

【特集】

ストレスと免疫機能

入江 正洋* 永田 頌史*

1. はじめに

米国の有名な精神分析学者で、心身医学のパイオニアの一人でもあるAlexanderは、1950年代に、心理的影響を強く受ける代表的疾患として、気管支喘息、神経性皮膚炎、慢性関節リウマチ、甲状腺機能亢進症、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、本態性高血圧の7疾患を挙げ、Seven holly diseasesと称した。これらはいわばストレス病とも言えるものであるが、このうち消化性潰瘍と本態性高血圧を除く5疾患の病態に、免疫系の異常が関与していることが今日明らかとなっている。このような、情動の影響下にある疾患の中に免疫疾患が多く含まれているという事実は興味深く、ストレスと免疫との係わりを示唆するものである。

その後、今日まで数十年が経過したが、この間のストレスに関する研究の発展には目ざましいものがあり、脳生理学や神経内分泌学、免疫学などの幅広い分野に裾野が広がったのみならず、Psychoneuroimmunologyのような各々の領域を関連づける研究もなされるようになった。

ここでは、これらの研究に関する最近の知見を紹介しながら、中枢神経と免疫反応、ストレスと免疫応答、免疫機能が主役をなしている感染、アレルギー疾患、自己免疫疾患、癌などの疾患、さらには精神科疾患と免疫との関連について概説する。

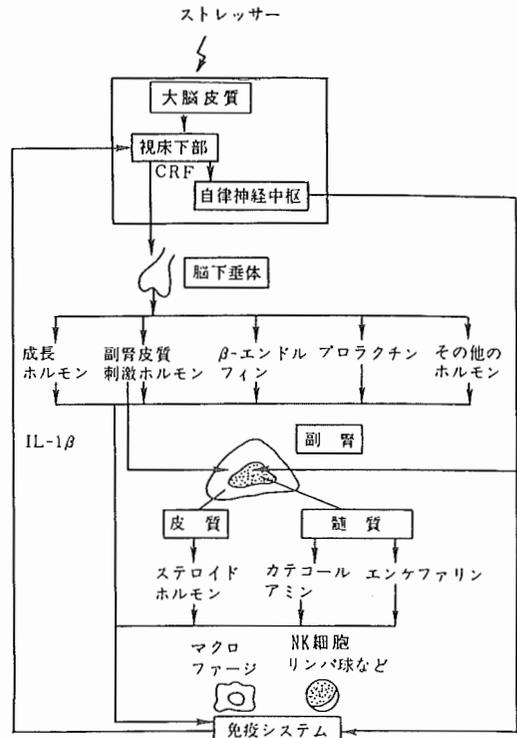


図1 ストレスと内分泌、自律神経、免疫系
CRF:コルチコトロピン放出因子
IL-1β:インターロイキン-1β

2. ストレスとホメオスターシス

今から約2400年前、古代ギリシャのヒポクラテスは、病気を、生体とそれを取り巻く環境との関係で起こるものと見なし、病気にならないためには、良好な精神状態を保つことを強調していた。

その後、19世紀末に生理学者Bernardは、生体が

Stress and immune functions.

*産業医科大学産業生態科学研究科精神保健学教室
Masahiro Irie, shōzi Nagata: Institute of Industrial Ecological Sciences, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health.

何らかのストレスにさらされた際に、ストレスによる身体的影響を最小限に食い止め、常に体の機能、いわば内部環境 (fluid matrix) を一定状態に保とうとする働きが生じることを見出した。Cannonは、このような機構をホメオスタシスと称し、それを維持するメカニズムとして、自律神経系、特に交感神経系の反応を重視する学説を提唱した。

このホメオスタシスを支えていく機構として、神経系に加えて内分泌系も重要な役割を果たしているものと考えられてきたが、最近では免疫系の関与も重要視されている。そして、これらは1つのシステムとして働き、ホルモンや神経ペプチド、サイトカイン等を介して相互に影響しあっていることが明らかになってきた (図1)。特に近年では、脳と免疫系の間密接な関連があることが証明され、ストレスの免疫・アレルギー反応へ与える影響も科学的に明らかにされつつある。

3. 中枢神経系と免疫系

(1) 中枢神経系から免疫系への作用

生体がストレスにさらされると、まず大脳辺縁系が興奮し、視床下部の内分泌系や自律神経系の中枢にその刺激が伝わり、CRF (Corticotropine releasing factor) を介して下垂体からACTH (Adrenocorticotrophic hormone) やエンドルフィンなどが血中に放出され、ACTHにより副腎皮質からグルココルチコイドやエンケファリンが放出される。グルココルチコイドは、赤血球を除くほとんど全ての組織細胞でレセプターが認められるため¹⁾、免疫抑制作用や抗炎症作用、抗腫瘍作用など、免疫機能を含む様々な生体の機能に影響を及ぼしている。

また、視床下部の自律神経中枢からは、交感神経系を介してアドレナリンやノルアドレナリンが血中に放出され、バランスを保つために副交感神経系を介して神経終末よりアセチルコリンが放出される。こうした自律神経線維は、骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節などの免疫系の各組織にみられ²⁾、さらに脾臓、リンパ節などには、サブスタンスP、VIP (Vasoactive intestinal peptide)、NPY

(Neuropeptide Y) などを含む神経線維も認められている³⁾。脾臓への交感神経を遮断すると免疫反応が亢進すること⁴⁾からみても、こうした神経系による免疫系の調整が考えられる。

また、免疫担当細胞には、アドレナリン、グルココルチコイド、ACTH、成長ホルモン、 β -エンドルフィン、エンケファリン、インシュリン、サブスタンスP、VIPなどのホルモンや神経伝達物質、さらには活性アミンに対する受容体が存在することが知られている⁵⁾ため、ストレス負荷に

表1 神経及び内分泌細胞由来のペプチドの免疫系への作用 (in vitro)

| | |
|----------------------------------|---|
| ACTH | T細胞におけるIFN γ の誘導↓ IFN γ によるマクロファージの活性化↓ 抗体産生反応↓ BCGF様作用 |
| α -endorphin | 抗体産生反応↓ |
| β -endorphin | T細胞増殖↑ (マウス, ラット) ↓ (ヒト) IFN γ の誘導↑ 抗体産生反応↑ 細胞障害性T細胞増殖↑ NK細胞活性↑ 好中球, 単球の走化性↑ |
| Leu-enkephalin Met-enkephalin | 抗体産生反応↓ IFN γ の誘導↑ NK細胞活性↑ T細胞走化因子 単球の走化性↑ |
| Growth hormone | T細胞の生長・分化↑ (但しインシュリンと胸腺ホルモンの存在下) |
| TSH | 抗体産生反応↑ |
| Vasopressin Oxytocin | ヘルパーT細胞によるIFN γ の産生誘導 (IL-2様作用) |
| Substance P | T細胞増殖↑ マクロファージ貪食能↑ 肥満細胞, 好塩基球の脱顆粒↑ |
| Somatostatin | 好塩基球からのヒスタミン, LTD4放出抑制 T細胞増殖↓ 肥満細胞の脱顆粒↑ 好塩基球の脱顆粒↓ |
| hCG | Tc細胞, NK細胞活性↓ T細胞増殖↓ |

(堀 哲朗: 福岡医誌80, 1989より引用)

よってこれらの物質が放出されると、各々の免疫担当細胞のレセプターを介して、表1に示すような様々な免疫調整作用を発揮するものと思われる⁹⁾。リンパ球の膜表面には、 α 、 β -アドレナリンレセプターとコリン作動性レセプターが存在し、一般に、交感神経系の刺激は β_2 レセプターを介してcAMPを上昇させ、リンパ球の機能を抑制するのに対して、副交感神経系の刺激はcGMPを上昇させ、リンパ球の機能を亢進させるものとされている⁷⁾⁸⁾。しかし、免疫細胞の膜表面の α_2 -アドレナリンレセプターを刺激すると免疫応答が抑制され、 β -アドレナリンレセプターを刺激するとかえって増強されるとの報告⁹⁾¹⁰⁾もあり、まだ不確定な要素を含んでいる。

従来より、こうした下垂体-副腎皮質系と自律神経-副腎髄質系は、各々独立して研究されてきたが、近年、CRF含有ニューロンが、脳内の辺縁系や視床下部、脳幹などの自律神経機能の調節に関係する部位にも存在することが明らかになり、CRFが自律神経-副腎髄質系の賦活にも関与していることが示されている¹¹⁾。実際、CRFの脳室内投与によって、血圧や心拍数の増加、血中カテコールアミン濃度の上昇、血糖値の上昇などが認められる¹²⁾。

(2) 免疫系から中枢神経系への作用

免疫担当細胞が中枢神経系に影響を及ぼしている証拠として、中枢神経系の細胞に免疫担当細胞と共通した細胞表面抗原を認めたとする報告¹³⁾がみられる。

また、リンパ球は適当な刺激を受けると、ACTH, TSH (Thyroid stimulating hormone), GH (Growth hormone), プロラクチン, エンドルフィン, エンケファリン, VIP, ソマトスタチン等を産生できることも知られている¹⁴⁾。

さらに、免疫担当細胞が抗原に対して応答する際に産生する種々の生理活性物質としてサイトカインがあるが、これは免疫担当細胞のみならず、中枢神経系に対しても様々な作用を有することが判明している。例えば、代表的なIL-1 (Interleukin 1) は、下垂体からのACTHやエンドルフィンなどのホルモンの分泌を促すほか、発熱や食欲抑制、

表2 免疫サイトカインの神経及び内分泌作用

| | |
|---------------------|---|
| IL-1 | 発熱, 摂食抑制, 徐波睡眠誘発, 内分泌反応 (CRF \uparrow , ACTH \uparrow , エンドルフィン \uparrow , ソマトスタチン \uparrow), 鎮痛 (マウス), グリア細胞成長 \uparrow |
| TNF | 発熱, 徐波睡眠誘発, 摂食抑制, 鎮痛 (マウス) |
| IFN α | 発熱, 徐波睡眠誘発, 摂食抑制, 鎮痛とカタレプシー (マウス), モルフィン禁断症状の軽減, リンパ球からのACTH・エンドルフィン産生 \uparrow , 副腎皮質細胞からの血中へのコルチゾール放出 (ACTH様作用) \uparrow , 血中白血球数 \downarrow , ウイルス増殖 \downarrow , マクロファージ食作用 \uparrow , 抗体産生 \downarrow または \uparrow , (条件により異なる), 遅延型過敏反応 \downarrow または \uparrow , NK活性 \uparrow |
| Thymosin F 5 | ACTH \uparrow |
| Thymosin F 3 | オピオート受容体へ結合 |
| Thymosin α 1 | ACTH \uparrow |
| Thymosin β 4 | LH \uparrow Testosterone \uparrow |
| Tuftsins | 下垂体-甲状腺系 \uparrow |
| Neuroleukin | 運動及び感覚ニューロンの成長 \uparrow |
| IL-2 | 下垂体ACTH, エンドルフィンの放出 \uparrow |
| IL-6 | ACTH \uparrow , NGF様作用 |
| C 3 a | 摂食抑制 |

(堀 哲朗: 福岡医誌80, 1989より引用)

徐波睡眠の誘導, 鎮痛などにも関与する¹⁵⁾。その他, IL-2やIL-6, TNF (Tumor necrotizing factor), IFN α (Interferon α) などの他のサイトカインも、表2に示すような種々の神経・内分泌作用を持つことが認められている⁹⁾。

これらのことより、中枢神経系から免疫系への情報伝達と相対するように、免疫系からも脳への情報伝達を送られ、中枢神経系と免疫系は相互に連携した生体防御システムを営んでいるものと思われる。

(3) 脳の局在性と免疫機能

近年、分離脳の研究や、視床下部の破壊でリンパ球サブセットが変動したり¹⁶⁾、アレルギー反応が抑制される¹⁷⁾といった、脳の破壊実験などによって、脳の局在性と免疫機能との係わりに関心

が寄せられるようになった。現在、その中でも脳の左右差の問題が注目されている。

従来より、右利きの人と左利きの人では、脳内の運動中枢や言語中枢などが逆になっていることが知られていたが、近年、左利きの人の方が自己免疫疾患や片頭痛、精神遅滞などに罹患しやすいとの報告¹⁸⁾もみられる。この原因として、テストステロンが胎生期の左大脳半球の発達を遅らせたり、発育過程の胸腺を抑制するため、右大脳の優位や免疫疾患が生じやすくなるとの解釈がなされている。

また、Bizierreら¹⁹⁾は、マウスの左右の大脳皮質の破壊実験より、左大脳皮質の破壊によって脾臓Thy-1⁺細胞数の減少、SRBC-IgG産生細胞数の減少、PHA (Phytohemagglutinine) およびConA (Concanavalin A) 刺激に対するリンパ球幼若化反応の低下、NK (Natural killer) 細胞活性の抑制などがおこるのに対して、右大脳皮質の破壊では、こうした免疫機能の低下はみられないか、むしろ亢進することを報告し、脳の左右差による免疫機能の違いを明らかにした。

4. ストレスと免疫応答

生体がストレスにさらされれば、まず最初に交感神経系の緊張が起こり、その後には下垂体-副腎皮質系が活性化される。ストレスが長期に及ぶ場合は、生体は疲弊し、胃・十二指腸潰瘍の発生、胸腺およびリンパ節の萎縮、副腎皮質の肥大などの現象がみられるようになる。こうした一連の経時的な生体反応は、Selyeによって全身適応症候群と名づけられ、今日でもストレスによる生体反応を説明する場合によく用いられるが、ストレスによる免疫応答を最初に観察したものとして注目される。

現在では一般に、強い光や騒音、拘束、狭い環境、電気ショックなどの急性のストレスにさらされた動物では、細胞性免疫、液性免疫ともに抑制され、慢性的なストレス下では、ストレスに対する適応現象がみられる結果、免疫機能は以前の状態に回復するか、逆に亢進することが知られている²⁰⁾。さらに、そうしたストレスを、自らの行動で

回避するか、他のものに向けることができるような場合とできない場合とでは、後者の方のリンパ球幼若化反応が低下していることも認められている²¹⁾。

また、電気ショックの強さによるストレスの程度と免疫機能の関係²²⁾では、対象群、電気ショックを与えなかった模擬設定群、少量の電気ショックを与えた群、高度の電気ショックを与えた群の順に末梢血中のリンパ球数が減少し、それに伴って末梢全血中のリンパ球幼若化反応も低下することが示されており、ストレスの程度が強くなるに従い、免疫機能の抑制も顕著になる可能性が示唆される。このような変化は、副腎を摘出した場合²³⁾にはほとんど認められないことから、副腎を介する反応と解されるが、副腎を摘出した動物でもストレスによる免疫機能の抑制がわずかながら認められるため、ストレスによる免疫系の調整には、副腎系以外の内分泌、自律神経系などのメカニズムも存在しているものと考えられる。

実際、Shavitら²⁴⁾は、ラットに間歇的な電気ショックを長く与えた場合と弱い電気ショックを連続的に与えた場合とでは、前者でのみ細胞性免疫が低下し、移植癌の増殖が促進されることを示し、これがストレスによって中枢神経及び血中に放出された β エンドルフィンなどのオピオイドペプチドの作用によることを報告している。

通常、ストレスといえば有害なものとの認識を抱く人が多いであろうが、Selyeもdistress (不快ストレス) とeustress (快ストレス) に分けているように、生体にとって好ましいストレスもある。藤原ら²⁵⁾は、胸腺の重量の変化に着目し、ストレスに伴って起こる免疫応答を正または負の方向に分類した。すなわち、火傷や高圧、外科手術や拘束などのストレスの際には胸腺の萎縮が生じ、免疫機能も抑制されるが、疼痛や単独隔離などのストレス負荷では胸腺は萎縮せず、免疫機能は逆に亢進することを報告した。この理由として、胸腺の萎縮を起こすようなストレスでは、下垂体-副腎皮質系を介してグルココルチコイドが放出され、免疫系が抑制されるのに対して、胸腺の萎縮を伴わないようなストレスの場合は、視床下部-交感神経系-副腎髄質系が刺激されてアドレナリンや

ノルアドレナリンの放出が起こり、その β 作用によってヘルパーT細胞が活性化され、免疫系の増強が生じるものと説明されている。また、こうしたストレスの際のカテコールアミンの放出に関して、心理的ストレスはアドレナリンをより増加させ、身体的ストレスはノルアドレナリンをより増加させるという報告²⁶⁾もある。

このような研究では、単独隔離は免疫機能を亢進させるストレスと見なされているが、幼少期の単独隔離、特に親や同胞からの分離は、さらに大きなストレスとなることが知られている。Reite²⁷⁾は、生後1両日中に母親から分離させた子供のサル2匹をペアで飼育し、27週経った時に声だけ聞こえる状態に11日間分離した後に再度ペアにする実験を行った。その結果、一方のサルでは分離2日目にPHA刺激によるリンパ球幼若化反応が低下し、11日目にはPHA、ConA刺激両方のリンパ球幼若化反応が最も著明な低下を呈したのに対して、もう一方のサルでは、分離後2日目よりすでにPHA、ConA両方の刺激によるリンパ球幼若化

反応が低下し、再度一緒にした後1週間目に最も著明な低下が認められた。これより、出生早期の分離というストレスによってリンパ球幼若化反応は抑制されるものの、その経時的变化には個体差があり、後者のようにすぐにストレスの影響を受けやすいものでは、その回復能力も低下していることが示唆される。同様な報告は、NK細胞活性²⁸⁾についても認められ、成長した後にまで影響が及ぶとの指摘²⁹⁾もなされている。

