



# 潰瘍性大腸炎におけるストレス不適応

*Stress maladjustment in ulcerative colitis*

黒木 司・高島 利・大谷 響・藤瀬 剛弘・下田 良  
(Tsukasa Kuroki) (Toru Takashima) (Hibiki Ootani) (Takehiro Fujise) (Ryo Shimoda)

綱田 誠司・岩切 龍一・藤本 一眞  
(Seiji Tsunada) (Ryuichi Iwakiri) (Kazuma Fujimoto)

佐賀大学医学部内科学



## 目 的

潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis; UC)はストレス関連疾患の1つであり、ストレスが腸炎増悪の誘因の1つと考えられている。ストレス対処機構として、神経・内分泌・免疫系を介したホメオスタシス維持機構が存在する。ラットの腸炎モデルにおいて、視床下部-下垂体-副腎系(HPA-axis)が慢性的に活性化されて、ストレスホルモンの過剰発現がHPA-axisの機能バランスを崩している可能性を示唆している報告がある<sup>1)</sup>。しかし、ヒトにおける研究では、神経・内分泌・免疫系の歪みやストレス対処と病態の関係は十分には解明されていない。今回はUCにおいて、HPA-axisを含む神経・内分泌・免疫系の障害が存在するのか、UC患者はストレス対処能力が劣っているのか、ストレスにより病態は悪化するのかを検討した。



## 方 法

緩解期のUC患者(16~64歳)のうち、外来患者42名と、入院患者15名を対照とした。UC患者の緩解期の基準は、潰瘍性大腸炎診断基準改定案<sup>2)</sup>を使用した。アンケート調査では、一般性セルフエフィカシー(GSES, 行動に対する自信の程度を

示す指標)と、コヒアレンス感(SOC, ストレス対処能力を示す指標)、自覚ストレス調査(JPSS)を行った。また、ストレス指標となるコルチゾール、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(corticotropin-releasing hormone; CRH)、interleukin(IL)-6を測定した。入院患者と健常人に対しては、Okano<sup>3)</sup>らが報告した方法をmodifyした計算負荷(10分間臥床した後、6桁の数字の逆唱を5分間、暗算を5分間)を行なった後に、ストレス指標の変化をみた。



## 結 果

対照者は、外来患者が男性17名、女性25名で、入院患者は男性8名、女性7名であった。ステロイド治療を行っている群とそうでない群との間に有意差のある項目はなかった。3群間の平均年齢および外来患者と入院患者の間で、疾患歴に有意差はなかった。アンケートの結果では、JPSSとSOCには患者群と健常群の間で有意差はみられなかったが、GSESが患者群で有意に低下していた。コルチゾールは有意ではないものの外来患者群が健常群より高い傾向にあり、ACTH、IL-6については外来患者群が健常群より有意に高かった(表1)。健常群においてJPSSが高い者やSOCが

表1. 神経・内分泌・免疫学的指標の比較

	外来患者群 (n=42)	健常群 (n=21)
コルチゾール(μg/dL)	8.71±6.88	6.90±3.16
	N.S.	
ACTH(ng/mL)	1.97±0.82	1.40±0.56
	*	
CRH(ng/mL)	3.77±1.18	3.32±1.31
	N.S.	
IL-6(pg/mL)	6.56±10.06	2.05±1.05
	**	

\* p < 0.01, \*\* p < 0.05, N.S. = not significant

低い者ではコルチゾールレベルが有意に高かったが、患者群にはこのような差はみられなかった。計算負荷の前後で健常群ではいずれの指標においても有意的变化はみられなかったが、入院患者群ではIL-6が有意に上昇した。



### 考 察

UC患者血液中ではコルチゾールが増加しているという報告がある<sup>4)</sup>。通常、血中コルチゾールレベルが上昇するとnegative feedbackにより、ACTH・CRHは抑制される。本研究では、緩解期の外来患者群のACTHは健常群より有意に高かった。これは、UCではHPA-axisが正常に機能していない可能性を示唆している。本研究では、外来患者群のGSESが健常群よりも有意に低下しているという結果が得られた。UC患者は緩解期においても抑うつ状態に陥りやすく、ストレスに十分対応できなくなる恐れがある。GSES, SOC, JPSSを低値群と高値群の2群に分けて、ストレス関連指標(コルチゾール, IL-6)に差があるかを

検討した。JPSSの高い健常群では、コルチゾールレベルが高く、ストレスレベルが高いとコルチゾールが多く分泌されているという結果がみられたが、患者群では認めることができなかった。これは、日常のストレスに対してコルチゾール産生が十分でないことを示唆している。計算負荷では、健常群に変化はなかったが、入院患者群ではIL-6が負荷後に有意に上昇した。UCの病態に関連するIL-6が上昇したということは、ストレスにより疾患活動性が増悪する可能性がある。



### 結 論

アンケートとストレス指標から、UC患者はストレス対処に障害が認められた。神経・内分泌・免疫系が過剰に活性化され、HPA-axisの機能障害を起こしている可能性が示唆された。ストレス負荷により、病態が悪化する可能性も示唆された。

### 文 献

- 1) Kresse AE, Million M, Saperas E, et al : Colitis induces CRF expression in hypothalamic magnocellular neurons and blunts CRF gene response to stress in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **281** : G1023-1213, 2001
- 2) 棟方昭博 : 潰瘍性大腸炎診断基準改訂案 ; 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班平成9年度研究報告書. 96-99, 1998
- 3) Okano Y, Utsunomiya T, Yano K : Effect of mental stress on hemodynamics and left ventricular diastolic function in patients with ischemic heart disease. *Jpn Circ J* **62** : 173-177, 1998
- 4) Straub RH, Vogl D, Gross V, et al : Association of humoral markers of inflammation and dehydroepiandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* **93** : 2197-2202, 1998