

総説

うつと免疫と骨密度

志賀 令明

福島県立医科大学看護学部総合科学部門（心理学）

Received 10 September 2013, Accepted 26 September 2013

精神神経免疫学のはじまり

こころのありようが自律神経系や内分泌系に大きく影響することはセリエやキャノンの時代から知られていた。ストレスによる高血圧や消化性潰瘍が起こることが事実として明らかになったのは 1950 年代ころである。こころとこれらの自律神経系や内分泌系のつながりは、主に情動の中枢である視床下部が、ストレスによりコルチコトロピン放出ホルモン (CRF : corticotropin-releasing factor) を分泌し、下垂体から ACTH (adrenocorticotrophic hormone) が分泌され、それにより副腎髄質からはアドレナリンが、皮質からはコルチゾールが分泌され、ストレスに対して対処しようとする機能が生体には備わっているという知見によって支持されるものとなった。

丁度その頃、ホームズらは季節性のブタ草による枯れ草熱をもつ若い女性を対象にして、個人的な葛藤について論議するという精神的なストレスを加えた場合、鼻の分泌液中での好酸球が有意に上昇することを見いだした(1951)。好酸球は免疫担当細胞の一つで、そのような意味では精神的なストレスが炎症を増大させることの証拠はこの時点で見いだされたと言ってもよい。

しかし本格的に、こころと免疫系とのつながりが示されたのは、それからしばらく経ったエイダーらの実験[1]によるものだった。エイダーらは、ラットに条件刺激としてサッカリンを含んだ水を飲ませ、その後 1 回だけ免疫抑制作用と嘔吐作

用を持つシクロフォスファイドを無条件刺激として注射した。その後、条件刺激であるサッカリンを含んだ水を沢山飲んだラットが感染症などに罹患して死亡したので、エイダーらは、条件反応として免疫抑制作用が起こったと考えた。つまり「学習」という脳内での神経活動が、結果的に免疫系にも影響を与えることを見いだしたのである。

その後、グレイサー[2]らが、医学生を対象にして、試験の前と試験中に EB ウイルスの抗体価を調べ、ストレスのかかる試験中に抗体価が上昇すること、また試験ストレスによって学生の T リンパ球の活性が低下することをも見だし、ストレスと免疫系には強い関係のあることを見いだした。1980 年代後半のアメリカで精神神経免疫学の基礎が作られたと言ってよい。

情動ストレスと脳内活動

情動ストレスにも多くの種類があるが、生物が生命維持を図るのに欠かすことができないのは「不安」である。人間は天敵を持たないが、他のほ乳類などは天敵を持つ。たとえばウサギは狐を恐れ、ネズミは猛禽類を恐れる。彼らが生き延びるためには、「自分を補食する敵」から自分を守らなければならない。それ故、ウサギもネズミもきょろきょろと敵を探し、それらしいものを見つけるとさっと安全なところに引きこもるのである。

この不安を司っている脳の中核の一つに「扁桃体」と呼ばれる核がある。大脳辺縁系に属する海馬の先端付近両側に存在する。

たとえば最近の画像研究では、一般的に「社会的に見て危険性が高い」と判断される表情をした対象に対し、左扁桃体の機能低下が見られる自閉症の患者では、不安を感じることなく接近してしまうことが報告されている[3]。これは一見勇敢な行為のようではあるが、自らの生命を危険にさらす行為でもある。

他方、外傷後ストレス障害(PTSD)や大うつ病ではこの扁桃体活動が活発化しているという報告もある。これらの症状を示す者では、心的外傷を受けた刺激に類似した刺激に遭遇するとストレス反応がフラッシュバックするパニック体験や、中立である刺激を自分にとって悪いように悪いように認知する傾向が強い。扁桃体の機能低下ないしは亢進は、不安の量と質に大きな影響を与えたと考えられる。

これまでの研究では、扁桃体と視床下部は密接な関係を持つことが知られている。シュナイダーは解決不能な課題を提示したときには、扁桃体と視床下部の双方の血流が上昇することを見いだしている。

つまり扁桃体で活動の亢進が生じると視床下部の活動も亢進すると考えてよいだろう。視床下部は「情動」の中核であるとよく言われるが、扁桃体の活動亢進により、視床下部の室傍核が刺激され、CRFが分泌される。CRFは下垂体を刺激しACTHを分泌させ、ACTHは副腎髄質と副腎皮質の双方を刺激し、前者からはアドレナリンを、後者からはコルチゾールを分泌させる。周知のようにアドレナリンは交感神経を刺激し、緊急反応を形成する。他方、コルチゾールも緊急状態に対処すべく糖新生を促進するが、糖新生のために蛋白分解される標的器官には胸腺も含まれる。

胸腺の萎縮と免疫能低下

胸腺は、皮質と髄質の二層に分かれており、皮質には比較的未分化な胸腺リンパ球が詰まっており、皮質から髄質に向かって胸腺リンパ球は成熟し、やがて成熟Tリンパ球に変換されていく。人間では胸腺は思春期に萎縮し始め、皮質が脂肪組織に置き換わっていく。皮質胸腺リンパ球がコルチゾールに対して感受性が高いために、不安や抑うつなどを伴う情動状態が生じコルチゾール濃度が上昇すると、結果的に胸腺の蛋白分解(萎縮)が生じる。発達的に見ても、成人期では胸腺の髄質は存続するが、皮質はほとんど残存していない。

情動ストレスが強かったり、長続きすると、扁桃体-視床下部-下垂体-副腎皮質の一連の活性化により、血中コルチゾール濃度が高まり、胸腺皮質が萎縮し、Tリンパ球の成熟が阻害される。並行して、コルチゾール濃度の上昇は免疫反応を抑制すると考えられている。TGF β 産生を促進する。Tリンパ球の成熟の阻害は結果的にBリンパ球による抗体産生をも低下させるので、全般的な免疫が低下することになる。つまりストレスは副腎皮質ホルモンの濃度上昇を招くことで免疫力を低下させるといえる[4]。

代償としての食食細胞活性化とサイトカイン

ストレスによる免疫低下は、その代償作用として食食細胞系による免疫能を賦活すると想定されている。食食細胞とは、単球・補体・マクロファージ・NK細胞などの細胞群を指す。これらは生体内に侵入してきた病原微生物に対し、直接攻撃をしかける役目を果たすが、その際に微生物に「感作」され、サイトカインを放出する。サイトカインとは、いわばメッセンジャータンパク質であり、分子量の小さな細胞間情報伝達の可溶性因子である。たとえばマクロファージが微生物を食食するとサイトカインが放出され、Tリンパ球

系の活性化が生じ、並行して B リンパ球系の抗体産生能力も上昇する。

このサイトカインの中に、インターロイキンと呼ばれる種類のものがあり、この中でも特にストレスに関連が強いのはインターロイキン 1- β (IL-1 β)である。

IL-1 β は感作されたマクロファージから分泌されることで様々な免疫担当細胞を活性化させるがそれ以外にも多くの機能を有している。たとえばわれわれがインフルエンザに罹患したときに、ウイルスに遭遇したマクロファージはウイルスを貪食しながら IL-1 β を放出する。IL-1 β は血液の流れに乗って、血液脳関門を通過し、脳に流入し、受容体のある脳の部位に付着する。その結果、中枢神経系では、発熱、脳の PGE2 合成促進、ACTH 分泌増加、REM 睡眠の減少、徐波睡眠の増加、食欲の低下などのような作用をもたらすことが知られている。この他に、免疫学的な効果としては、T リンパ球の活性化、B リンパ球の活性化、NK 細胞の活性化、マクロファージの細胞障害作用の促進などが知られており、並行して副腎皮質からのコルチゾールの分泌促進をも引き起こす。

