

& Gordon, 1997, p. 3; Lazarus, 1999)。ストレスの評価対象となる業務上の特徴や出来事、状態はしばしばストレッサーと見なされる。ストレッサーがどのくらいストレスフルかという主観的評価は、しばしば、ストレス評価あるいはストレス認識と呼ばれる。そして、ストレス過程の初期段階の要素に対する感情的、行動的、生物学的な反応は、しばしばストレインあるいはストレス反応と呼ばれる (Hart & Cooper, 2001; Kahn & Byosiére, 1992; Pearlin, 1999)。ストレス研究において広く引用されている理論のいくつかは、知覚されるストレスと心理学的・生理学的な負荷との概念的な区別に基づいている (Beehr & Glaser, 2005; Edwards, 1998; French, Caplan, & Harrison, 1982; Pearlin, 1999)。ストレス過程についてのもっとも有力なモデルの一つは、Lazarus と Folkman によって提案され (Folkman & Lazarus, 1985; Folkman, Lazarus, Gruen, & DeLongis, 1986)、潜在的な危害や脅威を含むストレス評価は様々なストレインを明らかにすると論じている。それは抑うつ、自己申告であったり、喫煙といった健康習慣の変化や、業務遂行が難しくなるといった変化なども含まれる (Cohen et al., 1997)。

ストレスに関する論文は、突然の外傷、人生における危機的な出来事、日々のいざこざ、慢性的なストレスなど、さまざまなストレスを取り扱っており、これらのストレスは、相対的な離散性や時間の境界を反映して連続的に位置するものであることが示唆されている (Wheaton, 1999)。慢性的なストレスとは長期にわたって継続するもので、反復あるいは持続して現れる。これは作業状態や作業環境に組み込まれた持続的なストレッサーが原因となっていることがしばしばある (Baum, Garofalo, & Yali, 1999)。仕事における慢性的ストレスの例は、どれも大規模に研究され、過重な負担、対外や内的な役割葛藤、不当な行為、不公平、不透明さ、低報酬、習慣的な身体的暴力の脅威、曖昧さ、職の不安定さ、仕事の複雑さ、構造上の拘束、セクシャルハラスメントなどが含まれる (Wheaton, 1997)。しっかりと実証されたエビデンスによって、いくつかの特異的な慢性的ストレスと CVD リスクファクターや CVD とが関連付けられている (この分野の最近のレビューとして、Belkic, Landsbergis, Schnall, & Baker, 2004; Karasek & Theorell, 1990, 1996; Krantz & McCeney, 2002; Kuper, Marmot, & Hemingway, 2002; Rosmond, 2005.を参照)。これらのレビューでは、特異的な慢性的ストレスが、CVD の罹患率や死亡率のリスクを上げる他、(e.g., Belkic et al., 2004; Kopp & Rethelyi, 2004; Strike & Steptoe, 2004)、CVD リスクファクターの程度を上げることとも関連付けられている (Rosmond, 2005)。しかしながら、業務上の慢性的なストレスという個人の経験が CVD リスクファクターに与える影響と、CVD 関連疾患発症との複合的な影響を明らかにする研究はほとんどなされていない (Belkic, 2003)。これは、おそらく、線形的あるいは非線形的に、付加的あるいは相互補完的に、単一あるいは複数の量-反応関係として、いくつもの異なる慢性的ストレスがそれぞれ与える影響の結果を結び付けようとする、難しさがあるからだろう。たとえば、Belkic らは、58 個に等しく重み付けられた要素から成る Occupational Stress Index を作成しており、各要素を加算した合計点が、一人の労働者の仕事場における総負荷を評価す

る指標となる (Belkic, Schnall, Savic, & Landsbergis, 2000)。これらの 58 個の要素は、いくつかのストレスの特徴を反映するものとして概念化されている。例えば、負荷がかかっていること、要求度が高いこと、正確性、時間的制約、心理的葛藤、不明確さなどである。その他の例として、業務上のストレスを測定できるように作られた、Occupational Stress Indicator (Evers, Frese, & Cooper, 2000) が挙げられるが、これは、改訂簡略版では、15 の尺度と、94 の項目から成っている。これらの手法の主な限界は、非線系の関係や複雑な相互作用がある、いくつかのストレスに特徴づけられた現実の職場環境に対して、適応ができるものなのかどうかについて、理論的、実証的な検討がなされていないことである (Cummings & Cooper, 1998; Edwards, 1998; Kohn & Schooler, 1973)。我々は、多くの様々な慢性的ストレスによって悪影響を受けている可能性のある個人を同定することに関心があるのであれば、バーンアウトを評価することは実行可能なアプローチになるだろうという考えにもとづいて、これから論じたい。

慢性ストレスとバーンアウト

仕事上の慢性ストレスの多さ (Kahn&Byosiere,1992)、特定の職務の一群または職業におけるそれらの特異な経験 (Fletcher,1991)、そしてそれらの比較的未知な相互作用 (Lepore&Evans,1996) が与えられると、エンドポイントとしての CVD または CVD の危険因子を予測するようにデザインされた研究においては、ほとんどの研究者はストレスの中の、特定の一部分に焦点を合わせてきた (例 Ming et al.,2004)。一般的なストレス尺度を作成し使用しようとする試みもあったが (Spielberger&Reheiser,1994; Stanton, Balzer, Smith, Perra, & Ironson,2001)、研究者達は仕事上の慢性ストレスを評価するために、一般的な職務満足度、精神生理学的症状、または健康の自己評価尺度を用いてきた (Hart&Cooper,2001,p.95)。仕事上の慢性ストレスに対する感情的な反応、すなわち慢性ストレスの複合的な影響を最も反映しそうなストレス要因の典型としてバーンアウトに焦点を当てることは、上述したものを補うことが期待でき、その研究計画を示す。

このバーンアウト研究についてのアプローチは、いくつかの理論を元に提案された識見によって裏付けられている。基礎的な主義の 1 つである Hobfoll の資源保存 (COR) 理論 (Hobfoll,1989) は、多数の資源を欠く個人は、慢性的な感情的・認知的・身体的な資源の消耗、すなわち進行性のバーンアウト (Hobfoll&Shirom,2000) に最も結びつきやすいというものである。Lazarus のストレスの関係を示す意味理論は、コーピング過程におけるコーピング資源の消耗が、消極的な感情の反応 (Lazarus,1999,2001) に結びつくことを示唆している。行動理論は、専門職の技能と技術上の援助のように資源の形態が異なると、活動力・感情的な活力そして認知的な快活などの人の精力的な資源が、制限され、ストレスコーピングの過程で急速に消耗され、再び満たすのに時間を要することを示唆する。従ってこの理論は資源管理 (Frese&Zapf,1994) の論理的なモデルを提案している。Hockey (1993,1997) は、仕事に関連する全部の負荷を評価するために、研究者達が個人のコーピ

ング資源が枯渇する程度を用いたであろうことを示唆した。彼はコーピング資源を身体的・精神的そして感情的（すなわち対人関係的に関係のある）エネルギーを含むものとみなした。Ursin と Eriksen（2004）によって示唆されているように、工作中的の慢性ストレスの累積過程が徐々に個々のエネルギーを消耗させ、極度疲労の状態に結びつくのだろう。これらの理論上の見解と一致して、個人が経験したコーピング資源を進行性に枯渇させる仕事関連の慢性ストレスの程度を評価する代用の変数として、バーンアウトは使用されたのだろう。しかしながら、この慢性ストレスによって因果関係的に予測されるというバーンアウトに関する見方からすると、それは当然の結果として起こるわけではない。確かにほとんどのバーンアウトに関する縦断研究は、仕事の慢性ストレス要因とバーンアウトは時間を越えて相互に関連しているという論題を、支持している（例 de Jonge など, 2001; de Lange, Taris, Kompier, Houtman, & Bongers, 2004, 2005; Demerouti, Bakker, & Bulters, 2004; Houkes, Janssen, de Jonge, & Bakker, 2003; Janssen & Nijhuis, 2004; Schaufeli & Bakker, 2004）。しかしながら、他の縦断研究はバーンアウトの慢性ストレスへの一方向の影響を支持している（例 Michielsen, Willemsen, Croon, De Vries, & Van Heck, 2004; Schaufeli, Bakker, Hoogduin, Schaap, & Klader, 2001; Teuchmann, Totterdell, & Parker, 1999）。上記の理論上の考えを基準とすると、我々はバーンアウトを仕事の慢性ストレスに対する特有の感情的反応と考える。身体疲労、感情疲弊そして認知疲労の感情で表わされる個人のエネルギー源の消耗が、バーンアウトの中心である（例 Cordes & Dougherty, 1993; Pines, Aronson, & Kafry, 1981; Shirom, 2003）。2つのメタ解析がバーンアウトと慢性ストレスの間の経験的な関連を調査した。Lee と Ashforth（1996）は MBI（Maslach, 1982; Maslach & Jackson, 1981; Maslach & Leiter, 1997）を用いた研究から、相関関係を徐々に蓄積した。そして、その感情疲弊尺度が仕事量、役割葛藤、仕事の切迫感、役割のあいまいさについて各々 0.65、0.53、0.50、そして 0.21 の平均の相関係数を修正したことを見つけた。仕事の切迫感を除いては、これらのメタ相関関係は全て異質であり、間に仲介するものが存在しそうなことを示唆している。Lee と Ashforth はこれらの相対的に高いメタ相関関係の一部は方法論の人工産物による、すなわち、MBI の感情疲弊尺度の項目の中の、ストレスに方向づけられる表現としている。もう 1 つのメタ解析研究（Collins, 1999）では、異なる 3 つのバーンアウトの評価法と 6 つの異なるタイプのストレス要因を取り扱い、Lee と Ashforth のメタ解析研究よりも相当大きな標本数を用いた。Collins（1999）は、彼女の研究の中で取り扱われた全てのバーンアウトと慢性ストレス要因との間のメタ相関関係が、かなり低いことを見つけた。ほとんどは 30 代に分布し、そして MBI の感情疲弊尺度とこれらの慢性ストレスでもほとんど 40 代に分布した。両方のメタ解析研究ともに、バーンアウトと慢性ストレスは全く異なる構成概念を表わしているという見解を支持している。

バーンアウトの概念化と測定

バーンアウト研究の最も有力な手段は、Maslach ら（Maslach, 1982; Maslach &

Jackson,1981; Maslach&Leiter,1997) によって作成された MBI とその後続くものである。それはバーンアウトが、3つの因子(感情疲弊、脱人格化、個人的達成感の低下)から構成される病的現象を表わしているという見方に基づく。感情疲弊は、感情資源の消耗感に当てはまり、個人の基本的なエネルギーの構成要素の病的現象である(Maslach, Schaufeli,&Leiter,2001)。脱人格化は、職場の他の人に対して否定的で冷笑的あるいは過度に無関心な反応に当てはまり、バーンアウトの対人関係の構成要素を表わすものとして Maslach ら(2001)によって調べられた。しかし、それは次に述べる極度疲労(Moore,2000;Shirom,2003)に対する特殊なコーピングの方法でもある。Maslach らによって示された3つ目の因子は、個人的達成感の低下であり、能力と生産性の減退感及び自己効力感の低下に当てはまる。この要素は、バーンアウトの自己評価に関する構成要素(Maslach,1998,p.69)を表わす。しかし、これは自己効力感(Cordes&Dougherty,1993)や自己尊重(Schaufeli&Buunk,2003)のような別々の他の変数も表わす。3因子構造からなる元の MBI とその後続くものは、一般に多くの研究で確認されてきた(レビューであれば Schaufeli&Enzmann,1998,pp50-54を参照)。3因子構造からなる MBI (あるいは汎用版[MBI-GS]のようにその後続くもの)による精神測定学的確証は、これらの要素が経験的に任意の項目の集合に由来しており、先行の理論(Moore,2000;Schaufeli,2003; Schaufeli&Buunk,2003;Shirom,2003)、或いは3因子それぞれが異なった概念領域に属するという可能性に基づいていないということを、反映しているという事実が論じられてきた。Moore (Moore,2000)が論じているように、単因子版の MBI 或いはその後続くものを使用する研究者は、極度疲労の従業員で脱人格化と個人的達成感の低下の反応も示した者のバーンアウトの評価を、不注意に制限している。そしてその反応は、バーンアウトの中心の意味、すなわち精神・感情疲弊と関係したり関係しなかったりする。実際にこの見方と一致して、MBI の立案者達(Maslach など,2001)と他の研究者達(Brennkmeijer&Van Yperen,2003)は、MBI とその後続くものの3つの構成要素全てを集めることを主張してきた。

2つ目に最も人気のあるバーンアウトの測定法は、バーンアウト・メジャー(BM)であり、Pines ら(Pines,1993; Pines,Aronson,&Kafry,1981)によって、バーンアウトは感情的にきつい状況に長期間関わらざるを得なかった結果生じる、身体的・感情的そして精神的疲弊の状態であるという見方に基づいて作成された。バーンアウトのこの概念化は Shirom (1989,2003)によって提案されたものに類似しているが、BM はある固有の難点がある。いくつかの研究では、BM はバーンアウトの中心である個人のエネルギー源の疲弊を、抑うつ及び不安と混同するので、別個の現象としてバーンアウトを測定するのに適さないとの結論に達した(Enzmann,Schaufeli,Janssen,&Rozeman,1998;Shirom&Ezrachi,2003)。我々の知る限りでは、身体的健康の何かの面に関連する研究は、BM は全くなく、MBI はごくわずかにあるだけである。本レビューでは、我々はバーンアウトの身体的健康への影響を調査するようにデザインされた研究において、実際に用いられてきたバーンア

ウトの測定法、いわゆる Shirom-Melamed バーンアウト測定法 (SMBM; Lerman など, 1999; Toker, Shirom, Shapira, Berliner, & Melamed, 2005) と vital exhaustion (VE) に、下記に述べられているように、焦点を合せる。

COR 理論 (Hobfoll & Shirom, 1993, 2000) の定義に基づいて、Shirom (Shirom, 1989, 2003) はバーンアウトを、彼または彼女が感情的に疲弊し、身体的に疲労し、そして認知的に疲れ果てたという個人の感覚の集まりと定義した。従ってバーンアウトは (SMBM によって評価されたように) 身体疲労、感情疲弊そして認知疲労の組み合わせであり、個人の持つ密接に相互関連した 3 つのエネルギー資源の消耗と枯渇を表わしており、単一のバーンアウト点数で評価可能である。身体疲労は倦怠感と日常の仕事を成し遂げるエネルギーの低下感に当てはまる。感情疲弊はバーンアウトの対人関係の一面であり、いわゆる仕事中に他の人々との関係に用いるエネルギーが不足しているという感覚である。認知疲労は思考力と精神的軽快さの低下に当てはまる。

Appels と彼の同僚は、VE の構成概念を紹介した。それは過度の疲労、エネルギーの不足、過敏性の増加、睡眠障害そして意気喪失の感情によって特徴づけられる。VE は概念上バーンアウトと同類の構成概念であり、Maastricht 質問紙票 (MQ) の 21 項目版 (Appels, Hoppener, & Mulder, 1987) と 9 項目版 (Kop, Hamulyak, Pernot, & Appels, 1998) の 2 つの版、及び VE 用の標準化された面接法の Maastricht 面接法 (Meesters & Appels, 1996) を用いて評価されてきた。9 項目からなる短縮版の MQ は、5 項目は身体疲労を反映し、2 項目は睡眠障害を引き出し、1 項目は不安を評価し、そして 1 項目は抑うつを評価する。従って全項目版の MQ (21 項目) による調査結果と、9 項目の短縮版の調査結果は、上記の主要な構成要素それぞれの重みが異なる。最近、VE はバーンアウトのように、仕事のストレスと関連することが示されてきた (Schnorpfeil など, 2002)。

経験的なデータは、さまざまなバーンアウトの測定法が密接に関連していることを示している。SMBM は MQ (Lerman など, 1999) と密接に関連し ($r=0.68$)、そして MBI の感情疲弊尺度 (Grossi, Perski, Evengard, Blomkvist, & Orth-Gomer, 2003) ($r=0.74$) と BM ($r=0.74$) (Soares & Jablonska, 2004) とともに密接に関連していることが分かった。これらの相関関係は、ほとんどのバーンアウトの尺度は恐らく、感情と身体の疲弊に象徴される共通の因子を測定していることを示唆している (参照 Collins, 1999; Lee & Ashforth)。

バーンアウトと抑うつ

バーンアウトの概念化に対する全ての取り組み方は、疲労の自覚や身体エネルギーの減退などの構成要素を含む。これらの症状はまた、大うつ病性障害の診断基準の、9 つの中の 1 つとして、そして軽度の抑うつあるいは気分変調性障害につながる 7 つの基準の 1 つとして現れる (Aggen, Neale, & Kendler, 2005; Suls & Bunde, 2005)。さらに、いくつかの症状はベックうつ病評定法 (Beck, Steer, & Carbin, 1988; Beck Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) のような、いくつかのうつ病徴候学尺度に現れる。したがって、この共通の症状で

ある疲労やエネルギーの喪失は、バーンアウトと抑うつとの重複程度の可能性を示唆しており、これらの構成概念は本質的に互いに交換可能なものであるという示唆につながる (Hemingway&Marmot,1999)。バーンアウトの測定法が他の抑うつ症状、たとえば VE の場合では睡眠障害や悩み、BM の場合では悲しさや落胆した気持ちを含むとき、この問題はさらに悪化する。これは SMBM と VE の主要な違いである。その上、SMBM と VE のもう 1 つの重要な違いは、SMBM は最初は理論上のモデルから生じたが、VE は MBI のように (Appels,2004) 臨床的な観察から生じたことである。

実験上の根拠は、VE を含むバーンアウトの測定法が抑うつと正の中等度の相関があることを示している。12 の研究を基礎として、Schaufeli と Enzmann (1998) はバーンアウトの構成要素である (MBI で評価) と抑うつでは平均で 26% の分散があることを見つけた。Schaufeli と Enzmann は彼らのメタ解析において、抑うつと他の MBI の構成要素、脱人格化、主観的な無効力感との関連はずっと弱く、各々 13% と 9% の分散を共有していると報告した。後の研究は、バーンアウトと抑うつが正の中等度の相関があるという、追加の根拠を提供し (Bakker,Schaufeli など, 2000;Brenninkmeijer,Van Yperen,&Buunk, 2001;Iacovides,Fountoulakis,Moysidou,&Ierodiakonou,1999;sears,Urizar,&Evans,2000; Thomas,2004)、Schaufeli と Enzmann によって報告されたものと類似した相関が見られる。同様な傾向で、VE も抑うつと相関することが分かった。健康な男性を標本とした大規模な前向き研究では、Appels と Mulder (1998) は VE は 3 つの因子—疲労、抑うつ感情、過敏性—で構成され、そしてその後の心筋梗塞のリスクとなるのは VE の疲労因子のためと考えられる。Kop などは 0.62 でハンガリーを代表する大規模な成人の参加者において、VE と抑うつとの間に相関関係を見つけた。また Kop などは、VE と抑うつが CVD の行動に関する危険因子と特異的に関連したと報告した。ドイツの航空機製造会社の典型的な従業員の標本での研究で、Kudielka,von Kanel,Gander,and Fischer (2004) は、VE と普通の抑うつ尺度が異なる因子に課せられていることを発見し、抑うつ症状は精神不安状態と同じように、VE の概念とは全く異なったものであると結論を下した。従って Appels など (van Diest&Appels,1991) による先行研究を支持する。上記の傾向の結論と対比して、心筋梗塞の患者における抑うつと VE との関連の研究では、2 つの構成概念は非常に相関し、この相関は年齢、性そして併存疾患を調整した後も小さくならなかった (McGowan など,2004;Wojciechowski,Strik,Falger,Lousberg,&Honig,2000)。それでも CVD の患者の研究は、抑うつと VE 両方に疾患の影響を表わしている。CVD の危険因子としての抑うつに関する最近のレビュー (Suls&Bunde,2005) は、VE と抑うつは同義ではない、なぜなら VE には抑うつの基本特徴である悲しみ、自責、絶望と無価値感を含まないから、と結論を下した。

上記のようにメタ解析を含めレビューした根拠の要旨では、バーンアウトと抑うつは全く別の構成概念であるという結論に至った。概念上、抑うつが個人の環境のほとんど全ての面に広く行き渡る全世界的な状態であるが、バーンアウトは職場の社会環境の特性によ

るという点で、全く別の物である。COR 理論の基礎に基づくと、Hobfoll (例 Hobfoll&Shirom,2000) は、バーンアウトの早い段階では、個人がさらなるエネルギー源の喪失を避けるために積極的なコーピングをし、失われたエネルギー源を再び補給しようとしているときは、不安が同時に生じるが、これらの積極的なコーピング行動が無駄であると分かるバーンアウトの後の段階では、抑うつ症状が伴うと提案した。さらに、バーンアウトと抑うつを測定する項目の因子分析の研究 (Leiter&Durup,1994;Schaufeli&Enzmann,1998) は、異なる因子を背負った各々の構成概念を大体見つけた。このことは恐らくそれらが異なる領域を引き出したことを示している。VE と抑うつを伴う VE の因子構造を調査した研究は、類似した結論に到達した。D.C.Glass と McKnight の 18 研究のレビュー (1996) は、抑うつ感情とバーンアウトは共通の原因を共有しており、それらの共有された分散はそれらが同時に開発されたためであることを示唆した。さらに、このメタ解析研究 (D.C.Glass&McKnight,1996) は、バーンアウトと抑うつの総体的症状は重複した概念ではなく、それらの共有された分散は完全な同形ではないことを示唆すると結論づけた。

バーンアウトと CVD のリスク

バーンアウトや VE と、CVD と心血管事故のリスクとの関連に関する根拠は、いくつかは症例対照研究 (横断研究) からであるが、大部分は縦断 (前向き) 研究から生まれている。この根拠は、可能性のある交絡因子を調整した後も、取扱ったバーンアウトと VE に関連する相対危険度 (RR) は、年齢・BMI・喫煙・血圧そして脂質レベルのような伝統的な危険因子によって与えられるリスクと等しい、ときには (調査された結果によって) 超えることさえあると、示唆する。予測因子となる変数として VE を用いて、Appels と彼の同僚は、この分野で初めての系統的な研究を行い、身体的な併存疾患を目的指標として用いた。VE は明らかに健康な男女において、伝統的な危険因子と独立して、将来の心筋梗塞の前兆であった (Appels,Falger,&Schouten,1993;Appels&Mulder,1988)。たとえば、明らかに健康な男性の 4.2 年の追跡調査では、VE は血圧・喫煙・コレステロール値・年齢そして降圧薬の使用について調整後も、将来の心筋梗塞の前兆だった。初発の心筋梗塞を起こした女性の症例対照研究では、VE と関連する心筋梗塞の相対危険度 (RR) はいくつかの潜在的な交絡因子を調整した後も 2.75 だった (Appels,など 1993)。オランダの村の成人 (41-66 歳) での前向き研究では、VE は以前の心筋梗塞を含めた潜在的な交絡因子の群を調整後も、致命的及び非致命的な心筋梗塞 (再発の心筋梗塞同様に新しい症例も) の 3 倍のリスクと関連していることが分かった (Schuitemaker,Dinant, Van Der Pol,&Appels,2004)。地域住民対象での、もう 1 つの前向き研究では、VE は虚血性心疾患 (1.36-2.10 の範囲の相対危険度、選択された質問紙票の項目で)、そして生じた全ての死亡率 (Prescott など,2003) の危険因子だった。VE は、冠動脈疾患 (CHD) の死亡率の増加とも関連することも分か

った（調整後の割合比=2.07;Cole,Kawachi,Sesso,Paffenbarger, &Lee,1999）。他の研究では、VE はまた、脳卒中事故リスクの 1.3 – 1.9 倍の増加と関連しており（Schuitemaker,Dinant, Van Der Pol, Verhelst,6Rosamond,2004）、そして心疾患による突然死の前駆症状でもあることが分かった（Appels,Golombeck,Gorgels,De Vreed, &Van Breukelen,2002;Appels&Otten,1992 など群を参照によると、相対危険度=2.28 または 2.81）。

VE は心疾患患者の転帰とも関連した。冠動脈形成術を受けた患者の極度疲労の状態は、最初のインターベンションの成功から 1.5 年後以内に起こる心血管事故の 2 倍の発症リスクと関連していた（Kop,Appels,Mendes de Leon,de Swart,&Bar,1994）。同様の傾向で、VE は急性心筋梗塞を起こした女性における、心血管事故再発と後に起こる胸痛と冠動脈の狭窄の予測因子であった（Koertge など,2002）。他の研究はまた、バーンアウトは冠動脈疾患の危険因子であろうことを示唆している。最近の症例対照研究においては、冠動脈疾患の女性は、対照群と比較してバーンアウトの程度が高いことが報告された。冠動脈疾患の女性はまた、コーピング能力が劣ることを示しており（Hallman,Thomsson,Burell,Lisspers,& Setterlind,2003）、男（相対危険度=3.1）女（相対危険度=3.4;Hallman, Burell,Setterlind, Oden,&Lisspers,2001）ともにバーンアウトが冠血管疾患のリスクを増加させることが分かった、以前の症例対照研究を再現している。上記の健康な男性に関する前向き研究のデータを用いると、Appels と Schouten（1991a）は、「あなたは今までバーンアウトしたことがありますか？」というバーンアウトを測定する 1 つの質問が、心筋梗塞のリスクの予兆となる（相対危険度=2.13）ことを見つけた。このバーンアウト測定法の信頼性が未知であることは指摘されなければならない。要約すると、バーンアウトと VE を CVD と心血管事故のリスクにつなげる、いくつかの前向きコホート研究から生じる十分な根拠がある。バーンアウトと VE に関連する相対危険度は、CVD の古典的な危険因子と同程度である。バーンアウトまたは VE と CVD の間のつながりは、生物学的な観点から見て妥当だろうか。次節において我々は、どのようにバーンアウトと VE が CVD と心血管事故のリスクを増加させるか、可能性のある経路を論議する。

