

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 8日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590765

研究課題名（和文） 関節リウマチの予後に対するストレス・パーソナリティの影響についての縦断研究

研究課題名（英文） Longitudinal study on the association between stress/personality and the prognosis of rheumatoid arthritis

研究代表者

永野 純（NAGANO JUN）

九州大学・健康科学センター・准教授

研究者番号：10325483

研究成果の概要（和文）：

ストレスの程度や内容は、外的要因であるストレスのみならず、それらに対する個人の応答様式（パーソナリティ）に少なからず依存する。古くから陰性感情、とくに怒りを抑圧しがちなパーソナリティ特性がリウマチの発症や経過と関連すると考えられてきたが、このことを証明するために必要となる前向き研究は、今日に至るまで殆ど報告されていない。他施設共同で行われた本研究によって、Grossarth-Maticcekらによってリウマチ発症との関連が示唆された「合理化／反感情性」が、リウマチ患者における機能予後とも関連することが示された。

研究成果の概要（英文）：

Stress is determined not only by stressors but also by personality as responding pattern (personality) to stressors. The repression of negative, especially aggressive emotions is a personality factor that has long been received considerable attention as relevant to the onset/course of rheumatoid arthritis, but even to date little prospective studies have been reported on this issue. This multicenter cohort study showed that the “rationality/antiemotionality”, previously reported as a risk factor for the onset of rheumatoid arthritis by Grossarth-Maticcek et al, may also be predictive for the *functional prognosis* of patients with this disease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
総計	1,700,000	510,000	2,210,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：ストレス科学、関節リウマチ、ストレス、パーソナリティ

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ（以下、リウマチ）は、関節を主座とする全身性の炎症が慢性的に持続

し、進行性に関節や諸臓器機能が障害され、機能予後、生命予後とも不良な自己免疫性疾患である。近年、免疫抑制薬であるメトトレ

キサートに続いて生物学的製剤が導入され、とりわけ早期診断例において効果的な寛解導入が可能となってきた。しかし、易感染性の誘導を含む副作用の問題、無効な症例や病期の存在、長期使用による効果減弱、中止後の再燃、高額な費用の問題など、今なお制御に向けた課題も多い。

心理社会的ストレスがリウマチ患者の経過に影響すると考えられている。ストレスの程度や内容は、外的要因であるストレスのみならず、それらに対する個人の応答様式（パーソナリティ）に少なからず依存する。古くからある種のパーソナリティ特性がリウマチの発症や経過と関連すると考えられてきた。とりわけ1950年代から60年代にかけて、陰性感情、とくに怒りを抑圧しがちなパーソナリティ特性が注目を集め、多くの研究報告がなされた。しかし、それらはいずれも横断研究・後ろ向き研究であったため、後年の総説において、その因果関係について繰り返し批判を受けている。その一方で、この問題を解決するための前向き研究は、今日に至るまで殆ど報告されていない。

Grossarth-Maticsek らは、陰性感情の抑圧と関連するパーソナリティ特性「合理化／反感情性」がリウマチ発症に関与することを、ドイツのコホート研究によって示した。「合理化／反感情性」は、「タイプ5」パーソナリティとも呼ばれ、「日常生活での対人関係緊張場面において感情的になることを強く抑圧し、過度に合理的に対処しようとする傾向」である（図）。

2. 研究の目的

Grossarth-Maticsek らによってリウマチ発症との関連が示唆された「合理化／反感情性」が、リウマチ患者における機能予後と関連するかどうかを、日本における患者コホートデータを用いて検討する。

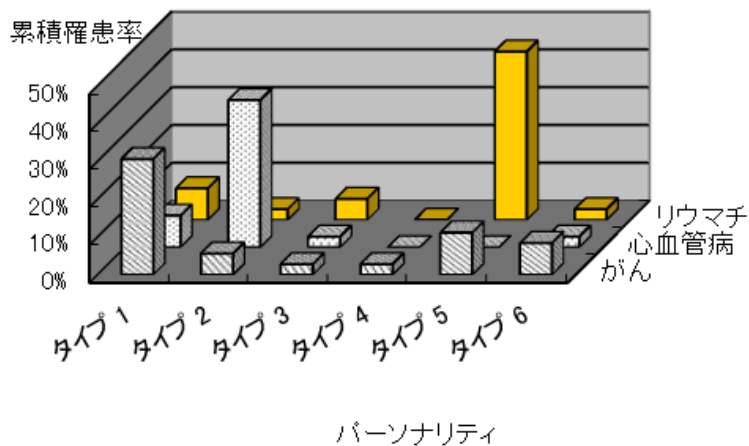
3. 研究の方法

(1) データの収集

追跡開始時データは、平成12-13年度の厚生科学研究事業「リウマチ医療における集学的医療供給体制の現状評価とその改善に関する研究」（代表：西林保朗）の一環として構成されたリウマチ患者コホートにおいて、2000年に実施された調査データを利用する。これは、患者が記入した「自記式調査票」と担当医が記入した「臨床データ票」から構成されている。前者には日常生活活動、生活の質、生活習慣（喫煙、飲酒、運動、睡眠、食物摂取状況など）、および心理社会面（ライフイベント、パーソナリティなど）に関する質問が含まれ、後者には臨床的重症度や機能の指標（血清CRP値、病期、機能障害、罹患関節、関節外合併症など）や治療薬歴に関する情報が含まれていた。

追跡データについては、生物学的製剤（インフリキシマブ）がリウマチに対して認可される以前、すなわち2002年度末の時点における患者情報を、上記と同様の「臨床データ票」および上記の一部を含む「自記式調査票」を用いて収集した。これは、生物学的製剤による寛解導入効果が高いことから、その導入