視床下部と IL-1 β

動物実験では、側脳室に IL-1 β を注入すると、不安行動が増加するという報告がある。また動物に拘束ストレスをかけると視床下部での IL-1 β mRNA が上昇することも報告されており[5]、ストレスが間脳や辺縁系でのサイトカイン連鎖に異常をきたすことが推測される。IL-1 β は視床下部や海馬などのノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニンの合成に影響すると考えられており、特にうつ病ではセロトニン神経系の障害が想定されているので、IL-1 β はこれらの部位でのセロトニン合成の基礎になるトリプトファンの減少をもたらしている可能性が示唆されている。いず

れにせよ、うつ病患者では視床下部での IL-1 β 濃度の上昇が見られるだけではなく、並行して血漿中でも IL-1 β 濃度が上昇することが報告されている。これらのうちどちらが原因であり結果なのかは未だに明確ではないが、まず情動ストレスにより視床下部-下垂体-副腎系の亢進が起こり、その結果副腎皮質からコルチゾールが分泌され、胸腺の萎縮が生じ、T リンパ球系・B リンパ球系の免疫体制に弱体化が生じ、その代償として貪食細胞系が活動を亢進させ、マクロファージからのサイトカイン放出が起こり、血漿中の IL-1 β が上昇し、それが血液脳関門を通じて視床下部にいたり、亢進した IL-1 β mRNA により視床下部でも IL-1 β 濃度の上昇が起き、それがセロトニン系の代謝に影響を与えるだけではなく、視床下部からの CRF 放出の増加により、更に高コルチゾール血漿を引き起こすという悪循環が起こっている可能性が示唆される[6]。

対象喪失と抑うつの精神病理

ヒトに限らずほ乳類は愛着と依存の対象を持つ。その代表的な対象は母親である。いうまでもなくほ乳類は母親からの授乳がなければ生命を維持することができず、生命維持という観点からも個体が一定年齢まで成熟するには母親の存在を欠かすことができない。新生児が持っている母親の養育行動を引き出す能力を「愛着行動」と呼ぶ。

この愛着行動は幼い時期にのみ備わっているのではなく、人間の場合、一生の間、形や性質を変えながら持続する。精神分析的にはこの愛着行動を引き起こす心理的なエネルギーをリビドーと呼び、リビドーは「対象希求性」と訳されることもある。人間の場合、発達的に見れば、新生児期～乳児期では母親、幼児期では祖父母などを含む養育者一般や同じ年齢の友達にまで広がり、児童期～思春期では同性・異性の友人にまで拡大し、

青年期から成人期では職業や社会的な役割、あるいは配偶者や新しく形成された家族に拡大する。

一般的にこの愛着や依存の対象の喪失は「抑うつ」に結びつくと考えられている。その代表的なものはボールビーの唱えた「乳幼児抑うつ (anaclitic depression)」であり、母親と長期分離を余儀なくされた乳幼児は、最初は母親を捜し、泣き叫び、怒りを示すが、やがて絶望に陥り、最後には母親に対して無関心になってしまうという一連のこころの働きである。成人期ではホームズとラーエが行った「生活変化体験」の積み重ねが一定以上になるとどんな人でも抑うつ状態を呈しうる、という研究がある。配偶者との離別（死別、離婚、別居など）、家族の死、けがや病気、失業や転職、配置転換などの日常生活を大きくかき乱すような事態が積み重なると、心身の不調が生じるという研究である。

一般的には、この対象喪失は、特に「愛着や依存の対象と一体化・融合することで自らの生命的なエネルギーを高揚させる」気質や性格特徴を有した人で、より大きなダメージを与えるものと考えられている。その中でも、テレンバッハの提唱した「メランコリー親和性格」の持ち主は、もともと几帳面で小心で、自分なりの秩序に従って生きようとする傾向が高く、それゆえ、自らの秩序性が揺らがされるような変化体験により、依存対象の喪失が生じ、生きるエネルギーの低下＝うつ病を発症させやすいという[7]。