その他、絶食のストレスで、Tリンパ球やマクロファージの機能が最初亢進するもののその後低下するとの報告³⁰⁾や、レム断眠によって、PHA刺激によるリンパ球幼若化反応が低下するとの報告³¹⁾などもみられる。

臨床的には、20世紀初め頃から、ストレスが病気に影響を与えるという観察が、本邦の石神³²⁾のような先駆者達によってなされていたが、ストレスの評価の仕方が重要な問題であった。HolmesとRahe³³⁾はこの問題に取り組み、Life Change Unit (LCU) (表3)を作成した。そして、1年間

表3 Life Change Unit

| 生活上の出来事 | ストレス度 | 生活上の出来事 | ストレス度 |
|----------------|-------|---------------|-------|
| 配偶者の死亡 | 100 | 子供が家を離れる | 29 |
| 離婚 | 73 | 親戚とのトラブル | 29 |
| 別居 | 65 | 特別な業績 | 28 |
| 留置所拘留 | 63 | 妻が仕事を始める、あるいは | 26 |
| 親密な家族の死亡 | 63 | 中止する | |
| 自分の病気あるいは傷害 | 53 | 学校が始まる | 26 |
| 結婚 | 50 | 生活状況の変化 | 25 |
| 失業 | 47 | 習慣を改める | 24 |
| 夫婦の和解 | 45 | 上司とのトラブル | 23 |
| 退職 | 45 | 仕事上の条件が変わる | 20 |
| 家族の一員が健康を害する | 44 | 住居が変わること | 20 |
| 妊娠 | 40 | 学校が変わること | 20 |
| 性的問題 | 39 | レクリエーションの変化 | 19 |
| 家族に新しいメンバーが加わる | 39 | 教会活動の変化 | 19 |
| 新しい仕事への再適応 | 39 | 社会活動の変化 | 18 |
| 経済状態の変化 | 38 | 1万ドル以下の抵当か借金 | 17 |
| 親友の死亡 | 37 | 睡眠習慣の変化 | 16 |
| 異なった仕事への配置換え | 36 | 家族が団らんする回数の変化 | 15 |
| 配偶者との論争の回数の変化 | 35 | 食習慣の変化 | 15 |
| 1万ドル以上の抵当か借金 | 31 | 休暇 | 13 |
| 担保物件の受戻し権喪失 | 30 | クリスマス | 12 |
| 仕事上の責任変化 | 29 | ちょっとした違反行為 | 11 |

(Holmes, T. H. & Rahe, R. H.: The social readjustment rating scale. *J. Psychosom. Res.* 11.1967より引用)

表4 ストレスによる免疫機能の抑制 (ヒト)

| ストレッサーの内容 | 免疫機能 | 発 | 表 |
|------------------|-------------------|------|------------------|
| 心理社会的問題 | 上気道感染の罹患率上昇 | 1962 | Jacob |
| 生活上の慢性ストレス | 溶連菌感染抵抗力低下 | 1962 | Meyer |
| 睡眠障害 | 溶連菌に対する食食能低下 | 1976 | Palmlblad |
| 配偶者との死別 | インターフェロン産生低下 | 1977 | Bartrop |
| 生活上の変化に伴う情動ストレス | T細胞PHA反応性の低下 | 1978 | Green |
| 睡眠障害 | Cytotoxicity機能低下 | 1978 | Green |
| 資格試験 | PHA反応性低下, 好中球機能低下 | 1976 | Palmlblad |
| 生活上の変化に伴う不安 うつ反応 | リンパ球PHA反応性低下 | 1982 | Dorian |
| うつ病状態 | NK細胞機能低下 | 1983 | Gottschalk |
| うつ病 | 好中球食食能低下 | 1983 | Gottschalk |
| 配偶者との死別 | リンパ球反応性低下 | 1983 | Kronfol |
| 社会的サポートのない老人 | リンパ球PHA, PWM反応性低下 | 1983 | Schleifer, Stein |
| 生活上のストレスと困難 | リンパ球PHA反応性低下 | 1985 | Thomas |
| | 乳癌手術後の再発率の増加 | 1989 | Watson |

に体験した生活上の変化の得点合計が150点未満であった人の37%, 150~300点の人の51%, 300点以上の人の79%が, その後何らかの疾患に罹患していたことを報告している。

HolmesらのLCUの中で最も強度のストレスと見なされていたのが配偶者との死別である。それを最初に取り上げ, 配偶者が死亡した後6週間経った時点で, 残された方のリンパ球幼若化反応が低下していたことを明らかにしたBartropら³⁴⁾の研究は高く評価されている。同様の成績は, NK細胞活性³⁵⁾でも認められ, Schleiferら³⁶⁾は, こうした配偶者の死別を体験した後の免疫機能の低下が, 1年経っても完全には回復していないことを指摘している。これらの研究は, 配偶者との死別後, 残された者の死亡率が高くなるとの観察結果³⁷⁾を裏づけるものである。

ストレスの程度に応じ免疫機能が低下するという結果は, 動物実験のみならず臨床的にも認められ, Greenら³⁸⁾は, LCUの点数と精神状態を加味して表したストレスの強さとリンパ球の活性が負の相関を示すことを報告している。Lockeら³⁹⁾はさらに, 大学生について日常生活の変化に伴うストレスとNK細胞活性との関連を検討した結果, 高度のストレスがあったにもかかわらず, 不安や抑うつ, 強迫的思考などの精神症状をわずかしめ示さずに良好な適応力を有していた者は, NK細胞

活性が高値であり, 高度のストレスとともに精神症状も多く, 低い適応力を有する者は, NK細胞活性が低値であること, すなわち, ストレスによる免疫機能の低下は, 動物実験と同様に, 適応次第で防げることを明らかにした。

また, Spitz⁴⁰⁾は, 分離ストレスとして母親と離れて育った幼児について検討し, 母親が全く関知しない群では, 定期的に母親が訪れる群に比べて, 死亡率や感染への罹患率が高いことを報告し, 幼小児期からの絶ゆまぬスキンシップの重要性を指摘している。

臨床的なストレスのモデルとして, 試験もよく取り上げられいくつかの報告がある。その際, リンパ球サブセットの変化なども調べられているが, 試験ストレスに対する受け止め方や生体反応が個人によって異なるためか, あまり一定した傾向は認められていない。

その他, 細胞性免疫のみならず, 液性免疫もストレスによって変化することが知られている。McClellandら⁴¹⁾は, 囚人を対象としてストレスと上気道感染との関連を研究し, 高度のストレス群では軽度のストレス群に比べて, 唾液腺中のIgAが低値で, 上気道感染の罹患率も高かったと述べている。

以上の研究結果からわかるように, ストレスに対する免疫応答は, Selyeの全身適応症候群のよう

な一様な経過をとるわけではなく、ストレスの内容、程度、期間、さらにはストレスが加わる成長段階やストレスに対する適応力などによって異なり、複雑な様相を呈しているものと思われる。ヒトにおけるストレスと免疫機能に関する主な報告は表4の通りである。

5. ストレスと疾患

(1) ストレスと免疫・アレルギー疾患

Alexanderが提唱したSeven holly diseasesのように、ストレスが関与する免疫疾患は数多く、現代医学の知識からみれば枚挙にいとまがないほどである。その中でも代表的な疾患群は、感染症、アレルギー疾患、自己免疫疾患、そして癌であろう。

感染症に関する研究では、石神ら³²⁾の結核患者に関する研究などが先駆的であるが、多くは20世紀半ば以降に実施された。一例として、1962年にMeyerら⁴²⁾が、子供が2人以上いる中流の16家族の上気道感染を1年間にわたって観察し、ストレス度の高い家族では、低い家族に比べて溶連菌感染への罹患率やASLOの上昇率が有意に高値を示していることや、約1/4の者は何らかの家庭内のストレス後に発病していることなどを報告している。

その後、Totmanら⁴³⁾は、ライノウイルスを接種した人達について前向きに観察し、社会活動性や内向性の程度が、症状の重症度の予測因子になることを示した。最近、Cohenら⁴⁴⁾は、更に詳細かつ大規模な前向き調査として、394名の健常人に対して、呼吸器感染を生じさせる5種類のウイルスのうちいずれか1種類を鼻腔内に少量投与し、さらに各々を1人から3人までの組に分け、7日間の隔離によって感染状況および抗体の変化を観察した。その結果、ストレスの強さに応じて、臨床症状による呼吸器感染の増加や、ウイルス分離、抗体の上昇などが認められ、こうしたストレスと感染との相関は、隣人の感染の有無や、鼻腔内投与前の免疫状態には影響されないことが判明した。これより、感染するか否かは、環境によるストレスよりも、個人の受け止め方などのストレスにより左右され易いものと思われる。その他、現在問題となっているAIDSの発病や進行性に関しても、このような観点からの研究が進められている。

代表的なアレルギー疾患である気管支喘息についても、その発症や経過に生活上のストレスや処理の仕方が関係していることが臨床的によく知られている。吾郷ら⁴⁵⁾は、喘息発症前1年間のストレスが発症に関与していることや、ストレスを作りやすい適応様式が経過に関係していることなどを

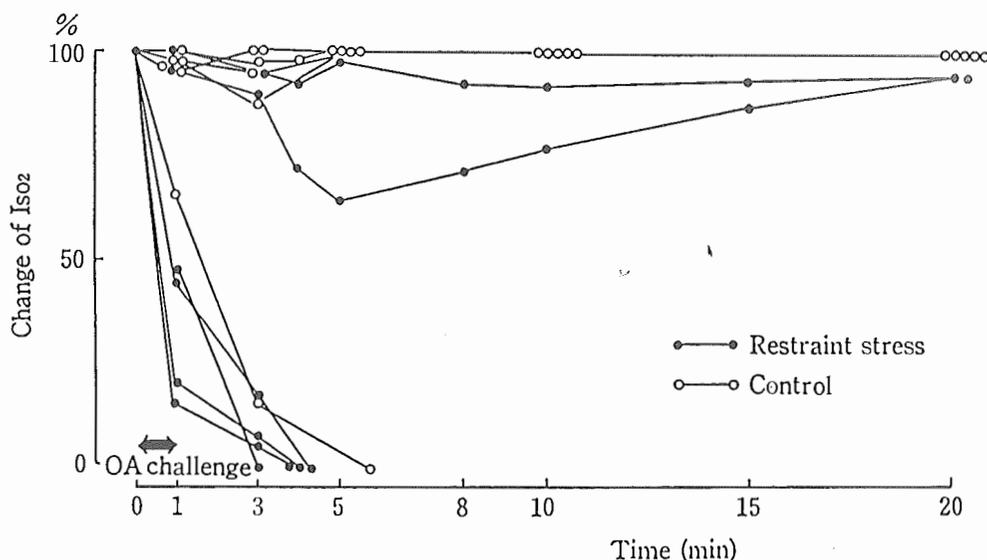


図2 ストレスによるアレルギー反応の増強作用

報告している。著者らも、喘息の重症度が、ストレスや対処行動、性格傾向と関係が深いことを示した⁴⁶⁾。

また、抗卵白アルブミン (OA) IgE抗体で受身感作したモルモットに、16時間の拘束ストレスを負荷した後にOA吸入を行なうと、気道反応が増強され、呼吸抵抗とよく相関する組織中酸ヘモグロビン値 (Iso₂) の低下が大きくなり (図2)、致死率も有意に高くなることや、迷走神経のトーンズに関係していると考えられている前視床下部を電氣的に破壊しておく、OA吸入時の気道反応が減弱することなども報告⁴⁷⁾した。すなわち、ストレスによってアレルギー反応が増強されることや、迷走神経系がアレルギー反応に関与していることを動物実験で明らかにしたわけである。

アレルギー反応や喘息症状が情動刺激や条件づけ、暗示によって誘発されたり増悪することは、古くから観察されており、1886年にMackenzie⁴⁸⁾は、バラの花粉に過敏な女性患者が、造花のバラを見て鼻炎や喘息の症状を呈した例を報告している。近年では、神経科学の進歩によって、知覚神経末端と60~80%の粘膜肥満細胞との間に密接な連絡があること⁴⁹⁾や、音と光の条件刺激により肥満細胞に特異的な酵素 (rat mast cell protease II) が遊離すること⁵⁰⁾なども判明している。このことは、神経系と、アレルギー反応の引き金としての機能を有する肥満細胞の間に、解剖学的、機能的連関があることが科学的に証明されたことを意味する。

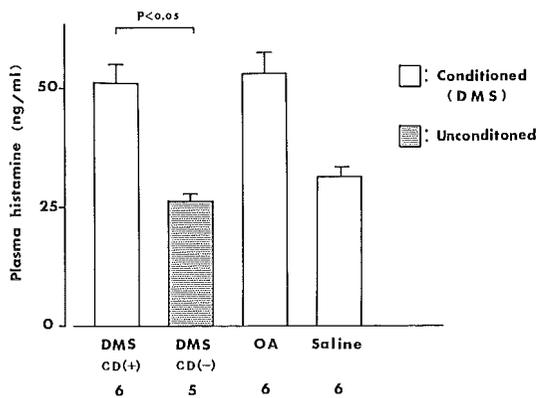


図3 アナフィラキシーの条件づけ

著者らも、卵白アルブミン (OA) で感作したモルモットにOA溶液を吸入させて喘息様の呼吸困難、チアノーゼなどの気道反応を誘発する際に、硫黄臭のあるdimethylsulfide (DMS) を同時に吸入させるという条件づけを7回行くと、その後DMSのみを吸入させた時にもOA吸入時と同程度に血漿ヒスタミン値が上昇することを観察した⁵¹⁾ (図3)。すなわち、アナフィラキシー反応が臭気によって条件づけできることを動物実験で確認したわけである。そのほか、アトピー性皮膚炎や蕁麻疹などにおいても、ストレスを増悪要因とする研究報告は多い。

自己免疫疾患では、慢性関節リウマチに関する研究が最も進んでいる。SolomonとMoosら⁵²⁾⁵³⁾は、リウマチ患者と、リウマチ因子を持ちながらまだ発病していない近年齢の血縁者との比較によって、リウマチ患者の方がストレスの処理能力が劣っていることを報告し、さらに、急速に症状が進行する患者の方が緩徐に進行する患者に比べて、不適応状態を生じていることも指摘している。また、うつ病患者のリウマチ因子が抗うつ剤 (イミプラミン) により低下することから、抑うつとの関連も示唆される⁵⁴⁾。Aderら⁵⁵⁾は、条件づけを応用することによって、マウスのSLEの発症や経過を遅らせることが可能であることも報告している。

ストレスに関する免疫疾患の中で最も重篤なものは癌である。これまでの動物実験によって、種々のストレスで発癌や担癌経過が促進されることが知られているが、臨床的にもストレスと癌に関する報告は多い。中川ら⁵⁶⁾は、諸家の報告を検討した結果、癌患者には、1) 不幸な幼児体験や、孤立した家族のもとで感情閉鎖した状態があり、自分たちの欲求が完全に受け入れられてきていない、2) 発病前に重要な人間関係の喪失などのために抑うつ状態となっている、3) 保守的、完全主義的、抑うつの、強迫的であるものの、感情を抑圧し過剰適応をする、4) 緊張や怒り、不安などを表現する能力が欠如していたり、攻撃心を抑制して自分自身に向けたりする、などの特徴がみられるとしている。Thomasら⁵⁷⁾も、親との関係が病気の発症にどのように関わっているかを調べるため

に、医学生を長期にわたって追跡調査し、後に癌を発症する者は、冠動脈疾患や高血圧を発症する者に比べて、親との関係が希薄であり、後に自殺したり精神病に罹患したりする者と同等であることを報告している。癌患者の性格が、冠動脈疾患や高血圧の患者の性格とされるTypeAと異なっていることからみて、親子関係を中心とする生育歴によって性格の違いが生じ、さらに異なる疾病の発症へと連なるものと考えられる。

こうした癌患者の特徴を考慮して、良性か悪性かの判別がある程度可能であるとの報告もみられる。Horneら⁵⁸⁾は、胸部異常影を呈する未診断の患者110名に対して、1) 子供時代の安定度、2) 仕事の安定度、3) 結婚生活の状況、4) 将来への計画性の有無、5) 最近の重要人物や物事の喪失、などの質問を行ってストレスの程度を評価し、それから良性疾患か否かの予想をしたところ、良性群では80%、悪性群では61%の的中率を示したと述べている。

また、癌患者が、不安や恐怖、生きがいの喪失、抑うつなどを乗り越え、残された人生に新たな目標や信念を見出し、前向きに生活することができれば、自然退縮も起こり得ることが報告⁵⁹⁾され、イメージ療法として治療に応用している施設もある。

(2) 精神科疾患と免疫異常

精神障害の代表である精神分裂病では、一般にドーパミン仮説と称されるように、脳内のドーパミンの過剰活動が関与しているものと考えられている。しかし現在では、ドーパミンとオピオイドの間にも密接な関連があることが知られるに至り、エンドルフィン過剰説やエンドルフィン欠乏説などの相反する見解も出されている。その他、コレシストキニン様ペプチドの減少あるいは消失が関与しているのではないかとの推論や、サブスタンスPが増加しているとの報告などもあり、CRFを治療に応用しようとの試みもみられる⁵⁹⁾。

これより、分裂病においても免疫異常が考慮され、実際、paranoid型やresidual型などの分裂病患者では、IL-2産生能の低下や、PHAに対するリンパ球幼若化反応の低下がみられるとの報告⁶⁰⁾⁶¹⁾があり、Tリンパ球の機能低下が指摘されている。

しかし、逆にNK細胞活性やADCC (Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity) 活性が亢進しているとの報告⁶²⁾や、うつ病患者のTリンパ球の機能低下に対して、病識がない分裂病患者では、正常人に近いとする報告⁶³⁾などもある。

うつ病に関しては、血中コルチゾールの上昇などから視床下部一下垂体一副腎系の機能異常が想定されているが、前述したBartropらのうつ状態の例と同様に、全般的に免疫機能が低下しているとの報告が多い。代表的な例としてSchleiferら⁶⁴⁾は、うつ病患者を健常人と比較した結果、うつ病患者の方がT、Bリンパ球ともに低下していることや、PHA、ConA、PWM (Pokeweed mitogen) いずれの刺激によるリンパ球幼若化反応でも低下がみられたことを報告している。このほか、うつ病の免疫機能については多くの報告があるが、必ずしも一定の結果が得られるわけではなく、原患者の程度、時期などの影響があるものと思われる。

その他、神経症の患者でも、不安にCRFの関与が考慮されていること⁶⁵⁾などから、免疫機能との関わりが示唆され、IL-2産生能の低下やTリンパ球の機能低下などが認められている。

6. 結 語

ストレスと免疫機能について、内分泌機能や自律神経機能との関連性を踏まえながら概説し、感染症やアレルギー疾患、自己免疫疾患、癌などの免疫疾患とストレス、精神科疾患と免疫能との関係などについて、一部著者らの成績を含めて紹介した。

文 献

- 1) Homo-Delarche F, Duval D: Glucocorticoid receptors in lymphoid tissue, In; Berczi I, Kovacs K ed: Hormones and immunity, MTP press, ppl-19, 1987.
- 2) Bullock K, Pomerantz W: Autonomic nervous system, innervation of thymic-related lymphoid tissue in wild-type and nude mice, J Comp Neurol 228: 57-68, 1984.
- 3) Bellinger DL, Lorton D, Romano TD et al: Neuropeptide innervation of lymphoid

- organs. *Ann NY Acad Sci* 594: 17-33, 1990.
- 4) Besedovsky HO, Del Ray AE, Sorkin E et al: Immunoneuroendocrine interaction. *J Immunol* 135: 750s-753s, 1985.
 - 5) Weigent DA, Blalock JE: Interactions between the neuroendocrine and immune systems; common hormones and receptors, *Immunological Review* 100: 79-100, 1987.
 - 6) 堀 哲郎: 脳による免疫系の制御. *福岡医誌* 80: 503-509, 1989.
 - 7) Strom TB, Sytbowski AJ, Carpenter CB et al: Cholinergic augmentation of lymphocyte-mediated cytotoxicity. a study of the cholinergic receptor of cytotoxic T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 1330-1333, 1974.
 - 8) Hadden JW: Neuroendocrine modulation of the thymus-dependent immune system *Ann NY Acad sci* 496: 39-48, 1987.
 - 9) Sanders VM, Munson AE: Beta adrenoceptor mediation of the enhancing effect of norepinephrine on the murine primary antibody response in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 230: 183-192, 1984.
 - 10) Sanders VM, Munson AE: Role of alpha adrenoceptor activation in modulating the murine primary antibody response in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 232: 395-400, 1985.
 - 11) Swanson LW, Sawchenko PE, River J et al: Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain, an immunohistochemical study, *Neuroendocrinology* 36: 165-186, 1983.
 - 12) Brown MR, Fisher LA, Spiess J et al: Corticotropin-releasing factor; actions on the sympathetic nervous system and metabolism, *Endocrinology* 111: 928-931, 1982.
 - 13) Jordan D, Tung E, Xu CS et al: Biochemical and immunologic comparisons of three forms of Thy-1 molecules isolated from human brains. *Ann NY Acad Sci* 496: 316-317, 1987.
 - 14) Kruger TE, Smith LR, Harbour DV et al: Thyrotropin; an endogenous regulator of the in vitro immune response, *J Immunol* 147: 744-747, 1989.
 - 15) Dinarello CA: Biology of interleukin 1. *FASEB J* 2: 108-115, 1988.
 - 16) Katayama M, Kobayashi S, Kuramoto N et al: Effects of hypothalamic lesions on lymphocyte subsets in mice. *Ann NY Acad Sci* 496: 366-376, 1987.
 - 17) Stein M, Schiavi RC, Camerino MS: Influence of brain and behavior on the immune system. *Science* 191: 435-440, 1976.
 - 18) Geschwind N, Behan P: Left-handedness; association with immune disease, migrain, and developmental learning disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79: 5097-5100, 1982.
 - 19) Renoux G, Biziere K, Renoux M et al: A balanced brain asymmetry modulates T cell-mediated events. *J Neuroimmunol* 5: 227-228, 1983.
 - 20) Antoni MH, Schneiderman N, Fletcher MA et al: Psychoneuroimmunology and HIV-1. *J Consult Clin Psychol* 58: 38-49, 1990.
 - 21) Laudenslager ML, Ryan SM: Coping and immunosuppression; inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation, *Science* 221: 568-570, 1983.
 - 22) Keller SE, Weiss JM, Schleifer SJ et al: Suppression of immunity by stress; effect of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat, *Science* 213: 1397-1400, 1981.
 - 23) Keller SE, Weiss JM, Schleifer SJ et al: Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomized rats, *Science* 221: 1301-1304, 1983.
 - 24) Shavit Y, Terman GW, Martin FC et al: Stress, opioid peptides, the immune system, and cancer, *J Immunol* 135: 834s-837s, 1985.
 - 25) 藤原良一, 横山三男: ストレスと免疫応答. *医学のあゆみ* 154: 335-358, 1990.
 - 26) Dimsdale JE, Moss J: Plasma catecholamines in stress and exercise *JAMA* 243: 340-342, 1980.
 - 27) Reite M, Harbeck R, Hoffman A: Altered cellular immune response following peer separation, *Life Sci* 29: 1133-1136, 1981.
 - 28) 十川 博, 久保千春, 入江正洋他: 母子分離体験が免疫能に及ぼす影響について—実験動物を用いて—, *心身医* 29: 151, 1989.
 - 29) Laudenslager M, Capitano JP, Reite M: Possible effects of early separation experiences on subsequent immune function in adult macaque monkeys, *Am J Psychiatry* 142: 862-864, 1985.
 - 30) 久保千春, 手嶋秀毅, 吾郷晋浩他: 免疫機能に

- 及ぼす絶食の影響, 心身医22: 249-254, 1982.
- 31) 中野 博, 久保千春, 十川 博他: Platform法によるレム断眠のラット免疫能に及ぼす影響, 心身医29: 133, 1990.
- 32) Ishigami T: The influence of psychic acts on the progress of pulmonary tuberculosis, *Am Rev Tuberculosis* 2: 470-484, 1919.
- 33) Holmes TH, Rahe RH: The social readjustment rating scale, *J Psychosom Res* 11: 213-218, 1967.
- 34) Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L et al: Depressed lymphocyte function after bereavement, *Lancet* 1(8016): 834-836, 1977.
- 35) Irwin M, Daniels M, Smith TL et al: Impaired natural killer cell activity during bereavement, *Brain Behav Immunity* 1: 98-104, 1987.
- 36) Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M et al: Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement, *JAMA* 250: 374-377, 1983.
- 37) Jacobs S Ostfeld A: An epidemiological review of the mortality of bereavement. *Psychosom Med* 39: 344-357, 1977.
- 38) Greene WA Betts R, Ochitill HN et al: Psychosocial factors and immunity; preliminary report. *Psychosom Med* 40: 87, 1978.
- 39) Locke S, Kraus L, Leserman J et al: Life change stress, psychiatric symptoms, and natural killer cell activity. *Psychosom Med* 46: 441-453, 1984.
- 40) Spitz RA: Anaclitic depression, *Psychoanal Study Child* 2: 313-342, 1946.
- 41) McClelland DC, Alexander C, Marks E: The need for power, stress, immune function, and illness among male prisoners. *J Abnorm Psychol* 91: 61-70, 1982.
- 42) Meyer RJ, Haggerty RJ: Streptococcal infections in families; factors altering individual susceptibility; *Pediatr* 29: 539-549, 1962.
- 43) Totman R, Kiff J, Reed SE et al: Predicting experimental colds in volunteers from different measures of recent life stress *J Psychosom Res* 24: 155-163, 1980.
- 44) Cohen S, Tyrrell DAJ, Smith AP: Psychological stress and susceptibility to the common cold: *N Eng J Med* 325: 606-612, 1991.
- 45) Ago Y, Nagata S, Teshima H, et al: Environmental stress factors and bronchial asthma *Psychiatry* 4: 415-421, 1985.
- 46) 永田頌史: 心身医学的にみた成人気管支喘息の発症メカニズムと病態, 心身医学32: 197-205, 1992.
- 47) Nagata S, Ishikawa T, Ago Y: Stress neuropeptides, autonomic nervous system, and immediate hypersensitivity. *New Trends in Autonomic Nervous System Research* (Ed. Yoshikawa et al), Elsevier, Amsterdam, pp59-63, 1991.
- 48) Mackenzie JN: The production of the so called "rose cold" by means of an artificial rose. *Am J Med Sci* 91: 45-57, 1886.
- 49) Bienenstock J, Tomioka M: The role of mast cells in inflammatory cell interactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 82: 238-243, 1989.
- 50) MacQueen, G., Bienenstock, J., et al: Pavlovian conditioning of rat mast cell to secrete rat mast cell protease II. *Science* 243: 83-85, 1989.
- 51) 吾郷晋浩, 永田頌史, 石川俊男他: 内科領域の心身症の発症機序と病態に関する基礎的研究. 厚生省 精神・神経疾患委託研究「心身症の発症機序と病態に関する研究」平成3年度報告書, pp37-44, 1992.
- 52) Moos RH, Solomon GF: Psychologic comparisons between women with rheumatoid arthritis and their nonarthritic sisters. *Psychosom Med* 27: 135-149, 1965.
- 53) Moos RH, Solomon GF: Personality correlates of the rapidity of progression of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 23: 145-151, 1964.
- 54) Haydu GG, Goldschmidt L, Drymiotis AD: Effect of imipramine on the rheumatoid factor titre of psychotic patients with depressive symptomatology. *Ann Rheum Dis* 33: 273-275, 1974.
- 55) Ader R, Cohen N: Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science* 215: 1534-1536, 1982.
- 56) 中川俊二: 死生を超越した癌患者(進行, 末期癌)の精神面における動向と社会環境への対応について. 心身医22: 525-533, 1982.
- 57) Thomas CB, Duszynski KR, Shaffer JW: Family attitudes reported in youth as potential predictors of cancer. *Psychosom Med* 41: 287-302, 1979.
- 58) Horne RL, Picard RS: Psychosocial risk fac-

- tors for lung cancer. *Psychosom Med* 41: 503-514, 1979.
- 59) 渋谷治男：精神障害と脳ペプチド，病態生理 4：206-213, 1985.
- 60) Villemain F, Chatenoud L, Guilibert E et al: Decreased production of interleukin 2 in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 496: 669-675, 1987.
- 61) Kerepcić I, Bamurac J, Jurin M: Is dopamine related to immunologic changes in schizophrenic patients. *Ann NY Acad Sci* 496: 737-739, 1987.
- 62) Aschaver H, Urch A, Resch F et al: Natural immunity in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 496: 743-744, 1987.
- 63) Stein M, Keller SE, Schleifer SJ: Stress and immunomodulation; the role of depression and neuroendocrine function. *J Immunol* 135: 827s-833s, 1985.
- 64) Schleifer S, Keller S, Meyerson A et al: Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 41: 484-486, 1984.
- 65) 松崎一葉，諸治隆嗣：不安における神経ペプチドの役割—CRFを中心として—。医学のあゆみ 147：833-835, 1988.