

# リウマチ性疾患患者のストレス不適応についての研究 －関節リウマチ患者，全身性エリテマトーデス患者と健常人の 主観的ストレス関連指標と生理学的指標の比較－

松浦 江美<sup>1</sup>・大田 明英<sup>2</sup>・有永 洋子<sup>3</sup>・折口 智樹<sup>1</sup>

**要 旨** 本研究では，健常群と関節リウマチ（以下RA）患者群・全身性エリテマトーデス（以下，SLE）患者群のストレス関連指標と共に計算ストレス負荷前後における血清中の種々の神経・内分泌・免疫系学的指標について比較検討することを目的とした。対象者は，健常人46名とA病院膠原病外来でフォローしているRA，SLE患者のうち，研究参加に同意が得られたRA17名，SLE30名合計47名であった。

その結果，SLE群の自覚ストレスの程度やRA群の痛みの程度は健常群より有意に高値を示した。また，計算負荷前のコルチゾールとノルアドレナリンレベルはRA・SLE群の方が健常群より高かった。患者群においては抗ストレスホルモンであるコルチゾールのストレスに対する反応が低下し，SLE患者においては，ストレスに対する神経系の反応も低下していた。以上のことから，RAやSLE患者では，ストレスに対するHPA axisの慢性的な異常が存在するとともに，新たなストレスに対する適応能力が低下していることが示唆された。

保健学研究 28 : 37-45, 2016

**Key Words** : ストレス，関節リウマチ，全身性エリテマトーデス

(2015年7月24日受付)  
(2015年10月22日受理)

## I. はじめに

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従来の視床下部・下垂体・副腎系[hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) -axis : HPA-axis]のみならず免疫系とのクロストーク（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<sup>1,2)</sup>。関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis : RA)や全身性エリテマトーデス(Systemic Lupus Erythematosus : SLE)等の膠原病は，自己免疫疾患であるが，これまでにその発症や経過に精神的・身体的ストレスが関与しているとの報告は多い<sup>3,8)</sup>。特にRAでは，比較的軽度のストレスが病気の活動性に有意に関連すること<sup>3)</sup>，多くのRA患者では神経・内分泌・免疫系のパラメーターが異常を示しホメオスタシスのバランスに歪みが生じている可能性が高いことが報告されている<sup>4,5)</sup>。一方，SLEでは，身体機能障害がライフイベント等の大きなストレスやうつ状態と相関するとの報告がある<sup>6,7)</sup>。さらに，強皮症では，インスリン負荷後のコルチゾールの反応がコントロール群と比較して低く，副腎髄質・皮質の機能低下が指摘されている<sup>8)</sup>。

また，神経・内分泌・免疫系それぞれの情報伝達物質である神経ペプチド・ホルモン・サイトカインは各系内の細胞のみならず，他の系の細胞にも作用し互いに影響しあうことがわかってきている。たとえば，ストレス侵襲後のホメオスタシスの維持に関するサイトカインとしては，腫瘍壊死因子tumor necrosis factor (TNF)，interleukin-1 (IL-1)，interleukin-6 (IL-6)，interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )，interleukin-4 (IL-4)などが知られている<sup>9)</sup>。神経伝達物質はこれらのサイトカインの産生やホルモン分泌に影響を及ぼすことにより，免疫反応を調節する。また，IL-1およびTNFは視床下部－交感神経－副腎髄質系を刺激してカテコールアミンの分泌を促進するとされている<sup>10)</sup>。

前述のように，膠原病患者では，HPA-axisにどのような異常があるのか，そして，ストレスがHPA-axisにどのような変化を及ぼすのかについて研究が進んでいるが，患者の主観的なストレスの度合いや健康感と関連して研究されたものはほとんどない。

また，海外においては，慢性疾患において患者教育と自己管理のための患者教育プログラムが重要視され，2015年欧州リウマチ学会(EULAR, European League Against Rheumatism)から患者教育についてのリコメ

1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

2 佐賀大学医学部看護学科

3 東北大学医学系研究科地域がん医療推進センター

ンデーションが出されている<sup>11)</sup>。実際、RA患者にセルフマネジメントプログラムの介入を行うと、痛みやうつ状態が有意に軽減したとの報告がある<sup>12,13)</sup>。今後、膠原病患者においてもセルフマネジメントプログラムの自覚症状の改善のみならず、病態を改善させる可能性も期待されており、これらの疾患のストレス時におけるHPA-axisの変化を解明することは、ストレスマネジメントを含めた看護介入に重要であると考えられる。

