

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23792592

研究課題名(和文)炎症性腸疾患におけるストレス対処の基礎的研究とその介入効果について

研究課題名(英文) Stress Management Ability of Patients with Inflammatory Bowel Disease and Effects of Intervention for Them: A Basic Study

研究代表者

黒木 司 (Tsukasa, Kuroki)

佐賀大学・医学部・客員研究員

研究者番号：50536894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：クローン病患者(CD)、潰瘍性大腸炎患者(UC)、および健常人を対象に、アンケート調査と採血を行った。CD、UCともに健常人に比べてセルフエフィカシーが低下し、IL-6、コルチゾールの増加がみられた。CDではCRF、TNF- α 、セロトニンの増加もみられた。人格特性の測定では、CD、UCともに自分の感情を表現できず劣等感を持ちやすい傾向があった。CDでは理性的な傾向もみられた。以上から、神経・内分泌・免疫系に歪みが生じ、ストレス対処に困難が生じている可能性が示唆された。介入効果については実施まで至らなかったが、アサーショントレーニングや、認知の偏り是正といった認知行動療法が効果的と思われる。

研究成果の概要(英文)：A questionnaire survey with blood sampling was conducted, involving patients with Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC) and healthy individuals. Compared to healthy individuals, patients with CD and UC showed lower self-efficacy and higher IL-6 and cortisol levels. In those with CD, increased CRF, TNF- α , and serotonin levels were also observed. Measurement of personality traits revealed a tendency of both patients with CD and UC to face difficulty in expressing their emotions and develop a sense of inferiority; the former also exhibited reasonable behavior. These results suggest the possibility of patients with CD and UC facing difficulty in managing stress due to impaired nervous, endocrine, and immune systems. Although the effects of intervention were not fully clarified in this study, cognitive behavioral therapy, such as assertiveness training and approaches to address cognitive distortions, is likely to be effective.

研究分野：慢性病看護学

キーワード：慢性病看護学 下部消化管学 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

近年、精神神経免疫学の発達に伴って、種々のストレスが加わるとヒトでは神経・内分泌・免疫系を通じてホメオスタシスを維持するように働くが、このバランスが崩れると様々な症状や病態を引き起こすことがわかってきた。炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)は代表的なストレス関連疾患の一つであり、ストレスが腸炎増悪の強い誘因になるといわれている。また、IBD 患者の社会人の半数が病気のため退職、転職などの影響を受け、20%が無職となり経済的自立が妨げられ、学生の 40%は学業に影響を受けており(吉田, 2000)、炎症性腸疾患患者がストレスフルな環境に置かれている事が考えられる。これまでの炎症性腸疾患とストレスに関する研究では、ラットの腸炎モデルにおいて HPA-axis(視床下部 脳下垂体 副腎系)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 に歪みを起こしている可能性が報告されている(Kojima, 2002)(Kresse, 2001)。しかし、神経・内分泌・免疫系の歪みやストレス対処との関係は明らかになっていない。そのため、我々は、ストレス関連物質(ストレスホルモン、炎症性サイトカイン)、アンケート、計算負荷を基に以下の検討を行った。

(1)炎症性腸疾患患者(潰瘍性大腸炎、クローン病)において、神経・内分泌・免疫系の歪みが存在するのか。

(2)炎症性腸疾患患者は新たなストレスに対して不適応になりやすいのか。

結果、潰瘍性大腸炎患者は神経・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。また、自己効力感(自信の程度)が低く、ストレス対処に問題が認められ、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(Kuroki 2007)。

近年では、炎症性腸疾患のストレス対処と疾患の悪化について報告されている。しかし、その数は少なく、今後も検討が必要である(Rafael J.A 2009, Mawdsley 2005)。炎症性腸疾患に対して、カウンセリングを行う研究では、精神的・社会的なストレスが改善し、疾患の悪化との関連もみられた(Mahed M 2010)。しかし、ストレス介入に関する論文は少なく、明確な結果が出ているものは少ない。

2. 研究の目的

(1)クローン病、潰瘍性大腸炎患者において、神経・内分泌・免疫系の歪みが存在するのかを検討する。

(2)クローン病、潰瘍性大腸炎患者は新たなストレスに対して不適応になりやすいのかを検討する。

(3) (1) (2)を検討した後、クローン病と潰瘍性大腸炎患者にストレスマネジメント介入を行うことにより、HPA-Axis の機能

改善がされるかを検討する。

3. 研究の方法

(1)対象者

通院中の緩解期にあるクローン病患者 28 名、潰瘍性大腸炎患者 38 名。患者群の性別や年齢の分布にマッチさせた健常人 19 名を選定し、健常群とした。緩解期の基準は、CRP1.0 以下および疾患活動性を示す International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) (Myren J, Bouchier IA 1984)が低値であること(0~1点)とした。

(3)評価項目

計算ストレス負荷を行い、その前後で採血を行い、神経・内分泌・免疫系測定項目を測定した。

計算による精神的負荷試験

Okano(Okano Y, 1998)や Deansfield (Deanfield JE 1984)らが報告した方法を modify した計算負荷を行なった。初めの 5 分間は 6 桁の数字の逆唱、次の 5 分間は暗算の計 10 分の負荷試験を行った。

神経・内分泌・免疫系測定項目

カテコールアミン、コルチゾール、CRH、ACTH、IL-6、TNF- α 、セロトニン、ドーパミン。

ストレス対処、QOL、性格傾向に関する質問紙調査を行った。

・慢性疾患 self-efficacy 尺度(GSES : 16 項目)

General Self-efficacy Scale (GSES)

(Sakano Y, Tohjoh M, 1986)を使用した。

Self-efficacy とは、結果を生み出すために必要な行動をどの程度上手く行なうことができるかという個人確信をいう。今回用いた GSES の質問項目は 16 項目から成っており、「はい」「いいえ」の回答を行い、可能な得点範囲は 0~16 点である。高得点者ほど Self-efficacy が高いことを示す。

・コ・ヒアレンス感(SOC : 13 項目)

これまでに広くその有用性が証明され

ている Sense of Coherence Scale (SOC)

の尺度を用いた(Antonovsky A, 1996)。

SOC とはストレスに対処する能力であり、

得点が高いほど、多様なストレスに

遭遇してもストレスを生じにくいこと

を示す。この尺度は、7 段階で回答を求

め、7 点から 1 点を当てはめ、その合計

を求めるものである。可能な得点範囲は

7~91 点である。今回はその短縮版(13

項目)(Callahan LF, Pincus T, 1995)の

日本語版を使用した(Togari T, Yamazaki

Y, 2005)。

・日本語版自覚ストレス調査票 (JPSS : 14 項目)

ストレスの度合いを測定するために、

Japanese Perceived Stress Scale

(JPSS)を使用した(Iwahashi S, et al,

2002)。JPSS は Cohen ら (Cohen S, et al, 1983) が開発した Perceived Stress Scale (PSS) の日本語版である。JPSS の設問は、PSS と同様に最近 1 ヶ月間の状態を質問し、回答は 5 段階 (0~4 点) である。可能な得点範囲は 0~56 点であり、高得点であるほど自覚ストレスが強いことを示す。

- ・東大式エゴグラム (TEG : 53 項目)
バーンの提唱した交流分析理論に基づき、東京大学医学部心療内科 TEG 研究会により作成された TEG を使用した (東京大学医学部診療内科 TEG 研究会, 2006)。TEG は、人の持っている 5 つの自我状態を質問紙法により客観的に評価できる。CP (責任感が強い、完璧主義)、NP (世話好き、過干渉)、A (理性的、論理的)、FC (感情表現が豊か、自己中心的)、AC (協調性に富む、引っ込み思案) の 5 つからなる。

(4) 疾患に関する評価項目

疾患名、罹患歴、合併症、疾患活動性、患者の評価による病気の全般的活動性など。

(5) ストレスマネジメントの介入

認知行動療法を取り入れた介入を予定していた。しかし、ストレスマネジメントの実施には数週間の介入期間が必要であるため、対象者の参加同意が得られず、実際に介入するまでには至らなかった。

(6) 倫理的配慮

対象者に対して、口頭及び文書で研究の目的・方法・意義について十分説明した。また、研究への参加はまったく自由であること、研究途中でも自由にやめられること、やめてもなんら不利益は生じないこと、不明な点があれば研究代表者にすぐ連絡できること、さらに調査結果はすべてコード化されて対象者のプライバシーは十分に保護されることなどを説明・提示し、その結果同意を示した個人 (文書で同意を得る) を研究対象とした。

(7) 分析方法

患者群と健常群、計算負荷前と負荷後の測定値比較には、ウィルコクソンの符号付順位和検定、マンホイットニーの U 検定、Student の t 検定のいずれかを使用した。すべての統計分析には統計解析ソフト (SPSS 17.0J for Windows) を使用した。

4. 研究成果

(1) 研究の主な結果

潰瘍性大腸炎患者 35 名で、男性 16 名、女性 19 名であった。クローン病患者は 28 名で、男性 16 名、女性 12 名であった。健常群は 19 名で、男性 10 名、女性 9 名であった。

アンケート調査結果では、慢性疾患 self-efficacy 尺度 (GSES) は、潰瘍性大腸炎患者群、クローン病患者群ともに健常群より有意に低かった (表 1)。

表1 アンケート調査の比較

	潰瘍性大腸炎 (n=35)	健常群 (n=19)	クローン病 (n=28)
GSES	6.05 ± 3.67	8.31 ± 3.00	6.17 ± 2.10
$p=0.02$ (潰瘍性大腸炎 vs 健常群) $p=0.01$ (潰瘍性大腸炎 vs クローン病) NS (潰瘍性大腸炎 vs クローン病)			
SOC	51.77 ± 8.69	51.25 ± 10.78	52.94 ± 7.42
NS (潰瘍性大腸炎 vs 健常群), NS (潰瘍性大腸炎 vs クローン病), NS (健常群 vs クローン病)			
JPSS	26.62 ± 6.78	27.46 ± 6.09	25.21 ± 4.00
NS (潰瘍性大腸炎 vs 健常群), NS (潰瘍性大腸炎 vs クローン病), NS (健常群 vs クローン病)			

GSES: 一般性セルフエフィカシー尺度, SOC: コヒアレセンス感(首尾一貫感覚), JPSS: 日本語版自覚ストレス調査票

TEG の比較では、男性では両群とも CP が基準値より低く、NP が基準値より高かった。また、FC が基準値より低く、AC が基準値より高かった。

女性では両群とも CP、NP ともに基準値より低かったが、NP が高い傾向にあった。また、FC が基準値より低く、AC が高い傾向にあった。加えて、A が潰瘍性大腸炎患者群では基準値より低く、クローン病患者群では高かった。

神経・内分泌・免疫学的各指標の血清中濃度を測定した。

神経・内分泌学的指標

セロトニンについて、クローン病患者群が健常群より有意に高かった。CRF は、クローン病患者群が潰瘍性大腸炎患者群と健常群より有意に高かった。コルチゾールは、両患者群が健常群より有意に高かった。

免疫学的指標

TNF については、クローン病患者が健常群より有意に高値を示した。IL-6 値は、両患者群ともに健常群より有意に高値を示した。

アンケート調査による指標と神経・内分泌・免疫学的指標との関連について以下の結果が得られた。

GSES、JPSS、SOC を、それぞれ低値群と高値群の 2 群に分けて、前述の神経・内分泌・免疫学的指標と比較検討した。患者群ではどの指標においても、低値群と高値群の間で生理学的指標に有意差を示したものはなかったが、健常群では、GSES、SOC、JPSS で有意差を示したものがあつた。

計算負荷前後における神経・内分泌・免疫学的指標の変化では、潰瘍性大腸炎患者 7 名、クローン病患者 6 名、健常者 7 名を対象とした。患者群、健常群ともに全ての指標において負荷前と負荷後の間で有意差はみられなかった。

(2) 今研究の成果

HPA-axis が正常に機能していない可能性が示唆された。また、ストレスを受けやすい性格傾向にあり、抑うつ状態に陥りやすい可能性も示唆された。このように、性格傾向と神経・内分泌・免疫学的指標との関連から、ストレス不適応につ

いて述べてある研究は国内外とも少ない。

潰瘍性大腸炎とクローン病を比較することにより、HPA-axisの作用や性格傾向に差異があることが示唆された。特に、クローン病においてセロトニンが健常群より有意に高くなっているにもかかわらず、ストレスに応じた働きをしていない可能性が示唆された。

今回の研究ではストレス負荷前と負荷後では有意差がみられなかった。理由としては、統計的に検討するうえでは対象集団のサイズが小さいことがあげられる。

ストレスマネジメント介入を行うことができなかったが、アンケートの結果から、潰瘍性大腸炎、クローン病患者は、協調性に富むが自己評価が低く、引っ込み思案で物事を楽しめない性格傾向にあることが示唆された。このような性格傾向は、疾患やライフスタイルによる影響で、認知の偏りが起きていると考えられる。そのため、認知の偏りを是正し、アサーティブな表現方法を身につけることがストレス緩和につながると思われる。

