

染することが分かった。これらのウイルスは生涯にわたり潜伏感染することが特徴で細胞性免疫が低下すると再活性化を起こすことがある。そのため、Ludewig らによって 2004 年にレビューで確認されたように、ここで観察された関係性は動脈硬化への影響をもつかもしい。しかし、微生物の感染が動脈硬化性疾患の始まりや進展を決定付けるのかどうかということについてはまだ議論が続いている部分がある。Black は 2003 年に動脈硬化や CVD の原因として今までに言及されている感染源の中には一貫して納得のいくように実証されたものはないと主張した。Calabrese らは 2003 年にこれらの微生物が無実の傍観者なのかそれとも本当に病因なのかどうかはまだ明確でないと主張した。結果としてバーンアウトまたは VE から CVD に至る経緯、バーンアウトした人の脆弱性からウイルス感染を通じて CVD に至る経緯の証明には将来の前向き研究による更なる確認を待っている状態である。

VE, 血液の凝固、繊維化

凝固と繊維化因子が MI の進展に寄与することを説明するための疫学的研究が行われた (Danesh et al., 1998; Tracy, 2003)。急性あるいは慢性のストレスにさらされることは、フィブリンを生成する因子 (Von Villebrand 因子, 第 VII 因子、第 VIII 因子, フィブリノゲン) とフィブリン融解システムを通じてフィブリンを除去する因子 (t-PA, PAI-1 活性) のバランスに影響するとみられており、精神的なストレスが CHD を引き起こす病態生理学的な経路の一つとみなされている (Markowe et al., 1985; Moller & Christensen, 1991; Patterson et al., 1995; von Kanel et al., 2001)。いくつかの研究が VE と血液凝固やフィブリン融解との関係を示している。Raikkonen, Keltikangas-Jarvinen, Adlercreutz, と hautanen は 1996 年に健康な男性について研究し、極度疲労感とフィブリン融解能低下 (PAI-1 の新生亢進による) の重要な関係を見出した。この結果は後の Kop らの研究 (1998 年) でも同様に見出された。さらに最近の研究でも VE は血液凝固系とフィブリン融解における好ましくない変化と関係していることが示されている。極度に疲労した人では一日を通じて凝固系 (プロトロンビン XII とフィブリノゲン) が亢進しており朝のフィブリン融解能が低下していた (van Diest, Hamulyak, Kop, van Zandvoort, & Appels, 2002)。この研究の著者はこれらの止血凝固系の変化が血栓形成を引き起こしたり、VE が MI や MI 発生の日内変動と関連したりするという可能性のある経路のひとつを示すかもしれないと結論づけている。

バーンアウトと健康行動

不健康な行動パターン (例えば運動をしない、喫煙をする、飲酒など) は心理社会的なストレスと体の健康を関連付ける経路の一つとみなされている (Vitaliano, Zhang, & Scanlan, 2003)。例えばリスクの高い行動は免疫システムのプロセスを変化させようと考えられている (Kiecolt-Glaser & Glaser, 1988)。Schaufeli と Enzmann (1998, p.88) は

健康行動（コーヒー消費量、アルコール消費量、カロリー摂取量、物質乱用、喫煙）と感情疲弊（MBIによって測定した）との関係を調査する4つの研究を行い、それらの研究の全てで健康行動と感情疲弊との関係はほとんどないことやあってもほんの少しであることを発見した。一方最近の研究ではアルコール消費量と感情疲弊やバーンアウトの間に重大な関係があることを発見している研究が2件あり、どちらの研究も異なる国の歯科医を対象としている（Gorter, Eijkman & Hoogstraten, 2000; Winwood, Winefield, & Lushington, 2003）。Melamedらは1992年にハイテク産業に勤める104人の健康な男性従業員を調査し、高いレベルの緊張性バーンアウトは喫煙や健康教育への不参加といった悪い健康習慣と関係があるという結果を得た。これは2000年にGorterらが得た結果と一致している。最近の研究は健康行動とバーンアウトあるいはVEがCVDリスクに対して相乗効果となる可能性を示唆している。健康人を対象とした大規模コホート研究が喫煙とVEが虚血性心疾患に与える相乗効果を明らかにした。多変量解析で最近の喫煙ありと高VEは独立したリスク因子で、それぞれハザード比は1.76と1.94であったが、その組み合わせのハザード比は2.71であった（Schwartz et al., 2004）。そのため、健康関係行動とVEやバーンアウトとの関係や心血管系の健康への相乗効果の可能性は更なる研究が期待される分野であるように思われる。

バーンアウトとVEのその他の身体障害との関係

バーンアウトと2型糖尿病

2型糖尿病はインスリンの分泌低下やインスリン抵抗性など複合的な要因により起こり、冠動脈性心疾患のリスクを2~4倍に上昇し、死亡率を4倍に上げるとされている（Haffner & Cassells, 2003）。同様に、末梢血管の障害や腎不全、失明のリスクも増す（Bailes, 2002; Beckman, Creager, & Libby, 2002）。ここ20年においては世界中に糖尿病、特に2型糖尿病の患者が爆発的に増加している（Seidell, 2000; Zimmet, Alberti, & Shaw, 2001）。

ストレスが2型糖尿病の発症になんらかの影響を与えていることはわかっているが、系統的に調べられた研究は少ない（Surwit & Schneider, 1993）。いくつかの研究では、特定の職業で2型糖尿病のリスクが大きいことが示され（Cobb & Rose, 1973; Morikawa et al., 1997）また労働時間との関係を調べた研究においては矛盾した結論が出ている（Kawakami et al., 2000; Nakanishi et al., 2001）。臨床的に2型糖尿病と診断された場合と仕事のストレスとの関係を直接調べた研究はないが、慢性的なストレスと糖尿病など関連疾患のリスク因子との関係を調べたものはいくつかある。たとえば、過大な仕事のストレスと低い社会的支援の状況はHbA1cの上昇を認めたという研究がある（Kawakami et al., 2000; Netterstrom, Kristensen, Damsgaard, Olsen, & Sjol, 1991）。HbA1cは数週間の血糖値の推移を反映するが、随時血糖は日によって変動し、ゆえに空腹時血糖より正確で安定した

測定法である (Goldstein et al., 2003)。HbA1c は糖尿病の診断には薦められないが、血糖管理の指標になるというもの (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003)、一方で高い HbA1c は 2 型糖尿病の診断の際に考慮されるべきという研究者もいる (Barr, Nathan, Meigs, & Singer, 2002)。HbA1c の上昇は糖尿病の患者もそうではない患者においても心血管系のリスク因子であることが分かっている (Palumbo, Bianchi, Miccoli, & Del Prato, 2003; Selvin et al., 2004)。

バーンアウトが 2 型糖尿病のリスクと関係していると指摘するものもいくつかある。Grossi らは (2003 年) SMBM を用いて評価されたバーンアウトと HbA1c の上昇は、女性において、うつ病を含んだ交絡因子から独立して関連があるとした。Raikkonen らは (1996 年) VE の兆候を示す集団、つまり極度の疲労、エネルギーの欠乏、過敏性、意気喪失と反抗心などを呈するものと、インスリン抵抗性症候群や 2 型糖尿病のリスクは関連しているとした。近年 (2003 年) Melamed らがこれらを裏付けるような研究を発表している。それはイスラエルのホワイトカラー従業員において行われた研究で、糖尿病などの慢性疾患を持っているものをのぞいた 633 人を 3~5 年追跡調査したものである。期間中 17 例の新たな 2 型糖尿病が確認され、SMBM により評価されたバーンアウトと 2 型糖尿病には年齢、性別、BMI、喫煙、追跡期間などを調整してもなお関連があるとされた (オッズ比 1.83、95%信頼区間 1.20-2.77)。この結果よりバーンアウトは 2 型糖尿病のリスクになることが示唆されている。そしてこれはバーンアウトと冠動脈疾患のリスクの関係を間接的にではあるが結ぶ可能性がある。

バーンアウトと生殖機能

これまでの知見からストレスは男性不妊を引き起こす可能性が指摘されている。研究結果によると、ストレスは精液の質に負の影響があるという (Clarke, Klock, Geoghegan, & Travassos, 1999; Giblin, Poland, Moghissi, Ager, & Olson, 1988; Harrison, Callan, & Hennessey, 1987)。これらの基礎的な研究に加えて、近年新しいケースコントロールスタディによりバーンアウトが男性の生殖機能に負の影響をもたらすことが示唆されている。不妊症の男性 (精子の濃度と量、運動性などの基本的な評価基準に基づく) はコントロール群に比べて明らかに高いバーンアウトスコア (SMBM による) を示すことが分かったのである (Sheiner, Sheiner, Carel, Potashnik, & Shoham-Vardi, 2002)。もしこの結果が再現されたならば、バーンアウトによる別の健康障害の可能性があり、夫婦関係や生活満足度、ひいては生活の質にまで影響することとなる。

バーンアウトと自己の健康感

健康の自己評価は、単純で健康状態を評価する妥当な方法である (McGee, Liao, Cao, & Cooper, 1999)。身体疾患を調整してもなお死亡率を予測するものであると分かっている (Idler & Kasl, 1991)。もっとも一般的な質問方法は、現在の総合的な健康状況を「とて

も悪い」「悪い」「普通」「良い」「とても良い」などの段階に分けた単純なスケールで回答させるもので、全死因死亡率を予測することが出来る (Kaplan et al., 1996)。VE はこれらの自己評価や疾病の状態と関連がある。スウェーデンで健康な男性を対象に行われた Halford、Anderzaen と Arnetz による研究 (2003 年) では、この測定結果は VE と負の相関を示した。そのほかの研究においてもバーンアウトと自己評価の相関が指摘されている (Gorter et al., 2000; Kahill, 1988; Soderfeldt, Soderfeldt, Ohlson, Theorell, & Jones, 2000)。精神病院におけるスタッフのバーンアウトに関する断面調査においては、ほかの交絡因子や社会的支援を調整した結果、深刻な不健康状態を訴えたもののうち 10% は MBI による感情疲労を示した (Corrigan et al., 1994)。そしてこれらの変数の関連に関する同様の結果が別の研究からも得られている (Bhagat, Allie, & Ford, 1995)。自己の健康評価に関する生物学的研究においては、炎症誘発サイトカインの血中レベルとの関連が指摘されている (Lekander, Elofsson, Neve, Hansson, & Unden, 2004)。これらの関係は、上述したようにバーンアウトや VE に関する研究結果と類似している。重要なのはバーンアウトと低い自己の健康評価との関係から、バーンアウトが実際の身体的な障害を反映している可能性があることが示唆されることである。

考 察

信頼性のある、古くからのエビデンスが示していることは、慢性的な仕事や生活のストレスは身体の健康に悪い影響を及ぼすということである (総説 Black, 2003; Black & Garbutt, 2002; Dougall & Baum, 2001; Hemingway & Marmot, 1999; Ketterer, Mahr, & Goldberg, 2000; Kuper et al., 2002; T. W. Smith & Ruiz, 2002)。これらの文献からは、慢性的なストレスにより過活動または制御不能となった組織や臓器におけるストレスシステムの破綻を介してバーンアウトによる身体障害が起こるとする仮説が近年の研究の主流であるということが分かる。

ここで吟味されているエビデンスはこの仮説を支持し、バーンアウトや VE が心筋梗塞や脳梗塞、心臓突然死のリスクを高めることを示唆している。バーンアウトと VE はともに 2 型糖尿病や不妊などその他の身体への影響とも関連している可能性があり、同様に健康の自己評価とも相関することが指摘されている。バーンアウトと VE と様々な疾病メタデータとの関連は以下に述べるように、現在考えられているより健康に対して強い影響があることが示唆される。バーンアウトの兆候を示しているものが慢性ストレスによりさらに悪影響を受けることは考えられ得る。

我々は吟味した文献の中で注目に値するいくつかのギャップが存在することを認めなくてはならない。1 つ目は、バーンアウトや VE と CVD 発症との関係を調べた前向き研究のほとんどで VE を睡眠障害や抑うつ状態、過敏性や不安神経症などと混乱して扱っているこ

とが挙げられる。2つ目として、バーンアウトとVEはCVDの発症や進行において異なった役割を持っているが、文献の中では系統的には検討されていない。3つ目はバーンアウトとVEは動脈硬化の進行を臨床的に診断される前に示唆できる可能性がある (Macleod & Carroll, 2003; Suls & Bunde, 2005) が、我々の知るところではこの因果関係を推定するための健常者における前向き研究は行われてはいない。4つ目は、我々は第3の変数、とくにバーンアウトとCVDに関連する炎症反応のプロセスに関するものについて、推測されることを議論してきたが、今回吟味された論文では十分議論されてはいない別の可能性、悪い生活環境であったり物質的な貧困さが変数になり得る (Macleod & Carroll, 2003)。しかしながら我々はこの仮説は考えにくいと捉えている。なぜならバーンアウトは学校教育や学業成績と正に関連しており、仕事の経験とは負の関係が認められたからである (Schaufeli & Enzmann, 1998)。ともに人生の環境においては有利なものである (Gallo & Matthews, 2003)。5つ目は性別に関する修正を加えた研究が少ないということ。Shiromらの研究 (1997年) やそのほかいくつかここで言及されている研究においては明らかになったように、我々がバーンアウトとCVDの関連における性別の違いを理解するためにはもっと研究が必要とされる。最後に、バーンアウトのように新しい心血管系のリスクは、変更に対応できる介入研究として組み込まれていたとしても、無作為化臨床試験の形を取り、バーンアウト状態の改善がCVD発症の軽減に有効であったということを示さなければ公衆衛生的に有効性は低い。しかしこのような研究はまだ行われていない。このようなギャップにもかかわらず我々は8つの前向き研究を支持する。上述したようないくつかのケースコントロールスタディにも支持され、バーンアウトとVEは心血管系の障害を進行させるということを強力に示している。さらには上記にまとめられたこれまでの知見がバーンアウトとVEと関連している生理学的経路と確立されているCVDや冠血管イベントのリスク因子との関連を実証している。