## II. 研究目的

本研究では、健常群と比較して、RA群、SLE群は、1) ストレス関連指標〔Quality of life (QOL), 日常生活動作, 痛み, 自覚ストレス〕と生理学的指標(神経・内分泌・免疫系)が異なるのかを検討すること。2) 新たなストレス(計算)負荷を行った前後での生理学的指標の変化を明らかにすること。3) 1) 2) より看護介入の支援の方向性を示唆することを目的とした。

## III. 研究方法

### 1. 用語の定義

#### 1) ストレス

ストレスを「外界からの様々な要求に対する生体の非特異的な反応」、ストレスを「どのようなときにもストレスを生じさせるもの」とする<sup>14)</sup>。しかし、Lazarus<sup>15)</sup>によると、ストレスはストレス反応という言葉によってのみストレスフルであると定義されるため、ストレスとストレスを個別に定義することには限界があるとされる。さらにストレスとは刺激-反応関係であり、刺激だけでも反応だけでもないと述べている<sup>16)</sup>。以上のことより、本研究におけるストレスには「ストレス」と「ストレス」の両方の意味があり、また精神・身体・社会的ストレスを含むものとする。

#### 2. 対象者

2007年5月から10月までの間に、A病院膠原病外来でフォローしているRA、SLE患者のうち、研究参加に同意が得られたRA17名、SLE30名合計47名を調査対象とした。また、健常人は、病院や待合室、地域のコミュニティーセンター(市役所、公民館など)の掲示板にて地域住民にボランティアの参加を募り、研究参加に同意が得られた健常人46名を調査対象とした。

#### 3. 倫理的な配慮

本研究の参加者に対して、本研究の目的、意義、方法、研究への参加または不参加を自由に選択できること、いつでも同意の撤回ができること、たとえ研究に参加しなくても、あるいは途中で参加を中止しても、何ら不利な取り扱いを受けないこと、採血などの費用負担はないことを説明した。また、採血時の気分不良などに際しては、直ちに主治医に連絡を取り、研究を中止し速やかに適切

な処置をとること、収集したデータ及び調査結果は、本研究にのみ使用することを文書及び口頭にて説明した。なお、本研究はA大学医学部倫理委員会の承認(平成18年度No.25)を受けており、研究遂行にあたっては常に倫理的事項の遵守に努めた。

## 4. 調査方法

午前8~11時に外来や病棟において、外来患者47名に、採血とアンケート調査を行った。患者は、まず15分間ベッド上で安静臥床をとり、15分経過後ベッド上で定期的採血と一緒に約10ml追加採血した。なお質問紙調査は、自宅で記入してもらい持参してもらった。その後、後述の計算負荷試験を行い、その直後に再度採血を行った。健常群も患者群と同様に質問紙調査と計算負荷試験前後の採血を行った。

## 5. 調査項目(図1)

### 1) 自己記入式質問紙調査

#### (1) 一般的QOL尺度(Short-form-8 health survey: SF-8)

欧米や日本でも広く使用されている健康関連QOL(Health Related Quality of Life: HRQOL)尺度SF-36<sup>17)</sup>と同様に健康の8領域を測定する短縮版尺度を使用した。SF-8は、8下位尺度をもとに、2つのサマリースコア「身体的健康」と「精神的健康」を算出することができ、低得点ほどよりよい健康状態を示す。

#### (2) 日常生活動作(modified Health Assessment Questionnaire: mHAQ)

日常生活動作の程度を測定するために、これまでに信頼性・妥当性が検証されているmHAQ<sup>18)</sup>を使用した。mHAQは、20質問項目からなるHAQを簡便にした尺度であり、8項目で構成され回答は4段階(0~3点)である。可能な得点範囲は0~24点であり、高得点であるほど日常生活動作の困難さを示す。

#### (3) 疼痛

疼痛の程度を測定するために、10cmビジュアルアナログスケールを使用した。

対象者には、質問紙調査に答えた時点での痛みを0(痛みなし)~10(これ以上ないような痛み)までの10cmの直線上に疼痛の程度に応じてプロットしてもらい、その長さをスケールスコアとして測定した。

#### (4) 自覚ストレス

日常に感じているストレスの度合いを測定するために、これまでに信頼性・妥当性が検証されている日本語版自覚ストレス調査票(Japanese Perceived Stress Scale: JPSS)を使用した<sup>19)</sup>。JPSSはCohenら<sup>20)</sup>が開発した自覚ストレス調査票(Perceived Stress Scale: PSS)の日本語版である。JPSSは、ライフイベントストレスだけでなく、日常生活から生じる慢性ストレス、未来への懸念から生じるストレス、ライフイベントにリストされていない出来事によるストレス、自分以外の人に起こった

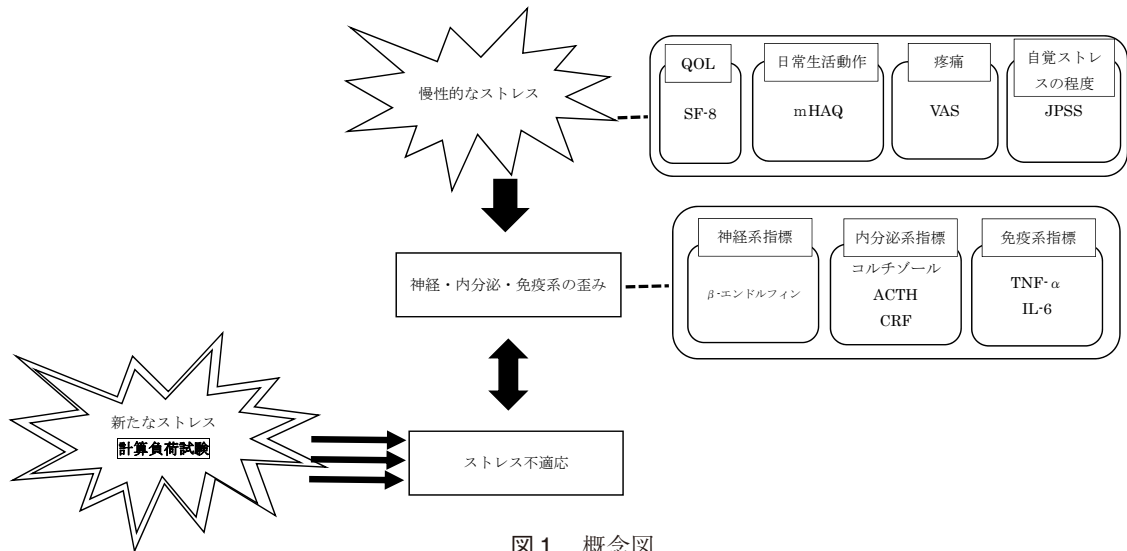


図1. 概念図

Short-form-8 health survey : SF-8      modified Health Assessment Questionnaire : mHAQ      日本語版自覚ストレス : JPSS  
 Visual Analog Scale : VAS      副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotrophin-releasing hormone : CRH)  
 副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH)  
 サイトカイン (interleukin-6 : IL-6、tumor necrosis factor- $\alpha$  : TNF- $\alpha$ )

ストレス，など出来事に対する情動反応にも感受性がある。JPSSは、PSSと同様に最近1ヶ月間の状態を質問し、14項目で構成され回答は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。

2) 神経・内分泌・免疫学的指標

以下の指標について、その血中濃度を測定した。

- ①内分泌学的指標：副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (Corticotropin-Releasing Hormone : CRH)，副腎皮質刺激ホルモン (Adrenocorticotrophic Hormone : ACTH)，コルチゾール
- ②神経学的指標：ノルアドレナリン， $\beta$ -エンドルフィン
- ③免疫学的指標：IL-6，TNF- $\alpha$

採血は、内分泌ホルモンの日内変動を考慮して行い、採取した血液は3000rpmで10分間遠心し、血清を分離して分注した後に、測定するまで-80℃で冷凍保存した。

なお、生理学的指標の血中濃度測定については、CRH、ACTH、 $\beta$ -エンドルフィン は Phoenix Pharmaceuticals社 (USA)、コルチゾールは Assay Designs社 (USA)、R&D社 (USA)、ノルアドレナリンは Labor Diagnostika Nord社 (Germany)、IL-6、TNF- $\alpha$  は Biosource社 (USA) の Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) キットを使用した。その際、室温20～23℃の環境下で、患者・健常人を同一日に同一プレート上で各検体につき2重測定で行った。なお、各検体は解凍後測定までの間、保冷（0～4℃）に注意しながら行い、また解凍は1回のみ留め、すべて一定の条件のもので測定を行った。

3) 計算による精神的負荷試験

宇都宮ら<sup>21)</sup>は、暗算法による精神ストレス負荷試験

は血圧や心拍数に対して運動ストレスに匹敵する影響があると報告し、大久ら<sup>22)</sup>も、計算負荷は交感神経機能を上昇させる負荷試験であると報告している。これらの結果から、計算による精神的ストレス負荷は運動負荷と同等の効果を示すと考えられ、本研究では大久らの方法に準じて以下の計算負荷を行った。始めの5分間は6桁の数字の逆唱（例えば289746を記憶させて、その逆を647982と答えてもらう）、次の5分間は暗算（例えば1000-17=983、983-17=966、966-13=949・・・）の計10分間の精神的ストレス負荷試験を行った。

