

大学生の睡眠習慣に対する介入とセルフ・エフィカシーの 一般化についての検討

The Sleep Habits Intervention in Collage Students and Generalization of Self-Efficacy

原田 和弘*¹ 平井 啓^{2,4} 荒井 弘和⁵ 岡 浩一朗⁶ 中村 好男⁶
Kazuhiro HARADA*¹, Kei HIRAI^{2,4}, Hirokazu ARAI⁵,
Koichiro OKA⁶, Yoshio NAKAMURA⁶

¹ 早稲田大学大学院スポーツ科学研究科

¹Graduate School of Sport Sciences, Waseda University

² 大阪大学コミュニケーションデザイン・センター

²Center for the Study of Communication Design, Osaka University

³ 大阪大学大学院人間科学研究科

³Graduate School of Human Sciences, Osaka University

⁴ 大阪大学大学院医学系研究科

⁴Graduate School of Medicine, Osaka University

⁵ 大阪人間科学大学人間科学部

⁵Faculty of Human Sciences, Osaka University of Human Sciences

⁶ 早稲田大学スポーツ科学学術院

⁶Faculty of Sport Sciences, Waseda University

緒言

セルフ・エフィカシーは、Bandura (1977) によって提唱された概念であり、これから行おうとしている行動に対して、「自分ではできる」と感じる主観的見込み感のことである。セルフ・エフィカシーは、運動 (e.g., 岡, 2003) や禁煙 (e.g., Nicki et al., 1984) など、非常に多くの分野

において、行動の規定因子となることが明らかとなっている。また、セルフ・エフィカシーが高いほど、心理的適応が良好であることも明らかとなっている (e.g., Hirai et al., 2002)。セルフ・エフィカシーは、成功体験、代理的体験、言語的説得、情動的喚起という4つの情報源によって生じるため、これらの情報源を用いてセルフ・エフィカシーに対する介入を行うことにより、行動変容を促したり、心理的適応を高めたりすることができる (Bandura, 1977; 坂野, 2002)。

また、セルフ・エフィカシーは、水準、強度、一般性という3つの次元で捉えられている (Bandura, 1977; 坂

* 埼玉県所沢市三ヶ島 2-579-15 (〒359-1192)

Graduate School of Sport Sciences, Waseda University,
Tokorozawa, Saitama 359-1192, Japan

野, 2002)。水準とは、ある行動について簡単なものから難しいものまで並べたとき、どの程度難しいものまでできるかについての次元である。強度とは、各水準の行動について、どのくらい確実に遂行できるかという確信の強さの次元である。一般性とは、ある状況での行動に対して形成されたセルフ・エフィカシーが、その状況を越えてどの程度まで般化するかという次元である。

セルフ・エフィカシーの般化が生じる情報源は、これまでの研究から、次の5つに分類される (Bandura, 1997)。1つ目は、「課題が共通のサブスキルを共有していること」である。Rejeski et al. (1997) は、下半身の筋力トレーニングが、膝関節症の患者のトレーニングに対するセルフ・エフィカシーと、階段を登ることに対するセルフ・エフィカシーを高めることを示している。トレーニングでは階段を用いていないが、下肢の筋肉を使うというサブスキルが共有されている。2つ目は、「援助的な環境にあること」である。Kelley et al. (1997) は、精神疾患患者に対して、治療者が同行するレクリエーション活動を行ったところ、体力に関するセルフ・エフィカシーと、一般性セルフ・エフィカシーが高まったと報告している。これは、治療者が、患者に対して援助的に関わるよう配慮したからだと考えられる。3つ目は、「一般的な対処スキルが高められていること」である。養内 (1993) は、バスケットボールのパスに対するセルフ・エフィカシーが高まると、シュートやドリブルに対するセルフ・エフィカシーも高まることを報告している。これは、バスケットボール全体に対する一般的な対処スキルが高められたためだと考えられる。4つ目は、「課題間の共通性が認識されていること」である。Wise et al. (2002) は、脊椎損傷患者に対して、筋力トレーニングに加え、日常生活での活動も同程度の負担にしかならないという認識を促す介入を行った結果、患者の日常生活動作に対するセルフ・エフィカシーが高まったと報告している。5つ目は、「特別な成功体験があること」である。様々な領域のセルフ・エフィカシーに対して、幅広く般化を生じさせる成功体験があると書かれている。

しかし、セルフ・エフィカシーの般化という概念は広く知られているが、実証的に検討した研究はほとんどなく、そのメカニズムは明らかとなっていない (Samuels et al., 2002)。また、これらの研究のうち無作為化比較対照試験はほとんどない。加えて、疾患患者や非日常的な場面を対象とした研究が多く、健康行動のような、健常者の日常的な場面を対象とした研究は行われていない。

そこで本研究では、大学生の睡眠習慣に対する介入を行い、セルフ・エフィカシーの般化について検討した。大学生の睡眠習慣を介入対象とした点については、約36%が朝の目覚めの悪さを訴えているように (門田, 2002) 睡眠習慣の乱れが予想され、介入による影響が顕著に反映

されやすい行動であると考えられることから注目した。また、1つの健康行動の獲得が、他の健康行動にポジティブな影響を与えることが示され始めており (Costakis et al., 1999)、睡眠習慣と共通の対処スキルが必要と考えられるため、般化の対象には、日常場面で誰もが行う健康行動のうち、身体活動と食行動を取り上げた。

以上のことから、本研究では、セルフ・エフィカシーを高める情報源に基づいた睡眠習慣に対する介入が、睡眠習慣に関するセルフ・エフィカシーを向上させるかどうか検討した。同時に、睡眠習慣に対する介入が、他のセルフ・エフィカシーにも影響を与え、他の健康行動に関するセルフ・エフィカシーが高められるかどうか検討した。

方法

1. 研究対象者

大阪府下の国立大学に所属する大学生を対象とした。本研究の主旨、プライバシーの保護、中断・拒否の権利などについて記入した用紙を渡し、研究者による説明が行われ、文書にて同意を得た。

2. 手続き

睡眠習慣に対する介入を行い、身体活動、属性情報、心理尺度との関連を検討する調査を3週間行った。調査期間は2005年5月から同年11月までであった。調査と介入は、大学内の教室を利用して行った。なお、睡眠習慣は、様々な角度から捉えることができるが、本研究では、起床時間に着目した。また、大阪大学人間科学部行動学系の研究倫理審査委員会、研究の概要と方法に関する検討がなされ、了承された。

群への割付は、人数比が1:1になり順序効果が生じないように調整した上で無作為に行った。具体的には、登録番号が、01、03、05...の対象者を無作為に各群に割り当て、02、04、06...の対象者をその直前の登録番号の者と反対の群に割り当てた。また、他方の群の存在がわからないように、対照群には睡眠習慣と心理変数との関連を検討する観察研究であると説明し、研究終了後に本来の主旨について説明した。

3. 介入

全ての対象者に対して、3週間、睡眠日誌の記入とライフコーダーEX (株式会社スズケン社製) の装着を行った。なお、ライフコーダーEXは日内の活動時間も解析できるため、生活リズムの測定を目的とし、身体活動量自体には注目しないことを教示した。

介入群へは、始めの1週間をベースラインとして普段どおりの生活を送り、2週目以降は目標時間までに起床

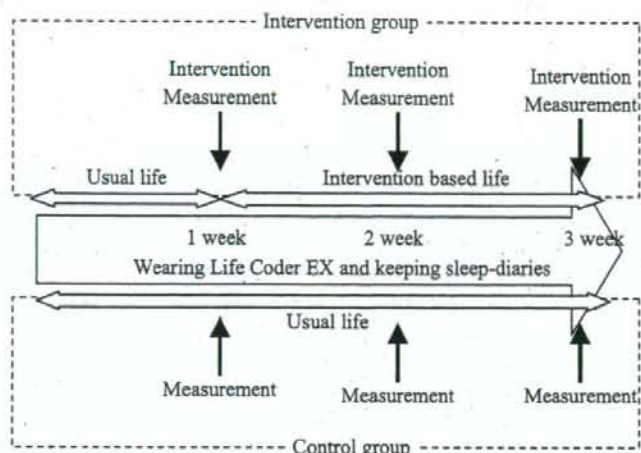


Fig. 1. Design of the study.

するように求めた。対照群へは、3週間、普段どおりの生活を送るように求めた。1週間、介入群に対しては、介入（目標設定、行動契約）と質問紙調査を行った。対照群に対しては、質問紙調査のみを行い、引き続き普段どおりの生活を送るように求めた。2、3週間、介入群に対しては介入（ポジティブな評価、報酬による強化、気分状態の確認）と質問紙調査を行った。対照群に対しては、謝礼の支払いと質問紙調査を行った（Fig. 1）。

介入は、セルフ・エフィカシーを高める情報源のうち、「成功体験」、「言語的説得」、「情動的喚起」の3つの情報源に基づき行った。「成功体験」に関しては、目標設定と行動契約を行った。目標設定は、ベースライン期間の平均起床時間（平日）よりも1時間早い時間までに起床すること（平日）を目標とし、行動契約は、この時間までに起きることを明記した文書への署名を求めた。「言語的説得」に関しては、ポジティブな評価と強化を行った。ポジティブな評価は、研究者が期間中の起床に対して積極的に評価した。強化は、1日目標が達成できた毎に200円を報酬として支払った（対照群へは、2、3週間後の質問紙調査時にそれぞれ700円を報酬として支払った）。「情動的喚起」に関しては、早起きによって気分がよくなったかを確認した。

4. 測定項目

4.1 睡眠習慣

睡眠習慣の測定には、睡眠日誌を作成し、日付、曜日、起床時間、および就寝時間について、対象者による自己記入で測定した。

4.2 身体活動量

身体活動量の測定には、ライフコーダーEXを用いて、1日の歩数を測定した。児玉ら（2002）は、5分毎の生活

活動日誌から算出した総エネルギー消費量との相関係数を算出して、ライフコーダーEXによる身体活動量評価の妥当性を実証している。なお、井上ら（2003）の指摘に従い、1日の装着時間が12時間以上である日を有効日とした。

4.3 起床に関する課題セルフ・エフィカシー

起床に関するセルフ・エフィカシーは、どのくらいの時間で起床できるかという水準に関する次元と、その時間にどのくらい正確に起床できるかという強度に関する次元を評価するものである。項目は、5時から10時までの1時間毎の時間を列挙し、「0：全く自信がない」から「100：完全に自信がある」の11件法で測定した。また、「あなたは、これから、平日の朝、平均して毎朝何時間くらいに起きる自信がありますか。あなたの考えに最もあてはまるものを1つ選んで、○をつけてください」という指示を与えた。

