

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨牀と研究 (1993.04) 70巻4号:1026～1029.

現代のストレス病 疾病に伴う不安とストレス

上原 聡、並木正義

◇◇◇ 特集 — 現代のストレス病 ◇◇◇

# 疾病に伴う不安とストレス

上 原 聡 並 木 正 義\*

## はじめに

現代における心理社会的環境要因が複雑化するにつれて、「心身症」を始めとするいわゆるストレス関連疾患(ストレス病)がますます増加している。従って、ストレス病を十分理解し、それへの適切な対応の仕方を身に付けることは、今日の臨床家にとって極めて大事なことである。

本稿ではまず、病名を告げられることによって生じる不安ストレスが身体症状にいかん影響を及ぼすかについて述べ、次いで、筆者らが検討している新しいストレス・マーカー(尿中17-ケトステロイド硫酸抱合体)の臨床的意義を紹介したい。

## I. 不安ストレスと疾患

不安ストレスが発症要因として関与する疾患は多いが、一方、身体的疾患に伴う不安ストレスも無視できないものである。病名を告げられることが患者にどのような不安をもたらし、その精神的ストレスがいかなる身体的変化を引き起こすかについて、慢性胃炎を例にとって説明したい<sup>1)</sup>。

慢性胃炎の本来のかたちは病理組織学的には慢性萎縮性胃炎をさす。つまり胃粘膜の萎縮性変化がその基本である。ところが、その萎縮性変化が、ほんとうに慢性の炎症によって起こってきたものか、加齢現象によるものかは判断できず、おそらく両方の変化を見ていると考えられている。また、萎縮性変化という胃粘膜所見と自覚症状との間に関連性の乏しいことも事実である。高度の萎縮性変化があっても自覚症状のない例もあれば、逆に、慢性胃炎として治療を受けて自覚症状が消失した

後も内視鏡的に胃炎の所見が持続している例もある。さらに、慢性胃炎として他医の治療を受けても症状の改善をみなかったものが、内視鏡検査後に投薬もせずに心身医学的アプローチによって速やかに自覚症状の消失する例を多く経験する。

そこで、慢性胃炎という病名を告げられた患者に生じる不安がどのような症状を引き起こしているかを調査してみた。自覚症状がなくて内視鏡(ファイバースコープ)による胃の集団検診を受けた860人の被験者について次のような検討を行った。すなわち、検査終了後に胃炎所見(萎縮性変化)があっても被験者には「心配なし」と告げた群(A群)と、「胃炎がある」と説明した群(B群)に分け、さらに、B群の半数には「胃炎だから薬を飲むように」と投薬を行った。そしてこれらについて、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後および12ヵ月後に自覚症状の追跡調査をした。結果は、いずれの調査時点においても、B群で自覚症状の発現率が有意に高かった。しかも、B群でも投薬を受けた群において自覚症状を有する頻度が目立って高く、この群の27%が1年後には薬から離れられない患者になっていた。つまり、薬を飲んでいないと不安だから薬をほしいという医原性の病人ができあがっていた。

この事実は、内視鏡検査や胃生検で胃炎所見を認めても、自覚症状のない場合には慢性胃炎の病名を告げる必要がなく、また安易に服薬のきっかけを作っはいけないということを教えてくれた。すなわち、慢性胃炎という病名を告げて病人としての意識をもたせることは、人によっては不必要な不安感を与え、かえって自覚症状を引き起こし、心身症的色彩の強い患者を作り出すことがあると

いうことを注意しなければならない。筆者らは内視鏡や生検で胃炎所見が認められても、自覚症状のないものには「心配ない」といっている。また、「何か変化があるか」と問われたら、「年齢と共に誰にでも起こってくる変化はあるが、それは顔のシワみたいなもので心配はいりません」と説明している。これを「萎縮性胃炎だ、萎縮したものはもう治らない」とか、「萎縮性胃炎で無酸のものは将来胃癌になる恐れがある」とか、患者の不安を増すような説明をしたりするのは、適切でない。患者心理をよく理解した心身医学的配慮はいかなる場合においても必要である。

## Ⅱ. 新しいストレス・パラメータ

「身体障害で、その発症や経過に心理社会的因子の関与が認められる病態」(日本心身医学会、

1991) と定義される心身症のほかに、神経症やうつ病など、ストレスが関与する疾患は多い。そこで心身のストレス度を客観的に評価する科学的方法の確立が切望されている。最近筆者らは、副腎皮質から分泌される dehydroepiandrosterone の代謝産物である尿中 17-ケトステロイド硫酸抱合体 (17-KS-S) が、生体のストレス適応能を客観的に評価する指標になり得ることを見出したので<sup>2)</sup>、これについて紹介したい。

検討対象は旭川医大付属病院第三内科外来を受診したストレス関連疾患患者(心身症および神経症) 65例(男性10例, 女性55例)で、年齢分布は18歳より55歳(平均42.6歳)である。初診時と治療経過中に早朝尿中の 17-ヒドロキシコルチコステロイド (17-OHCS) 値と 17-KS-S 値を測定した。対照値は年齢・性別を合致させた健常人多数例より求め、それぞれの検査値はこれら正常値との比率(すなわち%コントロール値)として算出した。また、両者の比 (17-KS-S/17-OHCS) も併せて求めた。

図1はストレス関連疾患患者群の初診時における結果を示す。ストレス患者群では、コーチゾルの尿中代謝産物でストレス負荷程度を反映すると考えられる 17-OHCS 値は著明に上昇している一方で、17-KS-S 値および 17-KS-S/17-OHCS 比は有意な低値を呈した。

対象患者65例のうち3ヵ月以上経過観察をし得たものは48例であったが、そのうち臨床的に症状の明らかに改善した36例において、治療前後の副腎皮質パラメータの変化を検討した。その結果、臨床症状の改善に伴って、17-OHCS 値は低下するとともに、17-KS-S 値と 17-KS-S/17-OHCS 比は上昇し、全てのパラメータが正常範囲に近付いてきた(図2)。

一方、対象患者群には14例の不安神経症患者が含まれているが、このなかで3ヵ月以上経過を観察し、しかも治療により臨床症状が明らかに改善した不安神経症患者は10例であった。この10例の治療前後における副腎皮質パラメータの変化を図3に示す。これら不安神経症の患者では、症状が

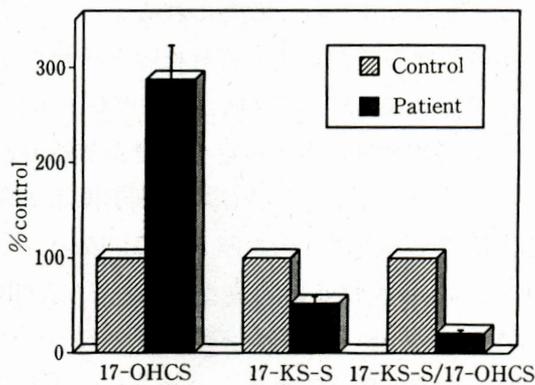


図1 ストレス関連疾患患者における初診時の尿中 17-OHCS 値, 17-KS-S 値および 17-KS-S/17-OHCS 比

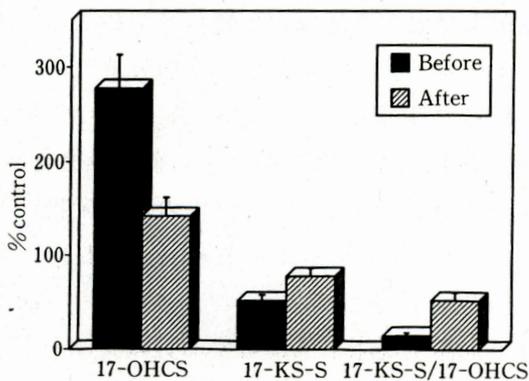


図2 ストレス関連疾患患者における尿中 17-OHCS 値, 17-KS-S 値および 17-KS-S/17-OHCS 比の治療前後での変化

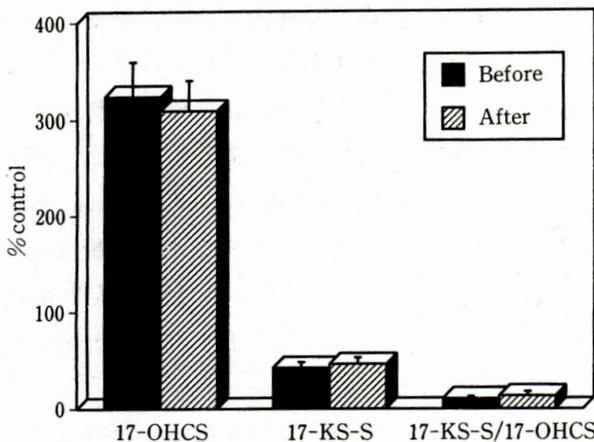


図 3 不安神経症患者における尿中 17-OHCS 値, 17-KS-S 値および 17-KS-S/17-OHCS 比の治療前後での変化

改善した後も尿中 17-OHCS 値, 17-KS-S 値および 17-KS-S/17-OHCS 比の異常パターンが持続して観察された。

尿中 17-OHCS が副腎皮質ステロイドホルモンであるコーチゾルの代謝産物であるのに対して, 大部分の尿中 17-KS-S はコーチゾルと同じように副腎皮質から分泌される dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) に由来すると考えられる。尿中 17-OHCS 値は若年者でも高齢者でも同じレベルを呈しているのに対し, 17-KS-S 値は加齢に伴い段階的に低下する<sup>2)</sup>。従って, 「健康とは内外環境に対して適応の幅の広いことであり, 老化・疾病はその適応の幅の縮小を意味し, それがないときに死をもたらすもの」とみなす時, 加齢により低下していく尿中 17-KS-S 値は各人の健康度(ストレス適応能)を示す一つの指標として考えることができるであろう。

ストレス関連疾患(心身症および神経症)患者では, いわゆるストレス閾値が低下しており, それが多様な心身の異常を引き起こす原因となっている症例の多いことが, 日常の臨床場においてしばしば実感される。本研究によって, ストレス疾患患者においては尿中 17-OHCS 値の上昇, 尿中 17-KS-S 値および 17-OHCS/17-KS-S 比の低下という副腎パラメータの変化の生じることが判明した。17-OHCS の上昇はストレス負荷によっ

て惹起されたコーチゾルの分泌亢進によるものと考えられるが, 17-KS-S の低値はまさにストレス閾値の低下を反映している可能性があり, 非常に興味深い。さらに, これらの異常パターンは治療によって症状が改善されるとともに正常域に戻ることも分かった。以上の結果より, これら副腎皮質パラメータ(尿中 17-OHCS 値, 17-KS-S および 17-OHCS/17-KS-S 比)はストレス関連疾患の病態生理を客観的かつ定量的に表わす検査法として活用し得るものと思われる。

一方, 対象患者群のうち不安神経症の症例では, 治療により臨床症状が明らかに改善した時点でも, 尿中 17-OHCS 値の高値, 尿中 17-KS-S 値と 17-OHCS/17-KS-S の低値が持続した。これらの結果より, これら副腎皮質パラメータは, 不安神経症にかかりやすい体質, すなわち遺伝的に規定されたストレス閾値の低下状態を表現する生物学的マーカーともなりうると思われる。

生体におけるストレスの負荷程度を評価する方法としては, 血中の ACTH, コーチゾルおよびカテコールアミンなどの測定が従来より頻用されている。しかし, ストレスに対する予備能や適応性を定量化する方法は未だ確立していない。その意味で, 尿中の 17-KS-S 値と 17-KS-S/17-OHCS 比がその一つの候補と考えられ, これらパラメータの持つ病態生理学的意義を今後さらに詳細に解明していく必要がある。

尿中 17-KS-S の前駆体である DHEA-A は副腎皮質より産生される androgen であり, その生成量および血中濃度は現在知られているどのステロイドホルモンよりも高い。その分泌はコーチゾルと同様に下垂体からの ACTH によって刺激される。事実, 若年者に ACTH 負荷試験を行うと, 尿中 17-OHCS 値(コーチゾルの代謝産物)とともに, 尿中 17-KS-S 値の上昇がみられた(未発表データ)。しかし, コーチゾルと異なり, DHEA-S は下垂体や視床下部に対する負のフィードバック調節作用を有していないことが特徴的である。また, DHEA-S 分泌調節には下垂体の ACTH 以外の刺激物質(adrenal androgen stimulating fact-

or) の存在が推定され、副腎はこの両者によって二重支配下にあると考えられている。

DHEA-S の生理学的作用については、その分泌量がステロイドホルモン中で最大であるにもかかわらず、その詳細は明らかにされていない。しかし近年、非常に興味深い作用が報告されるようになってきた。例えば、本ステロイドの血中レベルは加齢とともに低下することが知られていたが<sup>3)4)</sup>、加齢マウスにおける記憶力が DHEA-S の投与によって改善することが報告された<sup>5)</sup>。また、副腎皮質ホルモンによって生じる免疫機能の低下が DHEA-S によって予防できることも明らかにされ、DHEA-S が副腎皮質ホルモンの拮抗ホルモン的な機能を果たしている可能性が提唱されている<sup>6)7)</sup>。このような DHEA-S とコーチゾルとの相反作用は、免疫系に及ぼす影響の他に、脂質代謝<sup>8)</sup>や糖代謝<sup>9)</sup>でも報告されている。すなわち、副腎皮質から分泌されるコーチゾルと DHEA-S は生体のホメオスタシスを保つために陰陽の関係にあり、この両者のバランスの乱れが老化や疾病の発生に関与していると考えられることもできよう。

これらの知見を考慮に入れると、尿中の 17-OHCS (血中コーチゾルの代謝産物) と 17-KS-S (血中 DHEA-S の代謝産物) の値、および両者の比 (17-OHCS/17-KS-S) の同時測定は生体の健康度 (ストレス度) を表わす指標として広く活用できるものと期待している。

## お わ り に

ストレス時代といわれる現代、ストレス病はま

すますます増加することが予測される。それだけに、臨床各科の医師がストレス病を的確に診断し、適切な治療を行うことが今後一層重要となる。と同時に、ストレス度やストレス適応能を客観的に評価できる医学的方法の確立も必要である。新しい副腎皮質パラメータ (尿中 17-OHCS と 17-KS-S の同時測定) はその手がかりとして期待できよう。

## 参 考 文 献

- 1) 並木正義: 心身医学的にみた慢性胃炎患者の治療. 臨床消化器内科, 2: 121-125, 1987.
- 2) 上原聡, 奥村利勝, 谷口由輝, 北守茂, 古屋悦子, 西風脩, 並木正義: 尿中 17-KS 硫酸抱合体の臨床的意義—新しい健康指標としての可能性. 体力医学, No. 80: 10-16, 1992.
- 3) Yamaji, T. and Ibayashi, H.: Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal and pathological conditions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29: 273-278, 1969.
- 4) Orentreich, N., Brind, J.L., Rizer, R.L. and Vogelman, J.H.: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59: 551-555, 1984.
- 5) Flood, J.F. and Roberts, E.: Dehydroepiandrosterone sulfate improves memory in aging mice. *Brain Res.*, 448: 178-181, 1988.
- 6) May, M., Holmes, E., Rogers, W. and Poth, M.: Protection from glucocorticoid induced thymic involution by dehydroepiandrosterone. *Life Sci.*, 46: 1627-1631, 1990.
- 7) Blauer, K.L., Poth, M., Rogers, W.M. and Bernton, E.W.: Dehydroepiandrosterone antagonizes the suppressive effects of dexamethasone on lymphocyte proliferation. *Endocrinology*, 129: 3174-3179, 1991.
- 8) Cleary, M.P. and Zisk, J.F.: Anti-obesity effect of two different levels of dehydroepiandrosterone in lean and obese middle aged female Zucker rats. *Int. J. Obes.*, 10: 193-204, 1986.
- 9) Coleman, D.L., Leiter, E.H. and Schwizer, R.W.: Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice. *Diabetes*, 31: 830-833, 1984.