(3)今後の展望

今回の研究では、統計的に検討するうえでは対象集団のサイズが小さいため、今後対象者を増やして再検討する。

ストレスについての測定項目をさらに追加し、今回の研究で明らかになった項目との関連について検討する。

今回の得られた成果をもとに介入を行う。具体的には、リラクゼーションやアサーショントレーニングといった行動的技法と、認知の偏りの是正を行う認知的技法を合わせた認知行動療法があげられる。

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)

〔雑誌論文〕(計11件)

Miao L, Shiraishi R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Sakata Y, Takashima T, Iwakiri R, Fujimoto K, Shi R, Li X. Chemopreventive effect of mofezolac on beef tallow diet/azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Hepatogastroenterology*. 58(105):81-8. 2011. (査読有り)

Matsuura E, Ohta A, Suematsu R, Inoue H, Koarada S, Tada Y, Sherriff-Tadano R, Kuroki T, Ikeda D, Nagasawa K. Functional disturbance of the stress-adaptation system in patients

with scleroderma. *Mod Rheumatol*. 21(4):397-405. 2011. (査読有り)

Kuroki T, Ohta A, Sherriff-Tadano R, Matsuura E, Takashima T, Iwakiri R, Fujimoto K. 9. Imbalance in stress-adaptation system in patients with inflammatory bowel disease. *Biological Research for Nursing* 13: 391-398. 2011. (査読有り)

Takashima T, Yamaguchi K, Hara M, Fukuda T, Kuroki T, Furushima C, Wakeshima R, Iwakiri R, Fujimoto K, Inoue N. Brief Questioning by Nursing Staffs before Endoscopic Examination May Not Always Pick Up Clinical Symptoms of Endoscopic Reflux Esophagitis. *J Clin Biochem Nutr*. 46(3):229-233. 2010. (査読有り)

Shiraishi R, Iwakiri R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Takashima T, Sakata Y, Tsunada S, Nakashima Y, Yanagita T, Fujimoto K. Conjugated linoleic acid suppresses colon carcinogenesis in azoxymethane-pretreated rats with long-term feeding of diet containing beef tallow. *J Gastroenterol*. 45(6):625-635. 2010. (査読有り)

Shiraishi R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Miao L, Sakata Y, Tsunada S, Noda T, Iwakiri R, Fujimoto K. Long-term ingestion of reduced glutathione suppressed an accelerating effect of beef tallow diet on colon carcinogenesis in rats. *J Gastroenterol*. 44(10):1026-1035. 2009. (査読有り)

Kakimoto T, Fujise T, Shiraishi R, Kuroki T, Park JM, Ootani A, Sakata Y, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Indigestible material attenuated changes in apoptosis in the fasted rat jejunal mucosa. *Exp Biol Med*. 233(3):310-316. 2008. (査読有り)

Park JM, Kakimoto T, Kuroki T, Shiraishi R, Fujise T, Iwakiri R, Fujimoto K. Suppression of intestinal mucosal apoptosis by ghrelin in fasting rats. *Exp Biol Med*. 233(1):48-56. 2008. (査読有り)

Yoshihara K, Yamaguchi K, Kuroki T, Takashima T, Inoue N, Sakata H, Tsunada S, Shiraishi R, Mannen K, Fujise T, Nakayama M, Shimoda R, Iwakiri R, Fujimoto K. Dysphagia in adult Japanese is not equivalent to the grade of endoscopic reflux esophagitis. *Intern Med*. 46(24):1951-1955. 2007. (査読有り)

Yokoyama F, Sakata Y, Ootani A, Fujise

T, Kakimoto T, Amemori S, Shiraishi R, Kuroki T, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Differentiation of gastric surface mucous cells (GSM06) induced by air-liquid interface is regulated partly through mitogen-activated protein kinase pathway. J Gastroenterol Hepatol. 22(12):2310-2315. 2007. (査読有り)
Kuroki T, Ohta A, Aoki Y, Kawasaki S, Sugimoto N, Ootani H, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Stress maladjustment in the pathoetiology of ulcerative colitis. J Gastroentetol. 42:522-527. 2007. (査読有り)

[学会発表](計1件)

黒木 司, 岩切 龍一, 藤本 一眞: 潰瘍性大腸炎の病態に関連するストレス不
適応に関する検討, 第100回消化器病学会, 2014. 4. 23, 東京.

6. 研究組織

(1)研究代表者

黒木 司 (Kuroki Tsukasa)
佐賀大学・医学部・客員研究員
研究者番号: 50536894