バーンアウトと脳血管疾患につながる潜在的な機序

次に述べるように、我々はバーンアウトまたは VE と CVD、そして付加的な身体疾患の罹患率とつながる、可能性のある経路についての根拠をレビューする。これらの経路は、メタボリックシンドローム、HPA axis（視床下部-脳下垂体-副腎皮質系）の制御障害、睡眠障害、炎症、免疫、血液の凝固と線溶現象、そして不健康な生活習慣など様々な構成要素と、バーンアウト及び VE の可能性のある関連を含む。これらの経路の多くは、相互に関連づけられているとよく文献が付記されている（Calabrese,van der Wal,&Levi,2003;

Esman,2003;Kop など,2002;Levi,van der Poll,&Buller,2004;Vgontzas など,2003)。

バーンアウトとメタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは、同時に生じる傾向がある 5 つの構成要素：肥満（特に腹部肥満）、脂質異常症（中性脂肪高値と HDL コレステロール低値）、血糖上昇（インスリン抵抗性且つ／または耐糖能異常の結果生じる）、そして血圧上昇（参照 Meigs,2003）を含む。最近では、炎症マーカーと促進された恒常性や線溶現象の障害がこのリストに追加された（Grundy,Brewer,Cleeman,Smith,&Lenfant,2004;Miranda,Defronzo,Callif,&Guyton,2005）。メタボリックシンドロームは CVD（脳卒中を含む）の主要な危険因子とみなされている。さらに、このシンドロームのほとんどの人たちはインスリン抵抗性であり、これが 2 型糖尿病のリスク増加をもたらす。糖尿病が臨床的に明らかになると、CVD のリスクは急に上がる。CVD と 2 型糖尿病のリスクに加えて、メタボリックシンドロームの人は、他の健康状態、著しい多嚢胞性卵巣症候群、脂肪肝、コレステロール胆石、喘息、睡眠障害、そしてある形状の癌の影響を受けやすい（Grundy,Brewer,Cleeman,Smith,&Lenfant,2004）。

5 つの構成要素各々の医学的診断を設けるための、特定の臨床的基準値について一致した意見はないが、3 つ以上存在すると心疾患のリスクが上昇すると考えられている。バーンアウトはこれらの構成要素のいくつかと、関連していると分かってきた。ハイテク会社の病気のない男性従業員 104 人を対象とした研究では、バーンアウトは CVD のリスク増加と相関することが分かった（Melamed,Kushnir,&Shirom,1992）。特に、この研究は、バーンアウトと空腹時血糖レベルとの正の関連、高度なバーンアウトと緊張の組み合わせが総コレステロールの上昇、LDL コレステロール、中性脂肪そして尿酸、そして軽度心電図異常と有意に関連していたことを報告した。健康な従業員でのもう 1 つの研究（Shirom,Westman,Sshamai,&carel,1997）では、男性のバーンアウトはコレステロール値の変化を予測しており、それは 2~3 年後に証明された。この前向き研究では、女性従業員における感情疲弊（SMBM によって評価されたように）は、コレステロール及び中性脂肪と正の相関が見られたが、一方で身体疲労は負の相関が見られた（Shirom など,1997）。同様に VE はまた、アテロームを形成する脂質プロファイル、特に HDL コレステロール値低下と関連することが分かった（Koertge,Ahnve,Schenck-Gustafsson,Orth-Gomer,&Wamala,2003;Wirtz など,2003）。これらの関連は BMI と独立して得られた。バーンアウトや VE と、BMI 上昇や肥満の間には何の関連も見られなかった（Appels など,1993;Appels&Mulder,1998;Mlamed など,1992）。バーンアウトになった人の血糖と脂質レベルの上昇は、恐らく交感神経の活性化を示している（Bravo,1989）。この可能性に関する、いくつかの直接の根拠は、VE が実生活のストレス要因、同様にストレスによってもたらされたコレステロール変化、そしてノルエピネフリン値に対するエピネフリンの反応と、正に相関することを示した van Doornenvan と Blokland による研究（1989）に由来する。この VE とコレステ

ロールのパラメータとの関係は、ノルエピネフリンによって誘導される脂肪分解により生じることを示唆した。MBI を用いて、De Vente と彼の同僚 (De Vente, Olf, Van Amsterdam, Kamphuis, & Emmelkamp, 2003) は、安静時血圧値について、バーンアウトの患者と健康な対照群との間に有意な差を見つけることができなかった。そして、同様に血圧とバーンアウトの関連の欠如が、SMBM (例 melamed など, 1992) と VE (例 Appels など, 1993; Wirtz など, 2003) についても報告された。従って興味深いことに、バーンアウトと VE において、脂質異常症と血圧上昇が同時に起こらないことが分かった。しかし、この研究結果は特別なことではない。メタボリックシンドロームの因子構造を明示し試すために、検証的因子分析を用いた最近の研究では、たとえ血圧がメタボリックシンドロームの要素であると分かったとしても、この関係は他の構成要素と比べると弱いことを示した (Shen など, 2003)。

バーンアウトと HPA axis の調節異常

Bruce McEwen (1998, 1999, 2003) は、“アロスタシス allostasis”の概念を発表した。それは変化を通じて安定性を達成するという概念を指し、HPA axis、自律神経系、代謝系および免疫系を介して日常生活の課題に適応することを示す。彼は、HPA axis の過剰活性あるいは調節異常が、過剰なあるいは非効率的なアロスタシス反応を生み出し、病的な変化に結びついていく過程で重要な役割を果たすことを示唆した (McEwen, 1998, 1999, 2003)。身体的・精神的ストレスに対する HPA axis の反応を構成するものに、視床下部の傍室核から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) の産生がある。CRH は門脈循環を経て、アルギニン・バソプレシンと関連して下垂体に対し、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 産生を誘導する。ACTH は血流を通して、副腎から糖質コルチコイド、人間では主にコルチゾールを放出させる。ストレスに反応して糖質コルチコイドが産生されると、生体に種々の効果をもたらされる。これは主として細胞内受容体を介した反応である (さらなる詳細は以下を参照。Black & Garbutt, 2002; McEwen et al, 1997; Tsigos & Chrousos, 2002)。

ストレス状況下ではまた、他のストレス系の要素も活性化される。具体的には、青斑核-ノルエピネフリン系 (交感神経系) などがある。HPA axis および遠心性の交感神経-副腎髄質系は、解剖学的にも機能的に相互に関連しあっていて、ストレス下において様々なレベルで相互に作用することがある (Kvetnansky et al, 1995)。強い刺激を受けた時、脳は HPA axis および遠心性の交感神経-副腎髄質系とイフェクターを介してすべての臓器に影響を及ぼす (Tsigos & Chrousos, 2002)。糖質コルチコイドは、全身の恒常性とストレスに対する生体反応をコントロールする役割を果たし、また HPA axis の基礎的活動を制御し、視床下部外中枢や、視床下部および下垂体に作用することによってストレス反応を止める重要な制御機能を果たしている (de Kloet, 1991; Tsigos & Chrousos, 2002)。

この総説との関連で特記すべきことは、HPA axis と免疫システムの相互作用である (Black & Garbutt, 2002; McEwen et al, 1997; Tsigos & Chrousos, 2002)。これらの相互作用については後述するが、バーンアウトと免疫あるいは炎症との関連に極めて重要な役割

を果たしている可能性がある。蓄積されてきたエビデンスにより中枢神経系と免疫系には双方向的な交流があってこのネットワークにおいてはサイトカインが主要なメッセンジャーとなっていることが指摘されている。(Black& Garbutt, 2002; Maire, 2003; Maire& Watkins, 1998; Tsigos& Chrousos, 2002)。すべての種類のストレスは外傷性や精神性に関わらず、HPA axis および交感神経系の両方の活性化と関連している。そしてこれらの反応系の生成物は、免疫器官と細胞の機能を変化させ、サイトカイン産生および炎症に関わる抗体反応を活性化させる (Black&Garbutt, 2002; Maier&Watkins, 1998; Tsigos& Chrousos, 2002)。反対にサイトカインおよび炎症に関わる他のメディエータは、中枢性のストレス反応を強かに活性化させ、フィードバックループの求心脚となり、それを介して免疫-炎症系システムと中枢神経系は連絡をしている。(Chrousos, 1995)。

TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 の3つの炎症性サイトカインは、単独あるいは互いの相乗作用により HPA axis を刺激することがある (Chrousos, 1995)。IL-6 (主な内分泌腺のサイトカイン) が特に慢性ストレス下で、HPA axis を刺激する主な役割を果たしていることがエビデンスにより示されている (Tsigos& Chrousos, 2002)。反対に、HPA axis の活性化は免疫-炎症反応に大きな阻害作用を持っている。なぜなら免疫反応はコルチゾールによって抑制されるからである。白血球遊走および白血球機能の変化により、サイトカインおよび炎症のメディエータの産生は減少する。また標的臓器に対するサイトカインやメディエータの効果は糖質コルチコイドの主要な免疫抑制効果によって阻害される。(Chrousos, 1995; Elenkov, Webster, Torpy& Chrousos, 1999)。仮説によると、最初は寄与していたはずの、異化、反増殖および免疫抑制過程といったプロセスを、糖質コルチコイドが制限するのは、もし危機が解決した後も引き続きこれらの反応が弱まらなければ、逆に多くの潜在的な健康障害を引き起こす結果となるのを防ぐためであるとしている。(Raison&Miller, 2003; Tsigos& Chrousos, 2002)。

急性の精神的ストレスが増加するとコルチゾール値が上昇するという、有力なエビデンスがある (Dickerson& Kemeny, 2004 レビュー参照)。しかし慢性ストレスにおいては、経験的なエビデンスとしてHPA axisによりコルチゾール値が上昇することも低下することもあることが報告されていて、矛盾している (Kaspers& Scholz, 2004)。バーンアウトとコルチゾール値の関連性についてはこれまでいくつかの研究が行われている。一部にの整合性を欠く結果が含まれるものの、大多数の研究ではバーンアウトが一貫して低コルチゾール血症と関連していると報告している。例えば患者を対象とした2つの研究がある。1つ目は、Moch, Panz, Joffe, Havlik によって行われた (2003) 女性を対象にした研究で、対照群と比較して患者の尿中フリーコルチゾール排出が明らかに低下していることがわかった。この機能的コルチゾールの低下傾向は4か月後まで持続した。2つ目の研究は男女を対象に行われたが、唾液中のコルチゾール基礎分泌量値およびコルチゾールの反応性回復の測定値がバーンアウトの患者と対照群で類似していることが分かった (De Vente et al, 2003)。

Trier 大学 (Trier, ドイツ) の精神生物学・心身医学研究センターで行なわれた、画期的な一連の研究 (例えば J.C.Pruessner, Hellhammer & Kirschbaum, 1999; J.C.Pruessner et al, 1997, M.Pruessner, Hellhammer, Pruessner & Lupien, 2003; Schulz, Kirschbaum, Pruessner & Hellhammer, 1998) では、覚醒に対するコルチゾールの反応は HPA の活動性をみるための信頼性の高い評価法であるとした。覚醒は HPA axis に対する内因性刺激を代表するもので、覚醒に対するコルチゾールの反応は時間による個人内変動が少なく安定していて、睡眠時間、睡眠の質、睡眠パターンの乱れ、BMI、飲酒量およびホルモン補充療法 (Clow, Thorn, Evans, & Hucklebridge, 2004; J.C.Pruessner et al, 1997) のような要因とは独立している。ただし、覚醒時間や他のいくつかの交絡因子とは関連しているかもしれない (Clow et al, 2004 のレビュー参照)。

いくつかの研究では、一般的な慢性ストレス、また特に仕事に関連するストレスが覚醒時のコルチゾールの反応増加と関連があることを示した (Lundberg & Hellstrom, 2002; J.C.Pruessner et al, 1999; Schulz et al, 1998; Wust, Federenko, Hellhammer & Kirschbaum, 2000)。J.C.Pruessner ら (1999) は、自覚ストレスおよびバーンアウトがコルチゾールの覚醒反応に及ぼす影響を同じ男女の教師を対象に検討し報告している。自覚ストレスに関してはこれまでの知見と同様に、覚醒後 1 時間のコルチゾール値の上昇と関連していた。他方でバーンアウトスコアが高得点の教師は、覚醒後のコルチゾールの反応が低く、全体のコルチゾール値も低かった。つまりこの結果によって、自覚ストレスが高コルチゾール血症と関連があり、バーンアウトは低コルチゾール血症と関連があることが初めて示されたことになる。さらにこの研究の結果から、午前中のコルチゾール値の低い教師は、デキサメサゾン (人工グルココルチコイド) によりコルチゾールが過剰に抑制されることが明らかとなり、また身体症状の訴えが最も多かったことが示された。興味深いことにデキサメサゾンによるコルチゾールの過剰抑制は、例えば線維筋痛症で見られるように疲労に関連した疾患で認められている (Griep et al, 1998)。環境上のストレスに対処できない VE の状態で低コルチゾール血症が認められたという証拠も示されている (Keltikangas-Jarvinen, Hautanen, Raikkonen, Hautanen & Adlercreutz, 1996)。同様の傾向が後の研究でも明らかになった。つまり、対照群と比較して VE 群では、コルチゾールの基礎分泌値が、特に夜間で低かった。さらに極度疲労した群は、誘発試験に対しても低いコルチゾール反応を示す傾向があった (Nicolson & van Diest, 2000)。

HPA axis の調節について、別の結果が Melamed ら (1999) によって明らかにされた。慢性的なバーンアウト (SMBM によって測定) が終日のコルチゾール値が高値であることに関連しているというものである。同様の傾向は、バーンアウトスコア (MBI によって測定された) が高かった 22 人の患者と 23 人の健康な対象者におけるケースコントロールスタディで認められた。バーンアウトは覚醒 1 時間後の高いコルチゾール値と関係していた (De Vente et al, 2003)。Ekstedt, Akerstedt, Soderstrom (2004) による研究では、バーンアウトは覚醒時のコルチゾール値と正の相関を認めたが、覚醒後 60 分間のコルチゾール

平均値とは相関しなかった。より複雑な結果が、Grossi ら (Grossi, Perski, Ekstedt & Johansson, 2004) によって最近報告された。バーンアウトスコア (SMBM によって査定された) で高得点の患者は、覚醒時、覚醒後 15 分、60 分のコルチゾール値がバーンアウトスコアが低い群より高かった。コルチゾールの平均増加値は、高いバーンアウトスコアの群で小さい傾向であった。上記の調査結果を合わせると、バーンアウトではコルチゾールの基礎分泌値が高くなることも低くなることもあり得ることが示唆された。それでも基礎分泌値には関係なくバーンアウトスコアが高得点の人は、覚醒刺激によるコルチゾール反応が減少する傾向はあると考えられる。

1990 年 Hellhammer (Heim, Ehlert & Hellhammer, 2000 による引用) は、さらに HPA axis の調節において、別の形の関与があることが示された。看護師のグループ内研究においてバーンアウトを経験し身体的な疲労がある人々は、唾液コルチゾール基礎分泌値が朝、減少し、午後と夜に比較的高くなることによる、日中のコルチゾール曲線の平坦化を示した。興味深いことに同様のコルチゾール曲線の平坦化は、他の慢性的にストレスを持つ人の中にも認められており (Miler, Cohen & Ritchey, 2002; Rosmond, Dallman & Bjorntorp, 1998)、それは一般住民 (Stone et al, 2001) でも高齢者でも同様であった (Steiger, 2003)。Rosmond らは被験者の 5 年間の追跡調査 (1998) から、日中のコルチゾールサイクルが平坦化することが、マイナスの健康影響をもたらすかもしれないという新しいエビデンスを示した。すなわち、将来的に心血管疾患に関連するイベントおよび 2 型糖尿病の発生率が増加することに関連していたというものである (Rosmond et al, 2003)。

最近、成人における海馬の神経新生障害がバーンアウトした人達において脳の可塑性の変化をもたらす生物学的、細胞学的な根拠であることが提案された (Eriksson & Wallin, 2004)。神経新生 (Neurogenesis) は、成人の脳で新しくニューロンが形成されることで、脳の可塑性について新しく発見された特徴であり、記憶や学習に非常に大きな影響を及ぼしている。この新説では、バーンアウトは、資源が減少することで成人の神経新生が減り、海馬による HPA axis の制御の障害もおこり、慢性ストレスへの対処能力が低下している状態を表していると考えた。 (Eriksson & Wallin, 2004)。Eriksson および Wallin (2004) は、成人における海馬の神経新生率が、経験したストレスと重要な神経生物学的相関があることを示唆した多くの動物研究を再調査した。バーンアウトがストレスへのばく露や脳の神経新生、HPA axis の調節不全を総合的に評価する代替変数であるとするこの新しい仮説では、慢性ストレスとバーンアウトの悪循環を支持するものであるが、これは COR 理論によって予測され、更に慢性ストレスとバーンアウトが相互に関連していると言及するいくつかの縦断研究によっても支持される。

バーンアウトした者における低コルチゾール血症の健康影響の可能性

慢性ストレスと、炎症やインシュリン抵抗性、2 型糖尿病、メタボリック症候群、動脈硬化症、CVD との関係を示す多くのモデルでは、他の神経内分泌的経路の活性化に伴うグル

コルチコイドの上昇が示唆されている (Black, 2002, 2003; Black&Garbutt, 2002)。しかし一方で説得力のあるエビデンスとして、低コルチゾール血症が障害を引き起こす可能性があり健康障害と関連があることも示されている。コルチゾールの供給が減ると自己免疫疾患、炎症、慢性的疼痛、喘息およびアレルギーのような身体障害にかかりやすくなる可能性があるからである。(Heim et al, 2000; Raison&Miller, 2003)。HPA の反応性低下は、慢性関節リウマチの患者 (Chikanza, Petron, Kingsley, Chrousos & Panayi, 1992)、線維筋痛症 (Crofford et al, 1994)、長期的な慢性疲労症候群 (CFS; Cleare, 2004) および心的外傷性ストレス障害 (Yehuda, 1997, 2002) などのストレス関連疾患で認められた。

不十分なグルココルチコイドの伝達 (減少したホルモン生物学的利用能、例えば低コルチゾール血症、あるいはグルココルチコイドへの反応性の低下による) によって引き起こされる身体機能の障害は、免疫系や他の交感神経系と CRH を含むストレス反応の要素を抑制するというグルココルチコイドの役割に一部関連しているかもしれない。

(Raison&Miller2003; Tsigos& Chrousos, 2002)。したがって外傷もしくは慢性的なストレスを受けた人ではコルチゾールによる防御効果が長期的に欠如し、免疫作用の脱抑制が促されるために、結果として感染に対する脆弱性が高まり、自己免疫疾患や炎症、上述した他の身体疾患を引き起こすことになりかねない (Heim et al, 2000)。炎症反応が増強することによる弊害の例は、ルイスラットで見られる。これらの動物は遺伝学的に HPA axis の反応が低いために、自己免疫・炎症に非常に影響を受けやすい (Sternberg, 1997)。

したがって、バーンアウトまたは VE と、CVD リスクの増大について報告されている関係は、バーンアウトあるいは極度疲労の者において認められる様々な形の HPA 調節異常の結果であると説明することができそうである。Rosmond らの発見 (2003) は、バーンアウトした人の中にみられる日中のコルチゾール曲線の平坦化が、心臓血管疾患および 2 型糖尿病のリスク上昇を反映しているかもしれない、という点でこの仮説を裏付けるものである。さらにバーンアウトはアテローム性動脈硬化を増加させることに関係している可能性がある。そのような可能性は、いくつかの知見の集積から読み取れる。バーンアウトは、覚醒に対する低下したコルチゾール反応と関連している (J.C.Pruessner et al, 1999)。そのような低下したレスポンスは、女性の脈管内膜肥厚と正の相関があることがわかった (Eller, Netterstrom & Hansen, 2001)。さらに、バーンアウト、あるいは極度疲労の人の中で認められた低コルチゾール血症は、低レベルの炎症を引き起こす可能性があることは前に述べた通りである。バーンアウトは、実際に炎症のバイオマーカーに関係している (後述)。炎症はアテローム性動脈硬化のプロセス (Koenig, 2001; Libby, Ridker & Maseri, 2002; Ross, 1999) の一部と言われており、それゆえ CVD の高いリスクとなる。最終に、HPA 調節異常は、不眠症などの睡眠障害の原因となりうることも示唆されてきた (Buckkley&Schatzberg, 2005)。後で論述する他のエビデンスは、バーンアウトや VE と睡眠障害の関連性を指摘するものだが、それはバーンアウトや VE と CVD との関連を示す別の経路である可能性がある。

バーンアウトや VE と、不眠および睡眠障害について

Melamed ら (1999) の研究では、バーンアウトは仕事における不快感、緊張、不穏状態、仕事後の興奮状態、睡眠障害、起床時の疲労感と関係することが明らかとなった。これらの知見は、バーンアウトした人が、仕事後の緊張を解く能力がない可能性があることを示す。さらなる最近の研究では、バーンアウトが睡眠の質の低下、起床時にリフレッシュしなと感じないこと、日中に眠気や疲労感を感じることに関連していると分かってきた (Grossi et al, 2003)。別の研究では、バーンアウトした人は他の人に比べ高い頻度で中途覚醒するという (Soderstorm, Ekstedt, Akerstedt, Nilsson & Axelsson, 2004)。同様に VE も睡眠障害に関連していると分かった。睡眠実験室で作成された睡眠ポリグラフは、極度疲労の被験者では対照群と比較して熟睡期が著明に減少していた。これは睡眠中に行われる正常の回復過程が (A.W.Smith & Baum, 2003)、極度疲労の人では十分にできていないことを示唆する (van Diest & Appels, 1994)。さらに疲労した人は、睡眠障害、短い睡眠時間、頻繁な居眠り、睡眠の質の低下を訴えるものが健常者よりも多かった (Nicolson & van Diest, 2000; van Diest, 1990)。バーンアウトと極度疲労の人に特徴付けられる慢性疲労を支持する証拠は、Nicolson および van Diest (2000) によって得られた。ヴィジュアルアナログスケール (VAS) を用いた日々の疲労評価が、VE と正の相関を認めたというものである。そのような持続的な疲労は、当然極度疲労の人の生活の質を低下させ、パフォーマンスと創造性に関して、マイナス要素をもたらす。まとめると、バーンアウトした人や極度疲労の人における不眠やリフレッシュしない睡眠は、そのような人を特徴づける身体的および精神的疲労を部分的に説明しているかもしれない。

睡眠の研究は、バーンアウトした人の HPA axis の調節異常と睡眠障害(主として不眠症)には相互関係があるかもしれないことを示唆している。若年成人における慢性的な不眠症は血漿中 ACTH およびコルチゾール濃度の上昇と関連していることが分かった (Vgontzas, 2001)。夕方や夜間に上昇したコルチゾール値と夜間の睡眠障害の間の関連性は、多くの研究で認められている (Rodenbeck, Huether, Ruther & Hajak 2002; Vgontzas et al, 2003)。同様に、引用したいくつかのバーンアウトに関する研究では、午後や夕方にコルチゾール値が上昇することが発見されている (Hellhammer, 1990; Heim らによって引用, Melamed et al, 1999)。さらにバーンアウトした人および不眠症の患者の間の類似点が、目覚めに対するコルチゾール反応に対して認められた。バーンアウトした教師は覚醒後に、より低いコルチゾール反応を示した (J.C.Pruessner et al, 1999)。また最近、同様の傾向が初期の不眠症患者でも見つかった (Backhaus, Junghanns & Hohagen, 2004)。まとめるとこれらの結果は、バーンアウトや VE と睡眠障害の間で認められた関連は、何らかの形で HPA axis を介しているかもしれないことを示唆する。しかしながら、ほとんどの研究が横断研究であるので原因と影響の関係は、将来の縦断的研究及び実験的な研究などにより解明することが課題として残る。

それでもこれらの知見により、バーンアウトが CVD のリスクを増加させることに関係している可能性がある別の過程を明らかにするかもしれない。不眠症では全般的に (Carney, Freedland & Jaffe, 1990; Schwartz et al, 1999; van Diest, 1990)、また起床時の疲労感においては特に (Appels & Schouten, 1991)、将来の心筋梗塞のリスクの指標となることが分かった。更に睡眠に関する訴えが、男性の冠動脈疾患死亡率を予見した (Mallon, Broman & Hetta, 2002)。したがってバーンアウトや VE と CVD リスクとの関連は、一部の者においては、不眠症と睡眠障害に関連した別の経路を介しているかもしれない。とは言え、バーンアウトや VE と CVD のリスクとの間には、不眠症や睡眠薬使用状況を補正しても関連性があるというエビデンスがある (Cole et al, 1999)。最近の研究は、睡眠障害と炎症反応のバイオマーカーの間の関連性を示すものがあり、バーンアウトと健康の間には更に別の経路があることが示唆されている (Vgontzas & Chrousos, 2002; Vgontzas et al, 2003)。

バーンアウトと炎症

高血圧や脂質代謝異常、喫煙、運動不足、肥満といった古典的なリスクファクターが CVD の発生の一部しか説明できないという結論に従って新しいリスクファクターを同定するための取組みが行われており、炎症は CVD のリスクファクターのリストに最も新しく加えられたものの代表である。最近の研究で炎症と動脈硬化や CVD の関連を示唆するエビデンス (Hansson, 2005; Koenig, 2001; Libby, Ridker, & Maseri, 2002; Ross, 1999) や炎症と 2 型糖尿病の発病との関連を示唆するエビデンス (Pickup, 2004) が出ている。また、慢性炎症が糖尿病や CVD と関連して重要な役割を演じている可能性を示唆するエビデンスもある。また文献の中に炎症のマーカー、糖代謝異常、CVD のエンドポイントの関係を支持する点を多く見つけることができるかもしれない (Resnick & Howard, 2002)。

慢性的なストレスや急性の精神的ストレスが繰り返されることにより炎症反応が引き起こされるかもしれないという説得力のあるエビデンスがあり (Black & Berman, 1999)、これによりおそらく動脈硬化患者のうち 40% を占める、ほかに既知のリスクファクターのないものの一部が説明される (エビデンスのレビューと関連を示唆されるメカニズムは Black, 2002, 2003; Black & Garbutt, 2002; Kop, 2003 を参照のこと)。提唱された経路の中では、精神的ストレスは急性反応を引き起こす役割がある。急性期反応は自然の免疫炎症反応の一部であり (詳細は Black, 2003; Segerstrom & Miller, 2004 を参照のこと)、身体はどんなタイプの組織損傷や感染にも急性期反応を示す。そして急性期反応は損傷を修復し、組織損傷を抑制し、創傷治癒を促進し宿主防御のメカニズムを形成するようにデザインされた一連の特異的な身体反応である (Black, 2003)。急性期タンパク質と呼ばれる多くのタンパク質が肝臓で作られる。いくつかのタンパク質は“陽性”：つまり創傷や感染に反応して血漿濃度が上昇し、炎症反応を担うものである。そのような急性期タンパク質のうち主要なものは CRP や血漿アミロイド A である。他のタンパク質は“陰性”：つまり創傷や感染に反応して血漿濃度が下がるもので、アルブミンや副腎皮質ステロイド結合タンパク、トラ

ンスフェリンのような金属結合タンパクといったタンパク質の重要な運び屋である（復習のために Gabay & Kushner, 1999 を参照のこと）。

炎症過程の間にいくつかのサイトカイン（特に IL-6、それだけでなく IL-1 β 、TNF- α 、TGF β 、もしかすると IL-8 も）が産生され、これらが急性期タンパク質産生の主要な刺激因子となる（Gabay & Kushner, 1999）。副腎皮質ステロイドやカテコールアミンは主要なストレスメディエータであるが、これが急性期タンパク質の産生を促進する（Black, 2003）。沢山の研究がストレス単独で急性ストレス反応を引き起こしたくさんの急性期タンパク質が作らせることが出来ることを示唆している。ノルエピネフリンやグルカゴンのようないくつかのホルモン様物質も急性ストレス反応を誘導する。Black らは（Black, 2002, 2003; Black & Garbutt, 2002）急性あるいは慢性の精神的ストレスのエピソードが繰り返されることは急性期反応を周期的に引き起こすか急性期反応の状態を維持し、慢性炎症のプロセスがそれに続き、最後には動脈硬化や CVD に至ることを示した（Black, 2003; Maier & Watkins, 1998）。

最近の研究はバーンアウトや VE と選択された急性期タンパク質、とくに CRP の上昇（Kop et al., 2002; Toker, Shirom, et al., 2005; Wirtz et al., 2003）やフィブリノゲン（Kop et al., 2002; Toker, Shirom, et al., 2005）との関係を実験で証明してしまった。血漿 CRP は主に IL-6 のコントロールの下で肝細胞において産生される。CRP は今まで全身炎症の有効なバイオマーカーと考えられると同時に、CHD リスク、（Koenig et al., 1999; Kuller, Tracy, Shaten, & Meilahn, 1996; Ridker, Hennekens, Buring, & Rifai, 2000; Ridker, Rifai, Rose, Buring, & Cook, 2002; Rifai, 2001; Rifai & Ridker, 2003; Tracy et al., 1997）脳梗塞、末梢血管障害、CVD の既往のない健康な人の心臓突然死、急性または安定した冠症候群の患者における再発作や死亡の一貫した予測因子と考えられてきた（Bassuk, Rifai, & Ridker, 2004）。また CRP は高血圧の進展のリスク（Sesso et al., 2003）や 2 型糖尿病の進展のリスク（Hu, Meigs, Li, Rifai, & Manson, 2004）とも関連しており、メタボリックシンドロームのいくつかの構成因子とは相関している（Bermudez, Rifai, Buring, Manson, & Ridker, 2002; Toker, Rogowski, et al., 2005）と考えられてきた。フィブリノゲンは血流に乗って循環している糖タンパクで血管や組織が障害されると凝固反応の最終ステップで働いて血液の損失を防ぐ（最近のレビューと病理生理学的な経路は Herrick, Blanc-Brude, Gray, & Laurent, 1999 を参照のこと）。フィブリノゲンは炎症や感染の刺激に反応して 4 倍まで上昇する（Fey & Fuller, 1987）。疫学的データが動脈硬化のプロセスへの関わりという要因を背景として（復習のために Hackam & Anand, 2003 を参照すること）フィブリノゲン濃度の上昇と心血管疾患罹患率と死亡率に独立した関係があることを支持している（Danesh, Collins, Appleby, & Peto, 1998; Faxon et al., 2004）。心血管系のプロセスにおける役割に加えて、フィブリノゲンは急性のストレスや職務ストレスといった心理社会的な要因とも関連していることが研究されてきた（最近のレビューと病理生理学的な経路は Strike & Steptoe, 2004; Theorell, 2002; von Kanel, Mills, Fainman, & Dimsdale,

2001 を参照のこと)。

他の研究では IL-1、TNF- α 、IL-6 といった炎症誘発サイトカインと呼ばれる炎症反応カスケードにおける更に上流のマーカーが CVD リスクの独立した予測因子であることがわかった。これらのサイトカインはアテローム発生や急性冠症候群の進展において重要な役割を担っていると考えられている (C.K.Glass & Witztum, 2001; Libby, 2001)。TNF- α と IL-1 は CVD の重症度 (Hasdai et al., 1996; Lantini et al., 1994)、冠動脈疾患患者の冠血管イベントの再発 (Ridker, Rifai, Pfeffer, et al., 2000)、心不全 (Mann, 2001) に関係している。ベースラインの血漿中 IL-6 濃度は、見かけ上健康な男性において、心血管リスクファクターを調整しても将来の死亡率を予測することが示された (Ridker, Rifai, Stamper, & Hennekens, 2000)。他の研究は IL-6 が 5 年間の MI と冠血管死を予測することを示した (Luc et al., 2003)

サイトカインは中枢神経系と免疫システムとの双方向性のコミュニケーションにおける重要なメッセンジャーで、サイトカインレベルは脳機能によっても調整されている (Maier, 2003)。また炎症誘発サイトカインが精神的ストレスに関連していることを示している研究結果もある (Black, 2003)。最近の研究結果はバーンアウトまたは VE とこれらのサイトカインの血中濃度に関係があることを明らかにしており、VE またはバーンアウトで炎症誘発サイトカインレベルが高いという関連がいくつも観察されている (Appels, Bar, Bar, Bruggeman, & de Baets, 2000; Grossi et al., 2003)。Appels らの研究結果 (2000) によると冠動脈疾患の患者で重篤な狭心症であったために冠動脈血管形成術をおこなった患者のうち、極度疲労のあるうつ患者では極度疲労のないうつ患者に比べて炎症誘発サイトカインである IL-1 β や TNF- α 、そしてわずかに IL-6 の濃度が高いということであった。この研究の欠点は 2 つのグループの間の違いが極度疲労によるものなのか、うつによるものなのかわからないデザインになっていることである。Grossi らの研究では外見上は健康な女性のうちバーンアウト (SMBM により評価した) 状態にある女性ではうつ病を含む交絡因子の影響から独立して TNF- α のレベルが高かった。バーンアウト状態の女性ではそうでない女性と比較して HbA1c レベルも高かった。後者の重要性についてはバーンアウトと 2 型糖尿病のセクションでお話する。著者は女性ではバーンアウトは増強された炎症反応と酸化ストレスを引き起こすと結論付けている。

Wirtz らによる最近の研究 (2003) では極度疲労の男性において IL-6 のレベルを高く保つようなメカニズムがあることが指摘されている。研究は高度に極度疲労の男性はそうでない男性に比べて、リポ多糖に刺激された IL-6 の放出を防ぐために、大量のデキサメサゾンが必要とすることを示している。デキサメサゾンのない状態での IL-6 の放出は 2 つのグループで同じであった。このグルココルチコイドへの感受性低下は同じ量のグルココルチコイドでも刺激されてしまった IL-6 産生を抑える効果が少ないことを示している。この発見のもつ意味は高度に極度疲労の男性の単球がそうでない男性のそれに比べて炎症を刺激するものに出会ったときに IL-6 を作りつづけやすいということにある。このようなグルコ

コルチコイド耐性は慢性の精神的ストレス状態においても観察される (Bauer et al., 2000; Miller et al., 2002)。バーンアウトと炎症の関係を裏付ける更なる証拠はバーンアウトと白血球凝集付着能 (LAA; Leukocyte adhesiveness-aggregation) との関係を見つけたことである (Lerman et al., 1999)。白血球凝集付着能は炎症を見つけその強さを評価することの出来る感度の高いマーカーである (Rotstein et al., 2002)。炎症のマーカーとしての白血球凝集付着能の調査は、炎症反応の間には白血球が活性化されて粘り気のある状態になっているという発想に基づいている (Frenette & Wagner, 1996a, 1996b)。白血球凝集付着能は細胞が活性化されている間に細胞接着分子の発現が増加していることと同時に、急性期反応の間に血漿中に接着蛋白が出現していることの両方を表している (Rotstein et al., 2002)。追加のエビデンスは LAA と赤血球凝集との間に強い相互関係があることを示しており (Shapira et al., 2001)、高脂血症患者や糖尿病、高血圧、急性期心筋梗塞患者での赤血球の凝集能についてのエビデンスもある (Berliner, Zeltser, Rotstein, Fusman, & Shapira, 2001; Shapira et al., 2001)。総合すれば、上記の結果はバーンアウトや VE はくすぶっているわずかな炎症の存在を通じておそらく CVD リスクに関連があるということを示しているが、これは別の仮説であり更なる研究と立証を待つものである。

バーンアウトや VE と継続または再発した急性期の反応や炎症誘発サイトカイン濃度の上昇との間に予測される関係は、もしかすると極度に疲労した人やバーンアウトした人に特徴づける感情や身体の疲労の相補的な原因を示唆しているかもしれない。対処行動や感情や認知に伴った急性期反応、炎症誘発サイトカインの濃度上昇は健康で安心という感覚がないこと、眠気、全身倦怠感、だるさ、吐き気、疲れ、集中力の低下というものを含み、これはバーンアウトや極度疲労の症状と同じである (Black, 2003; Dantzer, 2004; Gabay & Kushner, 1999; Maier & Watkins, 1998)。

バーンアウトと免疫

多くのエビデンスがストレスと免疫の関係やストレスと易感染性との関係を支持している。(Kiecolt-Glaser, McGuire, Robles, & Glaser, 2002; Marsland, Bachen, Cohen, & Manuck, 2001; McEwen, 1998; Segerstrom & Miller, 2004) この関係は、健康な人の鼻腔に 5 つの呼吸器系疾患を引き起こすウイルスのうちの一つを滴下する研究を通じて妥当性が証明されている (Cohen, Tyrell, & Smith, 1991)。研究ではストレスが濃度反動的に感染性呼吸器疾患のリスクを上昇させることが示されている。ストレスに関連した EB ウイルス感染症の再活性化も示されている (Metha, Pierson, Cooley, Dubow, & Lugg, 2000)。さらに、慢性的なストレスは単純ヘルペスウイルス感染症に対する抗体価を変化させるという結果 (Glaser & Kiecolt-Glaser, 1997) や帯状疱疹ウイルス特異的な免疫を変化させるという結果 (Irwin et al., 1998) がある。このエビデンスをベースとして、バーンアウトが免疫システムに与える影響と感染性疾患との関係を明らかにするための新しい研究が始まっている。いくつかの病原菌への同時あるいは連続的な感染が動脈硬化の病因に含まれ

る主要な要素であるという納得できる臨床的証拠から、バーンアウトと免疫システムの関係はおそらく心臓血管系の健康に対しネガティブな意味を持っていると考えられる。心血管疾患や動脈硬化に関わっているものとして認められている主要な病原菌は *Chlamydia pneumonia*（肺炎クラミジア）、*Helicobacter pylori*（ヘリコバクターピロリ）、*cytomegalovirus*（サイトメガロウイルス）である。（Ludewig, Krebs, & Scandella 2004）事務職員を対象としてバーンアウトを MBI で評価した研究（Nakamura, Nagase, Yoshida, & Ogino, 1999）では、離人症状の強さが NK cell の活動性低下と全リンパ球に対する CD57 陽性細胞と CD16 陽性細胞の比率の低下に関連していることが示された。NK cell はリンパ球の一種で、全リンパ球の 15% を占める。NK cell は免疫反応の早期で抗原特異性が形成される前に働く。NK cell は感染源や明らかな事前感作のないウイルスに感染した細胞に対して直接に細胞傷害作用を発揮することによって第一線の防御をとりなす。この非特異的な認識により NK cell は先天的免疫の一部として分類されている（Forlenza & Baum, 2003）。CD57 陽性細胞や CD16 陽性細胞は NK cell の一種で細胞表面のマーカーの組み合わせによって識別されている。事務職員の研究で観察された細胞性免疫の減弱は、健康行動（例えば喫煙、飲酒、肥満）や仕事のストレスとは独立していた（Nakamura et al., 1999）。Nakamura らの研究は、バーンアウトが引き起こす結果が仕事のストレスの引き起こす結果とは違っているかもしれないことを再度示したので特に重要である。さらに、Nakamura らの研究結果は、Segerstrom and Miller（2004）による大規模レビューの結果と一致している。大規模レビューの結果は、慢性のストレスは細胞性免疫と体液性免疫の両者に関係しているというものである。これはバーンアウトした、または極度疲労した人はおそらく免疫力が落ちるというリスクを持ち、上気道感染症や異なるタイプのウイルス感染症のようなさまざまな感染性疾患に罹りやすい傾向があるということを示している。

この主張を支持する初期のエビデンスがいくつかある。湾岸戦争の間に Kushnir と Melamed によって行われた研究（1992）では戦争前のバーンアウト（SMBM で測定されている）と戦時中の脅威の評価（心配）や上気道感染（いわゆる急性の軽度のカタル症候群で鼻炎や鼻づまり、咳、のどの痛み、熱、全身倦怠感、くしゃみ、嘔声など）に関係があるということが分かった。それより少し新しいものとして 12140 人の従業員前向き研究では（Mohren et al., 2003）バーンアウト（MBI によって測定された）は一般的な感染症である感冒、インフルエンザ様疾患、胃腸炎（腸感冒、すなわちウイルス感染により嘔吐や水様性下痢、激しい腹痛を起こすもの）に関係していた。最大の影響は胃腸炎に対するもので、基点でもフォローアップ 3 年後でも認められており、MBI の極度疲労の下位尺度だけで認められた。最近行われた他の研究の結果は冠動脈疾患リスクとの関係を示唆している。Van der Ven らにより行われた研究（2003）では、帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルスを含むヘルペスウイルス（単純疱疹ウイルスは含まない）に対する血清陽性反応が極度疲労した人はそうでない人に比べて頻繁に上昇していることが分かった。さらに VE の状態にある人ではそうでない人に比べて明らかにいくつものヘルペスウイルスに感