4) その他

一般属性として性別と年齢を、疾患に関する評価項目（患者のみ）として疾患名、罹病期間、ステロイド薬使用の有無と量、合併症の有無を、疾患活動性については DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints)<sup>23)</sup>、SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)<sup>24)</sup> を診療録より収集した。

6. 分析方法

患者群 (RA群・SLE群) と健常群、ステロイド内服中の患者と内服していない患者の比較には、マンホイットニーのU検定、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を使用し、データは中央値（四分位範囲）で示した。なお、すべての統計分析には統計解析ソフト (SPSS 22.0J for Windows) を使用し、有意水準は5%とした。

IV. 結果

1. 基本属性

本研究では、内服薬による外因性コルチコステロイド

の影響を受ける可能性のあるコルチゾール、ACTH、CRHストレスホルモンの血中濃度を調査した。しかし、現時点では、内因性のコルチゾールのみを測定する手段がないために、投与されたステロイド薬の代謝物も共に測定してしまった可能性は否定できないと考え、ステロイド薬服用量による差の検定を行った。その結果、ステロイド薬の内服5mg/日を超える内服をしている患者は薬剤による影響が認められたためRA 8名、SLE20名を除外し、RA 9名、SLE10名を分析対象とした。

健常人は46名のうち、患者群の性別や年齢の分布に合わない20代・30代の女性各2名、30代・40代の男性各2名を除外した38名を分析対象とした。健常群とRA群、健常群とSLE群の2群間において、平均年齢・性別において有意差はなかった。

疾患活動性については、RA患者におけるDAS28のスコアは2.7、SLE患者におけるSLEDAIスコアは2.1とほ

とんどの患者が寛解期であった。また、ステロイド薬の内服の有無によるホルモンレベルに有意差は認められなかった(表1)。

2. ストレス関連指標(QOL, 日常生活動作, 痛み, 自覚ストレス)と神経・内分泌・免疫学的指標の相違について

今回の調査でのα信頼係数は、SF-8 0.889, mHAQ 0.839, JPSS 0.835であった。

一般的QOL(SF-8)身体的健康度の平均は、RA群およびSLE群のほうが健常群より有意に低かった。また、一般的QOL(SF-8)精神的健康度についてはRA群と健常群の2群間に差はみられなかった。一方、SLE群は、健常群より有意に低かった(表2)。

RA群の日常生活動作(mHAQ)は、健常群より有意に低かった。また、痛み(VAS)スコアは健常群より

表1. 対象者の属性

	RA 群 N=9	SLE 群 N=10	健常群 N=38
性別 男性(人) / 女性(人)	1 / 8	0 / 10	11 / 27
年齢(歳)	60.1 ± 10.5 (49-80)	47.8 ± 14.5 (27-76)	54.5 ± 12.9 (32-77)
罹病期間(年)	5.7 ± 6.3 (0-21)	13.0 ± 5.8 (5-21)	-
疾患活動性	DAS28 2.7 ± 1.1 (1.2-3.9)	SLEDAI 2.1 ± 2.2 (0.0-6.0)	-
ステロイド使用人数(%) ステロイド使用量(mg/日)	5 (56%) 2.8 (1.0-5.0)	8 (80%) 4.5 (1.0-5.0)	-

RA : rheumatoid arthritis      SLE : systemic lupus erythematosus

DAS28 : disease activity score in 28 joints

SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

年齢, 罹病期間, 疾患活動性は, 平均値 ± 標準偏差, ( ) 内は範囲を示す。

表2. ストレス関連指標(QOL, ADL, 疼痛, 自覚ストレス)の比較

	RA 群 N=9	SLE 群 N=10	健常群 N=38
一般的QOL(SF-8) 身体的健康度	44.2 *** (36.7-46.5)	48.5 * (39.1-52.1)	52.4 (47.0-53.6)
一般的QOL(SF-8) 精神的健康度	49.0 (46.0-53.1)	43.2 * (39.0-49.9)	50.3 (45.8-54.6)
ADL (m HAQ)	1.0 *** (0.0-3.0)	0 (0.0-2.0)	0 (0.0-0.0)
疼痛 VAS	41.0 ** (12.0-50.5)	4.0 (0.0-45.8)	15.5 (0.0-37.0)
自覚ストレスの程度(JPSS)	22.0 (16.5-30.0)	27.0 * (22.0-27.5)	20.5 (14.8-26.0)

中央値(4分位範囲)

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 Mann-Whitney's U 検定

表3. 神経・内分泌・免疫学的指標（安静時血清濃度）の比較と計算負荷前後における神経・内分泌・免疫学的指標の変化

	RA 群 (n=9)		SLE 群 (n=10)		健常群 (n=38)	
	負荷前	負荷後	負荷前	負荷後	負荷前	負荷後
CRH (pg/ml)	8.5 (7.8-9.0)	8.6* (8.5-8.9)	8.7 (8.5-9.3)	9.4 (8.3-9.7)	8.7 (8.1-9.0)	8.7 (8.1-9.0)
ACTH (pg/ml)	3.2 (2.6-3.8)	3.3 (2.5-3.8)	3.0 (2.9-3.5)	3.1 (2.9-3.6)	3.4 (3.2-3.8)	3.4 (2.6-3.7)
コルチゾール (μg/dl)	12.2 †† (4.8-16.4)	8.4 (4.5-15.8)	21.5 ††† (11.7-24.0)	20.2 (10.9-24.0)	4.6 (2.9-7.6)	7.2*** (5.1-11.4)
IL-6 (pg/ml)	2.5 ††† (0.3-6.8)	1.5 (0.3-9.0)	1.0 †† (0.0-3.7)	0.3* (0.0-2.7)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
TNF-α (pg/ml)	0.7 (0.1-1.2)	0.5 (0.2-1.0)	1.7 † (0.9-4.1)	1.3* (0.7-3.3)	0.3 (0.1-1.1)	0.4 (0.1-1.1)
β-エンドルフィン (pg/ml)	5.7 (5.0-7.8)	5.8 (4.5-7.6)	5.4 (3.8-6.4)	6.2 (4.3-7.3)	6.1 (6.2-7.1)	6.6** (6.2-7.1)
ノルアドレナリン (pg/ml)	136.3 † (116.2-174.5)	196.7* (141.2-209.6)	160.4 †† (137.1-202.2)	160.9 (124.8-221.1)	118.9 (98.6-147.4)	142.6** (129.6-152.9)
	中央値 (4分位範囲)		*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 † p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001		Wilcoxon の符号付き順位和検定 Mann-Whitney's U 検定	

副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotrophin-releasing hormone : CRH)  
副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotropic hormone : ACTH)  
サイトカイン (interleukin-6 : IL-6), (tumor necrosis factor-α : TNF-α)

有意に高かった。JPSSについては、RA群と健常群の2群間に有意な差はみられなかったが、SLE群は健常群より有意に高かった(表2)。

安静時(ストレス負荷前)のACTH, CRH, βエンドルフィン値は、RA・SLE群と健常群の間には有意な差はみられなかった。コルチゾールとノルアドレナリンは、RA・SLE群の方が健常群よりも有意に高かった。IL-6, TNF-αは、RA・SLE群で有意に高値を示した(表3)。

### 3. 計算負荷前後における神経・内分泌・免疫学的指標の変化

RA群では、計算負荷後にCRHは有意に高値を示したもののコルチゾールやACTHは有意な増加は認められなかった。SLE群では、計算負荷後にCRH, ACTH, コルチゾールの有意な増加は認められなかった。

一方、健常群は、計算負荷後にコルチゾールが有意に高値を示した。以上のようにRA群では、計算負荷後のCRHが変化したものの、健常群で見られたコルチゾール反応(計算負荷試験後のコルチゾールの高まり)は、RA・SLEのリウマチ性疾患を有する患者群では認められなかった。

βエンドルフィン値は、計算負荷後に健常群は有意に高値を示したものの、RAおよびSLE群では有意な増加は認められなかった。しかし、ノルアドレナリンは、計算負荷後に健常群、RA群で有意に高値を示した。

IL-6, TNF-αは、計算負荷前後において患者群、健常群ともに有意な変化は認められなかった(表3)。

## V. 考察

### 1. ストレス関連指標の相違について

Dekkersら<sup>25)</sup>は、リウマチ性疾患のQOLレベルの低下を報告している。本研究でもQOL (SF-8) 身体的健康度はRA・SLE群が有意に低く、ADL (mHAQ) はRA群が有意に高い結果であり、RA患者は、精神的QOLと比較して高い痛みスコアやADLの低下により身体的QOLが低いという報告<sup>26)</sup>と同様であった。また、SLE患者のQOL (SF-8) 身体的健康度は健常群より有意に低く、SLE患者は、寛解と再燃を繰り返しながら慢性的な経過をたどり進行していく疾患であるため、その療養生活で身体的・心理的・社会的な問題を多く抱えており、QOLが低いという報告<sup>27)</sup>と同様であった。さらに、船内ら<sup>28)</sup>はSLE患者の心理的状态としてうつ状態や不安感の存在の可能性を報告しており、我々の結果においてもSLE患者のQOL (SF-8) 精神的健康度が健常群より有意に低く、JPSSスコアが有意に高いという同様の結果が得られた。つまり、SLE患者はより多くのストレスを知覚し、より多くの身体的・精神的ストレスを受けていることが推測される。

### 2. 神経・内分泌・免疫学的指標の異常

RA患者ではHPA-axisが一般的に抑制されているものの、交感神経系は過剰な刺激状態にあり、神経・内分泌・免疫系全体としては歪みを生じていると報告されている<sup>29)</sup>。今回の結果でも、安静時の血清ACTH, CRH, βエンドルフィン値に、患者群と健常群の間に有意差はみられなかったが、コルチゾール、ノルアドレナリン値は、患者群のほうが健常群より有意に高値であることが示された。普段から痛みやストレスに暴露されており、

コルチゾール産生やノルアドレナリンが継続的に亢進していると考えられた。しかしながら、患者群においては抗ストレスホルモンであるコルチゾールのストレスに対する反応が低下し、SLE患者においては、ストレスに対する神経系の反応も低下していた。以上のことから、RAやSLE患者では、ストレスに対するHPA-axisの慢性的な異常が存在するとともに、新たなストレスに対する適応能力が低下していることが示唆された。

サイトカインは、炎症・免疫応答の際の重要な情報伝達物質であり、神経・内分泌・免疫系による生体のホメオスタシス維持機構においても種々の細胞間で情報を伝達する生理活性物質である。その中でもIL-6やTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインは膠原病の病態に重要な役割を果たしている。IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ などのサイトカインはコルチゾールの分泌を増加させ、IL-1やTNF- $\alpha$ は視床下部-交感神経-副腎髄質を刺激してノルアドレナリンなどのカテコールアミン分泌を促進することが明らかにになっている<sup>10)</sup>。本症例においては、慢性的なストレスがかかっている状況下で、これらのサイトカインの高値が抗ストレスホルモンのコルチゾールなどのホルモンの継続的な分泌亢進に関与している可能性が示唆された。しかしながら、新たなストレスに対するサイトカインの産生増強は認められなかった。

### 3. 看護介入への示唆について

今回、RA患者はADL低下やより強い痛みをもつ可能性が示唆された。そこで、RA患者は、日々のストレスによりQOLが低下している可能性を考慮し、ADL低下やストレスにうまく対処できるような援助が必要であると考えられる。同様に、SLE群が健常群と比較して、JPSSスコアが有意に高いという我々の結果は、SLE患者はより多くの精神的ストレスを受けていることが推測される。

以前、我々は代表的な膠原病の一つである強皮症において、うつ状態が半数近くの患者にみられ、このうつ状態にはストレス対処能力と密接に関連するコ・ヒアレンス感および無力感が有意に影響することからストレスマネジメントを主とした看護介入が必要であることを報告した<sup>30)</sup>。また、近年、ストレスマネジメントの有用性がリウマチ患者においても報告され<sup>31)</sup>、痛みやうつ状態が改善し、それには自己効力感、ストレス対処法や無力感の変化が影響していたとされる。さらに、リウマチ患者では“笑い”の効果が疼痛緩和だけでなく、病態に関与する血清中のIL-6濃度や神経ペプチド濃度低下をも引き起こすことが報告されており、“笑い”が神経・内分泌・免疫系の歪みを是正することが示唆されている<sup>32)</sup>。以上のようなことから、痛みやADL低下が顕著でないSLE患者への看護としては、精神的ストレスによりQOLが低下している可能性を考慮しストレスマネジメントの具体的支援として患者のストレスに感じているこ

とを表出してもらうことやリラクゼーション技法として呼吸法や漸進的筋弛緩法などの援助をしていくことが必要である。

### 研究の限界と今後の課題

1. 現時点では、内因性のコルチゾールのみを測定する手段がないために、ステロイド薬を服用している患者も服用していない患者も同様に、血中のコルチゾールを測定した。そのため、投与されたステロイド薬の代謝物も共に測定してしまった可能性は否定できない。しかし、コルチゾールの測定値はステロイド薬の服用者(5mg/日)と非服用者の間で差がなかったことから、その影響は大きくないと考えられる。また、長期のステロイド治療によりHPA-axisに抑制がかかっている可能性がある。
2. 今回の研究では計算負荷をストレスとしたが、計算が得意な対象者とそうでない対象者ではストレスの度合いに差を生じた可能性がある。しかし、何がストレスとなるかは個人差が大きいためこれは研究の限界であると考えられる。
3. 今回の研究では、3群間の対象サイズに開きがあったこと、またヒトの生理学的指標を統計学的に検討するうえでは対象集団のサイズが小さいためにバイアスを生じた可能性は否定できない。今後、対象者を増やして再検討を行う必要がある。
4. 今回の対象者は、疾患活動性が低くほとんどの患者が寛解期であったことから、一般化するためには活動期の患者で実施することが望ましい。

### VI. 結語

1. RA・SLE群では、計算負荷後に健常群と異なり、CRH、ACTH値は上昇するものの、コルチゾールレベルは上昇せず、視床下部-下垂体-副腎系の慢性的な活性化と負荷後の副腎皮質の反応低下が示唆された。
2. 計算負荷前のコルチゾールとノルアドレナリンレベルはRA・SLE群の方が健常群より高かった。
3. 今後、膠原病患者においも、ストレスマネジメントに焦点を当てた看護介入を検討していく必要があると考える。

### 文献

- 1) 久保千春：ストレスと免疫機能。日医雑誌，126：349-352，2001。
- 2) Kuroki T, Ohta A, Sherrif-Tadano R, Matsuura E, Takashima T, Iwakiri R, Fujimoto K: Imbalance in the stress-adaptation system in patients with inflammatory bowel disease. Biol Res Nurs, 13: 391-398, 2011.
- 3) Mawdsley J, Rampton D: Psychological stress in

- IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*, 54: 1481-1491, 2005.
- 4) Elenkov I, Chrousos G: Stress system-organization, physiology and immunoregulation. *Neuro-immunomodulation*, 13: 257-267, 2006.
  - 5) Crofford L: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin Noth Am*, 31: 1-13, 2002.
  - 6) Thomason B, Brantley P, Jones G, Dyer H, Morris J: The relation between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Behav Med*, 15: 215-220, 1992.
  - 7) Chikanza I, Petrou P, Kingsley G, Chrousos G, Panayi G: Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 35: 1281-1288, 1992.
  - 8) Affleck G, Tennen H, Urrows S, Higgins P: Person and contextual features of daily stress reactivity: individual differences in relations of undesirable daily events with mood disturbance and chronic pain intensity. *J Pers Soc Psychol*, 66: 329-340, 1994.
  - 9) Hirano D, Nagashima M, Ogawa R, Yoshino S: Serum levels of interleukin 6 and stress related substances indicate mental stress condition in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 28: 490-495, 2001.
  - 10) 橋口陽二期, 望月英隆: 神経内分泌系による免疫調整. *Surgery Frontier*, 7: 370-375, 2000.
  - 11) Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Boström C, van Eijk-Hustings Y, Gossec L, Korandová J, Mendes G, Niedermann K, Primdahl J, Stoffer M, Voshaar M, van Tubergen A; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 74 (6): 954-62, 2015.
  - 12) Lorig K, Ritter P, Plan K: A disease-specific self-help program compared with a generalized chronic disease self-help program for arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 53: 950-957, 2005.
  - 13) Fu D, Fu H, McGowan P, Shen YE, Zhu L, Yang H, Mao J, Zhu S, Ding Y, Wei Z: Implementation and quantitative evaluation of chronic disease self-management programme in Shanghai, China: Randomized controlled trial. *Bulletin of the World Health Organization*, 81: 174-182, 2003.
  - 14) Gutierrez M, Garcia M, Rodriguez J, Rivero S, Jacobelli S: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 7: 404-408, 1998.
  - 15) Lazarus RS, Folkman S / 本明 寛, 春木 豊, 織田正美監訳: ライフ・サイエンスにおけるストレスの概念 ストレス心理学 認知的評価と対処の研究. 実務教育出版, 1994: 3-24.
  - 16) Rovensky J, Blazickova S, Rauova D, Koska J, Lukac J, Vigas M: The hypothalamic-pituitary response in SLE. Regulation of prolactin, growth hormone and cortisol release. *Lupus*, 7: 409-413, 1998.
  - 17) Turner-Bowker D, Bayliss M, Ware J, Kosinski M: Usefulness of the SF-8 health survey for comparing the impact of migraine and other conditions. *Qual Life Res*, 12: 1003-1012, 2003.
  - 18) Pincus T, Summey J, Soraci S, Wallston K, Hummon N: Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum*, 26: 1346-1353, 1983.
  - 19) 岩橋成寿, 田中義規: 日本語版自覚ストレス調査票作成の試み. *心身医*, 42: 460-466, 2002.
  - 20) Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R: A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.*, 24: 385-96, 1983.
  - 21) 宇都宮俊徳, 吉田和代, 西村ゆき, 諸岡俊文, 大坪義彦, 辻 信介, 徳島 卓, 大森啓造, 松尾修三: 精神ストレスが血圧と心拍と心拍数に及ぼす影響 健常者における運動ストレスとの比較. *内科専門医学会誌*, 13: 516-520, 2001.
  - 22) 大久典子, 鈴木真悠子, 佐々木春香, 山家智之, 吉田克己, 張替秀郎, 賀来満夫: 計算負荷における心拍変動と脳神経細胞の酸素代謝. *自律神経*, 40: 166-169, 2003.
  - 23) Prevoo M, van't Hof M, Kuper H, van Leeuwen M, van de Putte L, van Riel P: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint count. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 38: 44-48, 1995.
  - 24) Petri M, Buyon J, Kim M: Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus*, 8: 685-691, 1999.
  - 25) Dekkers J, Geenen R, Godaert G, Glaudemans F, Lafeber F, Doornen L, Bijlsma J: Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin Exp Rheumatol*, 22(1), 63-70, 2004.
  - 26) Hudson M, Steele R, Lu Y, Thombs B, Panopalis P,

