果を及ぼす要因が認められず、NK 亢進を抑制する要因が存在しない。以上のパス図については、Fig. 2 に示した。一方、健常者群ではタイプ A 傾向は自律神

経系とNK 活性を増加させるが、交感神経系とNK 活性のそれぞれに対して促進効果と抑制効果を有する他の心理要因が存在し、ホメオスタシスとしてのメカニズムの存在が示唆された。以上のパス図については、Fig. 3 に示

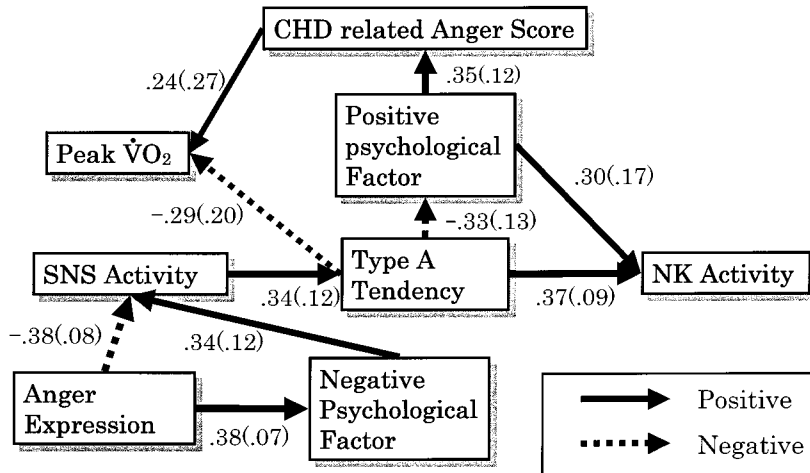


Fig. 3 Summary of Path Diagram in Normal Controls

Note: The values show path coefficients. Parentheses inside show the probability.

した。

【考察】

動脈硬化の発症メカニズムは複雑で、様々な危険因子が関与する³³⁾。その中でも慢性的な冠動脈の炎症症状が重要な決定要因となり^{34) 35)}、単球やマクロファージが冠動脈病変に対して重大な影響を及ぼす。動脈硬化の基本病変はアテローム性プラークであり、この病変は丘状に隆起した内膜内に組織の残骸、コレステロールエステルなどの脂質、石灰などが蓄積し、その周辺に取り巻くように胞体内に脂質を充満させた泡沫細胞 (foam cells) が集積している。この泡沫細胞は単球・マクロファージに由来しており、さらに泡沫細胞を囲んでTリンパ球が多数混在している。とくにマクロファージは破裂したプラークにおける細胞潤滑巢の構成要素として知られている。破裂したプラークは急性の血栓症を促進し⁴⁾ ⁵⁾、さらに不安定なプラークの細胞損傷を引き起こす。^{6) 7)}

血中のコレステロールレベルが上昇すると流血中の循環単球も活性化し、内皮細胞に粘着する^{36) 37)}。内皮化に侵入した循環単球はマクロファージに変化し、サイトカイン (IL-1, IL-6)^{38) 39)}や前凝固促進 (procoagulant) 物質の分泌を増加させる^{26) 27)}。さらに胞体内に脂

質を蓄積して泡沫細胞となり、プラークを形成する¹⁾。とくに不安定狭心症患者では顕著であるという報告がある⁶⁾。

この活性化された単球が炎症仲介物質を産生し、C-reactive protein (CRP) を上昇させる^{40) 41)}。急性の冠動脈疾患患者における循環単球の活性化メカニズムは明らかではないが、マクロファージや単球はIL2やIFN-により活性化され、最も強力に活性化するのはIFN-である⁷⁾。さらにIFN-を産生する主な源泉は、NKとTリンパ球である。ゆえに冠動脈疾患における炎症反応は、これら一連の免疫反応の結果であると考えられる⁸⁾。不安定狭心症患者では、T細胞 (CD4+) の過剰出現 (overrepresentation) が認められ、細胞内のIFN-レベルが高まっている報告がある⁹⁾。

以上のように著者ら¹⁹⁾が以前報告したCHD患者のNK活性の上昇は、NK細胞がupregulateし、部分的ではあるが、IFN-の産生を高めた可能性を支持するものである。これらの反応は、動脈硬化症の進展や不安定プラークの破壊を招き、CHDを発症した可能性を示唆すると考えられる。文献的には不安定狭心症患者におけるT細胞の過剰活性の報告が多く^{8) 9)}、心筋梗塞患者に関する報告はほとんど認められないが、著者ら¹⁹⁾の以前の研究では心筋梗塞患者についても疾患機序の一部分

としてNK活性の役割を示唆するものとも考えられる。

一方、免疫系反応が心理的要因により影響されることは明白である^{42) 43)}。心理学的なストレスおよび自律神経の生理心理学的考慮なしには、免疫反応の理解は不十分であることが指摘されるようになってきた。これらの関連性の研究は、心理社会的要因(例えば、条件刺激、死別、ソーシャルサポート、主なライフイベント)における効果を実証する研究から始まり⁴³⁾、心臓血管反応は心理学的ストレスに対して細胞免疫反応と共変するという研究により加速された。^{44) 45)}

アルツハイマー病の患者をケアしている家族⁴⁶⁾、離婚調停⁴⁷⁾、死別⁴⁸⁾のような慢性的・長期的な心理的ストレスでは、免疫系の反応のdown-regulationと関係しているという報告が見られる。しかし、以上のような特殊な場面のストレスではなく、日常的に経験される一過性のストレスを実験的に再現した心理学的ストレス事象では、concanavalin A (ConA) やphytohemagglutinin (PHA) のようなmitogensに対するNKやKiller T細胞(CD8+)の増殖反応は低下しているが、細胞数は増加すると報告している^{44) 49) 50) 51) 52)}。さらに、これらの免疫反応は、心臓血管反応やカテコラミン反応の高い群で、より増加していることが見出されている^{44) 49)}。

例えば、Sgoutas-Emch et al. は、急性ストレスに対するheart rate (HR) 反応性について高群と低群に分け、被験者を暗算と雑音ストレスにおける心臓血管反応、内分泌系反応および免疫系反応を測定した。その結果、ストレスによりT細胞のCon Aに対する増殖反応は低下したが、NKの細胞数と細胞傷害作用、Killer T細胞(CD8+)の絶対数、ノルエピネフリンとエピネフリンレベル、HR、および血圧は上昇を示した⁵³⁾。さらに、ストレスに対するコルチゾールとNKの細胞傷害反応は、HR反応性の高い群において有意に増加すると報告している。また、交感神経系の影響のみならず交感神経-アドレナリン

系の影響について副腎レセプタ遮断剤のラベタロール(liberal)を用いた研究がある。この研究では、ラベタロールが生理的食塩水を注入する群に対して急性的な心理学的ストレスの有無の効果を検討した。その結果、他の群と比較して生理的食塩-心理学的ストレス群においてCon AやPHAに対するCD4+やCD8+の増殖反応は低下しているが、NKの細胞数および細胞傷害性が上昇していることを見出し、心理学的ストレスに対する免疫系反応には交感神経やエピネフリンのメカニズムが介在すると報告している⁵⁴⁾。さらにHR反応性と血中コルチゾールレベルとの有意な正の相関があり、高いHR反応群が低いHR群よりコルチゾールが高いことを見出し、心理学的ストレスに対する免疫反応を制御する第2のメカニズムとして重要であるという報告もある⁵³⁾。

HRの反応性と冠動脈硬化の危険因子に対する関連性については以前から指摘がある。たとえば、Beer et al. は心臓の刺激伝導系を切断して人工的に低HR状態をつくり出したサルと、伝導系を切断しなかったサルに高コレステロール食を与え続けたところ、低HR群におけるサルの冠動脈硬化の進行が有意に抑制されたと報告しており⁵⁵⁾、Manuck et al. は長期間高コレステロール食で飼育したサルにストレスを与える実験をしたところ、ストレスに対し高HRを示した群に、より著明な冠動脈の閉塞が見られたと報告している⁵⁶⁾。

またJennings et al. はCHD患者に副交感神経系活動を高める刺激を加えると、交感神経系興奮時の心電図ST低下が抑制されたと報告している⁵⁷⁾。低HRおよびそれに関連する副交感神経系の活動(交感神経系に対する拮抗作用)がCHDの予防因子となることが考えられる。

従来、CHDや動脈硬化の発症メカニズムおよび行動的ストレスや情動的ストレスとCHDの関連性については、ストレスに対する交感神経系の亢進によるものであった^{11) 14) 58) 59) 60)}。

すなわち、カテコラミンは血小板の凝集を促進して血栓形成のリスクを高め、CHD患者

においては心筋の虚血を誘発する⁶¹⁾。しかし、交感神経を緊張させる運動を毎日行なっているような人ではCHD患者はむしろ少ない⁶²⁾。また、もし交感神経の機能亢進が心理学的ストレスと冠動脈疾患の発症とを結びつける決定的なメカニズムであるとするれば、CHD患者に交感神経反応の亢進が高率に認められはらずであるが、現在一貫した結果は見出されていない⁶³⁾。

以上のことから、近年心理学的ストレスとCHDを結ぶメカニズムとして副交感神経系機能が注目されてきている。それは、心臓の副交感神経機能の低下が突然死の発生率や心筋梗塞後の死亡率の強力な予測因子であり⁶⁴⁾⁶⁵⁾、またCHD患者では普遍的に心臓副交感神経機能が低下しているという報告が認められる⁶⁶⁾⁶⁷⁾。さらに心臓副交感神経機能低下は冠動脈のアテローム性動脈硬化進展度に対して年齢に次いで強力な予測因子であり、冠動脈効果を促進する因子の1つであるとする研究も見られる⁶⁸⁾。

心理学的要因との関連性でも敵意性の高いタイプAは、迷走神経の拮抗性興奮が減弱しているため、CHDの危険性を増加させるといふ報告もある⁶⁹⁾⁷⁰⁾。

本研究だけでは、CHD発症における精神神経免疫学的メカニズムについて明確にすることは困難であるが、マクロファージや単球はIL2やIFN-により活性化され、最も強力に活性化するのはIFN-である⁷⁾。さらにINF-を産生する主な源泉は、NKとTリンパ球である。ゆえに本研究におけるCHD患者のNK活性を上昇させた状態を維持するメカニズムは、部分的ではあるが、NK細胞が過剰活性し、IFN-の産生を高めた可能性を示唆する。これらの反応は、動脈硬化症の進展や不安定プラークの破壊を招き、CHD発症率を増加させた可能性をも示唆すると考えられる。以上のような反応のメカニズムとして、心理学的要因が自律神経系および内分泌系を介して免疫系に影響を及ぼす可能性が十分考えられる。

それに対して、健常者ではこれら免疫反応に対する心理的効果が、促進傾向を示すメカニズムと抑制傾向を示すメカニズムの両要因が認められ、適切に免疫反応を制御している可能性が認められた。

これはあくまでも予測ではあるが、CHD患者は、健常者に比較して精神神経免疫学的機能のバランスが破綻している可能性が示唆される。

今後は、その他の免疫細胞やサイトカインなどの免疫伝達系を含めた総合的な検討が必要であろう。

【引用文献】

- 1) O'Brien KD, Gordon D, Dee S, Ferguson M, Chit A 1992 Lipoprotein lipase is synthesized by macrophage-derived foam cells in human coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 89, 1544-1550.
- 2) Libby P, Geng YJ, Aikawa M, Schoenbeck U, Mach F, Clinton SK, et al 1996 Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol*, 7, 330-335.
- 3) Buja LM, Winerson JT 1994 Role of inflammation in coronary plaque disruption. *Circulation*, 89, 503-505.
- 4) Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P 1997 Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation*, 96, 396-399.
- 5) Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Meisel S, Xu XO, Chai NN, et al: Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques 1999 evidence for activation by proinflammatory mediators. *Circulation*, 99, 3103-3109.
- 6) Jude B, Agraou B, McFadden EP, Susen S, Bauters C, Lepelley P, et al 1994 Evidence for time-dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation*, 90, 1662-1668.
- 7) Arai KI, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T: Cytokines 1990 coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem*, 59, 783-836.
- 8) Liuzzo G, Vallejo AN, Kopecky SL, Frye RL, Holmes DR, Goronzy JJ, et al 2001 Molecular finger-

- print of interferon-gamma signaling in unstable angina . *Circulation*, 103, 1509-1514 .
- 9) Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, et al 1999 Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina . *Circulation*, 100, 2135-2139 .
- 10) Friedman M, Rosenman RH 1959 Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings . *JAMA*, 69, 1286-1296 .
- 11) Friedman M, Byers SO, Diamant J, Rosenman, RH 1975 Plasma catecholamine response of coronary-prone subjects (Type A) to a specific challenge . *Metabolism*, 24, 205-210 .
- 12) SB, Garland FN 1979 Coronary-prone behavior pattern, task incentive, and cardiovascular response . *Psychophysiology*, 16, 136-142 .
- 13) Dembroski TM . , MacDougall JM, Shield JL 1979 Effects of level of challenge on presser and heart rate responses in Type A and B subjects . *J Appli Soc Psychol*, 9, 208-228 .
- 14) Glass DC, Krakoff LR, Contrada R, Hilton WF, Kehoe K, Mannucci EC, Collins C et al 1980 Effect of harassment and competition upon cardiovascular and plasma catecholamine responses in Type A and Type B individuals . *Psychophysiology*, 17, 453-463 .
- 15) Dembroski TM, MacDougall JM, Williams RB, Haney TL, Blumenthal JA 1985 Components of Type A, hostility, and anger-in : Relationship to angiographic findings . *Psychoses Med*, 47, 219-233 .
- 16) Williams RB Jr, Barefoot JC, Haney TL, Harrell FE Jr, Blumenthal JA, Pryor DB, et al . 1988 Type A behavior and angiographically documented coronary arteriosclerosis in a sample of 2, 289 patients . *Psychosom Med*, 50, 57-63 .
- 17) Ader R, Cohen, N 1975 Behaviorally conditioned immunosuppression . *Psychosom Med*, 37, 333-340 .
- 18) Ader R, Cohen, N 1981 Conditioned immunopharmacologic responses . In R . Ader (Ed .) , *Psychoneuroimmunology* . New York, Academic Press, 117-173 .
- 19) Ishihara S, Makita S, Imai M, Hashimoto T, Nohara R . 2003 Relationship between natural killer activity and anger expression in patients with coronary heart disease . *Heart Vessels*, 18 (2) , 85-92 .
- 20) Nagao F, Tanaka M 1992 Merits and demerits of Eu-DTPA release assay for killer cell activity . *Medical Immunology*, 23 (1) , 84-88 .
- 21) Jansen AR 1958 The Msudsley Personality Inventory . *Acta Psychologica*, 14, 314-325 .
- 22) MPI研究会 (編) 1964 モーズレイ性格検査手引き 誠信書房 .
- 23) 上野行良 1993 ユーモアに対する態度と攻撃性及び愛他性との関連 心理学研究, 64 (4) , 247-254 .
- 24) Zung WWK 1965 A self-rating depression scale . *Arch Gen Psychiat*, 12, 63 .
- 25) 福田一彦・小林重雄 1983 日本版SDS (Self-rating Depression Scale) 自己評価式抑うつ性尺度使用手引き 三京房 .
- 26) 宗像恒次 1997 新行動変容のヘルスカウンセリング-自己成長への支援- . 東京,ヘルスカウンセリングセンターインタ-ナショナル .
- 27) 宗像恒次 1995 行動変容のヘルスカウンセリング-セルフケアへの支援- . 東京, 株式会社エムオーシー .
- 28) McNair DM, Lorr M, DroppLemn LF 1971 Manual for the Profile of Mood States (POMS) . Educational and industrial testing service, San Diego .
- 29) 横山 和仁・下光 輝一・野村 忍 (編) 2002 診断・指導に活かすPOMS事例集, 金子書房 .
- 30) Spielberger CD 1988 Manual for the State-trait Anger Expression Scale (STAXI) . Odessa,FL : Psychological Assessment Resources,Inc .
- 31) 三根浩・浜治世・大久保純一郎 1997 怒り行動尺度日本語版の標準化への試み 感情心理学研究, 4 (1) , 14-21 .
- 32) 林知己夫・山本幹夫・水野欽次・駒沢 勉・豊川裕之・加賀秀夫・橋本 宰・沖野哲郎・寺尾浩明・塩原秀子・山岡和枝 1983 循環器健康管理に影響する社会・心理的要因発見のための調査票の作成 . 東京, 財団法人動脈予防研究会 脳卒中半減対策研究助成報告書 .
- 33) Schaper W, Buschmann I 1999 Arteriogenesis, the good and bad of it . *Cardiovasc Res*, 43,835-837 .
- 34) Ross R 1999 Atherosclerosis is an inflammatory disease . *Am Heart J*, 138, S419-S420 .
- 35) Shah PK 1999 Plaque disruption and thrombosis : potential role of inflammation and infection . *Cardiol Clin*, 17, 271-281 .
- 36) Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, Mazzucchelli I, Fossati G, Pasotti D, et al 1993 Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease . *Circulation*, 88, 358-363 .
- 37) De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, Mazzucchelli I, Fossati G, Angoli L, et al 1996 Expression of neutrophil and monocyte CD11b/CD18 adhesion molecules at different sites of the coronary tree in unstable

- angina pectoris . *Am J Cardiol*, 78, 564-568 .
- 38) Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al 1996 Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina . *Circulation*, 94, 874-877 .
- 39) Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N, et al 1997 Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes . *J Am Coll Cardiol*, 30, 703-707 .
- 40) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al 1994 The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina . *N Engl J Med*, 331,417-424 .
- 41) Ridker PM 2000 Novel risk factors and markers for coronary disease . *Adv Intern Med*, 45, 391-418 .
- 42) Ader R, Cohen N, Felten D 1991 *Psychoneuroimmunology* . New York, Academic Press .
- 43) Kennedy S, Glaser R, Midcult-Glaser IK 1990 *Psychoneuroimmunology* . In JT . Jacopo & LG . Cassowary (Eds .) , *Principles of psychophysiology : Physical, social, and inferential / elements* . New York, Cambridge University Press, 177-190 .
- 44) Manuck SB, Cohen SC, Rabin BS, Muldoon MF, Bachen EA 1991 Individual differences in cellular immune response to stress . *Psychological Science*, 2, 111-115 .
- 45) Kiecolt-Glaser JK, Cacioppo JT, Malarkey WB, Glaser R 1992 Stress-induced short-term immune changes : What, why, for whom, and to what extent ? *Psychosom Med*, 54, 680-685 .
- 46) Kiecolt-Glaser JK, Dura IR, Speicher CE, Trask OJ, Glaser R 1991 Spousal caregivers of dementia victims : Longitudinal changes in immunity and health . *Psychosom Med*, 53, 345-362 .
- 47) Kiecolt-Glaser JK, Fisher L, Ogrocki P, Stout JC, Speicher CE, Glaser R 1987 Marital quality, marital disruption, and immune function . *Psychosom Med*, 9, 13-34 .
- 48) Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, Thornton JC, Stein M 1983 Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement . *JAMA*, 250,374-377 .
- 49) Bachen EA, Manuck SB, Marsland AL, Cohen S, Malkoff SB, Muldoon MF et al 1992 Lymphocyte subset and cellular immune responses to a brief experimental stressor . *Psychosom Med*, 54, 673-679 .
- 50) Brosschot D, Benschop R, Godaert G, De Smet M, Olf M, Heijmen C, et al 1992 Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells . *Psychosom Med*, 54, 394-406 .
- 51) Landmann RM, Muller FB, Perini CH, Wesp M, Erne P, Buhler FR 1984 Changes in immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress : Relationship to plasma catecholamines . *Clin Exp Immunol*, 58, 127-135 .
- 52) Naliboff B, Benton D, Solomon G, Morley J, Fahey J, Bloom E, et al 1991 Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress . *Psychosom Med*, 53, 121-132 .
- 53) Sgoutas-Emch SA, Cacioppo JT, Uchino BN, Malarkey W, Pearl D, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R 1994 The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response : a prospective study of individuals high and low in heart rate reactivity . *Psychophysiol*, 31, 264-271 .
- 54) Bachen EA, Manuck SB, Cohen S, Muldoon MF, Raible R, Herbert TB, et al 1995 Adrenergic blockade ameliorates cellular immune responses to mental stress in humans . *Psychosom Med*, 57, 366-372 .
- 55) Beere PA, Glagov S and Zarins CK 1984 Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis . *Science*, 226, 180-102 .
- 56) Manuck SB, Kaplan JR and Clarkson TB 1983 Behaviorally induced heart rate reactivity and atherosclerosis in cynomolgus monkeys . *Psychosom Med*, 45, 95-108 .
- 57) Jennings JR and Follansbee WP 1985 Task-induced ST segment depression, atopic beats, and autonomic responses in coronary heart disease patients . *Psychosom Med*, 47, 415-430 .
- 58) Dembroski TM, MacDougall JM, Shields JL, Petitto J, Lushene R 1978 Components of the type A coronary-prone behavior pattern and cardiovascular responses to psychomotor performance challenge . *J Behav Med*, 1, 159-176 .
- 59) Dimsdale JE, Ziegler MG 1991 What do plasma and urinary measures of catecholamines tell us about human response to stressors ? *Circulation*, 83, 36-41 .
- 60) Williams RB Jr, Lane JD, Kuhn CM, Melosh W, White AD, Schanberg SM 1982 Type A behavior and elevated physiological and neuroendocrine responses to cognitive tasks . *Science*, 218, 483-485 .
- 61) McCance AJ, Forfar JC 1991 Myocardial ischaemia and ventricular arrhythmias precipitated by physiological concentrations of adrenaline in patients with coro-

- nary heart disease . *Br Heart J*, 66, 316-319 .
- 62) Eichner ER 1983 Exercise and heart disease : Epidemiology of the exercise hypothesis . *Am J Med*, 75, 1003-1023 .
- 63) Krantz DS, Schaeffer MA, Davia JE, Dembroski TM, MacDougall JM, Shaffer RT 1981 Extent of coronary atherosclerosis, Type A behavior, and cardiovascular response to social interaction *Psychophysiol*, 18, 654-664 .
- 64) Martin GJ, Magid NM, Myers G, Barnett PS, Schaad JW, Weiss JS, et al 1987 Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring . *Am J Cardiol*, 60, 86-89 .
- 65) Myers GA, Martin GJ, Magid NM, Barnett PS, Schaad JW, Weiss JS, et al : Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death 1986 Comparison to other methods . *IEEE Trans Biomed Eng*, 33, 1149-1156 .
- 66) Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Linnaluoto MK, Niemela M, Takkunen JT 1987 Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease . *Br Heart J*, 58, 592-597 .
- 67) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, et al 1990 Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease : Its relation to angiographic severity . *Circulation*, 81, 1217-1224 .
- 68) Hayano J, Yamada A, Mukai S, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, et al 1991 Severity of coronary atherosclerosis correlates with the respiratory component of heart rate variability . *Am Heart J*, 121, 1070-1079 .
- 69) Muranaka M, Monou H, Suzuki J, Lane JD, Anderson NB, Kuhn CM, et al 1988 Physiological responses to catecholamine infusion in Type A and Type B men . *Health Psychol*, 7 Suppl, 145-163 .
- 70) Muranaka M, Lane JD, Suarez EC, Anderson NB, Suzuki J, Williams RB Jr 1988 Stimulus-specific patterns of cardiovascular reactivity in type A and B subjects : evidence for enhanced vagal reactivity in type B . *Psychophysiol*, 25, 330-338 .