図. Grossarth-Maticsek パーソナリティと疾患罹患率



Heidelberg, 1974-88

各タイプ典型例36人ずつ(男女各18人; 平均年齢46-48歳)

以後は心理社会的要因による疾患への影響を検出する効率が下がると考えられる為である。

2年後の臨床データに関する追跡調査は8施設において実施した。ベースライン（追跡開始）時点でこれらの施設に通院し、以下の適合基準を満たしていた患者532人を本研究の対象とした。適合基準は、年齢が20歳から79歳まで、自記式質問票に補助なしで回答できること、および身体機能クラス3以下（米国リウマチ学会）である。

(2) 合理化/反感情性の評価

パーソナリティの評価には、「ストレス調査票」を用いた。これは、悪性腫瘍や心血管病などの慢性疾病親和性パーソナリティを日本において測定すべく開発された自記式調査票である。12の尺度から構成されるが、このうち「葛藤・欲求不満の合理化」尺度がタイプ5パーソナリティあるいは合理化/反感情性に対応している。「人と衝突しそうになったときは、どんな場合でも理性を失わないように努め、感情的になることは極力避けませんか」、「誰かに感情をひどく害されても、冷静に考えて、感情的に相手を非難したりしないようにしますか」などの5項目の質問に対して、「はい」から「いいえ」までの6段階の選択肢を用いて回答させ、その平均をとって尺度得点とする。得点は1点から6点までの値をとり、高い値ほど合理化/反感情傾向が強いことを意味する。

(3) 統計解析

葛藤・欲求不満の合理化を独立変数、2年後の追跡時点におけるクラス分類を従属変数とし、ベースライン時点におけるクラス分類を共変量として含むモデルを用いた重回帰分析を行った。つぎに、ベースライン時点における病状、治療、および社会経済状態など、(潜在的)交絡変数をモデルに投入し、これらを調整して葛藤・欲求不満の合理化と追跡時点でのクラス分類との関連を検討した。つづいて、上記に加えて生活習慣要因を共変量として補正した解析を行った。

4. 研究成果

対象患者のうち、2年間の追跡期間に死亡した者、転院した者、通院を中断した者を除く493人に対して追跡調査への協力を依頼した。このうち460人が記入済みの質問票を調査事務局に郵送し、解析対象となった。このうち女性が88%を占め、平均年齢は56.5歳、平均罹病期間は17.0年であった。

観察開始時点での機能分類は、クラス1が76人(16.5%)、クラス2が322人(70.0%)、クラス3が62人(13.5%)であった。追跡時点でのクラス分類は、クラス1が65人

(14.1%)、クラス2が327人(71.1%)、クラス3が59人(12.9%)、クラス4が9人(2.0%)であった。追跡期間において機能障害が改善した者は56人(12.2%)、不変が328人(71.3%)、悪化が76人(16.5%)であった。

観察開始時点でのクラス分類、他の疾患重症度(ACRステージ分類、関節外合併症、血清CRP値)、治療薬(メトトレキサート、副腎皮質ステロイド、他の抗リウマチ薬)、教育水準のいずれか、あるいは全て(表)を調整した線形重回帰モデルのいずれにおいても、葛藤・欲求不満の合理化は2年後のクラス分類と有意に関連していた。すなわち、このパーソナリティ要因は、既知の予後因子とは独立してリウマチ患者の機能予後を予測することが示唆された。

表. 合理化/反感情性とリウマチ患者の機能予後

要因	β	P
合理化/反感情性*	0.083	0.032
ACRクラス	0.306	<0.0001
ACRステージ	0.135	0.002
関節外合併症数	0.085	0.040
血清CRP値(対数変換)	0.181	<0.0001
メトトレキサート	-0.065	0.15
他の抗リウマチ薬	-0.080	0.077
副腎皮質ステロイド薬	-0.113	0.007
教育水準	-0.084	0.031
補正R ²	0.321	

*「葛藤・欲求不満の合理化」得点。 β : 標準化偏回帰係数。

また、この関連は、喫煙、飲酒、運動習慣、睡眠習慣、野菜や果物の摂取などの生活習慣要因を補正しても変わらなかった。このことから、合理化/反感情性と機能予後との関連は、生活習慣要因、あるいは患者の行動的要因を介するものではないことが示唆された。

心理社会的因子から身体症状に至るもう一つの主要な経路として、精神生理的機構が考えられる。視床下部は自律神経系ならびに視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸の中核であるが、自律神経系とHPA軸、および免疫系との密な相互の機能的連関が解明されてきている。理性の中核である大脳皮質が情動の中核である辺縁系に対して恒常的かつ過度に干渉するならば、辺縁系と密に連絡する視床下部、さらには免疫系の機能にも影響する可能性がある。対人関係における葛藤状況においても相手への理解に努め理性的対応を維持する行動は、適切に用いられる限りにおいてはむしろ本人にとっても好ましい影響があると考えられる。しかし、この傾向が極端、すなわち否定的な感情が常に合理化され、その表出が阻止される場合は、出口を失った

感情が生体の恒常性維持機能に負の作用を及ぼすのかもしれない。

なお、この関連について、多重ロジスティック回帰を用いて、多変量調整オッズ比を推定した。葛藤・欲求不満の合理化を得点の3分位を用いて区分けした場合、最低得点者に対して中得点、高得点者が2年後にクラス3以上となるオッズ比(95%信頼区間)は、それぞれ1.3(0.57-3.0)、2.5(1.2-5.5)であった(傾向性 $P=0.008$)。

本研究は、古くから議論されてきたものの解決するためのデータが不足していた領域に新たな知見を供するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永野 純 (NAGANO JUN)

九州大学・健康科学センター・准教授

研究者番号：10325483

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし