

消化管炎症への精神的ストレスの影響

防衛医科大学校内科学講座

三浦総一郎、松永久幸、上田俊秀、穂苺量太

1. 炎症性腸疾患 (IBD: inflammatory bowel disease) における精神的因子の影響

IBD は主に若年層を中心に、その罹患率が近年我が国において急激に増加している疾患である。IBD は潰瘍性大腸炎とクローン病が含まれるが、患者数は前者が現在約 10 万人、後者は約 3 万人に達するとされる。IBD においては精神的影響がその臨床経過に大きく影響すると考えられており、とくに精神的ストレスが活動性を高める可能性が以前より示唆されている。すなわち、IBD の病勢が悪化する際に何らかの精神的ストレスが関与しているのではないかという考えである。精神的ストレスと病気の再発に関して、Levenstein らは寛解期にある潰瘍性大腸炎患者におけるストレス感受性を質問紙法にてインタビューし、比較的長期にわたるストレス感受性の増加が、潰瘍性大腸炎の寛解期からの再発のリスクファクターとなることを立証している (1)。しかし、強いストレスが必ずしも IBD の発症や再燃をもたらすわけではない。とくに急性の精神的ストレスの関与に関して、デンマークのグループは、子供を亡くした両親からの IBD の発症率を調べたところ一般と変わらないという成績を報告しており (2)、少なくとも急性ストレスに関して、臨床的因果関係が十分でないとする見解が得られている。

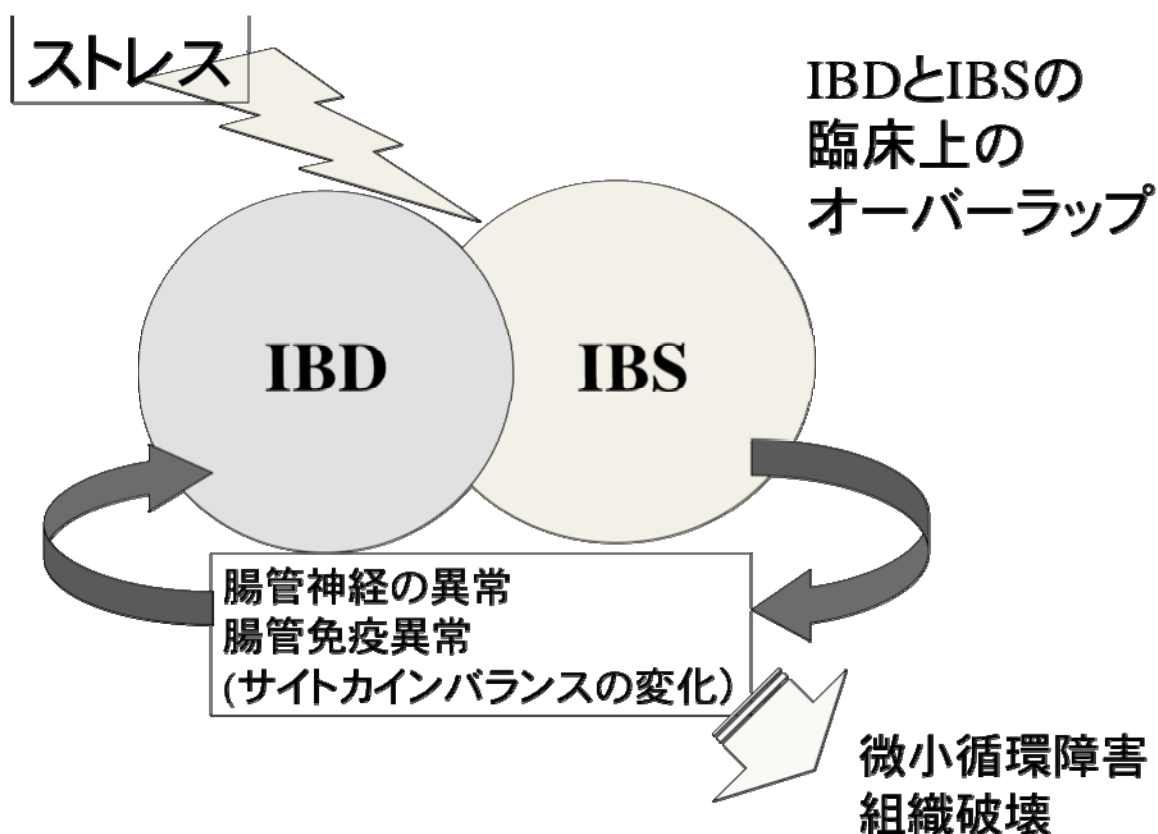
しかし最近、やはり急激なストレスが加わることにより、腸管の炎症反応に影響を与えろという知見が報告され、やはり IBD における急性ストレスの役割の重要性が再認識されている。すなわち Mawdsley らは、潰瘍性大腸炎患者に知能テストを受けつつ聴覚刺激を受けろという精神的ストレスを負荷した際に、全身血や直腸粘膜のサイトカイン産生や活性酸素産生亢進をとまなう炎症反応の増大をみとめ、これが潰瘍性大腸炎の増悪にも関係する可能性を指摘している (3)。

2. 過敏性腸症候群 (IBS: irritable bowel syndrome) における器質的異常の関与

一方において IBS はストレスが消化器症状に関わる代表的な腸疾患である。これはローマ診断基準よって診断され、症状を説明するだけの器質的異常や代謝異常が無いにもかかわらず、腹痛や便通異常を長期にわたり生じる特徴を有する。その原因は明らかとされていないが、症状が精神的ストレスにより増悪することが 1 つの特徴とされ、脳が過敏なのか、腸管の自律神経異常なのか、それを繋ぐ脳腸相関が異常なのかといったことが想定されている。

興味深いことに、IBS と IBD は臨床上のオーバーラップが見られる (図)。したがってストレスに対する腸管自律神経あるいは腸管免疫の異常による炎症メディエーターを介

して、腸管の微小循環障害・組織破壊が生じる点では病態生理が類似しているとも考えられる。われわれの以前の成績ではクローン病や潰瘍性大腸炎の患者で IBS の診断基準を満たす率がそれぞれ 32%および 36%と効率であった。このように IBD 寛解期に IBS 様症状の出現は非常に多く、また、IBD と診断される以前に IBS 症状が年余にわたり続いており、IBS として治療されていたケースも多い。逆に IBS から IBD に発展するケースも多いことが知られ、IBS 患者は一般人口に比べ IBD の発症が 16 倍以上との報告が見られる (4)。このことは、器質的疾患の IBD と機能性疾患といわれる IBS の間には我々の想像以上に相関がみられ、それを結びつけるものとしてストレスにともなう腸管自律神経の異常が考えられる。近年、腸管感染症後に年余にみられる IBS に関して post-infectious IBS として注目しているが、感染が存在しない IBS 患者の腸管粘膜を詳細に調べると、肉眼的には正常にみられる粘膜においてリンパ球浸潤がみられたり、神経叢の異常がみられたりする所見が報告されている (5)。これらの成績から、両者はともに腸管免疫異常を伴う可能性があるのではないかと考えられる。



3. 精神的ストレスの消化管炎症への影響-実験的検討より

様々な精神的ストレスは実際に消化管炎症に対して影響を与えるのであろうか？その点に関して、種々の動物実験の成績がみられ、その結果を総合すると少なくとも実験動

物のレベルでは、様々なストレスに対する腸管のバリア機能の破壊と腸炎の悪化が実証されている。拘束ストレスや聴覚ストレスを加えた実験動物における、腸管の白血球浸潤の増加、あるいは γ -IFN の亢進を伴った大腸粘膜の透過性亢進などが報告されているが、Qiu らは、DNBS 投与によって化学的に作成した大腸炎からのリンパ球を SCID マウスに移入するモデルを用いて、ストレス感受性の増加が実験的腸炎の再発のリスクファクターとして重要であること、および CD4 陽性 T 細胞の存在がその発症に不可欠であることを証明している (6)。

我々は今回、拘束や聴覚刺激などの肉体的なストレスを伴わない純粋な精神的ストレスが実験大腸炎にどのような影響をもたらすかについて検討した。マウスに dextran sodium sulfate (DSS) を投与して大腸炎を作成した。このモデルにコミュニケーションボックスを使用して精神的ストレスを負荷し、5 日後に大腸炎の程度についてストレスを負荷しなかった群と比較を行った。その結果 DSS 単独投与においても大腸炎が惹起されたが、ストレス負荷群ではさらにその傷害程度が悪化する成績を得た。そこで次にそのメカニズムについて検討するため、特にストレスと腸管の炎症を繋ぐメディエーターとしてサイトカインの IL-18 について着目して検討した。Sekiyama らは、マウスの拘束ストレスのモデルにおいて血漿中の IL-18 が増加することを認めており、その上昇が抗 ACTH 抗体によって阻害されることから、間脳下垂体系の ACTH が HPA axis を介し、副腎での IL-18 の活性化につながることを提唱している (7)。活性化された IL-18 はさらに下流の IL-6 を含む多種のサイトカインや接着分子を変動させ、腸管免疫の障害を惹起するカスケードが想定される。我々の成績において、副腎と腸粘膜の両者においてストレス負荷によって IL-18 が増加し、IL-18 の抑制により腸炎のストレスによる増悪は阻害できた。この結果から、精神的ストレスが実験大腸炎を増悪させ、そこに IL-18 が関与する可能性が示唆できた。

文献

1. Levenstein S et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: A prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 95:1213-1220, 2000
2. Li J et al. Psychological stress and inflammatory bowel disease: A follow-up study in patients who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol* 99: 1129-1133, 2004
3. Mawdsley JE et al. The effect of acute psychologic stress on systemic and rectal mucosal measure of inflammation in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 131: 410-419, 2006
4. Garcia-Rodriguez LA et al. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 35: 306-311, 2000
5. Törnblom H et al. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123: 1972-1979, 2002
6. Qiu BS et al. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced

reactivation of experimental colitis. *Nature Med* 5: 1178-1182, 1999

7. Sekiyama A et al. IL-18, a cytokine translates a stress into medical science. *J Med Invest* 52 Suppl: 236-239, 2005