1週間後のデータについて主成分分析を行ったところ、第1主成分への寄与が70.25%となり、1元性が確認された。また、Cronbachの α 係数は、 $\alpha = .90$ となった。また、1週の起床時間（平日）との相関は $r = -.82$ ($p < .01$)、対照群における2週間後の得点との相関は $r = .90$ ($p < .01$)となった。以上より、本尺度の信頼性と妥当性は確認された。

4.4 起床に関する自己調整セルフ・エフィカシー

起床に関する自己調整セルフ・エフィカシーは、起床を妨げる様々な状況下で、決まった時間にどの程度確実に起床できるかを評価するものである。本尺度は、運動行動に関する尺度（岡，2003）を参考に、心理学者2名と心理学専攻の学生4名で協議を行い、新たに作成した。起床を妨げる要因として、「朝寒いとき」、「よく眠れなかったとき」、「夜更かしをしたとき」、「二日酔いなどで気分や体調がすぐれないとき」、「前日疲れたとき」の5

つの状況を想定し、「1:まったくそう思わない」から「5:かなりそう思う」の5件法で測定した。また、「これから、平日の朝、毎朝決まった時間に起きることに対する自信の程度についてお聞きします。あなたの考えに最もあてはまるものを1つ選んで、○をつけてください」という指示を与えた。

1週後のデータについての主成分分析の結果、第1主成分への寄与が45.37%となったことから1元性は認められた。また、Cronbachの α 係数は、 $\alpha = .67$ であり、1週の起床時間(平日)との相関は $r = .56$ ($p < .05$)、対照群における2週後の得点との相関は $r = .83$ ($p < .01$)であったことから、本尺度の信頼性と妥当性は確認された。

4-5 身体活動に対するセルフ・エフィカシー

身体活動・運動分野に関するセルフ・エフィカシー尺度について文献調査を行った先行研究(竹中他, 2002)を基に、新たに尺度を作成した。4,000歩から16,000歩まで、2,000歩おきに並べたものを項目とし、各歩数まで1日に活動することに対する対象者の見込み感を、「0:全く自信がない」から「100:完全に自信がある」の11件法で測定した。また、「あなたは、これから、平日、平均して1日どのくらい歩く自信がありますか。あなたの考えに最もあてはまるものを1つ選んで、○をつけてください。」という指示を与えた。

1週後のデータを用いた主成分分析の結果は、第1主成分への寄与が70.25%であり、尺度の1元性が確認された。Cronbachの α 係数は、 $\alpha = .93$ であった。また、1週の平均歩数(平日)との相関は $r = .67$ ($p < .01$)、対照群における2週後の得点との相関は $r = .61$ ($p < .01$)であった。以上より、本尺度の信頼性と妥当性が確認された。

4-6 食生活の自己管理に関するセルフ・エフィカシー

食生活の自己管理に関するセルフ・エフィカシーの測定には、Healthy Eating SE尺度(吉本他, 2003)を用いた。Healthy Eating SE尺度は、6因子の下位尺度からなるが、本研究では、睡眠習慣と関連が強いと思われる「食品摂取状況」(5項目)と「適切な食生活の実践」(3項目)の2因子を用いた。Healthy Eating SE尺度は、先行研究(吉本他, 2003)で、信頼性と妥当性が確認されている。

4-7 一般性セルフ・エフィカシー

健康行動の他に、人が共通に経験する場面に対する効力感である、一般性セルフ・エフィカシーに対しても介入効果が認められるか検討を行うために測定した。尺度は、General Self-Efficacy Scale (GSES:坂野他, 1986)を用いた。GSESは、「行動の積極性」「失敗に対する不安」「能力の社会的な位置づけ」の3因子、16項目からなり、高得点であるほどセルフ・エフィカシーが高いことを示している。GSESは、先行研究(坂野他, 1986)で、信頼性と妥当性が確認されている。

4-8 属性情報

属性情報として、年齢、性別、飲酒・喫煙状況、運動習慣、居住形態(1人暮らし、家族などと同居)について質問した。

5. 解析

睡眠習慣、セルフ・エフィカシー得点、および身体活動量の経時変化を検討するために、各得点を従属変数として、群×時間のrepeated ANOVAを行った。多重比較は、Bonferroni法を用いた。また、起床に関するセルフ・エフィカシーの変化量と、その他の領域に関するセルフ・エフィカシーの変化量との相関係数を算出した。

統計処理には、SPSS 10.0J (SPSS Inc., 2000)を用いた。

結果

1. 対象者の情報

対象者は、計20名であった。対象者の属性情報をTable 1に示した。属性に関して介入群と対照群の間で差があるか検討するために、年齢、BMI、に関してはt検定を、その他の変数に関してはFisherの正確確率検定を行った。検定の結果、群間に有意差の認められた変数はなかった。

2. 介入に対するアドヒアランス

睡眠習慣に対する介入の目標達成率は、介入1週目で78%、介入2週目で74%、平均で76%であった。

平日の平均起床時間、就寝時間、および睡眠時間が変化したか検討するために、各時間を従属変数として、群×時間のrepeated ANOVAを行った(Table 2)。その結果、起床時間に関しては、時間の主効果($F(1,18) = 7.87, p < .01$)と群×時間の交互作用($F(2,36) = 8.39, p < .01$)が認められた。単純主効果の検定の結果、介入群の起床時間に有意差が認められ、多重比較により、介入群の2-3週の起床時間は1週よりも早まったことが示された。一方、就寝時間、および睡眠時間に関しては、群×時間の交互作用は認められなかった。以上より、介入に対するアドヒアランスは良好であったことが示された。

3. 起床に関するセルフ・エフィカシーの変化

睡眠習慣に対する介入が、起床に関するセルフ・エフィカシーを向上させたか検討するために、セルフ・エフィカシー得点を従属変数として、repeated ANOVAを行った(Table 2)。その結果、起床に関する課題セルフ・エフィカシーについては、群の主効果、時間の主効果、および群×時間の交互作用は認められなかった。一方、起床に関する自己調整セルフ・エフィカシーについては、時間の主効果($F(2,36) = 19.15, p < .01$)が認められた。

Table 1. Demographic variables

| | | Total (N=20) | Intervention (N=10) | Control (N=10) |
|----------|----------|--------------|---------------------|----------------|
| Age | | 20.65 ± 0.75 | 20.60 ± 0.70 | 20.70 ± 0.82 |
| BMI | | 20.22 ± 2.12 | 20.15 ± 2.78 | 20.29 ± 1.45 |
| Gender | Men | 10 | 3 | 7 |
| | Women | 10 | 7 | 3 |
| Drink | Yes | 14 | 6 | 8 |
| | No | 6 | 4 | 2 |
| Smoke | Yes | 2 | 1 | 1 |
| | No | 18 | 9 | 9 |
| Exercise | Yes | 8 | 3 | 5 |
| | No | 12 | 7 | 5 |
| Living | Alone | 10 | 5 | 5 |
| | Together | 10 | 5 | 5 |

In age and BMI, Mean ± SD are represented. In other variables N are presented.

多重比較の結果、1週と、2-3週の得点の間に有意差が認められた。また、起床に関する自己調整セルフ・エフィカシーの経時変化を Fig. 2 に示した。

4. セルフ・エフィカシーの般化

他の領域のセルフ・エフィカシーや身体活動が変化したか検討するために、起床以外の各セルフ・エフィカシー得点と身体活動量を従属変数として、repeated ANOVAを行った (Table 2)。その結果、全てのセルフ・エフィカシー、および身体活動量に関して、群の主効果、時間の主効果、および群×時間の交互作用は認められなかった。

次に、他の領域のセルフ・エフィカシーの変化と、起床に関するセルフ・エフィカシーの変化が連動するか検討するために、1-2週におけるセルフ・エフィカシーの変化量と、1-3週におけるセルフ・エフィカシーの変化量との相関係数を算出した (Table 3, Table 4)。相関分析の結果、起床に関するセルフ・エフィカシーの変化量と、その他の領域のセルフ・エフィカシーに関して、有意な相関は認められなかった。

考 察

本研究の目的は、大学生の睡眠習慣に対する介入が、起床に関するセルフ・エフィカシーを高め、さらに他のセルフ・エフィカシーに般化するか検討することであった。合計20名の対象者を、介入群と対照群に無作為に割り付け、介入群に対しては、セルフ・エフィカシーを高める情報源に基づき、睡眠習慣に対する介入を2週間行った。その結果、起床に関するセルフ・エフィカシー

のうち、自己調整セルフ・エフィカシーは、介入群と対照群の両群で高まった。しかし、身体活動、食生活、および一般性セルフ・エフィカシーは、両群において変化しなかった。また、起床に関するセルフ・エフィカシーの変化量と、他のセルフ・エフィカシーの変化量との相関は認められなかった。

まず、起床に関するセルフ・エフィカシーについて考察する。起床に関する自己調整セルフ・エフィカシーについて、介入群に加え、対照群においても、セルフ・エフィカシーの向上が認められた。介入群に対しては、「成功体験」、「言語的説得」、「情動的喚起」の3つの情報源を基に介入を行い、その結果「成功体験」にそのまま当てはまる睡眠習慣の改善も認められた。一方、本研究で、起床・就寝時間を測定するために、全ての対象者が睡眠日誌への記入を行った。睡眠日誌への記入は、セルフ・エフィカシーを高める情報源のうち、「情動的喚起」に対応するセルフ・モニタリングに該当すると考えられる。また、睡眠日誌への記入は、睡眠習慣改善のための手段として非常に有効であることが示されている (Morin et al., 1999)。これらのことを考慮すれば、睡眠日誌への記入自体が、介入群に加え対照群に対しても、起床に関するセルフ・エフィカシーを向上させる影響を与えたのかも知れない。対照群に対する教示に、睡眠習慣にできるだけ注意が向かないような工夫をすることで、睡眠習慣に関する調査の実施が対照群に与える影響を最小限に止めることができると思われる。

次に、セルフ・エフィカシーの般化について述べる。介入群に加え、対照群においても、起床に関する自己調整セルフ・エフィカシーの向上が認められた。しかし、他の領域に関するセルフ・エフィカシーについては、経

Table 2. Changes in sleep habits, self-efficacy, and physical activity

| | Intervention | | | | | | Control | | | | | | F value ^a | | | |
|--------------------------------------------------|--------------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------------------|---------|--------|----------------|
| | 1 week | | 2 week | | 3 week | | 1 week | | 2 week | | 3 week | | | | Groups | Times |
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | | | | |
| Sleep habits (week days) | | | | | | | | | | | | | | Groups | Times | Groups × Times |
| Wake-up time | 8:21 | 1:31 | 7:22 | 1:28 | 7:29 | 1:34 | 8:28 | 1:16 | 8:31 | 1:17 | 8:28 | 1:03 | 1.50 | 7.87** | 8.39** | |
| Get-to-bed time | 1:41 | 1:18 | 1:24 | 1:20 | 1:27 | 1:01 | 1:39 | 0:57 | 1:42 | 1:06 | 1:41 | 0:48 | 0.14 | 0.20 | 0.42 | |
| Sleep time | 6:40 | 1:02 | 5:58 | 0:47 | 6:01 | 0:57 | 6:49 | 0:49 | 6:48 | 1:11 | 6:46 | 0:47 | 2.65 | 2.25 | 1.86 | |
| Wake-up self-efficacy | | | | | | | | | | | | | | Groups | Times | Groups × Times |
| Task | 51.50 | 20.07 | 53.33 | 26.47 | 52.67 | 21.32 | 51.50 | 17.52 | 51.33 | 17.55 | 48.67 | 13.49 | 0.06 | 0.29 | 0.41 | |
| Self-regulation | 1.96 | 0.57 | 2.76 | 0.91 | 2.84 | 1.04 | 1.98 | 0.58 | 2.40 | 0.82 | 2.56 | 1.02 | 0.35 | 19.15** | 1.25 | |
| Self-efficacy of other domains | | | | | | | | | | | | | | Groups | Times | Groups × Times |
| Physical activity | 56.14 | 22.56 | 54.29 | 19.77 | 50.14 | 24.45 | 53.14 | 19.55 | 52.86 | 17.22 | 52.14 | 22.57 | 1.00 | 2.37 | 0.39 | |
| HESE ^b consumption of foods | 3.34 | 0.43 | 3.48 | 0.39 | 3.42 | 0.50 | 3.52 | 0.76 | 3.52 | 0.72 | 3.50 | 0.76 | 0.15 | 0.37 | 0.39 | |
| HESE ^b practice of appropriate eating | 2.50 | 0.97 | 2.70 | 0.78 | 2.73 | 0.70 | 2.57 | 0.67 | 2.60 | 0.91 | 2.57 | 1.04 | 0.03 | 0.93 | 0.74 | |
| GSES ^c activeness of behavior | 2.40 | 2.37 | 2.60 | 2.80 | 2.70 | 2.50 | 2.70 | 1.42 | 2.80 | 1.62 | 3.20 | 1.62 | 0.13 | 1.56 | 0.22 | |
| GSES ^c anxiety for failure | 2.90 | 2.08 | 2.40 | 2.01 | 2.30 | 2.36 | 2.50 | 1.51 | 2.40 | 1.58 | 2.70 | 1.70 | 0.00 | 1.39 | 2.37 | |
| GSES ^c evaluation of ability | 2.50 | 1.43 | 2.60 | 1.51 | 2.50 | 1.58 | 1.60 | 1.43 | 1.60 | 1.43 | 1.90 | 1.45 | 1.70 | 0.63 | 1.17 | |
| GSES ^c total score | 7.80 | 4.69 | 7.60 | 5.36 | 7.50 | 5.34 | 6.80 | 2.53 | 6.80 | 3.36 | 7.80 | 3.94 | 0.07 | 1.10 | 2.39 | |
| Physical activity | | | | | | | | | | | | | | Groups | Times | Groups × Times |
| Steps per day | 11061.19 | 2648.14 | 10535.17 | 2078.62 | 10646.67 | 3087.28 | 11939.85 | 3412.87 | 10385.13 | 3934.73 | 10349.57 | 3195.71 | 0.01 | 2.23 | 0.73 | |

^arepeated ANOVA (Groups × Times), ^bHealthy Eating Self-Efficacy Scale, ^cGeneral Self-Efficacy Scale, ** $p < 0.01$.

時変化は明らかとはならなかった。また起床に関するセルフ・エフィカシーの変化量と、他の領域に関するセルフ・エフィカシーとの相関も認められなかった。そのため、本研究では、セルフ・エフィカシーの般化は示されなかった。本研究の結果に従い、睡眠習慣に対する介入が、他の健康行動に対するセルフ・エフィカシーに般化しないことも考えられる。ただし、次の2点による影響の可能性も考えられるため、以下に言及する。

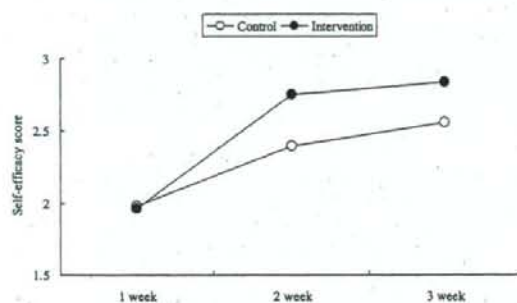


Fig. 2. Changes in get-up self-regulation self-efficacy.

1点目の可能性として、般化を促す情報源が与えられなかった事があげられる。セルフ・エフィカシーの般化を示している先行研究では、課題間の共通性の認識を高めるカウンセリングを行ったり、日常生活場面との類似性を示したりして、般化を促す情報源を、介入時に対象者に対して積極的に明示しているものがある (e.g., Wise et al., 2002)。Wise et al. (2002) は、この点に関して、般化に対する影響力が強く、般化を促す情報源を対象者に教示しなくても短期間で般化が生じる場合もあるが、般化に対する影響が弱く、般化のための情報源を用いた積極的な介入を行ったり、長期間介入を行ったりしないと般化は生じない場合もあると指摘している。よって、般化を促す情報源を積極的に示した上で、般化が本当に生じるか、更なる検討が必要であろう。

もう1つの可能性としては、対象者が今回の課題である睡眠習慣の改善に対して重要性を認知していなかったことが考えられる。養内 (1993) は、対象者が、課題の重要性を認知している場合は般化が生じるが、重要性が認知されていないと生じないことを示している。また、Bandura (1997) が示した般化のための情報源が示唆するとおり、般化のメカニズムに関しては、課題間に共通の

Table 3. Correlations between changes (2 week-1 week) in wake-up self-efficacy and changes (2 week-1 week) in self-efficacy of other domains

| Changes in self-efficacy of other domains | | Changes in wake-up self-efficacy | |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| | | Task | Self-regulation |
| Changes in self-efficacy of other domains | Physical activity | .35 | .30 |
| | HESE ^a consumption of foods | .07 | .19 |
| | HESE ^a practice of appropriate eating | .09 | .23 |
| | GSES ^b activeness of behavior | .10 | .26 |
| | GSES ^b anxiety for failure | -.15 | -.25 |
| | GSES ^b evaluation of ability | .14 | .24 |
| | GSES ^b total score | .04 | .14 |

^aHealthy Eating Self-Efficacy Scale, ^bGeneral Self-Efficacy Scale, No significant correlation was observed.

Table 4. Correlations between changes (3 week-1 week) in wake-up self-efficacy and changes (3 week-1 week) in self-efficacy of other domains

| Changes in self-efficacy of other domains | | Changes in wake-up self-efficacy | |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| | | Task | Self-regulation |
| Changes in self-efficacy of other domains | Physical activity | -.07 | .09 |
| | HESE ^a consumption of foods | .42 | -.01 |
| | HESE ^a practice of appropriate eating | -.09 | .25 |
| | GSES ^b activeness of behavior | .14 | .05 |
| | GSES ^b anxiety for failure | -.14 | .07 |
| | GSES ^b evaluation of ability | .19 | .39 |
| | GSES ^b total score | .09 | .24 |

^aHealthy Eating Self-Efficacy Scale, ^bGeneral Self-Efficacy Scale, No significant correlation was observed.

総合的なセルフ・エフィカシーを媒介して、他の課題のセルフ・エフィカシーが変化すると考える。このメカニズムに養内(1993)の結果を当てはめると、課題の重要性を認知することによって、総合的なセルフ・エフィカシーが媒介変数として機能すると考えられる。以上を踏まえれば、課題の重要性の認知が般化に影響を及ぼすと考えられるため、睡眠習慣の改善に対する重要性の評価を行い、それを剰余変数として取り扱うことにより、セルフ・エフィカシーの般化が生じるかどうか、より厳密に検討できるであろう。つまり、本研究の結果は、課題の重要性を考慮した上で、セルフ・エフィカシーの般化を検証する必要性を示唆している。

本研究は、いくつかの限界点を含んでいる。第1点は、起床時間が自己報告である点である。睡眠日誌の信頼性を高めるために、起床後すぐにライフコーダーEXを装着するよう対象者に依頼したが、信頼性が十分であるとはいえない。従って、睡眠習慣をより客観的に測定する方法について、電子メールを利用するなどの工夫することで、より信頼性の高いデータが得られると考えられる。2点目は、本研究では、20歳前後の大学生を対象としており、他の集団での検討は行っていない点である。今後は、異なる集団での検討が望まれる。

以上の結果と考察を総合すると、起床に関するセルフ・エフィカシーの向上が、他の健康行動に関するセルフ・エフィカシーに般化することは示されなかった。また、般化を促す情報源を積極的に明示すること、および課題の重要性を考慮することで、セルフ・エフィカシーの般化をさらに詳細に検証できる可能性が考えられた。この2点に加え、大学生活を考えれば、早起きできるようになったことで授業に出席する自信がついたというように、学業の領域へ般化した可能性も考えられる。このように、今回般化対象とした領域(身体活動と食行動)以外についても検討することが望まれる。セルフ・エフィカシーの般化を示す実証的研究は少なく(Samuels et al., 2002)、セルフ・エフィカシーが般化するかどうかは、明確な結論が出ていないといえるだろう。先に挙げた課題や展望を踏まえつつ、セルフ・エフィカシーの般化は生じるのか、批判的に検討していくことが期待される。

謝 辞

本論文を執筆するにあたり、日本学術振興会の塩崎麻里子先生、大阪大学大学院人間科学研究科の古村和恵氏、中原純氏に貴重なご助言をいただきました。対象者募集の際には、大阪大学大学院高等司法研究科の市川俊典氏、大阪大学大学院人間科学研究科の河村諒氏、田淵恵氏、東京大学大学院教育学研究科の吉田沙蘭氏にご協

力をいただきました。また、本研究を実施中、大阪大学大学院人間科学研究科の藤田綾子先生に多大なご指導をいただきました。記して感謝の意を表します。

文 献

- 1) Bandura A. Self efficacy: toward a unifying theory of behavior change. *Psychol Rev* 1977; 84: 195-215.
- 2) Bandura A. Self-efficacy: the exercise of control. New York: Freeman, 1997.
- 3) Costakis CE, Dunngan T, Haynes G. The relationship between the stages of exercise adoption and other health behaviors. *Am J Health Prom* 1999; 14: 22-30.
- 4) Hirai K, Suzuki Y, Tsuneto S, Ikenaga M, Hosaka T, Kashiwagi T. A structural model of the relationships among self-efficacy, psychological adjustment, and physical condition in Japanese advanced cancer patients. *Psychooncology* 2002; 11: 221-229.
- 5) 井上 茂, 下光輝一, 小田切優子, 涌井佐和子, 大谷由美子. 歩数計を健康教育・疫学研究に応用するための研究—バイアスの少ない評価方法の検討—. *健康医学研究助成論文集* 2003; 18: 10-17.
- 6) Kelley MP, Coursey RD, Selby PM. Therapeutic adventures outdoors: a demonstration of benefits for people with mental illness. *Psychiat Rehabil J* 1997; 20: 61-73.
- 7) 児玉直子, 玉腰暁子, 西塚隆伸, 平野直子, 川村 孝, 大野良之. 加速度計による1日のエネルギー消費量測定の妥当性—活動日誌法との対比—. *日本公衆衛生雑誌* 2002; 49: 643-647.
- 8) 養内 豊. 課題の重要度の認知が自己効力の般化に及ぼす影響. *教育心理学研究* 1993; 41: 57-63.
- 9) 門田新一郎. 大学生の生活習慣病に関する意識、知識、行動について. *日本公衆衛生雑誌* 2003; 49: 554-563.
- 10) Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 288: 991-999.
- 11) Nicki RM, Remington RE, MacDonald GA. Self-efficacy, nicotine-fading /self-monitoring and cigarette-smoking behavior. *Behav Res Ther* 1984; 22: 477-485.
- 12) 岡浩一朗. 中年者における運動行動の変容段階と運動セルフ・エフィカシーの関係. *日本公衆衛生雑誌* 2003; 50: 208-215.
- 13) Rejeski WJ, Ettinger WH, Martin K, Morgan T. Treating disability in knee osteoarthritis with exercise therapy: a central role for self-efficacy and pain. *Arthritis Care Res* 1997; 11: 94-101.
- 14) 坂野雄二. 人間行動とセルフ・エフィカシー. 坂野雄二, 前田基成編. *セルフ・エフィカシーの臨床心理学*. 京都: 北大路書房, 2002: 2-11.
- 15) 坂野雄二, 東條光彦. 一般性セルフ・エフィカシー尺度作成の試み. *行動療法研究* 1986; 12: 73-82.
- 16) Samuels SM, Gibb RW. Self-efficacy assessment and generalization in physical education courses. *J Appl Soc Psychol* 2002; 32: 1314-1327.
- 17) 竹中晃二, 上地広昭. 身体活動・運動関連研究におけるセルフエフィカシー尺度. *体育学研究* 2002; 49: 209-229.

- 18) Wise JB, Ellis GD, Trunnell EP. Effects of a curriculum designed to generalize self-efficacy from weight-training exercises to activities of daily living among adults with spinal injuries. *J Appl Soc Psychol* 2002; 32: 500-521.
- 19) 吉本優子, 武藤志真子, 前迫孝憲. 食生活の自己管理に対する自己効力感尺度の開発に関する研究. *Health Sci* 2003; 19: 99-111.

要約

ある状況における行動に対して形成されたセルフ・エフィカシーは、その状況を超えて、他のセルフ・エフィカシーにも般化すると言われている。しかし、セルフ・エフィカシーの般化を実証的に検討した研究はほとんど報告されていない。そこで本研究では、大学生の睡眠習慣に対する介入による、起床に関するセルフ・エフィカシーの向上が、他の健康行動に関するセルフ・エフィカシーを高めるかどうかを検討した。大学生 20 名を介入群と対照群に無作為に割り付け、睡眠日誌への記入による睡眠習慣の測定、ライフコーダー EX の装着による身体活動量の測定、および質問紙による心理変数の測定を 3 週間行った。3 週のうち、初めの 1 週をベースライン期間、残りの 2 週を介入期間とした。介入内容は、セルフ・エフィカシーを高める情報源に基づき、平日の平均起床時間よりも 1 時間早く起きること、目標の明記、成功 1 回につき 200 円の報酬、積極的評価、および気分状態の確認であった。repeated ANOVA を行った結果、起床に関する自己調整セルフ・エフィカシーに関して、時間の主効果が認められた ($F(2,36)=19.15, p<.01$)。しかし、他の健康行動に関するセルフ・エフィカシーについては、時間の主効果、および群×時間の交互作用は認められなかった。以上より、起床に関するセルフ・エフィカシーが両群とも高められたものの、他の健康行動に関するセルフ・エフィカシーは高められなかったことから、セルフ・エフィカシーの般化は明らかとはなかった。

キーワード：セルフ・エフィカシー、般化、介入、睡眠習慣、身体活動、無作為化比較対照試験

Summary: Generalization of self-efficacy is conceptually well-known, but few empirical studies examine it. The purpose of the present study was to examine whether enhancement of get-up self-efficacy by the intervention on sleep habits affects self-efficacy in other health behaviors. Twenty college students were randomly assigned to either intervention group or control group. Participants kept sleep-diaries and wore the Life Corder EX during 3 weeks in both groups. In 3 weeks, 1 week was baseline and next 2 weeks were intervention period. Based on the sources of self-efficacy, intervention included goal-setting, profession of goal, reward of ¥200 per one accomplishment, positive evaluation, and recognition of mood. Repeated ANOVA showed that get-up self-regulation self-efficacy was significantly increased in both two groups ($F(2,36)=19.95, p<.01$). However, enhancements of other self-efficacy were not revealed. Therefore, generalization of self-efficacy was not observed in the present study.

Key words: self-efficacy, generalization, intervention, sleep habits, physical activity, randomized control trial

補完代替医療 (CAM) の現代医療における 意義と今後の展望

伊藤 壽 記*
井 倉 技**

はじめに

近年、医学・医療の目覚ましい進歩により、各種病態に対する診断技術や治療成績の向上が認められる。そうした結果、急性疾患はよく制御されるようになり、疾病構造は急性疾患から慢性疾患へとシフトし、我々を取り巻く生活環境の整備と相まって、我々はまさに高齢化社会に突入している。その疾病のほとんどはがんを初めとする、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満などの生活習慣病である。こうした変化を受けて医療費は年々高騰を続けており、その結果、医療保険制度は破綻の危機に瀕している。図1には医療費の将来推移を示したものであるが、現在40兆円規模の総医療費はこのままで推移すると、2025年には約倍の80兆円となり、その内に占める老人医療費は実に56%となることが予想される。

一方、患者さんの意識構造にも変化がみられる。ITなどによる情報の急速な普及により、予防医学や健康への関心度が増し、治療選択時の自己決定意識の

医療費の将来推移

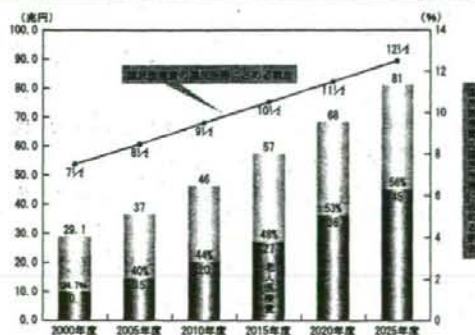


図1 医療費の将来推移

補完代替医療の定義と分類

…通常の医療の領域外の治療法でまだ科学的にその効果が証明されていないもの。



図2 補完代替医療の定義と分類

向上がみられる。患者の行動意識は“受動”から“能動”へと変化し、患者は価値判断の基準として生活の質(QOL)を重視した医療を求めている。

補完代替医療とは

ここに補完代替医療 (CAM; Complementary & Alternative Medicine) という新たな領域が目ざされている。CAMは「… medical and health care practices outside the realm of conventional medicine, which are yet to be validated using scientific methods; 通常の医療の領域外の治療法でまだ科学的にその効果が証明されていないもの」と定義されており、マッサージ、鍼灸などの手技や身体によるもの、ヨガなどの精神-身体療法、アーユルベダーなどの伝統医学、気功、電磁療法などのエネルギー療法のほか、最も多用されているものとして、ハーブ、サプリメントに代表される生物学的療法がある(図2)。CAMは当初、がん末期や不治の病の患者を対象とした代替医療としてスタートしたが、最近では現行の医

*Toshinori Ito : 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座教授, **Takumi Igura : 同助教, 〒565-0871 吹田市山田丘2-2, TEL 06 (6879) 3498

補完代替医療は順次、前倒しの傾向に!!

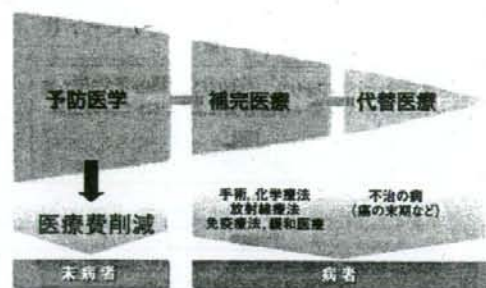


図3 補完代替医療は順次前倒しの傾向に

療に上乗せしてさらにQOLを向上させる補完医療へと、さらには未病者に対する予防医学へと、漸次、前倒しの傾向がみられる。さらに、その対象はがんを含む生活習慣病以外にも、感染症、アレルギーなどの広い領域を包括している(図3)。

米国ならびに本邦におけるCAM

米国におけるCAMの歴史はそれほど古いわけではなく、1980年代終わりのハーバード大学の一般成人を対象にした大規模調査に始まる。その結果驚くことに、一般成人の実に33.8% (約6000万人) が何らかのCAMを利用していた¹⁾。そこで、米国政府は1992年、CAMに関する調査を進めるべく、NIH (National Institutes of Health) の中に、代替医療事務局 (OAM: Office of Alternative Medicine) が設立された。その後、1997年に再調査を行うと、CAMの利用率は42.1% (約8300万人) とさらに増加を示した²⁾。こうした結果を踏まえて、OAMは1998年、CAMに関する研究を統括するNCCAM (National Center for CAM) へと昇格し、年間予算も10倍の2000万ドルとなった。そして、2005年以降、年間約1億2000万ドル (約130億円) の多額の予算が計上されており、その大半は臨床研究である (<http://nccam.nih.gov/>)。こうした多額の経費投入は将来の医療費削減に繋がる先行投資であると考えられている。

一方、本邦では2001年から2年間にHyodoらが行った、がん患者3,461人 (がんセンター16施設、ホスピス40施設) を対象としたCAMに関するサーベイがあり、やはりCAMの利用率は44.6%と高率であった³⁾。その内訳は年齢では60歳以下の女性、高学歴 (大卒以上) の方が多く、またがんセンターの患者よりは緩和

ケア病棟の患者であり、がん告知後何らかの変化が見られた患者や化学療法を受けた患者に多くみられた。また、癌種別では肺癌、乳癌、肝・胆道癌などが多かった。さらに、CAMのuserのほとんど (89%) は“いわゆる健康食品”などの機能性食品を用いていたことが明らかとなった。

食と粘膜免疫

我々の生体は外界からの異物に対して、免疫系による生体防御システムを有している。そこではT細胞 (細胞性免疫) や抗体 (液性免疫) による免疫特異性を有する獲得免疫 (Acquired immunity) に加えて、マクロファージ、顆粒球、NK細胞などによる自然免疫 (Innate immunity) が防禦機構を担っている。特に近年、自然免疫においては、免疫担当細胞が細菌やウイルスなどの構成成分を認識する微生物センサー (レセプター) である、TLR (Toll-like receptor) や NOD (nucleotide-binding oligomerisation domain) が同定され、各々の細胞内シグナル伝達の機序についても明らかになっている⁴⁾。さらに、自然免疫は獲得免疫への橋渡しとしてのみならず、後述の免疫寛容に対しても重要な役割を演じていることが知られている。さて、我々の生体は直接外界と接している皮膚や気道粘膜や消化管粘膜を介して、微生物などの異物の侵入を防いでいる。中でも、消化管は最大の免疫系を有しているが、他とは異なったユニークな機序を有している。すなわち、食事とともに入ってくる無数の抗原の中で、生体にとって有害であるものはIgAなどの粘膜免疫機構により排除する一方、生体にとって有益なものは積極的に取り入れようとする、経口免疫寛容 (Oral tolerance) の機序を有している (図4)。

昨今、食と健康に関する話題には事を欠かない。ま

腸管免疫系の働き

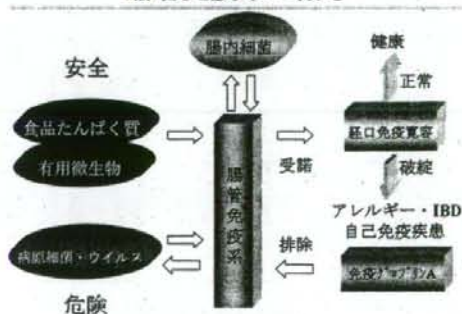


図4 腸管免疫系の働き

日本が世界に発信した“食品機能論”



図5 日本が世界に発信した“食品機能論”

た、アンチエイジング(抗加齢)なる新しい言葉も生まれている。昔から、ギリシアのヒポクラテスや本邦では杉田玄白などが“医食同源”の理念を提唱しており、健康維持にとって食の重要性を説いている。世界第一位を誇る日本人の平均寿命の要因として、欧米では日本人の食生活に最も注意を寄せている。1993年、日本が世界に先駆けて、食品の三次機能(生体制御・防御を司る生理活性)を重要視した“食品機能論”を提唱し、世界の注目を浴びた(図5)。Nature誌は本邦のこの方面での研究を、“Japan explores the boundary between food and medicine”と報じ大いに注目された。食の中に含まれるものの中に生体リズムを整えたり、免疫系を賦活化する、生理活性物質が含まれていると考えられている。食の三次機能に特化した食品が機能性食品であるが、1991年にそのコンセプトを有する特定保健用食品(通称、「トクホ」)が誕生した。「お腹の調子を整える食品」とか「血糖が気になる方の食品」といった、health claimを記載することができる。臨床データが国立健康・栄養研究所(<http://hfnet.nih.go.jp/>)と厚生労働省(<http://www.mhlw.go.jp/>)の委員会審査され、最終的に厚生労働省に申請されて許可が下りる。現在、700品目近くの「トクホ」が存在する。

機能性食品としてのサプリメント

機能性食品の中で大半を占めているのは、いわゆる健康食品、すなわち“サプリメント”であり、最近、多くの人々の関心事となっている。外見上はクスリと同様のサプリメントは有効成分が薬剤のように単一ではなく、通常いくつかの複合物からなっている。食品のロット差がなく、その品質が常に保証されるための

薬とサプリメントの相互作用(1)

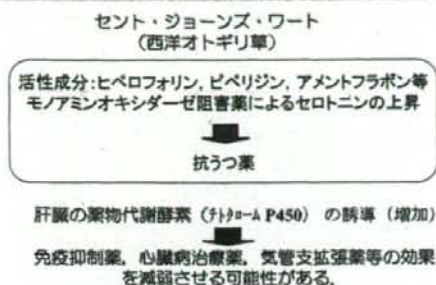


図6 薬とサプリメントの相互作用(1)

薬とサプリメントの相互作用(2)

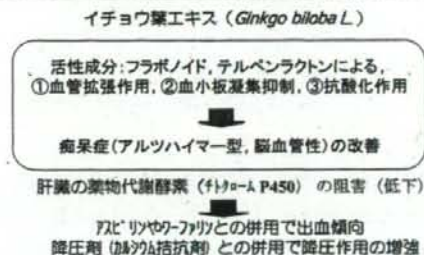


図7 薬とサプリメントの相互作用(2)

管理が重要である。さらに、不純物などの混入についても厳しいチェックが必要となる。以前、中国から個人輸入された減量のための薬草にN-ニトロソフェントラミンが混入しており、急性肝障害が引き起こされ、その内2人が脳症となり、1人は肝移植を受け、1人は死亡するという事件が発生した。また、薬剤との相互作用にも注意が必要である。西洋オトギリ草で知られている、セント・ジョーンズ・ワート(SJW)は脳内のセロトニンを上昇させ、抗うつ作用を発揮するが、免疫抑制剤、経産薬、強心剤、抗HIV剤などとの併用でそれら薬剤濃度を低下させることが知られている(図6)。一方、脳血管障害や脳機能障害などに対して有効とされているイチヨウ葉エキスは抗凝結薬や降圧剤(カルシウム拮抗剤)との併用で、それら薬剤の作用を増強する作用が知られている(図7)。いずれも、肝での代謝に関わるチトクロームP450などとの相互作用で説明される。

CAMに問われるもの

2006年4月、厚生省の研究班(住吉班)の編集によ

がんの補完代替医療 ガイドブックからのメッセージ

(厚生省兵頭班・住吉班)



- ・実は有効性が示されたものは殆どないのが現状である！
- ・しかし、きっちりと臨床研究がなされていないということも事実である！

図8 がんの補完代替医療ガイドブックからのメッセージ

「がんの補完代替医療ガイドブック」が出版された¹⁾ (図8)。がんのCAMに関する包括的な見解としては初めてのものであり注目に値する。しかしながら、この中でも述べられているように、ほとんどの機能性食品で科学的検証(エビデンス)がなされていないのが現状である。今後、CAMの需要がますます増加していくことが予想される中で、CAMが広く認知されるためには、科学的検証が不可欠となる。そのためにも薬剤の場合と同様に無作為化比較試験が行われなければならない。CAM、とりわけ補完医療の臨床応用のための臨床試験として、様々なアプローチがあるが、我々が実施ならびに計画中のものを挙げてみると、1) がん患者の(放射線)化学療法時の副作用軽減効果、2) がん性疼痛時のモルヒネ使用に伴う副作用(嘔気・嘔吐)抑制効果、3) 開腹手術後の疼痛軽減効果、4) 下部消化管術後の創感染抑制効果、5) 炎症性腸疾患における寛解導入後の維持療法、6) 非アルコール性脂肪性肝疾患の改善効果、7) 臓器移植患者における日和見感染の制御、8) 病者用「トクホ」の開発などである。いずれも、患者さんのQOLの改善を目指すものであるが、補完医療の介入試験のツールとして、機能性食品、immunonutrition, probiotics/prebiotics, 免疫調整剤、鍼灸などがそれらの候補として挙げられる。

一方、科学的検証による裏付けとして、客観的指標としてのバイオマーカーの確立も求められている。一般にQOLに関する質問表がいろいろと用いられているが、主観的な要因が含まれることより、何らかの客観的な指標がもとめられる。腫瘍マーカーや血糖値、HbA1c、血中コレステロール・中性脂肪値、血圧な

どの数値化可能なバイオマーカーの確立しているものは良いが、たとえば疲労やうつなどはしかるべきバイオマーカーが存在しない。これらの病態を対象とした臨床試験を行う際に、新規のバイオマーカーを開発することも重要な事柄である。

最後に

前述のごとく、米国では個々のCAMにおける有効性について、科学的検証を行うための基礎的、臨床的研究に莫大な国家予算を投じている。本邦でも、最近になってやっと、文部科学省や厚生労働省のCAMに関する研究費が徐々に計上されるようになってきている。いずれもCAMの効果を科学的に解析することで、その有用性を疾病の予防対策や医療機関における実際の診療に反映させようとしている。CAMは科学的検証によりエビデンスが蓄積されることにより、現行の医療の中での確固たる位置付けがなされる。現在、ヒトゲノム計画に端を発した“~omics”技術を用いて、mRNAやタンパクの発現、代謝産物の変化を網羅的に捉えることが可能となっている。今後、こうした新しいコンセプトによる新たな研究分野として注目されている、“Nutraceutics”や“Nutrinogenomics”の導入により、健康に良い食品の開発や機能性食品が生体系に及ぼす影響などが解明されるであろう。そして、CAMのオーダーメイド治療も夢ではないと思われる。

そして、最後にCAMのエンドポイントとして、単に現行の医療を補完するだけでなく、全人的な立場で統括する統合医療へと発展することが期待される。

参考文献

- 1) Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, et al.: Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328 (4): 246-252.
- 2) Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al.: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569-1575.
- 3) Hyodo I, Amano N, Eguchi K, et al.: Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2645-54.
- 4) Akira S, Takeda K: Toll-like receptor signaling. *Nat. Rev. Immunol* 2004; 4: 499-511.
- 5) 住吉義光: がんの補完代替医療ガイドブック, 日本補完代替医療学会誌 3 (1); 2006: 23-26.

【総 説】

補完医療と粘膜免疫

—炎症性腸疾患の最近の話題—

Complementary Medicine &
Mucosal Immunology

—Recent Topics around Inflammatory
Bowel Disease

伊藤壽記^{1*}, 甲斐康之², 井倉 技¹,
中島清一², 西田俊朗², 水島桓和³,
根津理一郎⁴

Toshinori ITO^{1,*}, Yasuyuki KAI²,
Takumi IGURA¹, Seiichi NAKAJIMA²,
Toshiro NISHIDA²,
Tsunekazu MIZUSHIMA³,
Riichiro NEZU⁴

¹ 大阪大学大学院生体機能補完医学講座

² 大阪大学大学院外科学講座

³ りんくう総合医療センター外科

⁴ 大阪労災病院外科

【要 旨】

現代医療に何か(現行では科学的根拠が得られていないもの)を上乗せして、患者のQOLの改善を図ろうとする“補完医療”が注目されている。その補助的手段として、生物学的療法と称する、サプリメントや機能性食品などが多用されている。これらは食に含まれる、生体制御や防禦に関する三次機能に特化したもの

であり、それらの生体内での機序として、消化管における粘膜免疫との関連が重要である。生体での最大の免疫系である消化管の免疫は、これまでブラックボックスであったが、自然免疫の仕組みが解明されてくるに従って、その重要性がクローズアップされてきた。本稿では、消化器疾患の中で、若年で発症し、再燃・緩解を繰り返し難治性で、慢性の経過をたどる炎症性腸疾患を取り上げ、粘膜免疫機構からみた補完医療の取り組みについて論じてみたい。

【キーワード】

補完医療, 粘膜免疫, 炎症性腸疾患, 栄養療法, 抗サイトカイン療法, プロバイオティクス, 白血球除去療法, 免疫調整剤

1. はじめに

近年、医学・医療の進歩には目覚ましいものがあり、我々を取り巻く生活環境の整備とあいまって、疾病構造は急性疾患から慢性疾患へとシフトしている。これまで我々が恩恵を被ってきた西洋医学は急性疾患には随分と威力を発揮してきたが、慢性疾患には限界がある。一方、患者の意識構造にも変化がみられる。すなわち、最近の患者はこれまでの、医療機関に“すべてをお任せする”という受動的態度から、“自分はどうしてほしい”という、能動的態度へと変化してきている。こうした背景には、医学・医療に関する知識がインターネットやメディアを通じて容易に入手できるようになったことが挙げられる。そして、また、治療法を選択する際の基準として、生活の質“Quality of Life (QOL)”を重視していることも挙げられる。ここに補完代替医療(CAM; Complementary & Alternative Medicine)という新たな領域が浮上してきた。

CAMは“通常の医療の領域外の治療法で、まだ、その効果が証明されていないもの”と定義されている。米国NIHのCAMの分類により、5つに分けられている。1) 手技や身体によるもの(マッサージ, 整体, 温熱, 鍼灸), 2) 精神-身体療法(瞑想, 催眠, 音楽, ヨガ), 3) 代替医療(アーユルヴェーダ, 伝統医学(中国)), 4) エネルギー療法(気功, 電磁療法, 霊気), 5) 生物学的療法(サプリメント, ハーブ, 特殊食品)である。この中で、圧倒的に好んで用いられているものが、生物学的療法でサプリメントやハーブなどの機能性食品である。

昨今、食と健康に関する話題には事欠かない。昔から、ヒポクラテスや杉田玄白などが“医食同源”の理念

受理日: 2008年1月16日

* 〒565-0871 吹田市山田丘2-2 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座 Tel: 06-6879-3498 Fax: 06-6879-3499

E-mail: juki@CAM.med.osaka-u.ac.jp

を提唱しており、健康維持にとって食の重要性を説いている。世界第一位を誇る日本人の平均寿命の要因として、欧米では日本人の食生活に最も注意を寄せている。1993年、日本が世界に先駆けて、食品の三次機能（生体制御・防御を司る生理活性）を重要視した“食品機能論”を提唱し、世界の注目を浴びた。すなわち、食の中に含まれるものの中に体調リズムを調節したり、疾病を予防・改善したり、老化を防止（アンチエイジング）したり、免疫系を賦活する生理活性物質が含まれていると考えられている。この機能に特化した食品が機能性食品である。前述の食の三次機能に特化したものとして、1991年に特定保健用食品（通称、「トクホ」）が誕生した。「お腹の調子を整える食品」とか「血糖が気になる方の食品」といった、health claim（健康表示）を記載することができる。そのため、臨床データが国立健康・栄養研究所と厚生労働省の委員会で審査され、最終的に厚生労働省に申請されて許可が下りる。現在、700品目近くの「トクホ」が存在する。しかしながら、「トクホ」を除くほとんどの機能性食品は科学的検証（エビデンス）がなされていないのが現状である。今後、CAMの需要がますます増加していくことが予想される中で、CAMが広く認知されるためには、科学的検証が不可欠となる。そのためにも薬剤と同様にきっちりとした臨床試験を行い、そのエビデンスが求められることになる。

さて、CAMの対象となる疾患はがんを始めとする生活習慣病の他に、アレルギー、感染症、自己免疫疾患など広い領域にわたっているが、本稿では、食と関連の

深い消化器疾患の中で、慢性の経過を辿り難治性の炎症性腸疾患（IBD; Inflammatory Bowel Disease）を取り上げ、特に粘膜免疫機構からみた補完医療の取り組みについて論じてみた。

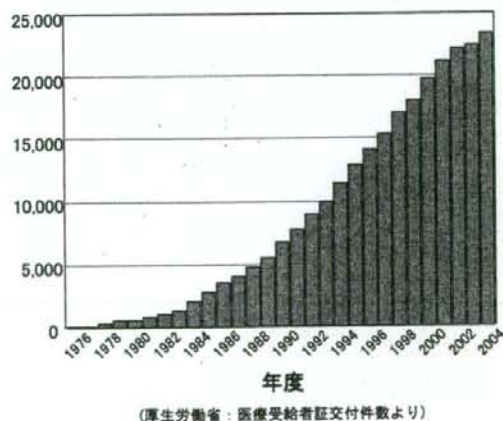
2. IBDについて

クローン病（CD: Crohn's disease）や潰瘍性大腸炎（UC: Ulcerative colitis）に代表されるIBDは、原因不明の再燃・緩解を繰り返す難治性（慢性）の非特異的炎症性疾患である。若年で発症するため、罹病期間が長く食事制限のためQOLが不良である。さらに、長い経過中には、炎症を繰り返すことによりがん化することが報告されている。

本邦におけるCDの患者数の推移を医療受給者証交付件数でみると1976年には128件であったが、その後増加し続け、2004年度には23,188人の患者が登録されている。しかしながら欧米と比較すると10分の1前後である（図1）。好発年齢は10歳代～20歳代の若年者で、男性では20～24歳、女性では15～19歳が最も多くみられる。男性と女性の比は、約2:1と男性に多くみられる。

世界的にみると地域的には先進国に多く、北米やヨーロッパで高い発症率を示す。環境因子、食生活が大きく影響し、動物性タンパク質や脂肪を多く摂取し、生活水準が高いほどCDにかかりやすいと考えられている。CDは人種や地域によって発症する頻度が異なり、また家系内発症もみとめられることから、遺伝的因子の関与が考

クローン病医療受給者証交付件数の推移



クローン病の推定発症年齢

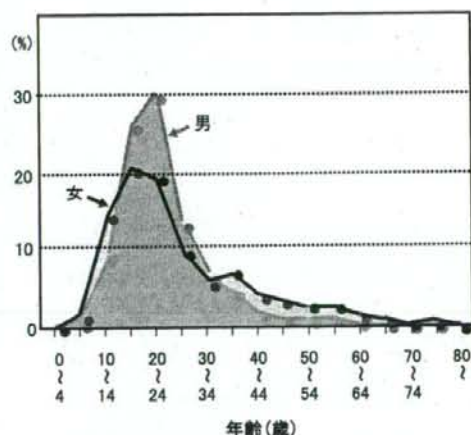
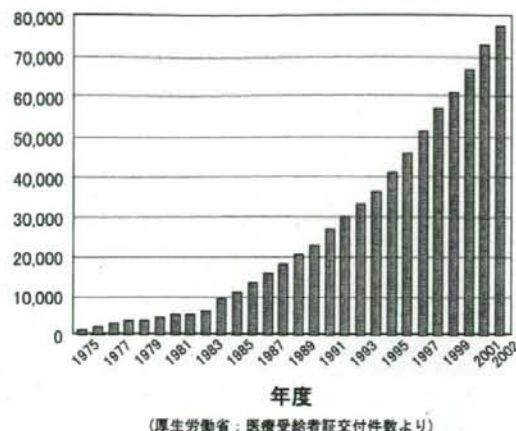


図1 クローン病の患者数の推移と発症年齢

潰瘍性大腸炎医療受給者証交付件数の推移



潰瘍性大腸炎の推定発症年齢

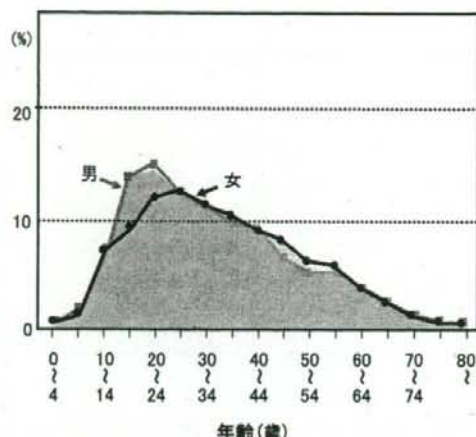


図2 潰瘍性大腸炎の患者数の推移と発症年齢

えられているが、CDを引き起こす原因となる特定の遺伝子は報告されていない。現在のところ、単一の遺伝子異常だけで発症するのではなく、いくつかの遺伝子異常と環境因子などが複雑に絡み合って発症していると考えられている。

一方、本邦のUCの患者数は、77,073人(平成14年度特定疾患医療受給者証交付件数より)と報告されており、欧米の患者数に比べると10分の1以下である(図2)。発症年齢のピークは男性で20~24歳、女性では25~29歳にみられ、若年者から高齢者まで発症する。男女比は1:1で性別に差は認められない。

UCは家族内での発症も認められており、何らかの遺伝的因子が関与していると考えられている。欧米では患者の約20%にIBDの遺伝的関与が報告されている。しかしながら、遺伝的要因と食生活などの環境要因などが複雑に絡み合って発病するものと考えられている。

3. 消化管粘膜免疫機構の最近の話題

消化管は生体における最大の免疫系であることが知られている。一般に、免疫系は生体にとって非自己である異物を認識して、それを排除する生体防御機構であり、生体のホメオスタシスの維持に貢献している。生体への異物(微生物)の侵入には大きく3つの経路があり、まず皮膚から直接接点により、次に空気とともに気道から、そして最後に食物と共に口から消化管を介して侵入する。特に、消化管は無数の食物抗原や腸内細菌に曝さ

れており、生体にとって有害なものは免疫機構で排除(正の応答)するが、有益なもの(栄養素など)は免疫応答を起こすことなく取り込む機構(負の応答)が存在する。後者は経口免疫寛容(oral tolerance)といわれ、消化管特有の免疫機構であると考えられる。そして、この機構が破綻することによりアレルギーや自己免疫疾患が発症すると考えられる。

1) 自然免疫(Innate Immunity)について

消化管粘膜のバリア機構として、侵入した微生物に対して、まず、第一線の防御として、自然免疫系が働く。粘膜の表面を被っている粘液層に存在する、defensinなどの抗菌ペプチド、lactoferrin, lysozyme, interferon, 補体などの可溶性蛋白質が働き、続いて樹状細胞(dendritic cell)、マクロファージ、NK細胞が作用する。これまでに自然免疫における非自己(異物)の認識機構については、まったくのブラックボックスであったが、1990年後半にToll-like receptor (TLR)の発見により、その認識機構が明らかとなってきた。現在、ヒトでは10種類のTLR(TLR10は詳細不明)が存在することが知られている^{1,2)}(図3)。TLRの各サブファミリーは、微生物センサーとして認識するリガンドに応じて異なる細胞内局在を示す³⁾。微生物由来の糖、脂質成分を認識するTLR1, 2, 4, 6は、主に腸管上皮細胞の膜表面に局在し、微生物由来の核酸を認識するTLR3, 7, 8, 9は、主に細胞内エンドソーム内に局在している。菌の鞭毛構成蛋白; flagellinを認識するTLR5は腸管上皮の基底膜に発現しており、菌が粘膜内に侵入

して初めて認識される。TLRからのシグナルは、MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) または TIRAP (TIR domain-containing adaptor protein)/Mal (MyD88 adaptor-like) と呼ばれるアダプター分子を介して IRAK (IL-1 receptor-associated kinase)-TRAF-6 へ伝達され、NIK が活性化、IKKs をリン酸化して NF- κ B が活性化される。

さらに、細胞質内に局在する微生物センサーに NOD (nucleotide-binding oligomerisation domain) ファミリーがある⁴⁾ (図4)。NOD1とNOD2があり、NOD2は腸管上皮、マクロファージ、樹状細胞などに発現しており、C末端の leucine rich repeat (LRR) には、細胞内に侵入してきた腸内細菌の壁由来のペプチドグリカン、特に muramyl dipeptide (MDP) やリポ多糖 (LPS) が結合し、NOD2からのシグナルはNF- κ Bの活性化をもたらす。

2) 獲得免疫 (Adaptive Immunity) について

自然免疫系は上記のごとく、TLRを介して微生物を特異的に認識するとともに、さらに獲得免疫系の活性化をも制御していると考えられている。樹状細胞は自然免疫と獲得免疫との橋渡しをする司令塔に当たる細胞であり、特定の抗原をその抗原特異的なT細胞に提示して活

性化させる、抗原提示細胞 (APC; antigen presenting cell) としての機能を有している (図5)。T細胞の活性化には、T細胞レセプターを介した、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC; major histocompatibility complex) 抗原による抗原提示 (主刺激) のみならず、いくつかの接着分子とそれらリガンドを介した副刺激が必要である。なかでもT細胞上のCD28分子とそのリガンドであるCD80 (B7-1) 及びCD86 (B7-2) 分子を介した副刺激は重要である。CD28からのシグナルは休止期のT細胞を効率よく活性化させることができる。樹状細胞によって活性化されたT細胞 (CD4⁺T細胞) はヘルパーT細胞と呼ばれ、エフェクター細胞へと分化して機能を発揮する。エフェクターT細胞はTh1とTh2の2種類があり、前者はTh1サイトカイン (IL-12, IFN- γ) を分泌して、細胞性免疫を賦活し、後者はTh2サイトカイン (IL-4, IL-5) を分泌して、抗体産生を促す液性免疫を司る。一般的に、CDはTh1に、UCはTh2にシフトした免疫応答であると考えられている。

消化管では抗原の感作 (認識) の場として、特異なリンパ組織; GALT (gut-associated lymphoid tissue) が構築されている。特に、Peyer's patch (パイエル板) と呼ばれる抗原取り込み装置が存在し、その管腔側は絨毛に覆われずにドーム状となっており、この領域に抗原を積極的に取り込むM細胞が高率に分布している。さらに、この上皮細胞層の直下には、すぐに免疫応答が開始できるように樹状細胞やリンパ球が集積している。さらに、ドーム領域の下方にはB細胞の発育に欠かせない胚中心である濾胞域が存在し、さらに、濾胞周囲にはT細胞領域が存在する。こうした誘導組織 (inductive tissue) で surface IgA⁺ 前駆B細胞や細胞傷害性前駆T細胞が産生され、同前駆細胞が汎粘膜免疫機構 (CMIS; common mucosal immune system) を介して、実効組織 (effector tissue) にホーミング (下記参照) し、前者は形質細胞へと分化してIgAを産生し、後者は抗原特異的な細胞傷害性T細胞へと分化する。

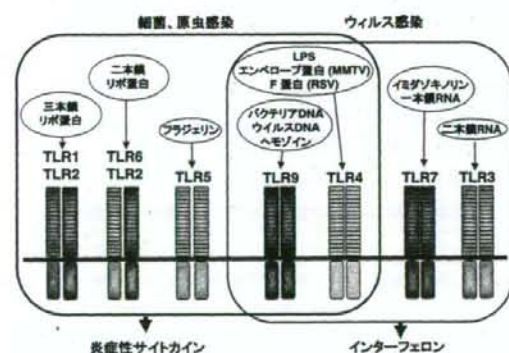


図3 TLRファミリーとそのリガンド
(審良静男先生より供与)

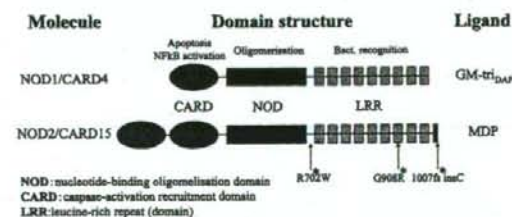


図4 NOD1とNOD2のDomain構造およびLigands
 *Hogot JP, Nataru 1996 → IRD1 感受性遺伝子の同定 (Chromosome 16q12)
 *Hogot JP 2001, Ogura Y, Nataru 2001, Hasegawa J, Lancet 2001 → 日本人で20-30%の頻度
 *Jesse N 2002, Leong RW 2003, Crutcher PJ 2003 → アジアでは頻度なし。

図4 NOD1とNOD2のDomain構造およびLigands

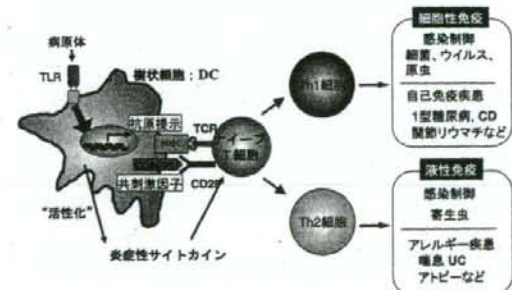


図5 TLRによる樹状細胞活性化のT細胞分化における役割
(審良静男先生より供与)

一方、活性化されたT細胞は機能を果たした後に、負のシグナルの受容体として知られているCTLA-4 (CD152) 分子がその表面に出現してその活性化に歯止めをかける。なお、CD80及びCD86分子はCTLA-4分子のリガンドでもある。

さて、先に述べたように、われわれの消化管は大量に流入する食物抗原やそこに生息している腸内細菌(約100兆個)由来の多くの抗原に曝されているが、通常、それらに対して免疫応答を惹起しない、いわゆる免疫寛容状態になっている。別の言い方をすれば、生理的状況下の消化管では、ある程度コントロールされた炎症が常に起こっているが、常にそれを制御するシステムが稼働していると考えられる。すなわち、その司令塔たる樹状細胞(不完全成熟)はnaïve(ナイーブ)T細胞をIgA産生のTh2タイプにシフトさせ、かつ制御性T細胞(Treg, Tr1, Th3)による負の免疫応答を誘導して腸管のホメオスタシスを維持していると考えられる⁵⁾(図6)。

3) リンパ球のホーミングについて

血中の成熟リンパ球は二次リンパ組織(末梢リンパ節、腸間膜リンパ節やパイエル板など)を介して、リンパ系に入り、再び胸腔から血流に戻って、いわゆる再循環(recirculation)をしている(図7)。そして、リンパ球が全身を循環して免疫サーベイランスを行っている。また、ある特定のサブセットのリンパ球が選択的にある組織にのみ移動(migration)する、その過程をホーミング(homing)という。リンパ球の再循環と特定の組織への移動はリンパ球、血管内皮(EC; endothelial cells)や細胞外マトリックスに発現している接着分子やECや組織で産生されるケモカインが関与している⁶⁾。具体的には血中のリンパ球が二次リンパ組織に migrate する過程では、接

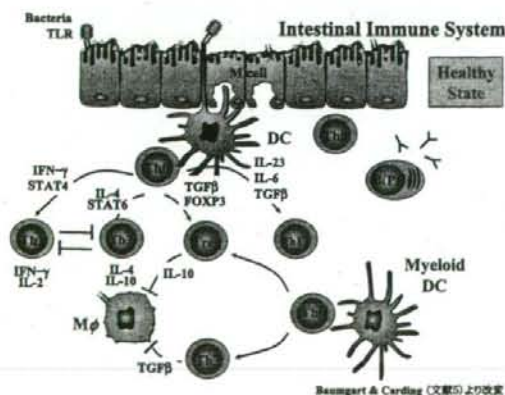


図6

着分子およびそのリガンドとの相互関係において、他段階のステップが存在する。これは白血球やリンパ球の炎症部位などへの浸潤するメカニズムと類似している(図8)。

血中のnaïveリンパ球はリンパ節の傍皮質のpostcapillary venuleに存在する特殊なEC、すなわちHEVs (high endothelial venules)を介して、リンパ組織に移動する⁷⁾(図9)。naïveリンパ球にはホーミングレセプターとして知られているselectin familyに属するL-selectin (CD62L)が発現しており、そのリガンドであるperipheral node addressin (PNAd)とのinteractionによって、リンパ系に移行する。腸管にホーミングするリンパ球とそれ以外の末梢リンパ節にホーミングするリンパ球とを識別するために、HEVsに発現するPNAdはそれぞれ別のsialomucinが対応している。即ち、前者の腸管へのホーミングに関与するPNAdはMadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1)であり、一方、後者のそれはGlyCAM-1 (glycan-bearing cell adhesion molecule-1)とCD34である。L-selectinのPNAdへの結合はリンパ球がECの表面上をくっついては離れる、いわゆる“rolling”を起こ

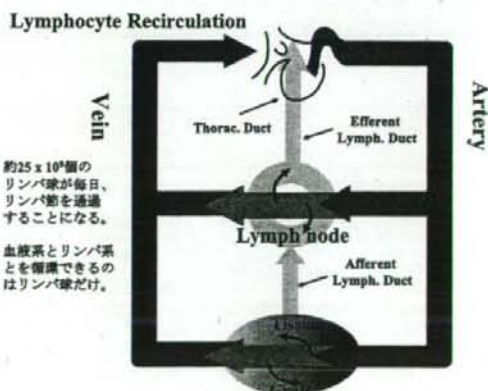


図7 リンパ球の再循環とホーミング



図8 リンパ球とHEVsとの多段階接着反応

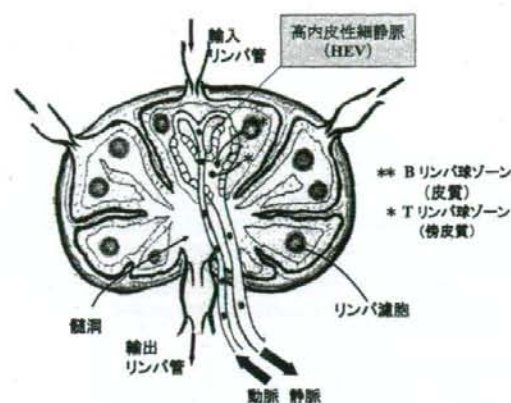


図9 リンパ節模式図

すが、low affinity のため、そのまま通過するリンパ球もある(図8)。リンパ節で産生されるケモカインは“rolling”するリンパ球とECとの結合を強め、さらに、インテグリンがその結合を強固なものにする。リンパ球上の $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンはHEVsに発現するMadCAM-1の免疫グロブリン様領域と結合して、腸管へホーミングする⁸⁾。一方、リンパ球上の $\alpha 4 \beta 1$ (VLA-4)インテグリンはHEVsに発現するVCAM-1と結合して、腸管以外の末梢リンパ節へとホーミングする。

次に、リンパ節内に入ったリンパ球はその表面にあるケモカインレセプターにより、すなわちCCR7を有するnaïve T細胞はHEVsや傍皮質の間質が産生するケモカイン(SLC/CCL21; secondary lymphoid tissue chemokine, ELC/CCL19; EBV-induced molecule 1 ligand chemokine)との相互作用により、またCXCR5を有するnaïve B細胞は皮質の濾胞内の樹状細胞(follicular dendritic cells)や間質が産生するケモカイン(BCA-1; B-cell attracting chemokine, MDC; macrophage-derived chemokine)との相互作用によりそれぞれの領域(T cell zone, B cell zone)に移動する。

naïve T細胞は抗原提示を受けなければ、輸出リンパ管を通して他のリンパ節に行くか、胸管に合流して再び血中へと戻っていく。一方、リンパ節の傍皮質ではDCにより抗原提示を受けると、clonalに増殖し、effector T細胞やmemory T細胞に分化してnaïve T細胞とは異なる再循環のパターンを示す。すなわち、抗原で感作された活性化T細胞はリンパ節を離れて、その原因となった末梢の炎症部位(グラフトなど)に選択的にホーミングする。naïve T細胞が抗原提示を受け活性化の過程の中で、ケモカインレセプターや接着分子などの発現パターンに変化がみられる。すなわち、CCR7の発現は低下し、結果としてeffector T細胞はもはやリンパ節内に留まることを

強要されることなく、輸出リンパ管を経由して血液循環に入る。L-selectinは発現が低下するのに対して、E-selectin, P-selectinやいくつかのインテグリン分子の発現は増加し、炎症部位での血管内皮との相互作用が増強される。また、炎症が消退すると、活性化リンパ球はmemory T細胞を残して、アポトーシスに陥る。memory T細胞はその表面に発現している接着分子の違いにより、それぞれ異なる部位に移動する。たとえば、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンを有するmemory T細胞はMadCAM-1を発現するHEVsとinteractして粘膜系リンパ組織に、 $\alpha E \beta 7$ インテグリンを有するものは消化管上皮のE-cadherinとinteractして、IEL(intraepithelial lymphocyte)として存在する。E-selectinを発現するものは皮膚のCLA-1(cutaneous lymphocyte antigen-1)とinteractする。なお、L-selectinやCCR7を発現するものはリンパ節に留まる。

一方、L-selectinとCXCR5を使って、リンパ節の皮質にたどり着いたnaïve B細胞が抗原提示を受け活性化されると、CXCR5の発現が低下し濾胞を離れて、T cell zoneに移動する。活性化B細胞はインテグリンを使って、末梢組織に移動する。また、抗体産生細胞はリンパ組織に留まり、抗体が全身を駆けめぐらる。

4. IBDに関する最近の話題

最近になって、腸管における粘膜免疫、特に自然免疫の機序が解明されつつある中で、IBDの病態が遺伝的素因を背景にして、食物性抗原に対してではなく、腸内細菌に対する異常な炎症反応であろうと考えられている^{5,9)}。食物性抗原は腸内環境、すなわち腸内フローラに影響する要因と考えられる。

マウスの実験腸炎モデルにおいて、無菌状態で飼育すると腸炎は発症しないことやIBD患者の炎症部の粘膜より分離した単核球が同一患者の腸内細菌に反応して増殖応答を示すこと¹⁰⁾より、IBDの炎症には腸内細菌の関与が強く示唆されている。さらに、IBD患者の腸内フローラの解析では、*Bacteroides*, *E. Coli*, *Enterococcus*などの嫌気性菌(いわゆる悪玉菌)が増え、*Bifidobacterium*や*Lactobacillus*などの善玉菌が減少していることが報告されている。前述のごとく、腸管に侵入してきた微生物はまず、自然免疫系のセンサーであるTLRやNODなどレセプターにより認識され排除される。しかしながら、IBDでは排除の過程で引き起こされる炎症反応がその後、消退せずに暴走することになる⁵⁾(図10)。

2001年、CD患者でNOD2の遺伝子変異があることが報告され、最初の感受性遺伝子として注目された^{11,12)}。CDと関連する多型はすべてNOD2遺伝子のLRR近傍に

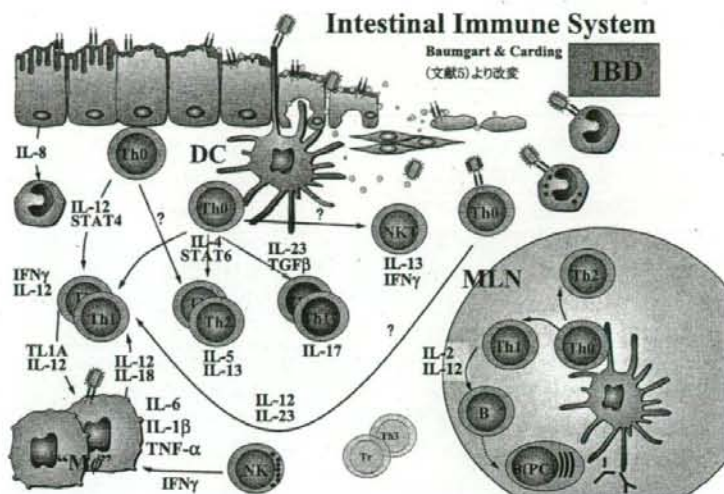


図 10

位置しており、CD の病態に対していくつかの解釈がなされている (図 4)。一つには、細胞内に発現している NOD2 は、細胞内に侵入してきた細菌を認識すると考えられ、複数の TLR の作用増強効果が報告されている¹³⁾。他方、遺伝子変異により NOD2 の C 末端の LRR の MDP との結合能が低下して (loss of function)、NF-κB 活性化が抑制され、その結果マクロファージなどによる侵入細菌の排除能の低下や抗菌ペプチド defensin の産生分泌低下が生じ、CD の病態が持続するという考え¹⁴⁾と、さらに、NOD2 欠損マウスでは、NOD2 が本来有する TLR2 を介した抑制機能を喪失するため、TLR を介した NF-κB 活性化が増強する (gain of function) という、粘膜免疫における制御機構の異常に関与している可能性が示唆される¹⁵⁾。しかしながら、その後、上記の CD と相関している変異自体が日本人には存在しないか、あるいは存在しても疾患との関連性を認めていないことが報告された¹⁶⁾。

また、IBD では腸管上皮のバリアー機構の障害がもととなり、透過性が亢進しているため、抗原に暴露されやすいとの報告もある¹⁷⁾。さらに、上皮での TLR の発現パターンが IBD では通常の腸管とは異なっているという報告もある。正常腸管では恒常的に発現している TLR3 が CD ではその発現が低下していたり、また TLR4 は通常、発現が抑制されているが、CD、UC ではその発現がかなり増加している¹⁸⁾。上皮の基底膜側に発現する TLR5 も上皮障害に伴って、発現が増強している¹⁹⁾。

一方、獲得免疫については、近年、Th1、Th2 以外の新たな炎症、特に自己免疫応答を惹起すると考えられる Th17 が新たに加わった²⁰⁾ (図 11)。IL-6、TGFβ、IL-23 (前

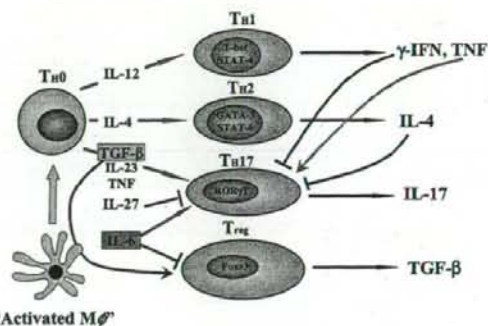


図 11 T-helper Cell Differentiation & Regulation

2 者が Th17 の分化に、IL-23 がその増殖に関与) といったサイトカインが Th17 細胞を誘導し、この細胞は炎症性サイトカイン IL-17 を分泌して炎症を引き起こす。IL-23R が CD の疾患関連遺伝子であること²¹⁾ などより、現在、IBD との関連において研究が進められている。なお、健常腸管では過剰な炎症反応の制御に関わる CD4⁺CD25⁺ regulatory T 細胞 (Treg) は、IL-6 の非存在下で TGFβ が作用する条件で誘導されるので、IL-17 細胞が誘導される状況下では Treg が抑制され、悪循環に入って炎症が増大することが予想される。

以上より、IBD の病態に腸内細菌が関与していることは間違いないが、発症に重要な因子が常在の腸内フローラに対する生体の免疫応答なのか、それとも特定の菌なのか、それとも腸内フローラの構成異常なのか、さらには腸内細菌を感知する粘膜免疫機構に異常があるのかに