

平成11年度  
厚生科学研究費補助金  
厚生省脳科学研究事業  
ストレスマネジメント研究班

総括研究報告書（別添 2）

分担研究報告書（別添 3）

主任研究者 東京大学医学部分院心療内科  
久保木富房

## 総括研究報告書

## ストレスマネジメントに関する研究

主任研究者 久保木富房 東京大学医学部附属病院分院 心療内科教授

## 研究要旨

高度の機械化の進展と価値感の多様化が進み、心理社会的ストレスが種々の心身の病態の発症や経過に影響していることは临床上広く認められている。したがって、ストレスの評価と対処（ストレスマネジメント）は、治療医学的観点からも予防医学的観点からも重要である。ストレスの評価法については従来多くのことが研究されてきたが、観測データの個別性や主観性が高く、計測可能な指標が乏しいといわれている。

そこで、本研究はストレスマネジメントを基礎医学的、臨床医学的、予防医学的視点より分析研究した結果、基礎的免疫学的研究においては、ラットにおける拘束ストレスにより、腸管関連リンパ組織の細胞数の減少が起こることが明らかにされ、さらに、一部アポトーシスが関与していることが示唆された。ヒトにおける行動科学的な研究においては、ストレスを総合的に評価する新しい質問票（LHQ）の妥当性が示された。また、ストレスによる身体反応（内分泌学的反応および生理学的反応）、心理反応が明らかにされ、さらに、ストレスマネジメントの方向として、自律訓練法などによるリラクゼーション法、身体活動、家族・近隣とのコミュニケーションなどが示された。

分担研究者 石川俊男 国立精神神経センター心身医学研究部長、久保千春 九州大学大学院医学系研究科心身医学教授、津田彰 久留米大学文学部教授、中井吉英 関西医科大学附属病院内科教授、下光輝 東京医科大学衛生学公衆衛生学教授、樋口輝彦 国立精神神経センター国府台病院副院長、坪井康次 東邦大学医学部附属大森病院心身医学教授、村上正人 日本大学医学部附属板橋病院第一内科講師、太田寿城 国立健康・栄養研究所健康増進部長

「病院・保健所などで、もっとストレスを気軽に相談できるようにしてほしい」と回答した者が28.5%おり、身近な施設でストレスマネジメントが行われることを希望する意見が多く出されている。

さらに保険医療政策上、プライマリ・ケア医や家庭医を受診する患者の30%前後が適切な対処を受け、健康の増進をはかることは、国民の福祉向上はもちろんのこと医療費の削減に貢献できるものである。

そこで、これらの要望に答えるためにストレスの評価と対処（ストレスマネジメント）に関して科学的に研究し、具体的な方策を開発していくことを研究目的とする。

## A. 研究目的

現代はストレスの時代ともいわれるほど、ストレスフルな生活を体験している人が多い。ストレスと関係する病態としては、心身症をはじめ、急性ストレス病、慢性ストレス病、生活習慣病、somatization（身体化）などの用語が使用されている。これらの病態や疾患が増加していること、さらにプライマリ・ケア医や家庭医といわれる医師を受診する患者の中にそれらの人々が30～40%程度存在していることが指摘されている。また、昭和63年の保健福祉動向調査によると、「健康教育やストレスに対する正しい情報をもっと知らせてほしい」と

## B. 研究方法

本研究ではストレス評価と対処（ストレスマネジメントツールや体系化された方法を開発すること）の開発を行う。そのために基礎的免疫学的研究として分担研究者である久保千春氏は拘束ストレスが腸管関連リンパ組織へ及ぼす影響について検討した。石川俊男氏は、ストレス性の疾患である摂食障害患者における脳機能を3D PETを用いて検討した。津田彰氏は行動科学的手法を用いて、ストレスとライフ

スタイルの関連を検討した。下光輝一氏は、新しい職業性ストレス調査票Effort-Reward Imbalance Model (努力-報酬不均衡モデル)の有用性を既存のJob Content Questionnaire (JCQ)・POMS・燃えつき調査票を用いて検討した。樋口輝彦氏は、冷水負荷試験および暗算負荷試験という2種類のストレス負荷試験時の反応性の違いを、新しい神経内分泌負荷テストであるデキサメタゾン-CRH負荷試験 (combined DEX-CRH test)を用いて検討した。中井吉英氏は、ストレス負荷時の反応性の違いを胃電図の非線形解析によって検討した。坪井康次氏は、健常大学生を対象として心理社会的要因と頭痛との関連を行動科学的手法を用いて検討した。村上正人氏は自律訓練法によるストレス緩和時の神経免疫内分泌学的観点から検討した。太田寿城氏は、高齢者の心理的な幸福感に対するライフスタイルの影響を身体活動を中心とした観点から検討した。

主任研究者は、研究総括と自らは昨年開発および信頼性の検討を行った新しい総合的ストレス評価を目的とする質問票の妥当性の検討を行った。ストレス評価法の内容としては、自記式の質問紙による総合的なストレス評価票とし、生活上の大きな出来事であるライフイベント (stressful life events)、日常の慢性的なストレス (daily hassles)、ストレス対処様式 (coping styles)、社会的支持 (social support)、行動面の変化、喫煙状況、飲酒状況、身体症状、精神症状に関する質問項目より構成された。なお、本質問票における心理的ストレス (ストレッサーに相当する)の直接的な測定項目は、ライフイベントおよび日常の慢性的なストレスであるが、これらは各々急性ストレスおよび慢性ストレスに相当すると考えられる。また、過去の研究より、ストレッサーによるストレス反応は、ストレス対処様式や社会的支持により緩和あるいは増悪というような影響を受けるとの報告があるため、これらの質問項目も付与したさらに、喫煙および飲酒に関しても、疾患との影響が報告されていること、心理的ストレスとの関連も報告されていることより質問票に含めた。そして、行動面の変化、身体症状、精神症状に関する項目は、ストレッサーがインプットであるとするならば、これらはアウトプットに相当する。

本研究においては、すべて科学的に定量可能なものを指標とした。

### C. 研究結果

今年度の班研究の中から主要な結果を述べる。

①基礎的免疫学的研究では、マウスに拘束ストレスを負荷することにより、パイエル板 (PP) および腸管表皮リンパ球 (IEL) での有意な細胞数の減少が認められた。しかし、ストレスに対する感受性はリンパ球サブセットで異なり、TCR $\gamma$   $\delta$ 、CD8  $\alpha$   $\alpha$  を発現しているIEL細胞はストレスに対して抵抗性であった。拘束ストレス負荷後には、PPおよびIELにおいてアポトーシス細胞の比率が上昇した。

②新しい職業性ストレス調査票Effort-Reward Imbalance Model (努力-報酬不均衡モデル、ERI)の有用性を既存のJob Content Questionnaire (JCQ)・POMS・燃えつき調査票を用いて検討した研究では、ERIの努力・報酬得点比の高群は低群に比して「緊張-不安」、「抑うつ」、「疲労」、「燃えつき」が高値となるリスクが約4倍と推定された。

③冷水負荷試験および暗算負荷試験という2種類のストレス負荷試験時の反応性の違いを、新しい神経内分泌負荷テストであるデキサメタゾン-CRH負荷試験 (combined DEX-CRH test)を用いて検討した研究では、暗算負荷試験では心拍数と皮膚電気伝導率の有意な上昇が認められたのに対し、冷水負荷試験では収縮期血圧のみが有意に上昇した。また、combined DEX-CRH testでは、両負荷試験ともにコルチゾールの過大反応を引き起こした。

④高齢者の心理的な幸福感に対するライフスタイルの影響を身体活動を中心とした観点から検討した研究では、日常の身体活動、家族・近隣との会話などが、高齢者の心理的な幸福感の変化と関連していた。

⑤多変量的モデルに基づくストレスチェックリスト (LHQ)の妥当性の検討を既存の心理テストであるCornel Medical Index (CMI)とPOMS日本語版を同時施行することにより行った (併存的妥当性および基準関連妥当性)。対象は、心療内科受診患者181名 (男性62名、40.6 $\pm$ 16.1歳;女性、119名、34.9 $\pm$ 16.1歳)であった。予めインフォームド・コンセントを取った上で施行した。ライフイベントに関しては、CMIの精神症状得点およびPOMSの各尺度と $r=0.35\sim 0.50$ と統計学的に有意な強い相関を示した。日常の慢性的なストレス (daily hassles)に関しては、Social demand、Living environment、Home problems、Social environment、Personal relationsの5因子および合計点すべてにおいて、CMIの精神症状およびPOMSの各尺度と $r=0.30\sim 0.53$ と統計学的に有意な強い相関が認められた。ストレス対処様式 (coping styles)に関しては、Problem solving、Diverting oneself、Avoiding、Seeking supportの

4 因子とCMIの精神症状およびPOMSの各尺度と、 $r = -0.20 \sim -0.26$ の統計学的に有意な相関を示した。社会的支持 (social support) に関しては、CMIの精神症状およびPOMSの各尺度と、 $r = -0.30 \sim -0.43$ の統計学的に有意な強い相関が認められた。行動面の変化に関しては、Busy oneself、Withdrawal、Assertiveness、Addiction、Hastiness、Keeping irregular hours、Spending leisure time alone、Going out aloneの8因子にそれぞれにおいて、CMIの精神症状およびPOMSの各尺度と、 $r = 0.30 \sim 0.46$ の統計学的に有意な強い相関が認められた。精神症状に関しては、Depression、Anxiety、Tension、Nervousness、Dullness、Insomniaの6因子それぞれに該当するCMIの精神症状およびPOMSの各尺度との相関係数は、 $r = 0.31 \sim 0.78$ であり、いずれも統計学的に有意であった。身体症状に関しては、Respiratory and Cardiovascular、Digestive、Neuromuscular、Fatigue、Sensitiveness to the cold、Headache、Skinの7因子それぞれに該当するCMIの身体症状との相関係数は、 $r = 0.32 \sim 0.75$ でいずれも統計学的に有意であった。

#### D. 考察

①マウスに拘束ストレスを負荷した基礎的免疫学的研究では、他の臓器と同様に、PP、IELでもストレス負荷後に細胞数の減少が認められることが明らかとなったが、サブセット間での感受性の違いが存在することが示唆された。また、同部位での細胞数の減少の一部はアポトーシスによることが示唆された。

②新しい職業性ストレス調査票 Effort-Reward Imbalance Model (努力-報酬不均衡モデル、ERI) の有用性を既存の Job Content Questionnaire (JCQ)・POMS・燃えつき調査票を用いて検討した研究では、ERIの努力・報酬得点比の高群は低群に比して「緊張-不安」、「抑うつ」、「疲労」、「燃えつき」が高値となるリスクが約4倍と推定されたことより、ERIは職業ストレスの評価に有用であることが示唆された。

③冷水負荷試験および暗算負荷試験という2種類のストレス負荷試験時の反応性の違いを、新しい神経内分泌負荷テストであるデキサメタゾン-CRH負荷試験 (combined DEX-CRH test) を用いて検討した研究では、暗算負荷試験と冷水負荷試験でcombined DEX-CRH testでは違いは認められなかったが、自律神経系の反応に違いが認められたことより、内分泌学的応答だけでは識別できない異なるストレス

を自律神経機能指標も評価することにより、識別することができる可能性が示唆された。

④高齢者の心理的な幸福感に対するライフスタイルの影響を身体活動を中心とした観点から検討した研究では、日常の身体活動、家族・近隣との会話などが、高齢者の心理的な幸福感の変化と関連していたことより、これらのライフスタイルが心の支えや生きがいに密接に関与している可能性が示唆された。

⑤総合的にストレスを評価するための新しい質問票であるLHQ作成に関する研究では、前年度開発および信頼性の検討を行ったので、今年度に関しては、心療内科受診患者群を対象とし、妥当性の検討を行うために、既存の心理テストであるPOMSおよびCMIと同時に施行することにより、基準関連妥当性、併存的妥当性を検討したところ、LHQの各項目とも既存の心理テストと強い相関係数が得られたことより、基準関連妥当性および併存的妥当性が確認された。

#### E. 結論

ストレスの評価と対処に関しては、ヒトにおける総合的なストレス評価質問票の作成が完成した。また、基礎的研究および行動科学的研究より、ストレスの与える影響の評価およびストレスマネジメントの方向性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

(主任研究者)

- Kuboki T: EEG-Driven Photic Stimulation Effect on Plasma Cortisol and  $\beta$ -Endorphin  
Applied Psychophysiology, Vol. 22, No. 3, 1997
- Kuboki T: The Usefulness in Clinical Application of Tokyo University Egogram, Second Edition (TEG 2.0)  
Jpn J Psychosom Med 35:561-567, 1997
- Kuboki T: Effects of Blood Pressure Biofeedback Treatment on Essential Hypertension  
Jpn J Psychosom Med 35:463-471, 1997
- Kuboki T: A Comparison of Japanese and American Psychiatrists' Attitudes towards Patients Wishing to Die in the General Hospital  
Psychother Psychosom 66:319-328, 1997
- Kuboki T: Japanese Psychiatrists' Attitudes toward Patients Wishing to Die in General Hospital: A Cultural Perspective  
Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics, 6, 470-479, 1997
- Kuboki T: Assessment of Patients by DSM-III-R in a Japanese Psychosomatic Clinic  
Psychother Psychosom 67:43-49, 1998
- Kuboki T: EEG-Driven Photic Stimulation Effect on Plasma Cortisol and  $\beta$ -Endorphin  
Applied Psychophysiology and Biofeedback, Vol. 22, No. 3, 1997
- Kuboki T: Hemodynamic and Endocrine Responsiveness to Mental Arithmetic Task and Mirror Drawing Test in Patients With Essential Hypertension  
AJH 10:243-249, 1997
- Kuboki T: Epidemiological Data on Anorexia Nervosa in Japan  
Psychiatry Research 62:11-16, 1997
- Kuboki T: A Study of Patients Who Died of Eating Disorders  
Jpn J Psychosom Med 36:107-113, 1997
- Kuboki T: Multidimensional Assessment of Mental State in Occupational Health Care-Combined Application of Three Questionnaires: Tokyo University Egogram (TEG), Time Structuring Scale (TSS), and Profile of Mood States (POMS)  
ENVIRONMENTAL RESEARCH 61:285-298, 1997
- Kuboki T: Stressful Life Events and Smoking Were Associated with Graves' Disease in Women, but Not in Men  
Psychosom Med 60:182-185, 1998
- 久保木富房: 神経性食欲不振症  
臨床栄養 Vol.91 No.3 1997:8
- 久保木富房: 循環器疾患における心身医学  
循環器科, 42:392-396, 1997
- 久保木富房: 神経性食欲不振症  
J Clin Rehabilitation Vol.5 No.5, 1997
- 久保木富房: 標榜科名「心療内科」を考える  
心療内科 1:23-27, 1997
- 標榜科に至るまでの流れ
- 久保木富房: 摂食障害—神経性食欲不振症と神経性過食症—  
HOORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY VOL. 4 No.2 1997
- 久保木富房: 心身医学認定医試験対策講座 (2)  
心身医療 10:94-98, 1997
- 久保木富房: アドバンス・ディレクティブ  
「日本醫事新報」別刷、1997

(事前指示)に関する医師の意識調査

- 久保木富房: うつを治す  
Pharma Medica VOL.15.1997
- 久保木富房: 特発性大腿骨頭壊死を合併した  
心療内科 1:76-80, 1997  
神経性食欲不振の1例
- 久保木富房: 特集:心療内科の新時代—心療内科の  
心身医療 Vol.9 No.1 1997  
標榜と社会的ニーズ—
- 久保木富房: 不定愁訴の診断のポイント  
医学のあゆみVol.181 No.12 1997  
—心療内科から—
- 久保木富房: 思春期・青年期の心身医学  
心身医学 第37巻6号 1997
- 久保木富房: 心身症とその周辺疾患  
月刊カレントセラピーVOL.16 NO.4 1998
- 久保木富房: パニック障害  
月刊臨床と研究別冊 第74巻第11号 1997
- 久保木富房: Panic disorderに伴ううつ病・うつ状態に  
医学と薬学37巻2号441-447, 1997  
対するtrazodoneの有用性
- 久保木富房: パニック障害—症状と鑑別診断  
臨床精神医学講座 第5巻 1997
- 久保木富房: 嘔気(吐き気)・食欲不振  
PSYCHOSOMATIC THERAPY 9:94-97, 1997
- 久保木富房: 心身症と神経症の臨床的特徴  
心身医学第38巻第1号 1997  
—DSM-III-Rによる検討—
- 久保木富房: 重篤な肝機能障害と汎血球減少症を  
心身医学第37巻4号 1997  
合併した神経性食欲不振症の1例
- 久保木富房: 心身症  
臨床精神医学第26巻62-67, 1997
- 久保木富房: 骨髄移植におけるコンサルテーション  
心療内科、1:285-292, 1997  
・リエゾン
- 久保木富房: パニック障害  
心療内科、1:143-149, 1997
- 久保木富房: 東京大学心療内科におけるコンサル  
心身医学:第38巻第2号 1997  
テーション・リエゾン活動
- Higuchi T: Vitamin B<sub>12</sub> treatment for delayed  
Psychiatry and Neurosciences  
sleep phase syndrome:A multi-center  
51:275-279, 1997  
double-blind study
- 樋口輝彦: うつ病の感情障害  
神経研究の進歩、第41巻第4号, 1997
- 樋口輝彦: 双極性障害の治療のガイドライン  
現代のエスプリ 1997,10月
- 下光輝一: 職域におけるストレス研究  
公衆衛生 第61巻第11号, 1997
- 下光輝一: 時間持久運動選手における心身医学的研究  
心身医療vol.9 No.3 1997
- 下光輝一: 労働者のストレス測定法の開発  
産業精神保健5(4):259-265, 1997
- 下光輝一: ストレスを測る—生化学的法—  
Health SciencesVol.13No.1.1997
- 下光輝一: 長時間持久運動後の疲労困憊と  
デサントスポーツ科学Vol.18  
ビタミンB1動態について
- Shimomitsu T: Differences in HDL Cholesterol  
Circulation Vol96, No9 1997  
Concentrations in Japanese, American,  
and Australian Children.
- Kubo C: The restraint stress-induced reduction  
Journal of Neuroimmunology 79:211-217,  
in lymphocyte cell number in lymphoid  
1997  
organs correlates with the suppression  
of in vivo antibody production.
- Kubo C: Restraint Stress Causes Tissue-specific  
Neuroimmunomodulation 4:113-119, 1997  
Changes in the Immune Cell Distribution.
- Kubo C: Alterations in lymphocyte subsets and  
Am J Clin Nutr 66:147-152, 1997

- pituitary-adrenal gland-related hormones during fasting.
- Kubo C: The restraint stress-induced elevation in plasma TNF- $\alpha$  level. Neuroimmunomodulation 5:323-327, 1998
- 久保千春: 拘束ストレスの免疫機能に及ぼす影響 ストレス科学 14:44-48, 1998
- 津田彰: 心臓血管系ストレス反応に及ぼす喫煙習慣の影響 行動医学研究 Vol.4, No.1 1997
- 津田彰: ストレスコーピング過程における性差 ストレス科学12(1):34-31 1997
- 津田彰: 心身相関の基礎-心理生物学的過程としてのストレス- 心療内科1: 87-94、1997
- 津田彰: 日本人の健康志向とストレス対策 TRI-VIEW 1997(Vol.12, No.2) p.10-17
- 津田彰: 学校教育そのものがストレッサーか 教育相談研究 (1997) No.87 p.14-18
- 津田彰: ストレスのメカニズムとコーピング 北大路書房 1997 p.86-93
- 太田壽城: ストレス対策としての健康保養プログラムの効果 ストレス科学 13:29-36, 1998
- Ohta T: Radial and metacarpal bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound bone mass in normal Japanese women. Calcif Tissue Int (in press)
- Ohta T: Favorable life-style modification and attenuation of cardiovascular risk factors. Jpn Circ J 63:184-188, 1999
- Ohta T: Influence of age and gender on exercise training-induced blood pressure reduction in hypertensive humans. Circulation 98:I-85, 1998
2. 学会発表
- Kuboki T: A Patient with Focal Epilepsy in the Rights International EEG and Neurophysiological Congress Insular Cortex
- Kuboki T: Psychosomatic Problem after The Great Hanshin Earthquake in anuary 1995 14th Congress of ICPM (Cairns)
- Kuboki T: Psychosocial Factors Influencing the Short-term Outcome of Antithyroid Drug Therapy in Graves Diseaseae 14th Congress of ICPM (Cairns)
- 久保木富房: バセドウ病の経過に与える影響の心身医学的評価 第38回日本心身医学会総会
- 久保木富房: 糖尿病患者に対する気孔指導の効果に関する研究:<第1報>心理的指標の客観的評価 第38回日本心身医学会総会
- 久保木富房: 糖尿病患者に対する気孔指導の効果に関する研究:<第2報>心理的指標の客観的評価 第38回日本心身医学会総会