テレンバッハの後継者であるクラウドは、このメランコリー親和性格の概念を更に発展させ、うつ病に親和的な者では、その人格構造の基盤に対人関係障害があることを仮定した。対人関係障害を潜在させているからこそ、社会生活で対人関係を円滑にするための道具である「役割性」への固着・同一化が生じ、役割の喪失は自己の喪失につながると考えた[8]。この視点から、社会的な役割が固定化することが多い成人期以降でのうつ病

が、役割の喪失や変化をもたらす体験によって引き起こされるという説明が可能である。

自らに潜在する対人関係におけるストレス脆弱性を、秩序や役割と自己との一体化を図りながら補って適応的に生活しようとするメカニズムがうつ病の病前性格のなかに刻まれている。

抑うつと骨密度と精神神経免疫学との関係

先に「適応的に生活しようとする事」がうつ病の病前性格に特徴的であるとしたが、見方を変えれば状況に「過剰適応」しようとする傾向の高い人ほど潜在的に抑うつ親和性を持っているとも考えられる。

われわれは若年ないしは中高年女性を対象にして超音波法による骨密度測定を行ったが、そのなかで各年代の平均値よりも明らかに低い骨密度を呈する一群がいることを見出した[9]。

それらに対し各種心理検査を行い、特に Y-G 性格検査や POMS などのような情緒的状态を計測する検査で、抑うつ尺度得点が高いもので超音波法ないしは DXA 法による踵骨骨密度が低いことを見出した[10]。

これらに対し、抑うつの指標である血漿中のコルチゾールおよび IL-1 β を採取し、骨密度および抑うつ尺度得点との関連を探ったところ、骨密度が同じ年代の平均値よりも低い値を示す女性では、抑うつ尺度得点と、コルチゾール・IL-1 β 濃度が高いことが知られた[11]。

コルチゾールおよび IL-1 β には骨吸収を促進する機能があることが知られており[12]、結果的に抑うつ親和性の高い女性では骨吸収が促進され、骨密度が低下することが示唆された。

一般的に女性の骨量減少は閉経に伴って生じると考えられやすいが、われわれの知見では閉経以前でも、気分の落ち込みを示しやすい女性は骨密度の低下を示すことが明らかになった。

将来の骨粗しょう症を予防する意味でも、抑う

つ親和性の高い女性に関しては、骨密度計測を定期的に行い、骨量減少を防ぐことが重要であると考ええる。

引用文献

- [1] Ader R & Cohen N 1993 Psychoneuroimmunology: Conditioning and Stress. Annual Review of Psychology, 44, 53-85
- [2] Glaser R et al 1993 Stress and the memory-cell response to Epstein-Bar virus in healthy medical students. Health Psychology, 12, 435-442.
- [3] Adolphs R et al 2001 Abnormal processing of social information from faces in autism. Journal of Cognitive Neuroscience, 13, 232-240.
- [4] 佐藤 徳 2004 情動評価ならびにその調整に関わる神経システムについて 心理学評論 47 (1), 119-142.
- [5] 堀 哲郎 2000 神経・内分泌系とサイトカイン 平野俊夫 (編) サイトカインの最前線 pp95-110 羊土社
- [6] 神庭 重信 1997 脳内ストレスにおけるインターロイキン1の関与 山脇成人 (編) 感情障害と神経・免疫・内分泌 pp71-79 新興医学出版社
- [7] テレンバッハ H 1985 メランコリー (木村 敏訳) みすず書房
- [8] クラウス A 1983 躁うつ病と対人行動 (岡本 進訳) みすず書房
- [9] 志賀令明、他 1996 若年女子踵骨 stiffness の上昇過程に関する研究 日本産科婦人科 学会雑誌 48 (11), 1085-1092.
- [10] 阿原美生、他 2000 若年女子抑うつ傾向と DXA 法踵骨 BMD 心身医学 40(1), 59-60.
- [11] 志賀令明、他 2005 情動ストレスが骨吸収マーカー (NTx) に及ぼす影響について 心身医学 45(1), 35-42.
- [12] 高橋直之 骨吸収 2003 福永仁夫 (編) 実践 骨代謝マーカー pp39-52. メジカルビュー社