

中高年期女性におけるストレス関連症状と認知機能および 血液中ストレスマーカーの関連

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

(共同研究者)

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
部長 金 吉晴

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
研究員 伊藤 真利子

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
研究員 林 明明

はじめに

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。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。

本研究では、一般人口から募集した108名の女性を対象に、ストレスに関連した心理症状の評価に加え、認知機能測定および血液ストレスマーカー（炎症分子、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。うつ病の有病率や認知機能、ストレスマーカー濃度は年齢によって影響されることから、若年者と中高年者で得られる所見が異なる可能性を考慮し、すべてのデータ解析は被験者を若年期（20～39歳）女性62名と中高年期（40～64歳）女性46名に分けて行った。

結 果

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得て実施し、各被験者に研究の内容を十分説明した上で文書にて同意を得た。

はじめに各被験者に対して、精神科医または臨床心理士が「精神障害の診断・統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)」第4版 (アメリカ精神医学会) に基づく構造化面接を行い、うつ病を含む精神疾患に罹患していないことを確認した。

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、睡眠障害について、それぞれ以下の自記式質問紙を用いて評価した。不安症状は、State-Trait Anxiety Inventory-State (STAI) ⁽¹⁾ を用い、状態不安 (STAI-S) および特性不安 (STAI-T) を評価した。抑うつ症状は、Beck Depression Inventory-II (BDI-II) ⁽²⁾ を用いて評価した。睡眠障害は、Athens Insomnia Scale (AIS) ⁽³⁾ を用いて評価した。これらの質問紙はいずれも、妥当性の確立された日本語版を使用した。

認知機能は、標準化された神経心理学的検査バッテリーである Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) ⁽⁴⁾ を用い、中核的認知領域である即時記憶、視空間/構成、言語、注意、遅延記憶を評価するとともに、それらを総合した総指標得点を算出した。

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、炎症マーカーである interleukin-6 (IL-6)、高感度 tumor necrosis factor- α (TNF- α)、高感度 C-reactive protein (CRP)、interleukin-1 β (IL-1 β) およびストレスホルモンである cortisol、(ACTH)、(DHEA-S) の血清中濃度 (ACTHのみ血漿中濃度) を測定した。これらの測定は、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。

心理症状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は、データの分布を考慮し、Spearmanの順位相関係数 (rho) を用いて検討した。

表1に中高年期女性における心理症状と認知機能の間の相関の結果を示す。状態・特性不安症状と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心理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 ρ を示す.

*: $p < 0.05$.

表2に中高年期女性における心理症状と血液マーカーの間の相関の結果を示す。抑うつ症状は、IL-6濃度との間に有意な負の相関が、IL-1 β 濃度との間に有意な正の相関が認められた。睡眠障害は、IL-6濃度との間に有意な負の相関が、高感度TNF- α 濃度との間に有意な正の相関が認められた。

表2. 中高年期女性における心理症状と血液マーカーの間の相関 (N = 46)

| | IL-6 | 高感度 TNF- α | 高感度 CRP | IL-1 β | 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* | -0.24 | 0.203 | 0.006 | 0.021 | 0.184 |

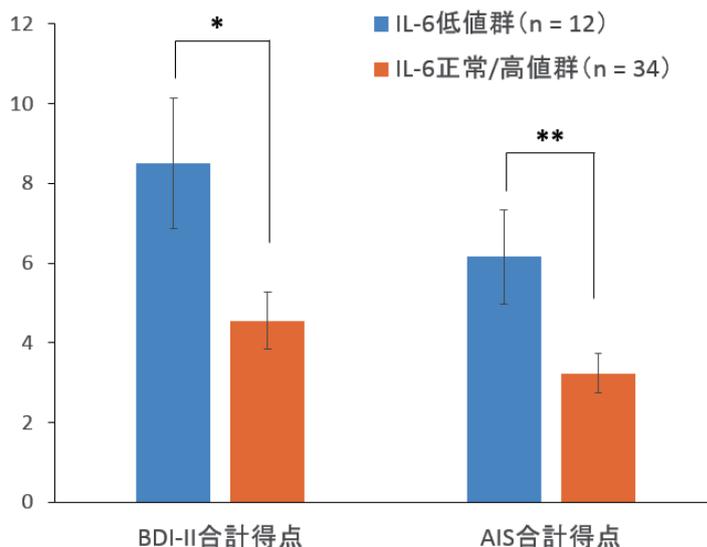
略語: STAI-S, State-Trait Anxiety Inventory-State; ; STAI-T, State-Trait Anxiety Inventory-Trait; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; AIS, Athens Insomnia Scale; IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; CRP, C-reactive protein; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; DHEA-S, dehydroepiandrosterone-sulfate.

注: 相関係数はSpearmanの ρ を示す.

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

IL-6低値と抑うつ症状・睡眠障害の関連について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.

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 ($\rho = -0.257, p = 0.047$) が認められた一方で、どの心理症状についても炎症マーカー・ストレスホルモンとの間に有意な相関は認められなかった (すべて $p > 0.05$)。

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。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 β ・高感度TNF- α 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（厚生労働省の統計による）、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。

炎症性サイトカインの中で、IL-1 β とTNF- α 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⁽⁵⁾、IL-1 β とTNF- α 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⁽⁶⁾。これらから、IL-1 β とTNF- α 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。

本研究の限界として、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。

結論として、本研究により中高年期女性における心理的ストレス症状は認知機能の低下や身体へのストレス反応を惹起しうることを示された。これらの知見は、心理的ストレスに適切に対処することの重要性と同時に、認知機能や血中炎症性サイトカイン濃度がストレス症状の客観的指標として有用である可能性を示唆するものである。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。

謝 辞

本研究にご支援を賜りました大和証券ヘルス財団に深謝いたします。

要 約

昨今、メンタル不調からうつ病を発症する者が増加しており、そういった不調を早期に発見し、うつ病を発症する前に適切に対処・介入することの重要性が高まっている。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、予防的な対応や介入は困難であるのが現状である。本研究は、一般人口から募集した108名の女性を対象に、ストレスに関連した心理症状の評価に加え、認知機能測定および血液ストレスマーカー（炎症分子、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。中高年期（40～64歳）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関連することが示された。本研究の結果から、認知機能や血中炎症性サイトカイン濃度は中高年期女性におけるストレス症状の客観的指標として有用である可能性が示唆された。

文 献

1. Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E. Manual for the state-trait anxiety inventory. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, 1970.
2. Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K. BDI-II, Beck Depression Inventory: manual. Psychological Corp, San Antonio, TX, 1996.
3. Soldatos, C.R., Dikeos, D.G., Paparrigopoulos, T.J. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J. Psychosom. Res.* 48: 555-560, 2000.
4. Randolph, C., Tierney, M.C., Mohr, E., Chase, T.N. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) : preliminary clinical validity. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 20: 310-319, 1998.
5. Hori, H., Kim, Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 73: 143-153, 2019.
6. Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., Rose-John, S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta* 1813: 878-888, 2011.