## 分担研究報告書

摂食障害の stress management における PET 研究

分担研究者： 石川俊男 国立精神・神経センター 精神保健研究所 心身医学研究部長

研究協力者： 松田博史 国立精神・神経センター 武蔵病院 放射線診療部長

西川将巳 国立精神・神経センター 武蔵病院 放射線診療部

研究要旨： 我々はストレス関連疾患のひとつである神経性食欲不振症をとりあげ、PET による画像解析研究を行い、“疾患群において視床下部近傍の rCMRGlC (局所脳糖代謝率) が有意に高い” という非常に興味深い結果を得た。この脳内における変動が疾患特有の変化であるのか、或いは体重減少や飢餓状態等による二次的な変化であるのかという点が注目される点である。このような機能画像解析研究が、近年、問題となっている神経性食欲不振症の subtype の鑑別や予後の予想等においても有用となると考えられる。

A. 研究目的

近年、摂食障害の患者数が急増しており、社会的にも大きな問題となっている。一般に、こうした摂食障害はストレス関連疾患として考えられており、疫学、病因、病態生理、病態心理、治療といった様々な方面からの研究がなされてきているが、その病因、病態生理に関しては、未だにはっきりしたことはわかっていない。国立精神・神経センター武蔵病院に設置されている 3D-PET 装置は 4mm 以下の空間分解能を有し、脳の諸核など微細な解剖学的部位を鮮明に描写することが可能である。この 3D-PET 装置を用いることで、従来 in vivo では解析することができないと考えられていた視床下部の機能の状態等も捉えることができるであろう。

本研究の目的は、このように従来ではアプローチが難しかった in vivo におけるヒトのより詳

細な脳機能画像 (ここでは rCMRGlC) を撮像、解析することにより、神経性食欲不振症 (以下 AN) における、視床下部等をも含めた脳内での機能の状態を調べ、この疾患の病態解明を目指すことにある。

B. 研究方法

DSM-IV における診断基準を満たした AN 症例 5 例と成人正常被験者統制群 16 例を対象とした。

3D-PET 撮像によって得られた  $^{18}\text{F}$ -FDG 画像より、各 rCMRGlC 画像を再構成し、SPM (Statistical Parametric Map) を用いて、AN 群と統制群との間の群間比較を行った。

C. 研究結果

統制群に比して AN 群で、右視床下部前外側領域及び前脳基底領域の rCMRGlC の増加が示さ



れた ( $p < 0.01$ )。

#### D. 考察

今回認められた視床下部近傍領域の糖代謝の増加は、摂食障害のメカニズムを考える上で、非常に注目される結果であると思われる。このことより、AN 群において、摂食中枢である視床下部外側野の抑制系の代謝が上昇している可能性、或いは、これに関しては被験者の今後の病態変動を詳細に観察していく必要があるが、その症例群の病態が制限型から無茶食い／排出型へ移行していつている段階を捉えている可能性が考えられる。室傍核や前脳基底部も近年、情動との関連が注目されている部位であり、更に詳細な解析が待たれるところである。

またこれらの知見が、画像解析研究において常に問題となる、一次性の変化を捉えているのか或いは二次性の変化を見ているのかという点に関しても今後、注目される。

更に近年、問題となっている神経性食欲不振症の subtype の鑑別においても機能画像解析が有用となる可能性も示唆される。もし subtype が、こういった機能画像解析により鑑別することが可能であれば、或いは各段階における病態レベルが機能画像を用いることにより評価可能となれば、その後の治療面や予後の予測においても大いに貢献することが期待されよう。単なる断面的研究に留まらず、治療過程をも含めた経時的研究がこの疾患の病態解明にとって必要不可欠であると思われる。

#### E. 結論

我々はストレス関連疾患のひとつである神経性食欲不振症をとりあげ、PET による画像解析研究を行い、“疾患群において視床下部近傍の rCMRGlC (局所脳糖代謝率) が有意に高い”という非常に興味深い結果を得た。近年、問題となっている神経性食欲不振症の subtype の鑑別や予後の予想等においても、こういった機能画像解析研究が、今後さらに有用となってゆくであろう。

#### F. 結論

学会発表

1) M. Nishikawa, T. Uema, K. Ogawa, T. Ohnishi, Y. Takayama, H. Matsuda, T. Kuboki, T. Ishikawa and Y. Ago:

Increase of Regional Cerebral Blood Flow in the Limbic System Related to the “Unrest” State: A 15O-H<sub>2</sub>O PET Study.

15th World Congress of Psychosomatic Medicine (Athens), 1999. 4. 19.

2) 西川将巳, 上間武, 小川賢一, 高野晴成, 大西隆, 高山豊, 松田博史, 久保木富房, 石川俊男

摂食障害の機能画像解析研究～FDG-PET study～

日本心身医学会総会シンポジウム, 2000. 6. 23.

(予定)

# 分担研究報告書

## “ストレスの免疫機能へ及ぼす影響に関する研究”

分担研究者 久保千春 九州大学大学院医学系研究科 心身医学教授

研究要旨：本研究では、ストレスの免疫機能へ及ぼす影響について、1) 体内リンパ球分布への影響、2) ストレス誘発血中IL-6上昇の意義について動物実験により検討した。マウスに拘束ストレスを負荷することにより胸腺、脾臓、肝臓、腸間膜リンパ節、パイエル板、腸管表皮での細胞数の減少を認めたが、骨髄では逆に増加していた。その効果はリンパ球サブセットの違いにより異なり、サブセット間で感受性の違いがあることが示唆された。また、ストレスにより惹起される血中IL-6上昇はTNF- $\alpha$ による有害な組織障害を防ぎ、生体の恒常性維持に重要な役割を演じていることが示唆された。

### A. 研究目的

ストレスが生体の免疫機能に及ぼす影響については、様々な観点より多数報告されているが、その詳細なメカニズムについてはいまだ充分にあきらかにされていない。本研究では、1) ストレスによる体内、組織内での免疫担当細胞の分布が変化、2) 急性ストレスにより惹起された血中IL-6上昇の生理的役割について検討した。

### B. 研究方法

実験には、BALB/cマウス(male, 8-12週齢)を用いた。マウスを金網ケージにて拘束し、12時間後に胸腺、骨髄、脾臓、肝臓、腸間膜リンパ節、パイエル板、腸管表皮リンパ球を分離し、細胞浮遊液を作製した。一方、コントロール群には、拘束の代わりに12時間の絶食とした。リンパ球サブセット、アポトーシスの程度は、フローサイトメトリーにより測定した。

IL-6の実験では、C3H/HeNマウス(female, 7-10週齢)を用いた。この際、実験群には抗IL-6抗体(MP5-20F3, rat IgG)を、対照群にはrat IgGをストレス負荷前に腹腔内投与した。ストレス負荷後、経時的に採血し、血中IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1, corticosterone, ACTHのレベルを測定した。

### C. 研究結果

拘束ストレスを負荷した群では、対照群と比較し、胸腺、脾臓、肝臓、腸間膜リンパ節、パイエル板、腸管表皮リンパ球での有意な細胞数の減少を認めた。一方、骨髄では、他の組織と異なり、細胞数の増加を認めた。ストレスに対する感受性は組織別、リンパ球サブセット別で異なり、例えばTCR $\gamma\delta$ , CD8 $\alpha\alpha$ を発現しているIEL細胞はストレス刺激に対して抵抗

性であり、拘束前後で有意な細胞数の変動は認めなかった。また、拘束ストレス負荷により胸腺、脾臓、パイエル板でのアポトーシス誘導が認められた。あらかじめ抗IL-6抗体を投与した群では、コントロール群と比較し、ストレス負荷後に血中TNF- $\alpha$ のレベルが上昇していた。

### D. 考察

本研究により、ストレスは体内、組織内の免疫担当細胞の分布の変化を惹起することが明らかとなった。また、胸腺、脾臓、パイエル板においてアポトーシスが認められたことより、ストレスによる細胞数減少の一部はアポトーシスによることが示唆された。

近年、感染症などの炎症性疾患ばかりでなく、身体的、心理的ストレスなどの非炎症性刺激にても血中IL-6レベルが上昇することが報告されている。このようなストレスにより惹起される血中IL-6上昇は、血中のTNF- $\alpha$ のレベルを低下させ、その結果、有害な組織障害を防止し、生体防衛的に作用している可能性が示唆された。

### E. 結論

拘束ストレスは、組織特異的、リンパ球サブセット特異的に細胞分布の変動を惹起する。また、ストレスにより誘導される血中IL-6は、血中のTNF- $\alpha$ のレベルを低下させる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Fukuki, H., et al. : The restraint stress-induced reduction in lymphocyte cell number in lymphoid organs correlates with the suppression of in vivo

antibody production. J Neuroimmunol 159: 1739-1745, 1997.

2) Sudo, N., et al. : Restraint stress causes tissue-specific changes in the immune cell distribution. Neuroimmunomodulation 4: 113-119, 1997.

3) Nukina, H., et al. : The restraint stress-induced elevation in plasma interleukin-6 negatively regulates the plasma TNF- $\alpha$  level. Neuroimmunomodulation 5: 323-327, 1998.

4) 須藤信行、他; 拘束ストレスの免疫機能に及ぼす影響. ストレス科学 1999;14: 44-48.

## 2. 学会発表

1) 須藤信行、他; 拘束ストレスの臓器内リンパ球分布に及ぼす影響. 第38回日本心身医学会, 1997, 東京.

2) 貫名英之、久保千春、他; 拘束ストレスにより誘導される血中IL-6の役割. 第39回日本心身医学会, 1998, 新潟.

3) 須藤信行、久保千春; 拘束ストレスの免疫機能に及ぼす影響. 第14回日本ストレス学会, 1998, 東京.

4) 須藤信行、久保千春; ストレスと免疫機能. Psychosomatic Symposium, 1998, 東京.

5) 須藤信行、他; 拘束ストレスのGALT(腸管関連リンパ組織)の細胞分布に及ぼす影響. 第40回日本心身医学会, 1998, 弘前.

## ストレスの状態と特性—個人差の検討—

(分担) 研究者 津田 彰 久留米大学文学部教授

**研究要旨** ストレスに及ぼす状態と特性の影響に関する個人差について、質問紙による調査と実験的研究から検討を加えた。最初の調査では、大学生の精神健康状態などの慢性ストレス症状がパーソナリティや状況に対する認知的評価、コーピングの選択と関係していることが示された。続く実験的研究では、メンタルストレス・テストによって引き起こされる急性の主観的なストレス反応が3つの因子構造(課題への集中、不快なストレス、気がかり)を持つこと、メンタルストレス・テストの性質によってそれらの反応プロフィールも異なることが示された。調査及び実験の知見は、トランスアクションル・モデルにもっともよく適合すると思われる。

### A. 研究目的

人間の“こころ”を情報処理装置として考える認知心理学の発展は、認知とストレスとを初めて結びつける「認知革命」を引き起こした(Wells & Matthews, 1994)。革命以前、ストレスは病気の罹患性を高める不快な生活上の出来事(ライフイベント)として、あるいはストレスの原因(ストレッサー)に対する生体の生理的覚醒として定義されていた。

けれども、刺激や反応に基づくこのような定義では、ストレス反応を増強したり減弱させる個人の認知や評価(意味づけ)、意識的な対処(コーピング)の役割を説明することができなかった。

ここでは、今日最も代表的なトランスアクションル・モデル(Lazarus & Folkman, 1984)を研究の主要な枠組みとして、日々の生活の中で直面する困難な要求や挑戦的な出来事に人がどのように対応しているのか、ストレスの個人差について検討する。

ラザラスら(Lazarus & Folkman, 1984)によって発展したストレスのトランスアクションル・モデルに基づく考え方である。この相互作用的アプローチは、ストレス反応が状況特異的に生じることを示唆する。ストレスとは、固定した反応ではなくて、むしろ個人と環境からの要請との間のダイナミックな相互作用の結果である。出来事は1次的ならびに2次的評価といった、2つの評価の対象となる。1次評価とは、出来事についての直接的で個人的な意味に言及したものである。2次評価とは、コーピングの選択についての個人的な評価を指す(図1)。

ラザラスは、外からのプレッシャーに対抗するコーピング方略には大きく分けて2つあることを示した。1つは、情動焦点型コーピングと呼ばれている。このコーピングは、外界の対象に対する自分の考えや気持ちを修正したり、違った見方をとる方法である。もう

1つは、問題焦点型あるいは課題焦点型コーピングと呼ばれているもので、外的な現実世界それ自体を変化させようとする。

私たちは、潜在的なストレスの原因につねに曝されているが、ストレス反応の発現はそのようなストレスの原因に対して試みたコーピングの結果いかん、すなわち成功したか失敗したかという個人の認知のあり方で左右される。

しかしながら、現在のストレス理論の最大の弱点は、ストレス反応がどのような過程を経て、ストレス症状として特異的に形成されてくるのか説明できない。従来のストレス研究では、ストレス反応の個人差の役割を考慮してこなかったといえる(Matthews et al., 1999)。

パーソナリティと認知的評価、コーピングがストレス症状の発現にどのように関係しているのかについて、個人差を扱った筆者らの研究を紹介する。最初の研究は、ストレス反応が数週間と比較的長期にわたって持続する場合に焦点を当てた。次の研究では、実験室場面でストレス課題を実験的に負荷した時に生じる、急性のストレス反応に注目した。

### B. 質問紙によるフィールド研究

最初の研究では、214名の大学生のストレス反応を調べた。

#### 1. 調査方法

妥当性が確かめられている2つの質問紙を使って、ここ数週間のストレス症状を測定した。用いた質問紙は、一つはゴールドバーグ(Goldberg & Williams, 1988)の精神健康調査票(GHQ28)である。これによって、不安、抑うつ、社会的活動障害、身体的な健康問題などを測定した。

もう一つの質問紙はフィシャー(Fisher, 1988)の

ホームシック尺度であり、学生にとって家族から離れて暮らすことがストレスの原因となると仮定して測定した。これらのストレス症状にどのような心理的要因が影響を与えているのか調査した。検討した心理的要因はパーソナリティと認知的評価、コーピングの3つである。

パーソナリティ測定はアイゼンクの改訂パーソナリティ質問票 (EPQ-R) (Eysenk & Eysenk, 1985) を使用した。このテストにより、N尺度と呼ばれている神経質傾向 (不安と抑うつに対する罹り易さを含むストレスの脆弱性) とE尺度と呼ばれる外向性 (心的エネルギーが自己以外の外界に向かう程度) が評価できる。

認知的評価とコーピングの測定はトランスアクショナル・モデルに準じた。ラザラス (Lazarus & Folkman, 1984) が記述している4つの認知的側面 - ストレッサーに対する挑戦、脅威、実際の喪失と危害、コントロール不可能性 - を調べるとともに、コーピング尺度は情動焦点型と問題焦点型、それに第3の次元として回避によるコーピングを測定した。回避コーピングは、問題それ自体を直接扱うのではなく、それから逃げるやり方、たとえば気晴らしをするなどである。

対象者である学生にとって、当てはまると思われる8つのストレス原因 (たとえば、勉強のプレッシャー、経済的問題など) をどのように認知的に評価し、コーピングするのか段階評定を求めた。8つの異なるストレッサーに対する平均得点を、個人の一般的な認知的評価ならびにコーピングスタイルとした。

## 2. 結果と考察

結果は表1に示されている。神経質傾向は、自己記入によって得られたホームシックやGHQ28によって測定された身体愁訴や不安、抑うつを含むすべてのストレス症状と相関した。逆に、外向性はGHQ28総得点とは相関しなかったが、ホームシックの自覚とは有意な負の相関を示した。これらのデータは、パーソナリティとストレスが実質的に関係し合っていることを支持した。

ストレス症状と最も関連の深かった認知的な評価因は、状況を脅威とか喪失として評価すること (表2) と情動焦点型コーピングの採択であった (表3)。これらの認知的要因は、いずれのストレス症状とも相関した。日々の生活の中で、脅威とか危害を認知することが数多くあったとしたら、あるいはまた、それらの脅威に対して自分を責めてみたり気にやんだりしたなら、情動的な苦痛や日常生活の遂行や健康問題に障害が見られるようになるだろう。

以上の結果は、ストレスに対する認知的反応がストレス症状の発現と関係していることを示している。しかしながら、これらの結果はあくまで相関分析に基づ

くものであり、因果的な関係は分らない。

第1に、パーソナリティがこれらの過程に1次的な因果的影響を及ぼしていると考えられるモデルである (図2a)。この場合、ストレス症状と認知的反応がパーソナリティの結果として生じていることになる。おそらく、認知的評価はストレスには影響を及ぼさないものと思われる。

第2は、認知的評価からストレスを予測するモデルである。このモデルは、トランスアクショナル・モデルが示唆するように、ストレスを規定するのが認知的評価であって、パーソナリティはこの認知的バイアスを介して、間接的にしかストレス症状に影響を及ぼさないと仮定する (図2b)。第3のパーソナリティと認知的評価からストレスを予測するモデルは、前の2つのモデルを統合したものである (図2c)。すなわち、ストレス症状はパーソナリティと認知的評価の双方から直接的な影響を受けて生じているとする考え。

もっともデータの適合性がよかったのは、パーソナリティ特性と認知的評価といった状況特異的因子がともにホームシックやGHQ28のストレス反応に直接的な影響を与えることを仮定した第3のモデルであった。図2cは、これら潜在因子同士の因果的關係を示している。神経質傾向と情動焦点型コーピングはいずれも、GHQ28のストレス反応に対して直接効果を有している。認知的反応のもう一つの側面であるコントロール不可能性の自覚と否定的な評価は、情動焦点型コーピングを介して間接的な影響をストレス反応に与えている。神経質傾向はまた、認知にも直接的かつ間接的な影響を及ぼしている。このモデルによれば、ホームシックは全般的な不快感の副産物のように思えた。

## C. メンタルストレス・テストによる実験的研究 (急性ストレスに関する実験)

次に、メンタルストレス・テストを課したときの主観的な認知、感情状態の変化などの急性ストレス反応を調べた実験的研究について述べる。

第1に、前の研究で用いたGHQ28尺度では、互いの症状が相関していたので、今回はさまざまな主観的ストレス症状を明確に区別することを試みた。第2に、ストレスの原因としてメンタルストレス・テストを採用し、実験的統制のもとでストレス反応を引き起こすことにあった。

### 1. 方法

大学生200名に負荷したメンタルストレス・テストは2種類あった。1つは、あらかじめリストした言葉を記憶しておくよう要求した条件のもとで、暗算を行わせる作業記憶課題を課した。この課題は時間的なプレッシャーの大きいもので、それを24分間続けた。もう1つは、被験者に一連の注視課題を行わせた。これ

は、間欠的に生じるある特定の目標刺激とされた音と視覚情報を検出するものである。課題は難しいものであると同時に、48分間も続いて退屈なものであった。

英国のダンディ大学で開発されたダンディ・ストレス状態質問票 (Dundee Stress State Questionnaire: DSSQ) を使用した (Matthews et al., 1997)。DSSQ の日本語版の構成を表4に示している (津田ら, 印刷中)。この質問票は、個人の気分や動機づけ、さまざまな主観的認知を系統だてて測定できる。

課題を受ける前と終わった後に、被験者にDSSQの回答を求め、状態の変化を測定した。質問票は、被験者に「今現在、どのような気持ちなのか」を評定してもらうもので、現在の状態と急性ストレス反応が評価できた。被験者の遂行成績と主観的なストレス自覚のデータから計量心理学的な分析を行った。

## 2. 結果と考察

DSSQ 質問票の得点を因子分析にかけたところ、図3に模式的に示すように、大きく3つのストレス因子が抽出された。課題への集中因子はエネルギー覚醒と動機づけ、注意集中などの項目を含んでいた。不快なストレス (情動的苦痛) 因子は緊張覚醒と抑うつ、コントロールの自覚のなさに関係した。気がかり (懸念) 因子は、自己注目の増加、認知的妨害、自尊心の低下から構成されていた。

図4は、これら急性ストレス反応に及ぼす2つの異なる課題の影響を示したものである。作業記憶課題を遂行することによって、不快なストレスが増大するとともに、気がかりは減少した。課題への注意集中度は変化がなかった。このことは、情動的に不快になるにつれて、侵入的思考が低下するといった、ストレス反応のパターンの質的な変化が起こることを示唆している。

一方これに対して、注視課題のようなメンタルストレス・テストでは、気がかりが増大するとともに、動機づけや課題への集中が低下し、不快なストレスには変化を認めなかった。ストレス反応には、疲労と興味の低下や妨害思考の発生など、いくつかのパターンが存在することが明らかとなった。

## D. 全体的考察—ストレス・マネジメントに対する意義

最後に、今回のデータがストレス・マネジメントにどのように生かされるのかについて述べる。ストレス反応は仕事負担などの環境的要因の関数としてたんに生じるものではない。環境からの要請に対する反応の程度は個人で異なる。したがって、ストレスへの介入は個人の特性を考慮する必要がある (Tsuda et al., 1995)。

神経質傾向の高い個人はいろいろな場面において、情動的にストレスの影響を被りやすい。このような個

人に対しては、否定的な感情を持たないようにアドバイスや教育するよりも、これらの感情の適切な処理法を教えた方が現実的である。治療はとくに、個人のコーピング方略に焦点を当てるべきであろう。情動焦点型コーピングの使用は、望ましい結果とはならないことが多い。効果的にコーピング方略を行い、過度に自分を責めたり、否定的な思考に陥らないようなストレス・マネジメント技法の適用が望まれる (坂野, 1995)。

## E. まとめ

ここでは、ストレスのトランスアクションル・モデルを概念的枠組みとして、ストレスの状態と特性が慢性ならびに急性ストレス反応に及ぼす影響について、フィールド研究 (慢性ストレスへの影響) と実験室的研究 (急性ストレスへの影響) の双方から検討を加えた結果について述べた。

最初の調査的研究からは、情動焦点型コーピングは情動的に不快なストレス状態の変化を引き起こすこと、このようなコーピング方略の選択と実行には神経質傾向といったパーソナリティ特性が相互作用的な影響を及ぼしていることなどが明らかとなった。

次の実験的研究からは、メンタルストレス・テストの性質によって、実験的ストレス反応の発現が異なることが分かった。注視課題の場合には、課題への注意力が著明に低下するとともに、気がかりなどの自己注目が増加することが示された。作業記憶課題については、情動的に不快なストレスの増加と妨害的認知の減少 (気がかりの減少と侵入思考の低下) といった変化をきたすことが明らかとなった。

以上のことより、トランスアクションル・モデルがストレス状態と特性を分析する上で、きわめて妥当性の高いモデルであることが支持された (津田, 1997)。

## F. 引用文献

- Eysenk, H.J. & Eysenk, M.W. (1985) *Personality and Individual Differences*. Plenum: London
- Fisher, S. (1988) Leaving home. In S. Fisher & J. Reason (Eds.), *The Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. Wiley: Chichester.
- Friedman, H.S. & Booth-Kewley, S. (1987) The "disease-prone personality". *American Psychologist*, 42: 539-555.
- Goldberg, D. & Williams, P. (1988) *User's Guide to the General Health Questionnaire*. NFER-Nelson; 中川泰彬・大坊郁夫 (1996) 日本版 GHQ28 日本文化社
- Lazarus, R.S. & Folkman, S. (1984) *Stress, Appraisal and Coping*. Springer: New York; 本明 寛・春木

- 豊・織田正美 (監訳) (1991) ストレスの心理学  
実務教育出版
- Matthews, G., Joyner, L., Gilliland, K., Campbell, S.,  
Falconer, S., & Huggins, J. (1997) Validation of  
a comprehensive stress state questionnaire. In I.  
Mervielde, I.J. Deary, F. De Fruyt, & F. Ostendorf  
(Eds.), *Personality Psychology in Europe*, Vol. 7.  
Tilburg University Press: Tilburg.
- Matthews, G., Tsuda, A., Gu, X., & Ozeki, Y. (1999)  
Individual differences in driver stress vulnerabil-  
ity in a Japanese sample. *Ergonomics*, 42: 401-  
415.
- 尾関友佳子・原口雅浩・津田 彰 (1991) 大学生の生  
活ストレス、コーピング、パーソナリティとス  
トレス 健康心理学研究 4: 1-9.
- 尾関友佳子・原口雅浩・津田 彰 (1994) 大学生の心  
理的ストレス過程の共分散構造分析 健康心理学研  
究 7: 20-36.
- 坂野雄二 (1995) 認知行動療法 日本評論社
- Stone, S.V. & Costa, P.T., Jr. (1990) Disease-prone  
personality or distress-prone personality? In H.S.  
Friedman (Ed.), *Personality and Disease*. Wiley:  
New York.
- Tsuda, A., Haraguchi, M., Ozeki, Y., Kurasaki, N.,  
Tsuda, S., & Uezono, K. (1995) Stress-moder-  
ating effects of personal resources and working  
environment in Japanese executives. In T.  
Kikuchi, H. Sakuma, & I. Saito (Eds.),  
*Biobehavioral Self-regulation*. Springer: Tokyo.
- 津田 彰・尾関友佳子・片柳弘司 (1997) ストレス-  
コーピング過程における性差 ストレス科学 12:  
34-41
- 津田 彰・矢島潤平・津田茂子 (印刷中) ストレスと  
心理 河野友信・石川俊男 (編) ストレスの事典  
朝倉書店
- Wells, A. & Matthews, G. (1994) *Attention and  
Emotion*. Lawrence Erlbaum Associates: Hove,  
UK; 箱田裕司・津田 彰 (監訳) (印刷中) 注意と情  
動 培風館

表1 パーソナリティコーピング, ストレス反応との相関

変数	EPQ-R	
	外向性(E)	神経質傾向(N)
GHQ-28総得点		.56 **
ホームシットク	-.21 *	.33 **
情動焦点型コーピング	-.24 **	.45 **
問題焦点型コーピング		
回避型コーピング		.31 **

\*p<.05, \*\*p<.01



表2 認知的評価とストレス反応との相関

変数	喪失	脅威	コントロール可能性	挑戦
GHQ-28総得点	.37**	.41**	-.27**	-.39**
身体的症状	.29**	.43**	-.38**	-.30**
不安	.41**	.46**	-.25**	-.36**
社会的活動障害	.20*	.24**		-.23**
抑うつ	.26**	.31**		
ホームシック	.24**	.19**	-.19**	-.28**

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

表3 コーピングとストレス反応との相関

変数	情動焦点型	問題焦点型	回避型
GHQ28総得点	.49**	-.22**	.23**
身体的症状	.30**		.27**
不安	.52**	-.20**	.26**
社会的活動障害	.35**		
抑うつ	.36**	-.19**	
ホームシック	.25**		

\*p<.05, \*\*p<.01

## 表4 日本版ダンディストレス状態質問票の構成

心理的尺度	下位尺度(項目数)	項目の例
気分	エネルギー覚醒(8)	エネルギーッシュである
	緊張覚醒(8)	神経過敏である
	快的气氛(8)	楽しい
	怒り/フラストレーション(5)	苛立っている
動機づけ	課題への動機づけ/内発的動機づけ(8)	課題を行うことに意義がある(あった)
認知的状態		
思考スタイル	自己注目(8)	今、自分自身のことを考えている
	自尊心(7)	今、他人より劣っている
	注意集中(7)	心が落ち着かず、さまよっている
	コントロール感(6)	うまくやれるだろう(やれた)
思考内容	課題関連妨害思考(8)	実験の目的について考えた
	課題無関係妨害思考(8)	今朝、起きたことを思い出した
メンタルワーク ロード	概括的なストレス(1)	全体として、ストレスはどのくらいあったか
	精神的負担(1)	精神的負担はどのくらいあったか
	身体的負担(1)	身体的負担はどのくらいあったか
	時間的プレッシャー(1)	時間的にどのくらいせわしかったか
	遂行成績(1)	成績はどのくらいよかったか
	努力(1)	努力をどのくらい必要としたか
	フラストレーション(1)	どのくらいイライラしたか

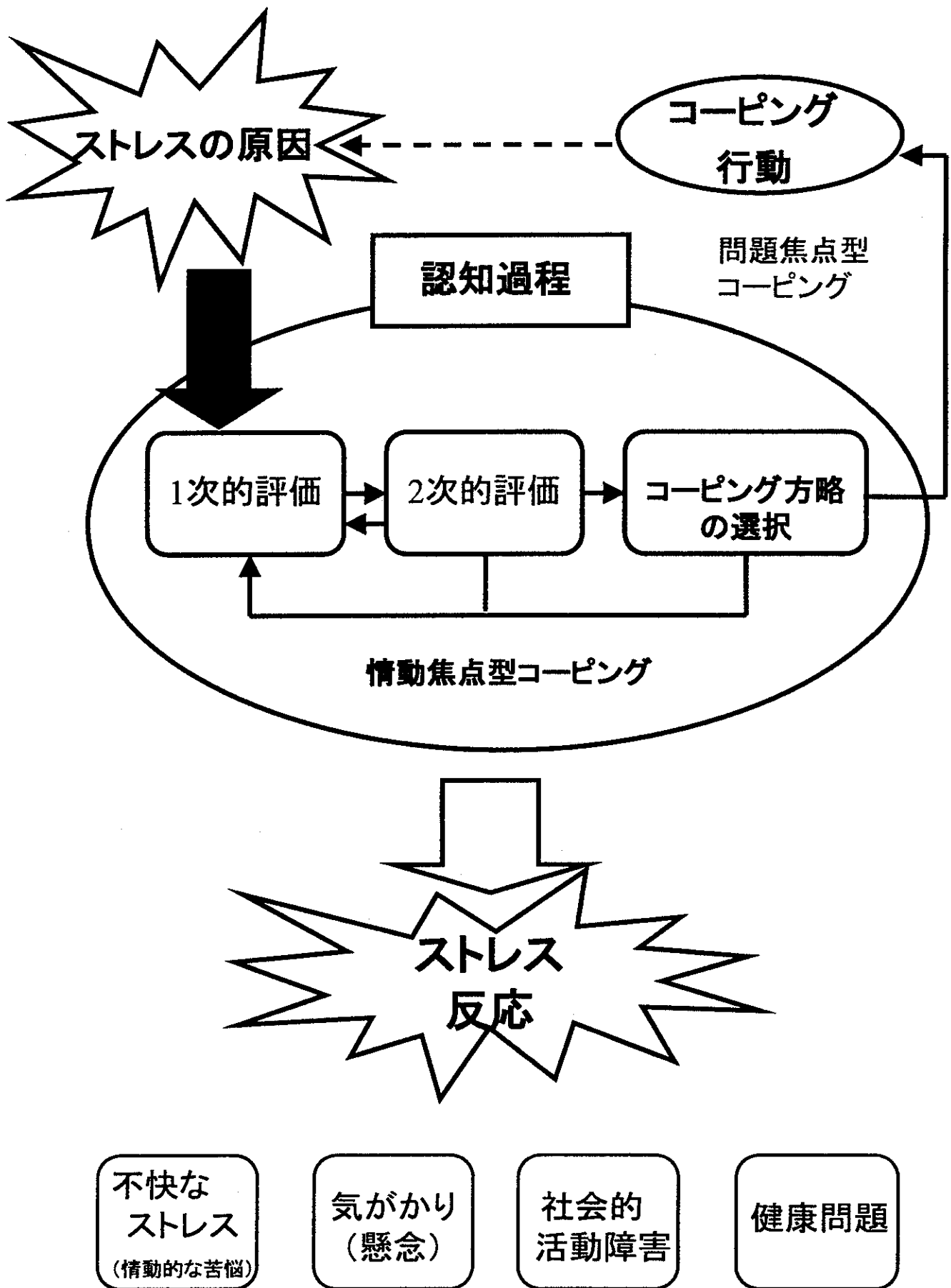


図1. ストレスのトランザクショナルモデル