情動ストレスと心臓突然死

Emotional stress and cardiac sudden death

九州大学 精神神経科
田代 信維・小嶋 享二・森 良信・馬 静怡
順天堂大学 循環器内科
河合 祥雄・岡田 了三

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Kyusyu University and Division of Cardiology*. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University. Tashiro N., Kojima K., Mori Y., Ma, J., Kawai S*, Okada R*.

[はじめに]

突然死の原因については、その6~7割が心臓突然死といわれ、致死性不整脈は心室頻拍や心室細動によるものが多く、①心筋の基礎疾患、②変調因子としての交感神経系の異常、電解質・代謝系の異常、一過性心筋虚血、情動ストレスなどと、③心室性期外収縮の3つの因子が揃ったとき心臓突然死は高率に発生するといわれている⁹⁾。

ところで多くの動物実験で視床下部の電気刺激により頻脈と血圧上昇が起こり、また刺激中止後に補充調律性の不整脈(poststimulus arrhythmia, PSA)が起こることがわかっている。また視床下部の刺激部位の違いによって異なる情動行動が出現する。Tashiroら(1985)¹¹⁾は視床下部刺激で出現するネコの情動行動と不整脈との関係を調べたところ、不快情動行動と不整脈出現との間に高い相関があることを発見した。また誘発された不快情動行動は血中、尿中のカテコールアミンの上昇とコルチゾールの上昇を伴っていることから、いわゆるストレスと同じ現象であると推測された^{4,5)}。

この動物モデルは、心筋の基礎疾患はないものの、変調因子としての交感神経系の異常、代謝系の異常に心室性期外収縮を伴う「情動ストレスモデル」と仮定することができる。これまで薬物や手術による何らかの前処置を加えた心臓突然死モデルはあるものの^{3,10)}、無処置の動物モデルで、ヒトの条件に近いストレス下での突然死動物モデルがない。そこで、この動物モデルにみる「情動ストレス」が間歇的にも持続すると、「突然死」が起こるかどうかを調べることは、日常生活にあって心理社会的ストレス因が情動ストレスとして働き、心臓に基礎疾患のない場合でも心臓突然死が起こり得るかどうかを調べることもである。もし、このような動物モデルができれば突然死過程を明らかにすることができ、治療面だけでなく予防医学面からも有益なモデルとなる。

[対象と方法]

成熟雌ネコを用い、ペントバルビタール(35

mg/kg)麻酔下で、視床下部に刺激電極を慢性的に植え込み、覚醒後3日おいて、定電流刺激装置(日本光電 S-9357A)により60 Hz正弦波交流を10秒間通電(40~200 μ A)し、出現する情動行動のうち、特に不整脈が出現しやすい防御性攻撃または後退や不穏行動を呈するもの7匹を選んだ。刺激方法は5分間の間隔をおいて10秒間通電による繰り返し刺激としたが、1日昼間のみ6時間観察箱に入れて刺激する群、A群(4匹)と、24時間観察箱で間歇的に刺激する群、B群(3匹)とに分けた。この2群は、疫学調査により突然死のほとんどで持続的な情動ストレス状況があることに加え、不規則な生活リズム、すなわち不眠状態にあることがわかっているため、ヒトのストレス状況により近い状況を考慮し、設定したものである。

心電図記録は両側の肩と殿部に慢性的に植え込まれたステンレスワイヤーを記録電極とした。記録は、6時間刺激にあつては刺激始めの9時と刺激終了時の15時に心電図(第II誘導)をポリグラフ(日本日光, MR-6200)でとり、24時間刺激にあつては、9時と18時での刺激前後の心電図を記録した。

餌と水はいつでも自由に摂取できるようにした。実験施行期間は、不整脈の出現状況と身体状況をみながら、1日から数日間とした。

突然死の心臓の病理組織はヘマトキシエオジン染色とPTAH発色像で調べた。

[結 果]

表は6時間実験と24時間実験を一覧表としたものである。視床下部刺激で不穏行動を呈するもののうち刺激終了後しばらくニャオニャオ鳴くネコがいた(不穏+鳴声)。十分な症例が揃わず予備の実験結果に終わっているが、7例中の2例に突然死が観察された。

表のAは6時間実験で、実質刺激時間は1日に12分間である。Aの2例目は不穏と鳴声がまじった情動行動を示す例で、27日間の刺激で図に示すような刺激中止後不整脈(PSA)の数の増加は起こら

なかったが、ST-T の軽度上昇が刺激していない時にも持続してみられた。A の 4 例目の不穏情動行動を示す例では、刺激後数日間は摂食量も変わらず外見上元気にしていたが、死亡 2 日前から摂食量が急に減少し、早朝死去した。心筋の病理組織像で心筋の横紋や核の乱れと好中球を主体とする炎症性細胞浸潤がみられた。また PTAH 発色像で個々の心筋細胞が濃く染まり、単一性心筋細胞傷害もみられた。

表の B は 24 時間実験で、実質刺激時間は 1 日に 48 分間である。B の 1 例目は不穏と鳴声がまじった情動行動を示す例で、7 日間の連続刺激で自発性群発性の不整脈がみられ、ST-T の軽度上昇が出現したが、通電閾値が上昇して不整脈が出現しなくなり、突然死することはなかった。

B の 3 例目は通電により防御性後退(通電中怒り威嚇反応を示すが、実験者が手や顔を近づけると後退し、決して攻撃しない情動行動)を呈する例で、

A. 6 時間実験 (実質刺激時間12分/日)				
情動行動	日数	ECG	突然死	
1 不穏+鳴声	1	PSA増加	—	
2 不穏+鳴声	27	ST-T軽度上昇 一時的PSA減少	—	
3 不穏	3	ST-T軽度上昇 PSA一定	—	
4 不穏	1	一過性ST-T上昇 ?	一週間後+	
B. 24 時間実験 (実質刺激時間48分/日)				
情動行動	日数	ECG	突然死	
1 不穏+鳴声	7	自発性補充調律 ST-T軽度上昇	—	
2 不穏+鳴声	7	PSA消失 ST-T軽度上昇	—	
3 防御性後退	2 以内	Q-T延長	+	

この例は実験開始後 48 時間以内に早朝突然死した。実験開始 38 時間後の心電図(第 II 誘導)で QT 延長が起こっていた。この後 12 時間以内の早朝に突然死した。この例の心筋の病理組織では、PTAH 発色像で個々の心筋細胞が濃く染まり、単一性心筋細胞傷害のみが起こっていた。

[考 察]

視床下部刺激で不快情動行動と不整脈がみられるネコの実験で、間歇的刺激を与えると 1 日から数日で突然死する例があることがわかった。

情動ストレスの動物モデル

これまでの「情動ストレス」の動物モデルには、大別して身体的ストレスと精神的ストレスがある。「身体的ストレス」には、拘束、冷水、電撃など身体の知覚系を介した情動ストレスがあり、「精神的ストレス」には、被験体ラットの周りに電撃ストレスを受けているラットを見せたり、ラットの悲鳴を聴かせて、ショックを受けるコミュニケーションボックスによる観察学習によるか、情動中枢である視床下部を直接に電気刺激するか化学刺激するなどの方法がある。今回の実験に用いた方法は情動中枢を電気刺激する方法で、これは外界刺激がないにもかかわらず内的ストレスとして不穏(不安、緊張、焦燥など)や威嚇(怒り、恐怖など)が起こっていると想定されるモデルである。逆の見方をすると、認知された外界刺激が不安や怒りをもたらすものであると情報は収斂されて視床下部へ信号が伝達され、不安や怒りを引き起こすと考えられる。ヒトでは情動が発現すると、それに付随して自律神経系や内分泌系が反応することが経験的に判明しているが、その現象にこのモデルはよく似ている。

視床下部刺激と情動行動

視床下部を電気刺激すると、刺激部位の違いによって特定の異なる情動行動が起こることは中尾(1970)⁷⁾によって、詳しく調べられている。

Electrocardiographic Changes (lead II) in a cat

不穏 (restlessness) とは落ち着きなくウロウロ動き回る情動行動をいい、ヒトでみる不安か焦燥に近い感情を伴うと考えられ、問題解決行動を促す作用をもっていて、不快な情動を解決する行動、すなわち通電中のスイッチを切る行動を学習すること (スイッチ切り学習行動) を中尾 (1970)⁷⁾ は発見している。この部位は視床下部前内側核と中脳中心灰白質の1部にある。

威嚇 (threat) とは、歯をむき出しファーファーという音 (hissing) を発し、また唸ったり (growling)、瞳孔は拡大し、毛を逆立てて、背を丸くし、爪を出して威嚇する一連の姿勢や態度をいい、外界刺激として実験者が手や顔を近づけるといふ挑発行為に対して、攻撃をしてくるか (防御性攻撃)、後ずさりする (防御性後退)。このことは見せかけの情動 (偽怒) ではないことを示している。防御性攻撃は視床下部腹内側核の背側部の刺激で起こり、防御性後退は同じ腹内側核の腹側部の刺激で起こる (Maeda et al., 1989)⁸⁾。

刺激後の鳴声 (meowing) は視床下部前内側核外縁の背側部を主とする周辺部の刺激で起こる。遠鳴きで発情期に雄を呼ぶ鳴き声に似ている。

探索行動は視床下部外側野の刺激で起こり、外側核の刺激で嗅ぎ回り、物を噛む行動がみられる。

情動行動と不整脈

Tashiro ら (1985)¹¹⁾ は視床下部の広汎にわたる電気刺激で起こる情動行動と不整脈出現との関係を調べた。不穏、防御性攻撃や防御性後退がみられる不快情動行動を示す 41 例中、覚醒時の 21 例が、また麻酔下で 20 例が不整脈を伴うのに対して、その他の情動行動を示す 43 例中、覚醒時の 3 例が、また麻酔下では 0 例が不整脈を伴うことから、「不快情動行動と不整脈出現には高い相関がある」ことがわかった。この不整脈は刺激中にみられる血圧の上昇と頻脈が刺激中止によって急激に徐脈化し、続いて心室性補充調律が起こることによるもので、不整脈は長いもので 40-50 秒間続く。この不整脈は刺激中止後に起こるので刺激中止後不整脈 (poststimulus arrhythmia: PSA) とも呼ばれている。

刺激中止後不整脈 (PSA) とストレス

刺激中止後不整脈 (PSA) がどのような状況で出現するのか、その特徴について調べた Tashiro et al. (1988)¹²⁾ の報告によると、PSA は 1) メチルアトロピンの腹腔内注射で消失する、2) β -アドレナリン遮断薬 carteolol では抑制されず、3) α -アドレナリン遮断薬 phentolamine で消失する、4) 副腎摘出では消失することはないが、不整脈出現の持続時間が短縮する、5) 交感神経の興奮から副交感神経興奮への「急激な変化」により起こる。

また不整脈を伴う情動行動に付随してみられる 24 時間尿中または血中のカテコールアミンとコル

チゾールを調べてみると (小嶋ら 1991, 1992)^{4,5)}、不穏、防御性攻撃と防御性後退群でアドレナリンとコルチゾールが捕食性攻撃群および無反応群に比べ有意に上昇しており、いわゆる「ストレス状況」にあるとよいことがわかった。

そこで PSA をストレスの指標として、ストレス状況が持続したとき、心臓突然死が起こり得るかどうかを今回の研究目的とした。

心臓突然死発症の条件

ヒトにおける心臓突然死の疫学調査¹⁾によると、日常生活にあって、1) 未解決の悩み事を抱えていて、不安、緊張、怒りや恐怖感が何日も続いていること、2) 睡眠障害があり、生活リズムが不規則になっていること、または 3) 仕事が出過ぎて、過労状態にあること、4) それには性格要因、例えば A タイプの行動パターン²⁾ をとる人や敵意をもった行動パターン¹³⁾ をとる人などの性格要因があげられている。

ストレス・モデルの実験条件

前述の条件を満たす動物実験モデルが作れるかどうか？ということが問題になる。そこで以下のようなストレス・モデルの実験条件を組立ててみた。

- 1) 健康な成熟ネコで不穏や防御性攻撃や後退などの不快情動行動を呈するものを用意した。これは、不安、緊張、恐怖状態にあり、またタイプ A・パーソナリティの行動パターンにも近似し、敵意を抱く人の行動パターンにも近似させることを考慮したものである。
- 2) 視床下部刺激条件は、方法の項で前述した通りである。当然のことながら、不快情動行動に加え不整脈の出現も確認しておいた。1 回の通電時間は 10 秒とし、5 分間隔で刺激したが、これはストレス状況が持続する条件を満たすことを考慮したものである。
- 3) 刺激方法により 2 群に分けた。すなわち 1 群は 6 時間、昼間のみ刺激する群で、今 1 群は 24 時間刺激する群とした。これは、睡眠障害が不快感情の間歇的出現により起こる場合 (24 時間刺激) と、起こらず夜は睡眠できる場合 (6 時間刺激) を想定したものである。

心臓突然死とストレス

突然死とは、「瞬間死または発症後 24 時間以内に死亡するもの」とする WHO の定義に今回の死因はあてはまる。Kuller (1966)⁶⁾ によると、各国共通して突然死の 40-66% が心・血管系疾患で最も多く、脳血管系疾患を加えると 70% を超えるという。今回の突然死は共に心筋に病変がみられ脳や呼吸器系や消化器系に病変が認められなかった。また青壮年期のネコであり、この突然死はヒトにみる青壮年期急死症候群 (いわゆるボクッリ病) と同類のものである。この原因不明の突然死は、剖検上、全身諸臓器にうっ血がみられる以外に特異な所見をみないとさ

れている。

我々のみたネコの突然死では、PTAH 発色像から単一性心筋細胞傷害がみられた。従来この所見は染色上の人工産物ではないかとされていたが、河合と岡田によるとヒトの心臓突然死の 9 割以上に見られ、今回の 7 例中 2 例の突然死に同様の所見がみられた。1 例では突然死の 12 時間以内まで心電図所見が確認されていて、ヒトの心臓突然死の基礎疾患に QT 延長症候群があるが、本例にも同じ QT 延長所見がみられた。残念ながらホルター心電図をとっていなかったで直接原因は不明である。今後に残された課題である。

心臓突然死をもたらすには、心臓基礎疾患(心筋梗塞、心筋症、二次性心肥大、解剖学的な電氣的異常、その他心機能低下を来す疾患など)に加え、変調因子(心筋虚血、低酸素血症・アシドーシス、電解質異常、自律神経系の変調、精神的ストレス、その他内分泌代謝異常、薬剤など)が加わって、心室性期外収縮は心室頻拍や心室細動を引き起こして突然死すると説明されている(Myerburg et al, 1990)⁹⁾。

今回の実験動物モデルには、心臓基礎疾患はなく、変調因子としての精神的ストレス(不快情動行動の誘発)を視床下部刺激で引き起こさせたものである。その情動行動に付随して、自律神経系の変調、内分泌代謝異常、心室性期外収縮が起こっていた。それに不眠(不規則な生活リズム)を加重した結果、突然死をきたした。すなわち、症例数は少ないがこの動物モデルの実験結果から、心臓基礎疾患がなくても、精神的ストレスに不眠を加えるのみで十分に突然死が起こることが示唆された。心臓機能を含む多くの身体的所見は精神的ストレスが発症した結果生じ、その持続が心臓突然死という結末をもたらすとも考えられる。

今回の結果は予備的実験のものであり、仮説にとどまるが、今後はホルター心電図により直接の原因を確認することと、同時に精神的ストレス以外の変調因子が、精神的ストレスと同等の因子か二次性の因子かの検討を行う必要がある。またこの動物モデルによって精神的ストレスが発症してから突然死に至までの過程が明らかになれば、致死性不整脈が起こる前に予防できる可能性が、それだけ高まることは自明である。そのためには、さらなる研究が必要である。

[文 献]

- 1) Eliot, RS et al.: Role of emotions and stress in the genesis of sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.*

1985; **5**:95 B-98 B.

- 2) Friedman, M., Rosenman RH et al.: Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA* 1959; **169**:1286-1296.
- 3) Johansson G. et al.: Severe stress-cardiopathy in pigs. *Am. Heart J.*, 1974; **87**:451-457.
- 4) 小嶋亨二, 牧聡, 平田健太郎, 樋口駿, 田代信維: 視床下部刺激時の情動行動と尿中カテコールアミン・コルチゾールの相関, *Neurosciences Jap* 1991; **17**:139-142.
- 5) 小嶋亨二, 平田健太郎, 田代信維: 視床下部刺激時の情動行動における自律神経反応, 不整脈と血中カテコールアミン・コルチゾールの相関, *Neurosciences Jap.* 1992; **18**:57-60.
- 6) Kuller, L.: Sudden and unexpected nontraumatic death in adult: A review of epidemiological and clinical studies. *J. Chronic Dis.*, 1966; **19**:1165-1171.
- 7) Nakao, H.: Brain Stimulation and Behavior: Switch-off Behavior. VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 1970.
- 8) Maeda, H. and Maki S.: A mapping study of hypothalamic defensive attack and related responses in cats. *Neurosciences Research* 1989; **6**:438-445.
- 9) Myerburg, R. J., Kessler, K. M. et al.: Clinical and experimental pathophysiology of sudden cardiac death. In Cardiac electrophysiology, ed. by Zipes, D. P. and Jalife, J. W. B. Saunders, Philadelphia, pp. 666, 1990.
- 10) Parker, G. W. et al.: An animal model to examine the response to environmental stress as a factor in sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 1987; **60**:9J-14J.
- 11) Tashiro, N., Tanaka, T., Fukumoto, T., Hirata, K and Nakao, H.: Emotional behavior and arrhythmias induced in cats by hypothalamic stimulation. *Life Sciences* 1985; **36**:1087-1094.
- 12) Tashiro, N., Hirata, K., Maki, S., and Nakao, H.: Cardiac arrhythmias induced in cats by stimulation of the anteromedial hypothalamus. *International J. Psychophysiology*, 1988; **6**:231-240.
- 13) Williams RB et al.: type A behavior, hostility and coronary atherosclerosis. *Psychosom. Med.* 1980; **42**:539-549.