

# ストレスホルモン・炎症マーカーと認知機能の 測定による「ストレス」の客観的定量化

(研究助成金 70万円)

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所行動医学研究部 室長 堀 弘 明

[2002年 京都大学医学部卒業]

共同研究者	同上	部長	金	吉	晴
	同上	常勤研究員	伊	藤	真利子
	同上	科研費研究員	林	明	明

## (助成応募書)

### 研究目的

現代はストレス社会といわれ、昨今のストレスチェック制度の導入にも如実に現れているように、メンタルヘルスの向上は喫緊の課題となっている。とりわけ少子高齢化が進行する中にあるのは、労働力の重要な担い手である青壮年期に好発するうつ病やうつ状態をはじめとするストレス関連精神疾患は、本人の苦痛はもとより、重大な社会経済的損失をもたらす。このようなメンタルヘルス上の問題を軽減するためには、精神的不調を早期に発見し、うつ病などの精神疾患を発症する前に適切に対処・介入することが極めて重要である。しかしこの早期発見に有用な客観的検査指標は存在せず、そのため予防的な対応や介入は困難であるのが現状である。たとえば上述の職場におけるストレスチェックにしても、本人の主観的な報告に基づくものであり、一定の有効性は認められるものの、十分な方法とはいえない。

一方、うつ状態やストレスフルな状況下では、記憶力や注意力などの認知機能が低下し、血液中ではコルチゾールなどのストレスホルモンやサイトカインなどの炎症性物質が増加することが多くの研究によって明らかにされている。これらの所見は客観的検査によって定量的に測定することができるというメリットがある。

そこで本研究では、健常成人を対象に、認知機能測定、血液ストレスマーカー（ホルモン・炎症指標）測定、さらにストレスホルモンやサイトカインに関わる遺伝子発現の測定を行う。それらのデータを統合的に解析することで、うつ病の早期発見に資する、ストレスの客観的な測定手法を開発することを目的とする。

## 研究実施計画の概要

本研究は、応募者の所属機関において倫理委員会の承認を受けて実施するものであり、研究への参加に際しては、各被験者に対して文書を用いて説明し、書面にて同意を得る。一般人口から募集した成人の健常者80名を対象に、以下の各評価・検査を行う。

1. **ストレス関連症状の評価**：精神科医による構造化面接および自己記入式質問紙により、うつ症状、不安症状、ストレス対処方略を評価する。これらのデータに対して潜在クラス分析を適用し、異なったストレス症状プロフィール（3種類程度を想定している）を同定し、それに基づいた被験者分類を行う。
2. **認知機能測定**：標準化された神経心理学的検査バッテリー（実施時間：約30分）を用い、記憶、注意、処理速度、実行機能といった社会生活において重要となる中核的認知領域を評価するとともに、それらを総合した合計得点を算出する。
3. **内分泌系（視床下部-下垂体-副腎系：HPA系）/炎症系マーカーの測定**：正午・昼食前に15ml程度の採血を行い、血液中のHPA系ホルモン（コルチゾール、ACTH、DHEA-S）と炎症系指標（Interleukin-6, TNF- $\alpha$ , CRP）の濃度を測定する（測定は外注）。さらに、これらのホルモン・炎症系の分子を制御する遺伝子の発現レベルについて、PAXgene採血管を用いて採取した血液から測定する。

## I 緒言

現代はストレス社会といわれ、メンタル不調からうつ病を発症する者が増加している。うつ病の発症には性差があり、女性の有病率は男性よりも高い（厚生労働省の統計による）。うつ病やうつ状態は、罹患者本人の苦痛はもとより、重大な社会経済的損失をもたらすことから、メンタルヘルスの向上は喫緊の課題となっている。このようなメンタルヘルス上の問題を軽減するためには、不調を早期に発見し、うつ病などのストレス関連精神疾患を発症する前に適切に対処・介入することが重要である。しかし、この早期発見に有用な客観的検査指標は存在せず、そのため予防的な対応や介入は困難であるのが現状である。

一方、うつ状態やストレスフルな状況下では、不安や睡眠障害といった症状が現れ、記憶力や注意力などの認知機能が低下し、血液中ではcortisolなどのストレスホルモンやサイトカインなどの炎症性物質が増加することが多くの研究によって明らかにされている（Holsboer, 2000; Dowlati et al., 2010）。これらの所見は客観的検査によって定量的に測定することができるというメリットがある。しかし、ストレスやうつ病においてcortisolや炎症性サイトカインの増加を認めないとする報告も存在するなど、先行研究の知見は十分に一致していない。このような不一致の要因として、ストレスが心身に及ぼす影響

は多面的であることや、ストレスへの感受性には個人差が存在することが想定される。そういった視点から、ストレスの心身への影響を明らかにするためには、ストレスがもたらす影響について複数の指標を用いて多角的に検討するとともに、個人差を考慮した分析を行うことが重要であると考えられる。

そこで本研究では、一般人口から募集した健常成人を対象に、ストレスに関連した心理症状およびストレス対処方略の評価に加え、認知機能測定および血液ストレスマーカー（炎症性物質、HPA系ストレスホルモン）測定を行い、うつ病などのストレス関連精神疾患の早期発見に資する指標を開発することを目的とした。本研究の最終的な目標の一つは、ストレスに関わる心理特性についての個人差を考慮した分析によって個別化予防に資する知見を得ることである。本報告書では、その第一段階として、女性を対象として、年齢による影響に焦点を当てて検討を行った。ストレスが認知機能やストレスホルモン・炎症マーカーに及ぼす影響は年齢によって異なる可能性が考えられることから、本研究では、そういった影響は、若年期よりも中高年期において現れやすいのではないかと、という仮説を立てた。

## II 研究方法

### 1. 対象

研究参加者は、精神・身体疾患のない108名の健康な成人女性（年齢：20-64歳）であった。被験者は、所属機関のホームページやフリーペーパーの広告などを用いて募集した。各被験者に対して精神科医または臨床心理士が、精神疾患スクリーニングのための簡易構造化面接法であるMini-International Neuropsychiatric Interview (Ostubo et al., 2005) を実施し、精神疾患の罹患が明らかになった者は研究対象から除外した。身体疾患については、通院中ないし服薬治療中であることが問診によって明らかになった者は除外した。

本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を受けており、研究への参加に際しては、各被験者に対して文書を用いて説明し、書面にて同意を得た。

### 2. 心理尺度

ストレスに関連して生じうる代表的な心理症状である不安症状、抑うつ症状、睡眠障害、およびストレス対処方略について、それぞれ妥当性が確立された以下の自記式質問紙を用いて評価した。

・日本語版State-Trait Anxiety Inventory (STAI; 肥田野ら, 2000)

状態不安と特性不安を各20項目の質問で測定する尺度。各質問に4件法で回答を求め、得点が高いほど不安が強いことを示す。

・日本語版Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II; 小嶋・古川, 2003)

抑うつ症状の自己評価尺度であり、21項目の質問に4件法で回答を求める。得点が高いほど抑うつ症状が強いことを示す。

・日本語版Athens Insomnia Scale (AIS; Okajima et al., 2013)

睡眠の問題について、8項目の質問に4件法で尋ねる。得点が高いほど不眠症状が強いことを示す。

・日本語版Tri-axial Coping Scale (TAC-24; 神村ら, 1995)

ストレス対処方略について、24項目の質問に5件法で回答を求める。8個の下位尺度である“肯定的思考”、“カタルシス”、“回避的思考”、“気晴らし”、“計画立案”、“情報収集”、“放棄・諦め”、“責任転嫁”から構成されている。

### 3. 認知機能

以下の認知機能検査バッテリーを用い、各被験者の認知機能を測定した。

・日本語版Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS; 松井, 2009)

RBANSは標準化された検査バッテリーであり、即時記憶、視空間/構成、言語、注意、遅延記憶の各認知領域の指標得点とともに、それらを合計した総合指標得点を求めることができる。なお、これらの指標得点は、年齢によって補正されている。

### 4. 血液検査指標

炎症分子・ストレスホルモンの測定については、正午・昼食前に約15mlの採血を行い、以下の炎症マーカーおよびストレスホルモン（HPA系ホルモン）の血清中濃度（ACTHのみ血漿中濃度）を測定した。測定は、臨床検査会社であるエスアールエル社において、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法やchemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA)法により実施された。

炎症マーカー

- ・ Interleukin-6 (IL-6)
- ・ 高感度 tumor necrosis factor-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ )
- ・ 高感度 C-reactive protein (CRP)
- ・ Interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ )

ストレスホルモン

- ・ Cortisol
- ・ Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)
- ・ Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S)

### 5. 統計解析

すべてのデータ解析は、被験者を若年期（20～39歳；n = 62）と中高年期（40～64歳；n = 46）に分けて行った。

ストレス症状・ストレス対処方略と認知機能および炎症マーカー・ストレスホルモンの関連については、これらのデータの多くが正規分布に従わないことから、ノンパラメトリックな相関分析手法であるSpearmanの順位相関係数（rho）を用いて検討した。2群間の比較には、対応のないt検定を用

いた。

統計解析はIBM SPSS Statistics 24を用いて行った。有意水準は、両側検定の $p < 0.05$ としたが、対処方略については8個の下位尺度から構成されており、多重検定の結果としてtype I errorが生じやすくなることを考慮して、より保守的な $p < 0.01$ を有意水準として採用した。

### Ⅲ 研究結果

#### 1. 中高年期女性での結果

中高年期女性 ( $n = 46$ ) における、質問紙で評価したストレス症状とRBANSで測定した認知機能の間の相関の結果を表1に示す。STAIで評価した状態・特性不安症状とRBANSで測定した言語の間に有意な負の相関が認められた。RBANSの言語課題は言語流暢性課題を含んでおり、前頭葉機能を反映することから、不安が強いほど前頭葉機能が低下することが示唆された。

表 1. 中高年期女性におけるストレス症状と認知機能の間の相関 ( $n = 46$ )

	RBANS 即時記憶	RBANS 視空間/ 構成	RBANS 言語	RBANS 注意力	RBANS 遅延記憶	RBANS 総指標
STAI-S 合計得点	0.096	-0.153	-0.317*	-0.101	0.237	-0.069
STAI-T 合計得点	0.206	-0.226	-0.283*	0.122	0.110	0.020
BDI-II 合計得点	-0.138	-0.262	0.009	0.012	-0.05	-0.113
AIS 合計得点	-0.019	-0.025	-0.198	-0.077	0.013	-0.124

略語: STAI-S, State-Trait Anxiety Inventory-State; ; STAI-T, State-Trait Anxiety Inventory-Trait; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; AIS, Athens Insomnia Scale; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status.

注: 相関係数は Spearman の rho を示す.

\*:  $p < 0.05$ .

表2に、中高年期女性におけるストレス症状と血液マーカーの間の相関の結果を示す。BDI-IIで評価した抑うつ症状は、IL-6濃度との間に有意な負の相関を、IL-1 $\beta$ 濃度との間に有意な正の相関を認めた。AISで評価した睡眠障害は、IL-6濃度との間に有意な負の相関を、高感度TNF- $\alpha$ 濃度との間に有意な正の相関を認めた。

表2. 中高年期女性におけるストレス症状と血液マーカーの間の相関 (n = 46)

	IL-6	高感度 TNF- $\alpha$	高感度 CRP	IL-1 $\beta$	Cortisol	ACTH	DHEA- S
STAI-S 合計得点	-0.224	0.106	-0.254	0.142	0.228	0.103	0.085
STAI-T 合計得点	-0.099	0.035	-0.044	0.130	0.205	0.147	0.042
BDI-II 合計得点	-0.385**	0.047	-0.100	0.305*	0.059	0.048	0.116
AIS 合計得点	-0.397**	0.347*	-0.240	0.203	0.006	0.021	0.184

略語: STAI-S, State-Trait Anxiety Inventory-State; ; STAI-T, State-Trait Anxiety Inventory-Trait; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; AIS, Athens Insomnia Scale; IL, interleukin; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; CRP, C-reactive protein; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; DHEA-S, dehydroepiandrosterone-sulfate.

注: 相関係数は Spearman の rho を示す.

\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$

上述のIL-6低値と抑うつ症状・睡眠障害の関連についてより詳細に検討する目的で、中高年期女性(n = 46)におけるIL-6濃度の25パーセンタイル値(=0.6 pg/mL)を用い、IL-6低値群(n = 12)と正常/高値群(n = 34)に分類し、この2群で抑うつ症状と睡眠障害を比較した。図2に示した通り、IL-6低値群は高値群に比べて抑うつ症状・睡眠障害が有意に強いという結果が得られた。

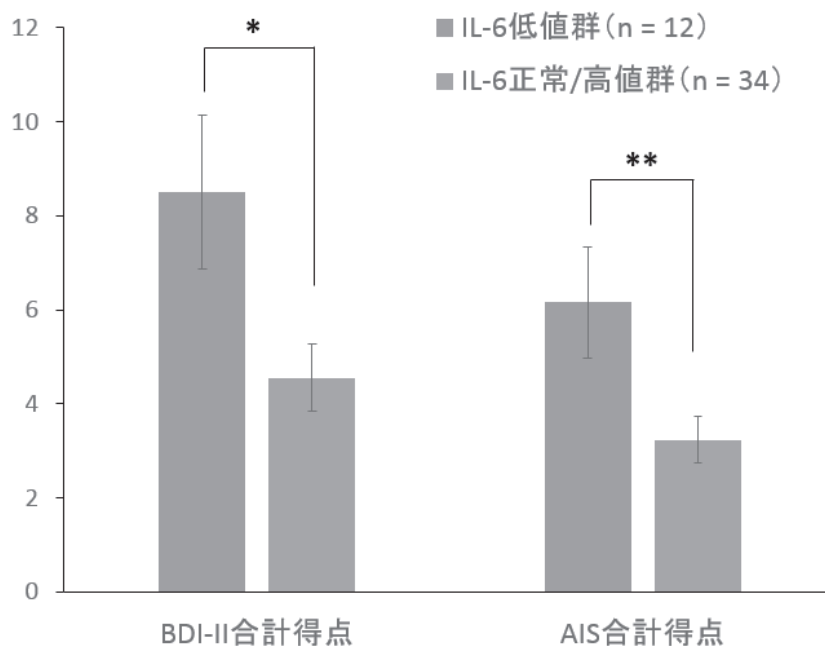


図1. 血中 interleukin-6 (IL-6) 濃度と抑うつ症状および睡眠障害との関連

中高年期女性 (n = 46) におけるIL-6濃度の25パーセンタイル値 (=0.6 pg/mL) を用い、IL-6低値群 (n = 12) と正常/高値群 (n = 34) に分類した。エラーバーは標準誤差を示す。

\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$  (t検定による)。

略語: BDI-II, Beck Depression Inventory-II; AIS, Athens Insomnia Scale.

ストレス対処方略については、TAC-24で評価した8種類の方略のうち「責任転嫁」とRBANSで測定した視空間構成 ( $\rho = -0.483$ ,  $p = 0.0010$ ) および注意 ( $\rho = -0.410$ ,  $p = 0.0064$ ) との間に有意な負の相関を認めた。

## 2. 若年期女性での結果

ストレス症状と認知機能との関連については、若年期女性 (n = 62) では、中高年期女性の結果と同様、特性不安症状と言語の間に有意な負の相関 ( $\rho = -0.257$ ,  $p = 0.047$ ) が認められた。それ以外の心理症状やストレス対処方略は、認知機能と有意な相関を示さなかった。

ストレス症状と血液マーカーとの関連については、いずれの心理症状やストレス対処方略も、炎症指標・ストレスホルモンとの間に有意な相関を認めなかった。

## IV 考察

本研究により、中高年期女性におけるストレス関連心理症状は認知機能検査低成績および炎症性サイトカイン濃度変化と関連することが示された。具体的には、不安症状は前頭葉機能低下と関連しており、

抑うつ症状および睡眠障害は血中IL-6低値、IL-1 $\beta$ ・高感度TNF- $\alpha$ 高値と関連していた。他方、若年期女性ではストレス関連心理症状は炎症マーカーと有意に関連していなかった。これらの結果から、ストレスが心身の健康に及ぼす悪影響は若年期よりも中高年期において明瞭に現れる、という可能性が示唆される。うつ病は若年期に比べて中年期に発症することが多いとされており、今回の結果はそういった疫学データに符合するものである。女性では、若年期から中高年期にかけてestrogenをはじめとする性ホルモンの分泌量に顕著な変化が訪れることから、年齢によってストレスの影響が異なる要因に性ホルモンが関与している可能性が考えられる。

ストレス対処方略については、責任転嫁の方略が視空間構成や注意といった認知機能と有意な負の相関を示した。これは、非適応的な対処方略によって認知機能低下につながるという可能性もあるが、認知機能が低いために適応的な対処方略がとれないという可能性も考えられる。

炎症性サイトカインの中で、IL-1 $\beta$ とTNF- $\alpha$ は心理症状と正の相関を示したのに対し、IL-6は心理症状と負の相関を示したことは興味深い。前述のようにストレスによって炎症性サイトカインが増加することが基礎研究で明らかにされており(Hori and Kim, 2019)、IL-1 $\beta$ とTNF- $\alpha$ についての結果はこれに対応するものであるが、IL-6の結果は一見これに反するものであるように思われる。しかし、IL-6は、炎症性サイトカインであると同時に抗炎症作用を有し、過剰・過少の両方ともが好ましくない影響をもたらす可能性が指摘されている(Scheller et al., 2011)。これらのことから、IL-1 $\beta$ とTNF- $\alpha$ に加えてIL-6を測定することが、ストレスに関連した生物学的変化を検討する上で重要であると考えられる。

本研究結果を解釈する上で、以下のような限界を考慮する必要がある。本研究で測定したストレスは、健常者を対象とした横断的検討であることから、直接うつ病の発症につながるものであるとみなすことはできない。ただし、健常者におけるストレス症状は、それ自体が一定の苦痛や社会機能の低下をもたらし得るものであることから、適切に把握され、対処されることが望ましいと考えられる。また、本研究は女性のみを対象としたが、ストレスの影響には性差が存在する可能性があることを考慮すると、女性において得られた結果をそのまま男性に外挿することはできない点に注意を要する。

## V 結 語

本研究の結果から、中高年期の女性において、ストレス関連心理症状は認知機能検査低成績および炎症性サイトカイン濃度変化と有意に関連することが示された。これらの知見は、心理的ストレス症状が認知機能の低下や身体へのストレス反応を惹起することを示唆しており、心理的ストレスに適切に対処することの重要性を確認するものである。また、認知機能や血中サイトカイン濃度のような比較的簡便に測定可能な指標により、中高年期女性におけるストレス症状を客観的に定量化できる可能性が示唆される。本研究に参加した各被験者から、PAXgene採血管により採血を行い、RNAを抽出・保存しているため、今後はこの保存RNA検体を用いた遺伝子発現解析も実施予定である。さらなる研究により、うつ病などの精神疾患の予防に資する客観的ストレス症状測定法の開発へとつながることが期待される。



## VI 謝 辞

本研究の遂行にあたり、研究助成を賜りました公益財団法人総合健康推進財団に深謝いたします。

### 【参考文献】

- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67: 446-457.
- 肥田野直, 福原真知子, 岩脇三良, 曾我祥子, Spielberger CD. 新版 STAI マニュアル (State-Trait Anxiety Inventory-Form JYZ). 実務教育出版, 2000.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23: 477-501.
- Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73: 143-153.
- 神村栄一, 海老原由香, 佐藤健二, 戸ヶ崎泰子, 坂野雄二. 対処方略三次元モデルの検討と新しい尺度 (TAC-24) の作成. 筑波大学教育相談研究, 1995; 33: 41-47.
- 小嶋雅代, 古川壽亮. 日本版 BDI-II — ベック抑うつ質問票 — 手引き. 日本文化科学社, 2003.
- 松井三枝, 笠井悠一, 長崎真梨恵. 日本語版神経心理検査RBANSの信頼性と妥当性. 富山大学医学会誌. 2010; 21: 31-36.
- Okajima I, Nakajima S, Kobayashi M, Inoue Y. Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013; 67: 420-425.
- Otsubo T, Tanaka K, Koda R, Shinoda J, Sano N, Tanaka S, Aoyama H, Mimura M, Kamijima K. Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59: 517-526.
- Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1813: 878-888.