バーンアウトとVEと疾病メディエータとの相互関係

バーンアウトが病因論としてCVDを進行させるリスクとして考えられるためには、身体の健康に影響するメカニズムが存在しなくてはならない。我々はいくつかの疾病メディエータを見つけている。バーンアウトもしくはVEが様々な疾病と関連しているという研究結果は多くは相補的でこれらの事実について収束的な見解が示されている。ここで取り上げられている結果はバーンアウトもしくはVEと、メタボリックシンドローム、炎症性バイオマーカー、凝固・線溶障害との関連を示唆している。さらにバーンアウトとVEは炎症の上流にあるマーカーで、独立してCVDリスクの予測因子となりうるIL-1、IL-6、TNF- α などとも関連している。過去の研究において、メタボリックシンドロームとCRPのような炎症性バイオマーカーとの関連が、健常者における心血管系リスクの強力な予測因子であることが明らかされている (Bassuk et al., 2004; Ridker, Buring, Cook, & Rifai, 2003)。またメタボリックシンドロームはフィブリノゲンやPAI-1などの動脈硬化のリスク因子と関

連していることが示唆されている (Miranda et al., 2005)。さらに CRP、フィブリノゲンや PAI-1 の基礎値は糖尿病のリスクと関連していることが分かっており (Dandona, Aljada, Chaudhuri, Mohanty, & Garg, 2005; Festa, D'Agosto, Tracy, & Haaffner, 2002)、慢性炎症は 2 型糖尿病のリスクになりうるということを示している。これらの根拠は 2 型糖尿病と同様に炎症と動脈硬化、急性冠症候群、脳梗塞の関連を明らかにしており、バーンアウトと VE と、これらの疾患との関連の経路となりうるものである。

バーンアウトと VE は交感神経系の活性化と関連していることが示されている (elevation of norepinephrine levels; van Doornen & van Blokland, 1989)。HPA axis の調節異常 (起床時のコルチゾール反応の低下やコルチゾールの基礎分泌値の増加や低下、グルココルチコイド感受性や抵抗性の減弱など様々な形をとる) も同様である。ストレス反応で起こるこれらのことは、組織における免疫反応を変化させ、サイトカインや他の炎症性メディエータを産生する。CVD や糖尿病のリスクを高める HPA axis の調節異常に関するいくつかのエビデンスがある。たとえばコルチゾールの分泌曲線の平坦化がバーンアウトを呈する人で認められ、それは心血管系のイベントや 2 型糖尿病のリスクを反映していた (Rosmond et al., 2003)。また起床時のコルチゾール反応の低下が女性において血管内膜中膜厚と関連していた (Eller et al., 2001)。さらにバーンアウトもしくは極度に疲労したものにおいてコルチゾールの低下が認められ、軽度の炎症を引き起こすことは上記でも議論した。

そのほかの研究においては、バーンアウトと VE と睡眠障害 (起床時の疲労感) や不眠との関係が示されている。さらには睡眠ポリグラフによる客観的な睡眠障害と VE は関連しているという相補的なエビデンスもある。これらのエビデンスは誇張される可能性のある VE と自己申告に基づく睡眠障害との関連 (これは VE が完全版または簡易版の MQ スケールにより評価され、それらは睡眠障害の項目を含んでおり交絡している可能性があるためである) について部分的に克服している。睡眠障害と関連しているメディエータの一つは HPA axis を介している可能性があり、不眠症のような臨床的な睡眠障害において原因となっている可能性が示唆されている (Buckley & Schatzberg, 2005; Vgontzas et al., 2001, 2003)。

上記のような睡眠の問題は、日常生活とともに生活の質に影響を与え、CVD リスクや心臓突然死のリスクを高めることが示されている。いくつかの経路が想定されており、バーンアウトと VE との関連が発見されている。1 つは睡眠障害と炎症反応との関連である。Vgontzas らの研究によると慢性不眠は IL-6 や TNF の夜間から日中にかけての分泌に関連している (Vgontzas et al., 2002)。近年の研究では、不眠症の持続は高血圧の予測因子であることが示され (Suka, Yoshida, & Sugimori, 2003)、バーンアウトの対象者は高い頻度で中途覚醒を示したとしている (Soderstrom et al., 2004) 一方で、また別の研究では中途覚醒は血中脂質やコルチゾールの値、血圧と関連しているとしている (Ekstedt et al., 2004)。まとめるとこれらの知見はバーンアウトと VE は、CVD と 2 型糖尿病のリスクを異なるけれども相互に関連する経路により増加させていると示唆される。

序論部分で概説された理由により、我々は SMBM と VE という 2 つのバーンアウトの測

定方法に焦点を当てた。これらの方法は身体の健康とバーンアウトの関連を文献的に考察された代表的な方法であったからである。我々は VE と SMBM によって得られた知見は概して同じ内容であることに注目し、それゆえにスケールが一般的な要因を含んだものであるという主張を支持した。しかしながら、VE がうつ病や不安神経症、睡眠障害と交絡している可能性について警告し、VE を使用した研究の知見がそのまま治療的介入に用いられることはないようにした。これらの明らかな関係性の欠落は、VE がそもそもバーンアウトを付加的にうつ病や不安神経症、睡眠障害を表す項目を加えて測定するために作られた複合項目であることに起因する。それと比較して SMBM は COR 仮説に基づく 3 つの相関するエネルギー源を網羅しており、それゆえに不安神経症や睡眠障害とは交絡しない。しかし SMBM はいくらかうつ病と重複している可能性がある。抑うつ障害の定義は、疲労やエネルギーの減少を 10 の基準のうち 1 つ含んでおり、低いエネルギーは軽度とうつ病の診断を導く 7 つの基準にも含まれているからである (Aggen et al., 2005; Suls & Bunde, 2005)。以下に我々はバーンアウトと抑うつは CVD や異なる生理学的経路を介した CVD メディエータと関連があるというエビデンスをまとめる。しかしこれらの根拠にかかわらず我々はバーンアウトの CVD リスク、罹患率、死亡率を検討するときに、うつ病の影響をコントロールする目的で、抑うつ状態を測定する必要があると考える。たとえば比較的大きな標本における断面研究で、女性において SMBM にて評価されたバーンアウト状態と CRP、フィブリノゲンの濃度の関連を指摘された研究において、うつ病と不安神経症は交絡因子として調整されている (Toker, Shirom, et al., 2005)。

バーンアウトと抑うつは疾病メディエータと異なった関係がある

バーンアウトとうつ病は同じ健康影響と関連があるというのは面白いことである。バーンアウトと同様、うつ病は CVD (Lett et al., 2004; Suls & Bunde, 2005; Wulsin & Singal, 2003)、糖尿病 (Brown, Varghese, & McEwen, 2004)、睡眠障害 (Adrien, 2002; Walsh, 2004) などのリスクを増加する。しかし多くのエビデンスは関係性の機序が異なっていることを示唆している。たとえば、Kop らの研究 (1998 年) によると抑うつ状態と VE は冠動脈疾患の行動学的なリスク因子と異なる関係性を持ち、それらは CVD リスク因子と異なる関連を持つことが示唆された。我々はこれらの研究結果 (Kop et al., 1998) を疾病予測因子としてうつ病を上回る価値をバーンアウトに付加すると再解釈した。

一般的に、バーンアウトもしくは VE とうつ病は生理学的に異なるパラメーターにより関連していると考えられている。たとえばここで吟味された研究結果は、バーンアウトはコルチゾール低下や HPA axis における下垂体副腎系の抑制の増幅、デキサメタゾンによるコルチゾール抑制と関連していると示唆している (J. C. Pruessner et al., 1999)。これは大うつ病の所見と逆であり、うつ病患者においてはコルチゾールの増加やデキサメタゾンによるコルチゾール産生の抑制が認められないのが一般的である (Brown, Varghese, & McEwen, 2004; Nemeroff, 1996)。さらにバーンアウトでは起床時に抑制されるコルチゾー

ル反応に対して、うつ病では反応の増加が認められることが最近注目されている (M. Pruessner et al., 2003)。当初よりバーンアウトは高血圧とは関連が認められないとされているが、脂質異常症との関連は明らかになっている。対照的に、うつ病においては高血圧のリスクが上がると示されている (Suls & Bunde, 2005, p. 285)。さらには、いくつかの研究はうつ病と腹部脂肪の関連を指摘している (Brown et al., 2004)。一方バーンアウト (Grossi et al., 2003) や VE (Nicolson & van Diest, 2000) との関連は明らかになっていない。Brown らは (2004 年) ある患者において、うつ病は生化学的パラメーターもしくは生理学的影響 (高血圧、胃潰瘍、糖尿病、海馬萎縮、認知障害、腹部肥満、骨密度低下など) と関連があり、それは上昇したコルチゾールとにより影響を受けているとした。さらに Young, Lopez, Murphy-Weinberg, Watson, and Akil らは (2000 年) うつ病の患者は健常群と同様の社会的ストレス負荷によってコルチゾールの増加を伴った HPA axis 反応の調節異常を呈し、一方で健常群に比較して高いコルチゾールの基礎分泌を認めたとしている。対照的に Nicolson と van Diest は (2000 年) 極度疲労の対象者はコントロール群と比較して低いコルチゾールの基礎分泌値を示し、挑戦的な課題に対してコルチゾール反応の低下を示したと報告している。これらの近年の研究報告は、バーンアウトは低コルチゾール血症と関連している可能性があり、うつ病は高コルチゾール血症と関連している可能性があるということである。

3 つの研究結果はバーンアウトと炎症性バイオマーカーとの関連はうつ病を介していないことを示唆している。1 つの研究ではうつ病ではなく VE のみ CRP や白血球数との生化学的マーカーとの関連があるとしている (Kop et al., 2002)。その他 2 つの研究では、バーンアウトはうつ病を調整しても、女性において TNF- α (Grossi et al., 2003)、CRP とフィブリノゲン (Toker, Shirom, et al., 2005) と関連していると報告している。バーンアウトもしくは VE とうつ病が生理学的に異なる現象であるということを証明するために、疾病の生体指標を記録するのと同様に、自律神経系や神経内分泌系のパラメーターを広く測定する更なる研究が必要とされている。

意義と今後の方向性

バーンアウトはリスクのある個人を特定できる可能性がある

ストレスへのばく露、バーンアウト、健康影響を同時に測定した研究は少ないが、リスクにさらされている個人を同定するためにバーンアウトは有効である可能性を示唆している。例えば中村らは (1999 年) 仕事のストレスにさらされた集団において、バーンアウトの兆候を示したもののみが細胞性免疫の低下を認めたことを報告している。同様に J. C. Pruessner らは (1999 年) 高いストレスを感じているものは起床時に高いコルチゾール分泌を示すことを示唆しており、一方バーンアウトを示したものは起床時の分泌低下により低コルチゾール血症を示したとしている。ゆえにバーンアウトを示した個人に注目すると、

仕事や生活において慢性的なストレスにばく露されており、ストレスコーピングに失敗し、徐々にコーピングの資源がなくなり、極度疲労感や燃えつき感を覚えているものを同定できるかもしれない。バーンアウトが慢性的な状態であることを踏まえると、バーンアウトの状態のものは身体的に疾病有病率がハイリスクである可能性がある。長期的な研究においては、バーンアウトした人間が身体的健康の高いリスクに長期間さらされているということを示すために、ストレス、バーンアウト、健康影響の測定がなされなければならない。

バーンアウトもしくは VE と疾病における補助的潜在調節物質

McEwen (1998) によると、豊富な栄養と、喫煙、飲酒は人々の間における慢性的なストレスを増大させ、中等度の運動は軽減させるといわれている。従って、健康的な行動または健康障害のリスクとなる行動がどのようにバーンアウトもしくは VE と身体影響との関係に影響するかを明らかにすることが重要である。McEwen (1998) はストレスに対する感受性は各個人の健康状態により決定付けられ、それが長期的な負荷をもたらすということを示している (McEwen & Wingfield, 2003)。このように、これらの研究における重要な目的は、仕事上もしくは生活上の慢性的なストレスにさらされている人々において、不健康な状態であることがバーンアウトの症状を重篤化させやすいかどうかということの解明にある。同様に、VE は CVD の患者における将来の心血管系のイベント発症を助長させるということを示している (Koertge et al., 2002; Kop et al., 1994)。個人のリスクを同定するために、これらの傾向が様々な疾病に影響を与えているかどうかを解明していくことが重要である。

その他の身体疾患における潜在的関連性

バーンアウトに関する健康との関連性は、いまだ解明されていないことがたくさんある。エビデンスによるとメタボリック症候群は CVD や糖尿病、多のう胞性卵巣、脂肪肝、コレステロール性胆石、喘息、睡眠障害、いくつかの悪性腫瘍の発症に影響を与えやすいことが示唆されている (Grudny et al., 2004)。バーンアウトとメタボリック症候群を構成するいくつかの因子に関連があることを考えると、バーンアウトと (あるいは) 極度疲労はメタボリック症候群に関連する様々な身体障害を引き起こすリスクとなりうると言える。同様に、全身性の過剰な炎症反応は上記以外の、多発性硬化症や間接リウマチのような病気のリスクとなる (Segerstrom & Miller, 2004)。また、これまでの関連から、バーンアウトと (あるいは) 極度疲労もこれらの疾患のリスクとなる。

バーンアウトと VE が低コルチゾール症と関連していることと、低コルチゾール血症がストレス関連疾患 (慢性疲労症候群、膠原病やその他の有痛性疾患、喘息、アレルギーなど: Heim et al., 2000) と関係があることから、バーンアウトや極度疲労状態もストレス関連性疾患と関係する可能性がある。近年の研究はこれらの可能性を実際に支持するものであり

プライマリーケアの患者の間でバーンアウト（SMBMにより測定されたもの）は、労働負荷などの要因を調整しても、筋骨格痛をきたすリスクが 1.7 倍も高かった（Soares & Jablonska, 2004）。我々は上記の提示が仮説段階だと認識しているが、それらは将来的にバーンアウトや極度疲労がこれまでに述べてきた疾病以外の身体疾患についても進行を促進する要因であるということを示す手がかりとなると考えている。

バーンアウトと慢性疲労症候群（CFS）

行動医学やそれにまつわる医学分野の研究者は、重篤な慢性疲労症候群（CFS）の場合、実質的にはバーンアウト症候群を見逃していると考えられる。例えば、最近の CFS 研究の概要（Friedberg & Jason, 1998）では、バーンアウトには何も触れていない。CFS は無気力状態をもたらす原因不明の疾患で、非常に強い倦怠感が 6 ヶ月以上続き、記憶障害や集中力の低下、睡眠障害、咽頭痛をはじめさまざまな症状を呈することを特徴とする（CFS の診断基準についての参考：Friedberg & Jason, 1998, pp. 49-56）。初期の頃の多くの文献は無気力・無関心・倦怠感などの症候性のカテゴリーとして取り上げている。現在 CFS はきちんとした疾患として確立されるようになった（Shafran, 1991）。特発性慢性疲労（ICF）は症状は少ないものの、CFS と同じことを意味している。CFS と ICF の患者を比較した研究で両者にほとんど臨床的意義の違いはないとしている。従って ICF は現在 CFS につながる一連の疾患という風に考えられている（Johnson, Deluca, & Natelson, 1999）。

CFS の心理的要因を研究している学者たちは、これらの疾患に先立って抑うつ状態がみられる傾向にあると述べている。なぜなら、倦怠感というのはうつ病を示す非常に有用な指標であり、CFS 患者のほとんどに当てはまるためである（Shafran, 1991）。しかしながら、生物学的および心理学的領域から、CFS とうつ病の両者は、はっきり区別されるという報告もいくつかある（Friedberg & Jason, 1998, p.24）。CFS の医学的モデルでは、ストレスを病気の原因とは考えていない。慢性疲労を訴える患者のほんのわずかしが CFS とは診断されていない（Wessely, 1995）。バーンアウトが CFS をもたらすという仮説は疫学的に続いているが、系統的な調査が必要である（cf. Huibers et al., 2003）。Huibers ら（2003）は、病欠中で疲労状態の 151 名の労働者を対象におこなった研究で、バーンアウト（MBI で計測）と CFS の関係性について指摘した先駆者である。バーンアウト群は心理的要因が強いのにに対し、CFS 類似性の状態である労働者群は身体的要因（例：ウイルス感染など）によるものが強いことが疑われた。重篤なバーンアウトは仕事の状況が起因するのに対し、CFS 患者は各臓器に異常がはっきりとしない不定愁訴に悩まされることがよく知られている（Schaufeli & Enzmann, 1998）。

バーンアウトや VE と、CFS は同じ神経内分泌系の影響によるものと考えられる。様々な研究によりバーンアウトや VE と同様に CFS でも HPA 機能の変化があることが解明されている。CFS 患者においてコルチゾールの基礎分泌能が低下することが多くの研究で示されている。しかし、この研究は一般化はできない。いくつかの研究ではこれらの患者に

おけるコルチゾール分泌能の異常を認めていないし、ある研究では CFS 患者が健康な対照群よりコルチゾール分泌が高いという結果が出ている (Papanicolaou et al., 2004)。それでもこれらの研究者は CFS に特徴的な倦怠感や抑うつ気分、睡眠障害、吐き気、起立性調節障害、筋痛症などが、低コルチゾール症もしくは高コルチゾール症においても見られる症状であることを支持している。低コルチゾール症は吐き気や食欲不振、起立性調節障害、筋・関節痛などの症状を引き起こす。HPA axis が亢進すると、認知障害や筋肉脆弱が引き起こされる。倦怠感や抑うつ気分、睡眠障害はこれらどちらの状態でも引き起こされうる (Papanicolaou et al., 2004)。以前から指摘されているように、バーンアウトや VE において認められると同様の症状が、CFS 患者でも認められている (例；慢性疲労、認知障害、抑うつ気分、睡眠障害など：Papanicolaou et al., 2004)。このように、これらの類似性は症候レベルでも見られる。さらに、バーンアウトや VE などのように、CFS においても IL-6 や TNF- α などのような炎症誘発サイトカイン分泌の増加や、自律神経活動の亢進が見られる (Papanicolaou et al., 2004)。以前から、炎症誘発サイトカイン (特に IL-6) は上記症状と関係があるといわれている。このエビデンスに基づくと、バーンアウトは CFS の状態を誘発、悪化させる要因となりうることを示唆される。もしくは、これらの症状が慢性ストレスに曝露されたことに加え (また) 神経内分泌系障害により引き起こされると考えられる。これらは今後の研究において解明すべき問題である。

いくつかの解決できていない論点と仮説

バーンアウトが神経内分泌系に及ぼす影響についての研究はまだ少なく、バーンアウトと VE がグルココルチコイド過剰状態と相関があるのか、また交感神経系の活性化によりグルココルチコイド低下状態に関係するという明らかな結論を出すには至っていない。しかし、以前からの指摘を上記データのレビューからみると、バーンアウトや VE では低コルチゾール症となることがほぼ一致した関係であり、それらは典型的なうつ病や線維筋痛症、リウマチ性関節炎、CFS、心的外傷ストレス障害 (PTSD) などの精神的および身体的障害と類似している (Chrousos & Gold, 1992; Heim et al., 2000; Raison & Miller, 2003)。バーンアウトや VE で低コルチゾール症がおこる原因は確定していない。Heim ら (2000) によって提唱された慢性ストレスやストレス関連性障害によって、低コルチゾール症が促進・持続する根底にあるメカニズムは、(a) HPA axis の様々なレベルでの合成障害や消耗 (CRH, ACTH, コルチゾール)、(b) CRH 分泌過剰による下垂体 CRH 受容体の減少、(c) HPA axis のフィードバック感受性亢進、(d) 形態学的変化である。

これは、PTSD の例のように、バーンアウトと VE ではコルチゾール分泌の抑制に伴って CRH 分泌を亢進させていると考えられる (Yehuda, 2003)。慢性の PTSD 患者ではノルエピネフリンが増加し、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体が増加する (Yehuda 2002)。これは交感神経システムが亢進することによって引き起こされると考えられる。中枢におけるノルアドレナリン作動性ニューロンの活動を維持するメカニズムは下垂体や視床レベルで司られる

コルチゾールによる負のフィードバックがかからないことによるものであり、これは海馬や扁桃体でも同様である (Chrousos & Gold, 1992; de Kloet, 1991; McEwen et al., 1997)。コルチゾール値が低いと下垂体の活性化を抑制し、アルギニン、バソプレシンなどの神経ペプチドの働きによる相乗効果で CRH 分泌が促進される (Yehuda, 2003)。

基本的にノルエピネフリンは、脳での警告を発する神経伝達物質を合成するために重要な働きを担い、食事や身だしなみ、休養などの自律神経に関連する機能を阻害する働きがある。ノルエピネフリンは、ストレスによる自律神経系と神経内分泌系両方の反応を増強させる影響を与え、これには HPA axis の活性化も含まれる (Chrousos, 1998)。実際、PTSD の患者は、外傷を経験した人としていない人を含む PTSD でない人に比べ、カテコラミンレベルが高いことが分かっている (Young & Breslau, 2004)。これらは、低コルチゾール血症を伴う PTSD 患者で、過敏性の亢進や過覚醒状態が共存するというパラドックスを説明付けている。このように、CRH や交感神経系の亢進も、バーンアウトや VE の患者を特徴付けるものであることが生物学的に説明できると考えられる。このような主張を間接的に支持するエビデンスは、前述しているが、バーンアウトや VE が過敏性や緊張状態と関連している一方で、不眠症とも関連しているという結果に基づいている。より直接的なエビデンスとして、極度疲労群において、ストレスによるエピネフリンやノルエピネフリンの反応が増加するという van Doornen と van Blokland (1989) の研究結果がある。

バーンアウトや VE は、CRH 上昇やカテコラミンやほかの神経ペプチド類の分泌促進、グルココルチコイドによる信号が不十分なためにグルココルチコイドの反作用抑制効果がなくなることと関連している。このことは、バーンアウトや VE が前述してきた多くの疾病のメディエータ (メタボリック症候群や、炎症誘発サイトカインや炎症性バイオマーカー増加に関わる、様々な構成因子) と正の相関関係にあることや 2 型糖尿病のリスクを増加させることとよく一致する。このような可能性は、例えば、極度疲労の状態が不眠や睡眠障害と関係しているにもかかわらず、コルチゾールの、特に夕方値が低下していることがある (Nicolson & van Diest, 2000)、といった矛盾した結果について説明することができる。前に示したとおり、ほとんどの不眠症研究では、夕方にコルチゾール値が上がるといった結果となっていた (Rodenbeck et al., 2002; Vgontzas et al., 2001, 2003)。Buckley と Schatzberg (2005) の示唆に富む論文では、コルチゾールより CRH の方が浅い睡眠や中途覚醒、不眠症を増加させる働きがあると指摘しており、一連の矛盾点を折り合いをつけるものと考えられる。Buckley と Schatzberg (2005) は、以前の論文では睡眠中のコルチゾール作用について強調されていたが、コルチゾールの増加が睡眠障害の主要な原因ではなく、むしろ夜間の CRH 活動性亢進の指標だと主張した。彼らは、CRH の働きは睡眠波形を減らし、浅い睡眠や覚醒を増やす作用があるというエビデンスを引用している。それに加え、CRH とノルエピネフリン分泌系とが関係していると知られていることから、中枢性ノルピネフリン活動の増加が推測されている。ノルエピネフリンは (覚醒状態の増加に伴い)、睡眠中の脳波波形を増やし、CRH はノルエピネフリン分泌システムへ相互に影響

を及ぼしている。Vgontzas ら (1998) の以前の研究では、不眠症におけるストレス反応 (HPA axis や交感神経系システムによる) の活性化について示している。このように、極度疲労によって引き起こされる不眠症や睡眠障害は、夕方の低値を含む低コルチゾール血症があるにも関わらず、CRH 上昇およびカテコールアミンや他の神経ペプチドの分泌促進の結果引き起こされるという結果を導いている。

しかし我々は、バーンアウトや VE に関連して発見された多くの生理学的異常が低コルチゾール症に伴うものであったにも関わらず、高コルチゾール症を伴う可能性があることを指摘しておく必要がある。他の研究者と同様に McEwen ら (1997) は、グルココルチコイドには免疫反応を強める働きも抑制させる働きもあると指摘している。慢性的なストレス状況では、グルココルチコイドは免疫反応を強める原因になる。これはバーンアウトや極度疲労の者で認められる様々な症状が低コルチゾール症もしくは高コルチゾール症によるものかもしれないという Papanicolaou ら (2004) の指摘を想起させる。従って、デキサメサゾン抑制試験やその進化版であるデキサメサゾン - CRH 刺激試験 (Heuser, Yassouridis, & Holsboer, 1994) などのような負荷試験や、神経内分泌ホルモン (カテコラミンやグルココルチコイドなど) の測定など、明確にデザインされた将来の研究によってはじめてバーンアウトや VE と主要な神経内分泌物質との関連や、このレビューでカバーしている身体疾患における全てのリスクファクターとこれらの関係について解明することができるだろう。

バーンアウトの慢性化の生理学的根拠と新しい治療方法

上記でとりあげたように、バーンアウトの慢性化は困惑や不安を与え、精神的および身体的健康に悪い結果をもたらす。バーンアウトに関する縦断研究では、ストレス評価とバーンアウトの間には悪循環があるという考えから、慢性ストレスとバーンアウトが相互に関係性を持つということが分かった。COR 理論はこの慢性ストレスとバーンアウトの間に生じる悪循環について示している。この悪循環を断つために多くの論文では、第一、第二、第三の介入に焦点を当てている。つまり、バーンアウトをもたらすような組織を変更したり、バーンアウトした人に対する認知行動療法 (Maslach & Leiter, 1997; Schaufeli & Buunk, 2003; Schaufeli & Enzmann, 1998; Shirom, 2003) などである。そのような介入はバーンアウトや VE をなくす効果は部分的にしかなく、また、バーンアウトの原因に対する早期段階に限定した対応でしか効果がないことが示唆される。これは、他の悪循環の一つとして、バーンアウトとバーンアウトを慢性化させる生理学的不均衡が徐々に進行するという、生理学的機序に基づいたものである。そのような生理学的に悪循環が一旦確立されると、ストレスマネジメントやその他の行動介入によりストレス耐性を高めることが難しくなる。この主張がはじめに支持されたのは、ストレスマネジメント介入がバーンアウトした人の機能的低コルチゾール症を変えることはできないという結果からきている。

考えられる悪循環のひとつの形として、バーンアウトと睡眠障害の間における両方向性の関係がある。バーンアウトや VE に伴う HPA axis の調節異常と交感神経系の活動性亢進

は、不眠症や熟眠障害、覚醒疲労と関係する者がおり、それが更に精神症状や身体疲労を増悪させストレスコーピングのリソースを減少させ、結果的にバーンアウトが持続すると言えらる。バーンアウトの持続で HPA axis 調節異常や睡眠障害が続き、この自己永続的な状態が持続する。このような可能性を考えると、臨床的治療においてはバーンアウトと睡眠障害の両方の症状を呈している場合は同時に治療を行うべきであると示唆される。CRH 上昇を含む HPA axis 活性化がもたらす睡眠障害に対する治療法は Buckley と Schatzberg (2005)、および Vgontzas ら (2001) によって提唱された。

その他の、バーンアウトの症状を持続させる可能性のあるフィードバックとして、バーンアウトと炎症誘発サイトカイン (IL-1, TNF- α , IL-6) の上昇の関係性にある。サイトカインが脳に作用し、不安感や、抑うつ状態、困惑状態、認知障害を引き起こすという有力なエビデンスが指摘されている (Dantzer, 2004; Maier & Watkins, 1998; Reichenberg et al., 2001; Weaver et al., 2002; Wilson, Finch, & Cohen, 2002)。このような交流が慢性的な負の評価や悪循環を引き起こし、バーンアウトが増悪させると考えられる。IL-6 や TNF- α が睡眠効果や疲労誘発性の炎症誘発サイトカイン (Vgontzas et al., 2002) で、極度疲労やバーンアウトを増悪させることが証明されている。炎症を軽減させるとバーンアウトに伴う症状が緩和されるのに有用と考えられる。我々は、バーンアウトと戦い、健康障害のリスクを低減するための今後の介入を考える際には、1つのアプローチに注目する介入より、組織的、行動学的、心理学的、身体的、薬理的なアプローチなどの様々な方法によりバーンアウトを長期的に緩和することが推奨される。

結 語

初期のレビューにおけるバーンアウトの健康影響は、もっぱらメンタルヘルスに対する悪影響を取り扱ったものだった。上記でレビューされたエビデンスでは、バーンアウトは身体の状態にも有害であることが示されている。また、関連するほとんどの研究で、バーンアウトと VE は CVD や冠動脈系イベントの発症リスクを高めるという主張を支持している。その他の研究で得たエビデンスは、バーンアウトと VE は 2 型糖尿病や生殖機能などの身体疾患の発症リスクと関連性があるということである。さらに、様々な疾病メタデータ (すなわち、メタボリック症候群、HPA axis や交感神経系活動の調節障害、睡眠障害、全身性炎症反応、免疫機能不全、血液凝固系・線溶系障害、不健康行動など) とバーンアウトや VE との関連は、これまで示されていたよりも健康影響が広範囲に及ぶことが提唱された。この提唱は将来の研究で調査していかなければならない。

バーンアウトと関連する潜在的な疾病メタデータについてみると、2つの大きな特徴がある。ひとつは、バーンアウトや VE と慢性ストレスの間や、バーンアウトや VE とうつ病の間には、異なる生理学的メカニズムがあるということ、これまでに論じてきた経験

的なエビデンスによって証明されている。二つ目に注目すべきことは、バーンアウトの著明な慢性化の一部が、関連する生理学的異常のフィードバック作用に由来している可能性である。睡眠障害や軽い炎症反応などの関連する生理学的異常を治療することは、従来からの心理学的、行動学的介入により心理学的、生理学的連鎖の悪循環を断ち切るのにより効果を発揮するであろう。またこれはバーンアウトや VE の慢性化を説明するものである。

これまでの報告で示される精神身体疾患のリスクが、健康に及ぼしうる障害を予防、もしくは減らすために、バーンアウトを評価し、治療する必要性が強く示されている。今後の介入では重篤なバーンアウトを認める、働く世代への介入の必要性が強調されている。これらを進める 1 つの出発点は、職業性疾患専門のクリニックなどを利用し、健康管理の専門職によるバーンアウトの評価を行うことだろう。バーンアウトの評価は労働者の全体のリスク評価の一部として導入することができるからである。

参考文献

- Adrien, J. (2000). Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Medicine Reviews*, 6, 341-351
- Aggen, S. H., Neale, C. N., & Kendler, K. S. (2005). DSM criteria for response models. *Psychological Medicine*, 35, 475-487
- Appels, A. (2004). Exhausting and coronary heart disease: The history of a scientific quest. *Patient Education and Counseling*, 55, 223-229
- Appels, A., Bar, F. W., Bar, J., Bruggeman, C., & de Baets, M. (2000). Inflammation, Depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, 62, 601-605
- Appels, A., Falger, P. R. J., & Schouten, E. G. W. (1993). Vital exhaustion as risk indicator for myocardial infarction in women. *Journal of Psychosomatic Research*, 37, 881-890
- Appels, A., Golombeck, B., Gorgels, A., DeVreed, J., & Van Breukelen, G. (2002). Psychological risk factors of sudden cardiac arrest. *Psychology & Health*, 17, 773-781
- Appels, A., Hoppener, P., & Mulder, P. (1987). A questionnaire to assess of *Cardiology*, 17, 15-24
- Appels, A., & Mulder, P. (1998). Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 9, 758-764
- Appels, A., & Otten, F. (1992). Exhaustion as a precursor of cardiac death. *British Journal of Clinical Psychology*, 31, 351-356
- Appels, A., & Schouten, E. (1991a). Burnout as a risk factor for coronary heart disease. *Behavioral Medicine*, 17, 53-59
- Appels, A., & Schouten, E. (1991b). Waking up exhausted as a risk indicator of myocardial infarction. *Psychosomatic Medicine*, 68, 395-398
- Backhaus, J., Junghanns, K., & Hohagen, F. (2004). Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1184-1191
- Bailes, B. K. (2002). Diabetes mellitus and its chronic complications. *Association of Operating Room Nurses Journal*, 76, 266-282.
- Bakker, A. B., Demerouti, E., & Schaufeli, W. B. (2003). The socially induced burnout model. In S. P. Shouhov (Ed.), *Advances in psychology research* (Vol. 25, pp. 13-30). New York: Nova Science.
- Bakker, A. B., Schaufeli, W. B., Sixma, H. J., Bosveld, W., & Van Dierendonck, D.

- (2000). Patient demands, lack of reciprocity, and burnout: A five-year longitudinal study among general practitioners. *Journal of Organizational Behavior*, 21, 425-441.
- Barr, R.G., Nathan, D.M., Meigs, J.B., & Singer, D.E. (2002). Tests of glycemia for the diagnosis of Type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 137, 263-272.
 - Bassuk, S.S., Rifai, N., & Ridker, P.M. (2004). High sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Current Problems in Cardiology*, 29, 439-493.
 - Bauer, M.E., Vedhara, K., Perks, P., Wilcock, G. K., Lightman, S. L., & Shanks, N. (2000). Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Journal of Neuroimmunology*, 103, 84-92.
 - Buckley, T.M., & Schatzberg, A.F. (2005). On the interactions of the HPA axis and sleep: Normal HPA axis and rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 3106-3114.
 - Burisch, M. (2002). A longitudinal study of burnout: The relative importance of dispositions and experiences. *Work & Stress*, 16, 1-17.
 - Burke, R. J., & Richardsen, A. M. (2000). Psychological burnout in organizations. In R. T. Golembiewski (Ed.), *Handbook of organizational behavior* (2nd ed., pp. 327-368). New York: Dkker.
 - Calabrese, F., van der Wal, A.C., & Levi, M. (2003). Infection and inflammation in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*, 60, 1-4.
 - Carney, R., Freedland, K., & Jaffe, A. (1990). Insomnia and depression prior to myocardial infarction. *Psychosomatic Medicine*, 52, 603-609.
 - Chikanza, I. C., Petron, P., Kingsley, G., Chrousos, G., & Panayi, G.S. (1992). Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 35, 1281-1288.
 - Chrousos, G.P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*, 332, 1351-1362.
 - Chrousos, G.P. (1998). Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. In P. Csermely (Ed.), *Annals of the New York Academy of Sciences: Vol. 851. Stress of life. From molecules to man* (pp.311-335). New York: New York Academy of Sciences.
 - Chrousos, G.P., & Gold, P.W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Wverview of physical and behavioral homeostasis. *Journal of the American Medical Association*, 267, 1244-1252.
 - Clarke, R.N., Klock, S.C., Geoghegan, A., & Travassos, D.E. (1999). Relationship between psychological stress and semen quality among in-vitro fertilization patients.

Human Reproduction, 14, 753-758.

- Cleare, A. J. (2004). The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 15, 55-59.
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P., & Hucklebridge, F. (2004). The awakening cortisol response: Methodological issues and significance. *Stress*, 7, 29-37.
- Cobb, S., & Rose, R.M. (1973) . Hypertension, peptic ulcer and diabetes in air traffic controllers. *Journal of the American Medical Association*, 224, 489-492.
- Cohen, S., Kessler, R.C., & Gordon, L. U. (1997). Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. In S. Cohen, R. C. Kessler, & L. U. Gordon (Eds.), *Measuring stress: A guide to health and social scientists* (pp. 3-29). New York: Oxford University Press.
- Cohen, S., Tyrell, D., & Smith, A. (1991). Psychosocial stress and susceptibility to the common cold. *The New England journal of Medicine*, 325, 606-612.
- Cole, S. R., Kawachi, I., Sesso, H.D., Paffenbarger, R. S., & Lee, I.-M. (1999). Sense of exhaustion and coronary heart disease among college alumni. *American Journal of Cardiology*, 84, 1401-1405.
- Collins, V.A. (1999). A meta-analysis of burnout and occupational stress. Unpublished doctoral dissertation University of North Texas, Denton.
- Cordes, C.L., & Dougherty, T. W. (1993). A review and an integration of research on job burnout. *Academy of Management Review*, 18, 621-656.
- Corrigan, P.W., Holmes, E. P., Luchins, D., Buican, B., Basit, A., & Pardes, J. J. (1994). Staff burnout in a psychiatric hospital: A cross-lagged panel design. *Journal of Organizational Behavior*, 15, 65-74.
- Crofford, L.J., Pillemer, S. R., Kalogeras, K. T., Cash, J. M., Michelson, D., Kling, M. A., et al. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 37, 1583-1592.
- Cummings, T. G., & Cooper, C. L. (1998). A cybernetic theory of organizational stress. In C. L. Cooper (Ed.), *Theories of organizational stress* (pp.101-122). Oxford, England: Oxford University Press.
- Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P., & Garg, R. (2005). Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, 111, 1148-1454.
- Danesh, J., Collins, R., Appleby, P., & Peto, R. (1998). Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *Journal of the American Medical Association*, 279, 1477-1482.

- Dantzer, R. (1004). Cytokine-induced sickness behavior: A neuroimmune response to activation of innate immunity. *European Journal of Pharmacology*, 500, 399-441.
- de Jonge, J., Dormann, C., Janssen, P.P.M., Dollard, M.F., Landeweerd, J. A., & Nijhuis, F. J. N. (2001). Testing reciprocal relationships between job characteristics and psychological well-being: A cross-lagged structural equation model. *Journal of Occupational and Organizational Psychology*, 74, 29-46.
- de Kloet, R. (1991). Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 12, 95-164.
- de Lange, A.H., Taris, T., Kompier, M., Houtman, I L.D., & Bongers, P.M. (2004). The relationships between work characteristics and mental health: Examining normal, reversed, and reciprocal relationships in a 4-wave study. *Work & Health*, 31, 3-14.
- Demerouti, E., Bakker, A.B., & Bulters, A.J. (2004). The loss spiral of work pressure, work-home interference and exhaustion: Reciprocal relations in a three-wave study. *Journal of Vocational Behavior*, 64, 131-149.
- De Vente, W., Olf, M., Van Amsterdam, J.G.C., Kamphuis, J. H., & Emmeldamp, P. M. G. (2003). Physiological differences between burnout patients and healthy controls: Blood pressure, heart rate, and cortisol responses. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(Suppl. 1), i54-i61.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130, 355-391.
- Dougall, A.L., & Baum, A. (2001). Stress, health and illness. In A. Baum, T. A. Revenson, & J. E. Singer (Eds.), *Handbook of health psychology* (pp. 321-337). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Edwards, J.R. (1998). Cybernetic theory of stress, coping, and well-being. In C. L. Cooper (Ed.), *Theories of organizational stress* (pp. 122-153). Oxford, England: Oxford University Press.
- Ekstedt, M., Akerstedt, T., & Soderstrom, M. (2004). Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosomatic Medicine*, 66. 925-931.
- Elenkov, I.J., Webster, E.L., Torpy, D.J., & Chrousos, G.P. (1999). Stress, corticotrophin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: Acute and chronic effects. In M. Cutolo(Ed.), *Annals of the New York Academy of Sciences: Vol. 876. Neuroendocrine immune basis of the rheumatic diseases* (pp. 1-13). New York: New York Academy of Sciences.

- Eller, N.H., Netterstrom, B., & Hansen, A.M. (2001). Cortisol in urine and saliva: Relations to the intima media thickness, IMT. *Atherosclerosis*, 159, 175-185.
- Enzmann, D., Schaufeli, W.B., Janssen, P., & Rozeman, A. (1998). Dimensionality and validity of the burnout measure. *Journal of Occupational and Organizational Psychology*, 71, 331.
- Eriksson, P.S., & Wallin, L. (2004). Functional consequences of stress-related suppression of adult hippocampal neurogenesis-A novel Hypothesis of the neurobiology of burnout. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110, 275-280.
- Esman, C. (2003). Inflammation and thrombosis. *Journal of Thrombosis and haemostasis*, 1, 1343-1348.
- Evers, A., Frese, M., & Cooper, C.L. (2000). Revisions and further development of the Occupational Stress Indicator: LISREL results from four Dutch studies. *Journal of Occupational and Organizational Psychology*, 73, 221-240.
- Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2003). Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26, 3160-3167.
- Faxon, D. P., Creager, M.A., Smith, S.C., Jr., Pasternak, R.C., Olin, J.W., Bettmann, M.A., et al. (2004). Atherosclerotic vascular disease conference: Executive summary. Atherosclerotic vascular disease conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*, 109, 2595-2604.
- Festa, A., D'Agosto, R., Jr., Tracy, R.P., & Haaffner, S.M. (2002). Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of Type 2 diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*, 51, 1131-1137.
- Fey, G.H., & Fuller, G.M. (1987). Regulation of acute phase gene expression by inflammatory mediators. *Molecular Biology & Medicine*, 4, 323-338.
- Fitzpatrick, A.L., Reed, T., Goldberg, J., & Buchwald, D. (2004). The association between prolonged fatigue and cardiovascular disease in World War II veteran twins. *Twin Research*, 7, 471-577.
- Fletcher, B.C. (1991). *Work, stress, disease and life expectancy*. Chichester, England: Wiley.
- Folkman, S., & Lazarus, R.S. (1985). If it changes it must be a process: Study of emotion and coping during three stages of college examination. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48, 150-170.
- Folkman, S., Lazarus, R.S., Gruen, R. J., & DeLongis, A. (1986). Appraisal, coping,