- Baron M: Canadian Scleroderma research group. Clinical correlates of self-reported physical health status in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 36: 1226-1229, 2009.
- 27) McElhone K, Castelino M, Abbott J, Bruce I, Ahmad Y, Shelmerdine J, Peers K., Isenberg D, Ferenkeh-Koroma A, Griffiths B, Akil M, Maddison P, Gordon C, Teh LS. The LupusQoL and association with demographics and clinical measurements in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 37: 2273-2279, 2010.
- 28) 船内正憲, 玉置千勢, 山形俊昭, 野崎祐史, 生駒真也, 杉山昌史, 木下浩二, 小山敦子, 金丸昭久: 全身性エリテマトーデス患者の生活の質 (Quality of life, QOL) - 簡便法による予備的検討. *Jpn. J. Clin. Immunol*, 28: 40-47, 2005.
- 29) Neeck G, Federlin K, Graef V, Rusch D, Schmidt K: Adrenal secretion of cortisol in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 17: 24-29, 1990.
- 30) Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, Haruda Y, Ushiyama O, Koarada S, Togashi R, Tada Y, Suzuki N, Nagasawa K: Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 30, 1782-1987, 2003.
- 31) Rhee SH, Parker JC, Smarr KL, Petoski GF, Johnson JC, Hewett JE, Wright GE, Multon KD, Walker SE: Stress management in rheumatoid arthritis: What is the underlying mechanism? *Arthritis Care Res* 13: 435-442, 2000.
- 32) Yoshino S, Fujimori J, Kohda M: Effects of Mirthful Laughter on Neuroendocrine and Immune Systems in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 23: 793-795, 1996.



# Functional disturbance in stress-adaptation system in patients with rheumatic diseases. – Serum levels of stress-related hormones and stress related substances indicate stress condition in patients with RA and SLE compared to health volunteers –

Emi MATSUURA<sup>1</sup>, Akihide OHTA<sup>2</sup>, Yoko ARINAGA<sup>3</sup>, Tomoki ORIGUCHI<sup>1</sup>

- 1 Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
- 2 Department of Adult & Gerontological Nursing, Faculty of Medicine, Saga University
- 3 Tohoku University School of Medicine

Received 24 July 2015

Accepted 22 October 2015

## Abstract

**Aim:** To clarify functional disturbances of adaptation for stress in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as a homeostatic system in patients with rheumatic diseases.

**Methods:** Various serum levels of stress-related hormones were examined before and after a mental calculation stress test, and a basal questionnaire study as to recent stress experiences, and quality of life (QOL) was performed in 17 patients with rheumatoid arthritis (RA), 30 with systemic lupus erythematosus (SLE), and in 46 healthy volunteers.

**Results:** Basal questionnaire study as to recent stress experiences were significantly increased in SLE patients compared to controls. Basal cortisol and noradrenalin levels were higher in the patients than these in controls. Characteristically, contrary to the control group whose cortisol and  $\beta$ -endorphin levels increased significantly following the stress test, no significant differences were seen in their levels between pre- and post-test in both of the patients, suggesting a defect in normal stress-response system in these patients.

**Conclusion:** The present results suggest that in RA patients and SLE patients there may be an impaired function in stress-adaptation system.

Health Science Research 28 : 37-45, 2016

**Key words** : Stress, Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus