

こころとからだをつなぐ心身医学：その臨床と研究

入江, 正洋
九州大学健康科学センター

<https://doi.org/10.15017/27209>

出版情報：健康科学. 35, pp.51-70, 2013-03-29. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

こころとからだをつなぐ心身医学～その臨床と研究～

入江正洋*

Psychosomatic medicine as a linkage between mind and body ～Clinical and research activities～

Masahiro IRIE*

要 旨

身体疾患の発症や経過に心理社会的因子が密接に関与する心身症について、心身医学的治療の流れや治療効果も含めて、筆者の症例報告を中心に概説した。さらに、筆者が、疫学、生理学、免疫学、分子生物学などの幅広い手法を用いてこれまでに行ってきた、身体、心理、社会、環境、あるいは倫理などの、心身医学を基盤とする様々な領域を包括した学際的な観点によるヒトや動物を対象とした研究を紹介した。本稿を通して、心身一如の概念、すなわちこころとからだをつなぐ心身医学の意義が認識され、臨床、研究いずれにおいても心身医学的な視点を持つことの重要性が理解されることを望む。

キーワード: 心身医学, 心身症, ストレス, 症例, 研究

(Journal of Health Science, Kyushu University, 35: 51-70, 2013)

1. はじめに

従来からしばしば指摘されているように、医学の細分化や専門化に伴い、専門領域だけの医療に従事する医師が増えつつある。その結果、ますますorgan-oriented, disease-orientedの傾向が強まり、patient-orientedなアプローチを軽視し、病気を有する人間全体を診ないという弊害が生じている。心身医学やその臨床母体である心療内科は、そうした弊害に対する反省から生まれた。そして、試行錯誤を繰り返しながら心身医療の確立が進み、その基盤となるストレスやこころとからだの結びつきに関する研究が進展している。すなわち、昔から経験的によく知られてきた、「病は気から」と称される現象が、近年の医学の進歩によっ

て科学的に明らかにされようとしている。

筆者は心身医学(心療内科)の専門医として、これまでに多数の心身症患者を診てきた。また、心身医学に関する研究を、身体、心理、社会、環境、あるいは倫理などの様々な領域を包括した学際的な観点(Bio-psycho-socio-ecological model または Bio-psycho-socio-eco-ethical model)から、疫学、生理学、免疫学、分子生物学などの幅広い手法を用いて行ってきた。研究の基本的理念としては、オリジナリティーが高く、臨床や社会に還元できる研究を心がけた。

本稿では、このような筆者の心身医学に関する症例報告や研究報告を紹介し、臨床、研究いずれにおいても心身医学的な視点を持つことの重要性を強調したい。

心身一如の概念を臨床と研究の両面から感じて頂ければ幸いである。

2. 心身症と心身医学, 産業医学

ストレスが募るとうつ病などになりやすいことはよく知られているが, そのような精神疾患だけでなく, ストレスは様々な身体疾患をも引き起こす。それを心身症と称する。そして, ころとからだの結びつきを明らかにし, 心身両面からの治療を行う医学が心身医学である。

日本心身医学会では, 心身症について, 「心身症とは, 身体疾患の中でその発症や経過に心理社会的因子が密接に関与し, 器質的ないし機能的障害が認められる病態をいう。ただし神経症やうつ病など, 他の精神障害に伴う身体症状は除外する。」と定義している。つまり, 胃潰瘍のように見た目にも身体の一部が傷ついている場合(器質的障害)だけでなく, 自律神経失調症のように見た目には身体に異常はないものの, その機能が不調になっている場合(機能的障害)のどちらにおいても, その発症や経過に何らかの心理社会的因子が関係していれば, そうした疾患を心身症と称することになる。ここで疾患と書いたが, 表1に示すように非常に多くの疾患が心身症の例として挙げられている。しかし, これらの疾患例が全て心身症ということではなく, 心身症に特有な疾患があるわけでもない。心身症の定義で病態と説明されているように, 「しばしば心身症としての取り扱い(心身医学的な病態の理解や治療選択)を必要とする」という意味であることに注意を要する。そのため, 心理社会的因子の有無に係わらず, ライフスタイルなどに起因して発症・増悪する場合も勿論あり, 心身症ではない高血圧などの疾患も当然のことながら存在する。

臨床場面では, 患者だけでなく, 医療従事者でさえも心身症について正しく理解していないことがあるため, あるいは患者のニーズに応じて, 心療内科医は身体疾患やうつ病, 神経症, あるいはパーソナリティ障害などの精神疾患の診療も行うことが多い。そのようなことも踏まえて心身症の概念を捉えた場合, 大よそ図1のようなものと考えられている。

「病は気から」の言葉が示すように, 古来から心理社会的因子によって疾病が生じることが経験的に知られていたが, そのメカニズムについては未解明であった。自律神経系のカテコールアミンや内分泌系の cortisol などなどがストレスホルモンとして注目されてきたが,

近年の精神神経免疫学, 精神神経内分泌学, 精神神経内分泌免疫学などの研究分野の発展により, 自律神経系, 内分泌系, 免疫系と心理社会的因子との関わりが次第に明らかにされ, さらに遺伝子との関係でも研究が行われるようになり, ようやく「病は気から」の生物学的基盤が整いつつある¹⁻¹⁴⁾。なかでも, これまで独立して働くと考えられてきた免疫系が心理社会的因子によって修飾を受けることが判明した意義は大きく, 感染症や癌, アレルギーなどの免疫疾患に関する精神神経免疫学的研究が飛躍的に進んだ。最近では, 自律神経機能や内分泌機能に加えて様々な免疫機能が, 客観的なストレス指標として, あるいは自覚的ストレスとの関係で測定されており, こうした傾向は, 生理学や免疫学, 心身医学のみならず, 産業医学などの他の分野へも広がりつつある¹⁵⁻¹⁸⁾。

近年, 企業活動の高度情報化やグローバル化, 非正規雇用者の増加などによって, 勤労者を取り巻く就労環境が厳しくなっている。職業性ストレスは, 勤労者のメンタルヘルスだけでなく, 身体や仕事のパフォーマンス, さらには免疫機能などにも悪影響を及ぼしうる。産業医学では, 従来からの職業病に代わって, 高血圧, 虚血性心疾患, 糖尿病などの作業関連疾患やストレス関連疾患が注目されており, 過労死などの脳・心臓疾患や精神障害の労働災害の認定件数も増加している。精神疾患を除く作業関連疾患は, 心身症としての側面を有していることが少なくないことから, 職場のメンタルヘルス問題に対しては, 心身両面から捉えて対策を講じる必要がある。そのため, 産業医学においても, 心身医学が果たす役割は今後ますます大きくなるものと思われる。

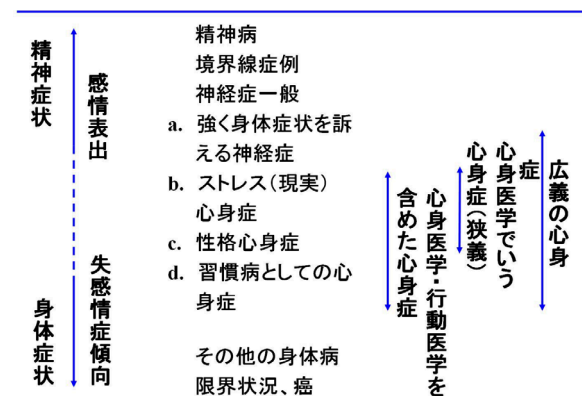


図1 心身症の概念

表 1 心身症がしばしば認められる主な身体疾患

循環器系	高血圧, 低血圧症, 冠動脈疾患 (狭心症, 心筋梗塞) 不整脈
呼吸器系	気管支喘息, 過換気症候群, 神経性咳嗽, 慢性閉塞性肺疾患
消化器系	胃・十二指腸潰瘍, 慢性胃炎, 過敏性腸症候群, 潰瘍性大腸炎, 慢性膵炎, 慢性肝炎, 胆道ジスキネジー, 心因性嘔吐, 呑気症
内分泌・代謝系	摂食障害, 甲状腺機能亢進症, 糖尿病, 単純肥満, 愛情遮断性小人症, 心因性多飲症, 反応性低血糖, Pseudo-Bartter 症候群
神経系	緊張型頭痛, 片頭痛, 痙性斜頸, 書痙, 自律神経失調症, チック
耳鼻科系	アレルギー性鼻炎, メニエル症候群, 動揺病, 咽喉頭異常感症
眼科系	中心性漿液性脈絡網膜症, 原発性緑内障, 眼精疲労, 本態性眼瞼痙攣
皮膚科系	慢性蕁麻疹, アトピー性皮膚炎, 円形脱毛, 多汗症, 皮膚搔痒症
整形外科系	慢性関節リウマチ, 腰痛症, 頸肩腕症候群, 全身性筋痛症, 外傷性頸部症候群 (いわゆるむち打ち症を含む), 痛風
婦人科系	更年期障害, 月経前症候群, 月経異常, 続発性無月経, 不妊症
泌尿器科系	夜尿症, 遺尿症, 神経性頻尿, 心因性尿閉, インポテンツ, 前立腺症, 尿道症候群
歯科・口腔外科系	顎関節症, 三叉神経痛, 舌因神経痛, ある種の口内炎 (アフタ性及び更年期性), 特発性舌痛症

3. 症例からみた心身医学

筆者はこれまでに、九州大学医学部心療内科時代の所属研究室 (旧アレルギー研究室, 現精神神経免疫研究室) の関係から、心療内科医としては気管支喘息 (以下喘息と略) などのアレルギー疾患を中心に診療を行ってきた。そのため、アレルギー疾患に関する症例報告が多いが、他の様々な心身症に関する報告も行っている。

心身症患者では、一般の身体疾患の治療や精神疾患の治療とは異なり、心身両面からの治療が求められる¹⁹⁾。その際、失感情症と称される感情への気づきの乏しさがしばしば問題となる。その背景として、抑圧などの防衛機制がみられることが少なくない。筆者の恩師吾郷²⁰⁻²²⁾は、アレルギー疾患へのストレスの関わり方について、図2に示すような「あげ底」の概念を提唱した。このなかで、心理社会的因子は、アレルギー疾患の誘発因子や増悪因子だけでなく、準備因子としても関与することを示し、発症に至るまでのストレスの持続や増悪にも目を向けることの重要性を説いている。心身医学的治療でストレスを軽減させることによって、感冒や抗原などの誘発因子が加わってもアレルギー疾患を発症しなくなる例が多いことを考えると、ストレスとアレルギー疾患との関係を非常によく説明できる優れた概念である。吾郷²⁰⁻²²⁾はさらに、精神分析の原理と技法を患者に応じて修正した精神分析的な精神療法を心

身症患者の治療にとり入れた。それは、喘息が発症する源となった印象や体験、およびそれ以後形成された適応様式が喘息に関与しているのであれば、心身一如の立場から発症レベルに立ちかえり、無意識的あるいは抑制的なストレス形成課程を意識化、言語化させ、自己実現のための新たな適応様式を習得すれば症状が改善する、との考え方に立脚するものである。この準備因子となる成育歴上の問題としては、親や兄弟姉妹との葛藤が多くみられる。吾郷の治療体系を総括すると、第1段階で治療的な人間関係の確立と治療への動機づけを行い、第2段階ではストレス状態からの解放と症状消失を体験させ、その後の経過において第3段階で心身相関の理解を促し、第4段階では新しい適応様式の習得を目標とする。そして、それらの段階が達成された後に、第5段階で治療の終結と治療関係の解消を行うことになる。

この治療法では、短期的な症状の改善だけでなく、長期的にも様々な改善効果が認められている²³⁾。筆者も、副腎皮質ホルモン (以下ステロイドと略) 依存の難治性喘息患者など、身体的治療では改善せず増悪した心身症患者において、表面的なストレスに関する問いかけや質問紙調査で特に問題がないように解されたものの、じっくり関わるうちに自身のストレスに対する自覚が得られ、ストレスを言語化するようになり、

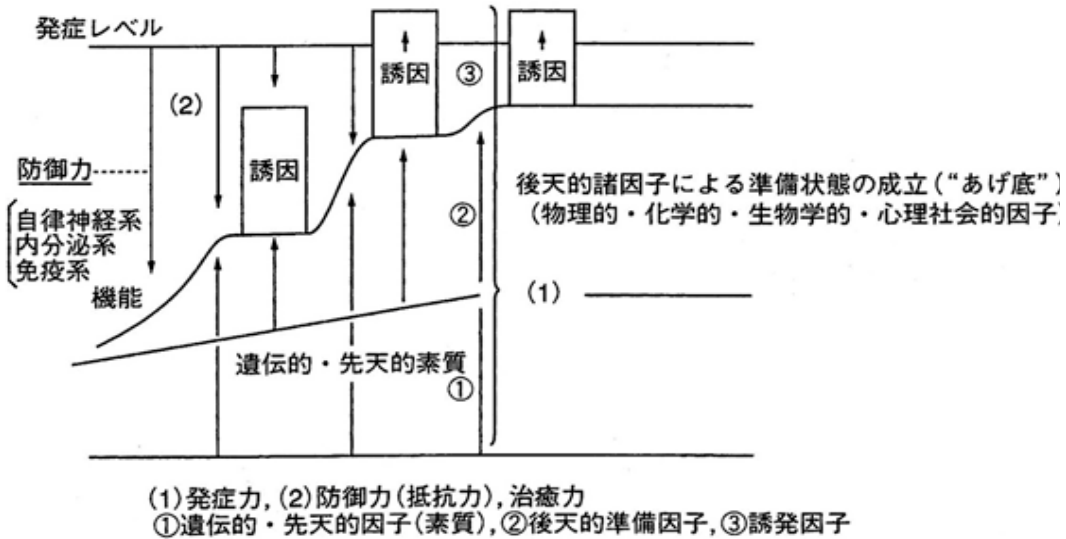


図2 アレルギー疾患の発症過程 (文献20より引用)

そうしたストレスを治療者が受容、共感し、ストレスになり難い新たな適応様式を習得することで症状が軽減ないしは消失した例を多数経験している²⁴⁻³³⁾。代表的な難治性喘息患者の心身医学的治療とそれに関連した解釈については、共著³⁴⁾に詳しくまとめているため参照されたい。そのなかでも触れているが、チーム医療も重要な治療的要素である^{28,29,34,35)}。

他にも、11歳で発病し、皮膚科や精神科などあらゆる治療を受けたにも係わらずに60歳に至るまで継続的な改善が得られず、ステロイド依存の難治状態となり、心身医学的治療が奏功してステロイド依存を離脱し、症状も改善した慢性蕁麻疹の症例なども経験した³⁶⁻³⁹⁾。本例では、入院後の心身医学的治療による症状消失状態でストレスとなっていた母親の元へ1週間の試験外泊を何回か行ったが、その前後(午前9時の同時刻)で症状と内分泌・免疫機能の変化を調べたところ、外泊中から症状が再燃し、外泊前と比べて外泊後で血漿ノルアドレナリンや血清コルチゾールの上昇、NK細胞活性の著明な低下やリンパ球幼若化反応の低下などを認めた。また、帰院翌朝の採血直後から行った外泊ストレスを解消するための1時間の面接後では、別の日の日内リズムと比べて、ノルアドレナリン、コルチゾールはともに急速に正常化し、NK細胞活性やリンパ球幼若化反応は逆に上昇傾向を示した。すなわち、外泊によるストレスがストレスホルモンの上昇、免疫機能の低下をきたし、ストレス軽減面接でそうした変化が改善する可能性が示唆された。

吾郷²⁰⁻²²⁾の心身医学的治療は、アレルギー疾患に限

らず、他の心身症に対しても有効である。筆者が報告してきた心身症の症例も、過換気症候群²⁷⁾、Vocal cord dysfunction^{40,41)}、咽喉頭異常感症⁴²⁾、過敏性腸症候群⁴³⁾、慢性関節リウマチ⁴⁴⁾、チック⁴⁵⁾など多岐に及ぶ。

ちなみに、なじみが少ないと思われるVocal cord dysfunctionは、声帯の機能異常による喉頭部喘鳴を呈する疾患である。こうした喉頭部喘鳴に関する報告が諸外国で相次いでなされ、Vocal cord dysfunction, Laryngeal dysfunction, Spasmodic croup, Paradoxical vocal cord motionなど数多くの名称で報告されている。これらの病態は必ずしも同一ではないが、吸気時や呼気時における声帯の機能的異常によって喉頭部喘鳴や呼吸困難を生じることが多い。喘息と混同される場合もあり、誤って気管切開を受けた例も少なくない。ストレスが関与している場合が多く、新たな心身症となりうる病態である。筆者らが経験した症例^{40,41)}は、呼吸困難などの症状が改善しないまま喘息として約2年間ステロイド治療を受けていた。本例はアレルギー疾患の家族歴を有し、アストグラフで気道過敏性があるように思われたものの、喘鳴出現時に1秒量や P_{aO_2} の低下はなく、気管支拡張剤の吸入でも呼吸機能に変化はみられず、喘息は否定的であった。患者の喘鳴は喉頭部で最も著明に聴取され、多くは吸気性の呼吸困難を伴い、フローボリューム曲線では吸気時の流速が低下していた。さらに、喉頭鏡検査では、声帯の内転位固定と後方の僅かなダイヤモンド型の間隙が認められ、それらの所見よりVocal cord dysfunctionと診断した。吾郷の心身医学的治療で述べたような、患者が有していた不幸な成

育歴への理解と共感、心身相関の理解やセルフコントロールの習得を中心とする心身医学的治療により、薬剤不要な状態にまで改善した。本例は、喉頭部喘鳴に関する本邦第1例目の報告である。

小児の心身症であるチックについても、数年間にわたるチックの増悪により、精神科での向精神薬の投与にも係わらず、毎日母親が長時間患者の身体を抑制しないと入眠できないほど重症となった患者に対して、共感的な対応と母親に対する心身医学的病態の説明と対応の指導を行うことによって、数日で改善した症例を報告した⁴⁵⁾。

こうした心身医学的治療は、症状の改善をもたらすだけでなく、認知や生き方など様々な面で患者のQuality of Life (以下 QOL と略) の向上につながる。それだけに留まらず、ストレスの自覚、心身相関の理解、新たな適応様式の習得などを果たした患者では、家族が抱える心理社会的問題を把握しその解決を支援することで、家族の健康や QOL の好転が可能となることを報告した²⁹⁾。

また、心療内科では、心身症と精神疾患を混同した受診や紹介が多いが、筆者もこれまでに多数のうつ病や神経症などの精神疾患患者の診療を行っている。一例として、阪神・淡路大震災に被災した1ヶ月後から、単身赴任で神戸に滞在しているときのみ夜間に胸部不快感のために必ず覚醒するようになり、精神科での睡眠薬投与では改善効果が不十分でかえって過眠を生じていたものの、抗うつ剤の投与を含めた共感的な心身医学的治療で改善した外傷後ストレス障害の症例を報告した⁴⁶⁾。

その他、心身症というわけではないが、臨床医学に寄与するような様々な症例報告も行ってきた⁴⁷⁻⁵¹⁾。そのなかの特記すべき2症例を紹介する。1例目は、難治性喘息の治療で入院中に肺炎に罹患し、セフォチアム、シソマイシンの投与で改善傾向となったが、新たな胸部陰影とともに末梢血好酸球、血中免疫複合体、血漿ヒスタミン、血清 IgE が増加し、好酸球を中心とする免疫細胞の浸潤を示す経気管支肺生検の所見と併せて PIE 症候群と診断した症例である⁵⁰⁾。ステロイド剤の投与で急速な改善を示し、臨床経過やリンパ球刺激試験(シソマイシンは陰性で、セフォチアムが陽性)からセフォチアムによる PIE 症候群と考えられた。この報告が契機となり、その後多くの抗生物質の添付文書に、「発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることがあ

るので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。」との記載がなされるようになった。

2例目は、うつ病に対する抗うつ剤と肝機能障害へのグリチルリチン投与による治療中に高血圧、低 K 血症、代謝性アルカローシスをきたした偽アルドステロン症の症例である⁵¹⁾。本例では、グリチルリチン中止により、手指のしびれの消失や全身倦怠感の軽減が得られ、高血圧や低値であった K、レニン活性、アルドステロンが正常化した。患者の同意を得て行ったグリチルリチンのチャレンジテストで、再度高血圧と低 K 血症が確認され、グリチルリチンによる偽アルドステロン症と診断した。低 K 血症の全身倦怠感がうつ病の全身倦怠感により隠蔽され、採血によって初めて低 K 血症が確認されたことや、少量投与により発症していることなどが特徴的であり、グリチルリチン製剤少量投与による偽アルドステロン症の本邦報告例と併せて成因を検討した。この症例報告は、平成18年11月の厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル(偽アルドステロン症)に掲載されている。

4. 研究からみた心身医学

(1) 臨床的研究

① 気管支喘息の心身医学的成因に関する研究

喘息を始めとして、近年のアレルギー疾患の増加は著しい。国民の約1/3は何らかのアレルギーを有するとされており、ストレスもその一因と推測されている⁵²⁾。勤労者にとっては、1日の約1/3を過ごす職場においても、アレルギー疾患の管理は重要な問題である⁵³⁾。

喘息の心理社会的因子では、準備因子となりやすい成育歴での葛藤が少なくないことを既述した。筆者らは、小児喘息が寛解に至り難しくなっている問題について、準備因子や再燃因子、寛解因子などを明らかにするために、42例の小児喘息未寛解例を対象として心理社会的背景を比較検討した⁵⁴⁾。その結果、小児喘息遷延化群では、再燃化群と比べて心療内科受診年齢が若く、男性例が多い傾向がみられたが、発症年齢や血清 IgE 値、末梢血好酸球数(%)は両群間で差はなかった。親の患児への対応では、父親は厳格、無関心、交流不足、期待過剰、母親は過干渉、過保護、交流不足、厳格などが多く、年齢に係わらずほとんどの患者で増悪因子になっているものと思われた。再燃因子としては、親の対応の問題よりも、就学や就職、結婚、子供との葛藤、借金などの、新たな社会適応上の問題や親子関係の問題

などが窺われた。逆に寛解因子としては、親への反抗や非行、親との別居といった親との葛藤からの脱却やスポーツによる昇華、あるいは周囲からの支援などの好ましい適応様式が認められた。また、両群とも心身医学的治療により喘息症状がかなり改善していた。

この検討からみても、家族の対応や家族からの自立、人生の転機となるようなライフチェンジなどが、喘息症状の増悪や改善に重要であることが示唆される。

② 気管支喘息患者の呼吸困難感に関する心身医学的研究

喘息の治療に関する研究では、喘息発作を緩和させる β_2 刺激剤の頻回な吸入が喘息死の背景としてクローズアップされた際に、56例の喘息患者を対象として、 β_2 刺激剤の定量噴霧式吸入器 (Metered dose inhaler, 以下 MDI と略) の使用に関する心身医学的な質問紙調査を実施し、以下のような結果を得た⁵⁵⁾。①頻回に MDI を使用する患者は神経症型が多く、重症化や罹病期間とともに吸入回数が増加していた。不安の関与も窺われ、吸入回数が増えるとかえって増悪する場合も認められた。②呼吸困難や喘鳴がなくても MDI を使用する患者が約半数でみられ、神経症型や心身症型が多く、そのうち不安のために吸入する患者は、罹病期間とともに増加していた。③MDI が手元にない場合、78%もの患者が不安を感じ、62%で発作を生じており、その多くは神経症型や心身症型であった。④60%の患者は吸入を他人に見られるのを嫌がり、73%は人のいない所で吸入していた。⑤MDI の効果がない場合、そのまま我慢する、効くまで吸入し続ける、自分の判断で吸入回数を変更したり吸入剤の使用を中止したりする、などの発作時や発作後に不適切な対応をとる患者が少なくないことが認められた。

さらに、16例の喘息患者を対象として、 β_2 刺激剤の吸入が本当に効果的となっているか否かを知るために、Visual analogue scale とミニライトピークフローメーターを用いて、MDI による β_2 刺激剤吸入時の呼吸困難状態や、吸入前後における自覚的呼吸困難の改善度と客観的な呼吸機能の改善度との相違を検討した⁵⁶⁾。その結果、他覚的に改善が認められるにも係わらず自覚的には過小評価をする例や、他覚的にはほとんど変化がないのに増悪したと自覚したり、逆に良くなったと自覚する例などが認められ、神経症型の患者が多く、一部心身症型の患者もみられた。また、重症例は、かなりピークフロー値が低下した状態で MDI を使用していた。

これらの結果より、吸入回数が過剰になったり、処置が遅れたりしないためには、こうした患者の性格傾向や行動様式をも含めた吸入療法の指導が重要と考えられた。心身症の患者では、失感情症とともに、失体感症という、身体感覚を十分に把握できない側面もあるとされる。筆者らのこのような自覚的呼吸困難感と他覚的呼吸機能との乖離は、神経症の特徴に加えて、そうした心身症の特徴も表しているものと思われる。

③ 気管支喘息患者の心身医学的治療に関する研究

喘息に対する心身医学的治療では、精神分析的精神療法を基盤とする吾郷²⁰⁻²²⁾の段階的心身医学的治療の有効性について既述した。その際に QOL の向上に関しても言及したが、QOL は喘息に限らず、全ての疾患、特に慢性疾患や重篤な疾患で重要である^{57,58)}。そこで筆者らは、吾郷²⁰⁻²²⁾の治療法による QOL を含めた包括的改善効果を、72例の喘息患者を対象として質問紙調査で検討し、以下のような結果を得た⁵⁹⁾。①92%の患者が心身相関を体験的に理解し、新たなストレスになりにくい適応様式を習得していた。②喘息症状の改善は86%に認められ、喘息以外の症状も72%の患者で改善していた。③日常生活の改善は81%にみられたが、治療に伴う何らかの利点は96%とさらに高率であった。④ほとんどの患者は、心理面や対人交流、ライフスタイルにおいても様々な改善を示していた。⑤患者に対する家族の対応の改善は46%に認められ、71%の家族が患者の喘息の心身医学的成因を理解していた。⑥治療者側の評価では、中等症、重症の患者の大部分で重症度の改善が認められた。

④ 夜間喘息に関する研究

喘息が夜間に生じやすいことはよく知られているが、睡眠との関係はあまり解明されていない。そのため、7名の喘息患者に終夜睡眠ポリグラフを施行し、睡眠障害の有無、睡眠中の喘息発作の有無およびその時刻や睡眠段階、睡眠前後の呼吸機能の変化、喘息発作と夢との関係などについて検討した⁶⁰⁻⁶²⁾。その結果、喘鳴出現時の睡眠段階は中途覚醒が最も多く、次いで Stage REM, Stage 2 であり、Stage 3, 4 の深睡眠段階には喘鳴はなかった。喘鳴が生じたり重症化している症例では、中途覚醒時間や回数が増加し、REM 睡眠が短縮していることが示唆されたが、朝方の呼吸機能の低下 (Morning dipping) の大小からみると、REM 睡眠には明らかな違いはみられなかった。また、Morning dipping が小さいほ

ど、non REM 睡眠から REM 睡眠への移行に伴う心拍数の増加反応が増強する傾向がみられ、睡眠中の交感神経反応の低下が夜間喘息に関与していることが窺われた。その他、夢については、夜間の喘息発作の前に恐ろしい夢などを見ていた例も散見されたが、夢と発作との関係は定かではなかった。

(2) 実験動物を用いた研究

① 脳とアレルギー、心身症

現代は脳の時代と呼ばれて久しい。このような傾向を反映してか、末梢での病態にしか関心が払われなかった多くの疾患が、脳を介して研究されるようになった。心身症に関しても同様に、脳との関係で多くの検討が行われている。右脳は悲観的な、左脳は楽観的な情動体験に関係するとされているが、右半球が優位脳である場合が多い左利きでは右利きよりも失感情症がみられやすく、アレルギー疾患の有病率も左利きの方が多いことが知られている。脳梁を切断すると失感情症の状態になりやすいことも認められており、左右の脳の協調的な働きが健康の維持にとって重要であることは疑う余地がない。

近年、これまで独立して機能すると考えられてきた免疫機能が、脳による修飾を受けることが判明して以来、脳と免疫に関する研究が盛んに行われている⁷⁾。例えば、アレルギー反応については、即時型反応であるアナフィラキシー反応が前視床下部の破壊で減弱することが、ラットやモルモット、ウサギなどの実験動物で明らかにされている。筆者ら^{63,64)}は、抗原である卵白アルブミン (Ovalbumin, 以下 OA と略) による Brown Norway (以下 BN と略) ラットの喘息モデルを作製し、前視床下部を電気破壊する群と、電極を挿入するだけで破壊は行わない偽破壊群、対照群において、OA 吸入時の遅発型アレルギー反応について検討した。その結果、主気管支粘膜固有層や気管支肺胞洗浄液 (Bronchoalveolar lavage fluid, 以下 BALF と略) 中の好酸球数が前視床下部破壊群で有意に低値であり、即時型喘息反応 (Immediate asthmatic response, 以下 IAR と略) のみならず、遅発型喘息反応 (Late asthmatic response, 以下 LAR と略) も、同部位の破壊で抑制されることが示唆された。

② 古典的条件づけとアレルギー反応

アレルギー疾患に限らず、心身症の発症・増悪機序の一因として、Pavlov が犬を用いて餌とベルの音で示し

たような古典的条件づけが重視されてきた。1993 年 9 月に米国の National Heart, Lung, and Blood Institute の呼吸器疾患部門と Fetzer Institute が開催したストレスと喘息に関するワークショップで検討された、動物とヒトを用いた研究の問題点や今後解明すべき課題をまとめた Busse ら⁶⁵⁾ の報告でも、動物モデルのその他の心理的因子のなかで、Pavlov が示したような古典的条件づけが注目されており、中枢神経系や認知との関係で研究されるべきとの見方が示されている。前述したように、脳と免疫・アレルギーに関する研究が近年盛んに行われており、中枢神経機能と末梢での反応との連関が明らかになりつつあるなか、古典的条件づけは、機能的な連関を示す現象として臨床的に重要と思われる。

このような条件づけは通常意識下で行われているが、意識レベルが低下している麻酔下においても学習が可能か否かという問題が議論されており、条件づけの成立条件として覚醒状態が必ずしも必要とは限らない可能性も考えられる。そのため筆者らは、Hartley 系モルモットで、条件刺激としての硫黄臭を呈する Dimethylsulfide (以下 DMS と略) と非条件刺激としての OA の同時吸入で確立された条件づけによるアレルギー反応を用いて、条件刺激提示 (DMS 吸入) によるヒスタミン遊離が全身麻酔下 (Urethane 麻酔) で再現可能か否か、つまり条件づけ反応の再現性に意識レベルがどのような影響を及ぼしているのかを検討したが、麻酔下では条件刺激によって血中および肺組織中のヒスタミン濃度の有意な上昇はみられなかった⁶⁶⁾。しかし、DMS と OA を用いたモルモットの条件づけ後の条件刺激提示時の血漿ヒスタミン遊離に関して、抗不安薬である Diazepam の前投与がある程度抑制することを認めた⁶⁷⁾。これより、古典的条件づけによるヒスタミン遊離では、無意識でのストレス体験よりも意識下における、不安を誘発するようなストレス体験の方が重要と考えられた。この結果は、喘息患者が吸入薬が手元のないことに気づいたことで不安が生じ、その後喘息発作に至る場合があるという臨床的観察と合致している。

また、モルモットの DMS と OA の条件づけの際に、16 時間の絶食後に報酬としてすぐに餌を与える群とその横でさらに 3 時間絶食を行わせる群を設定し、条件づけ反応に及ぼす条件づけ後の報酬の影響に関する検討を行った⁶⁸⁾。その結果、血漿ヒスタミン値は報酬群の方が非報酬群よりも有意に低値であったが、アニマルアストを用いて測定した呼吸抵抗は報酬群の方が非

報酬群と比べて低値であったものの有意差はなかった。そのため、条件づけに対して報酬を与えることで条件刺激時のヒスタミン遊離が抑制されるが、明らかな気道収縮の改善にまでは至らないことが示唆された。この結果だけで、報酬の有無が実際の気道収縮に影響を及ぼさないか否かは判断できないが、常識的に考えても呼吸困難のストレスに対してできる限りのいたりや支援を行うことが、その後の経過に好ましい結果をもたらすことは想像に難くない。

その他、条件づけによるヒスタミン遊離に対する単独やペアの環境ストレスの影響についても検討を行った⁶⁹⁾。DMSとOAによる条件づけの際、半数のモルモットは単独、残りは飼育ケージと同じペアにして吸入させた。そして、条件づけ終了後に、条件づけ時に単独吸入であった半数は単独のまま、残りは飼育ケージと同じペアにして、またペアの条件づけ群の半数はペアのまま、残りは単独にした状態で条件刺激のDMSを吸入させ、血漿ヒスタミン値を比較した。その結果、ペアで条件づけをしてペアでDMSを吸入させた群で血漿ヒスタミン値が最も高く、次に単独のままで通した群、単独で条件づけをしてDMS吸入時に元々のペアに戻した群であり、ペアで条件づけをしてDMS吸入段階で急に単独にした群で最も低値であった。最後の群では、条件刺激時のヒスタミン値の上昇はみられなかった。また、ペアのまま条件づけをしなかった対照群と比べて、ペアあるいは単独のまま条件づけとDMSの吸入を行った群の条件刺激時のヒスタミン遊離は有意に増加していた。これより、ペアや単独などの急激な環境の変化は、条件づけによるヒスタミン遊離を抑制することが示唆された。その理由としては、急激な環境の変化による条件づけの記憶の障害や、ヒスタミン遊離を抑制するカテコールアミンやコルチゾールなどのストレスホルモンによる修飾などの可能性が推測された。

これらの動物実験結果を臨床にあてはめた場合、アレルギー疾患患者に対しては、安定した関係作りや周囲のサポート、発作の不安の軽減などを行うことが、条件づけの症状を緩和するために重要と考えられる。

③ 睡眠、生体リズムとアレルギー反応

喘息が夜間から早朝にかけて増悪する現象は、夜間喘息としてよく知られており、その一因として睡眠や生体リズムが重視されている。前述したBusseら⁶⁵⁾の報告でも、睡眠や生体リズムなどの時間生物学的研究は、動物モデルとヒトを対象にした研究の両方でも取り

上げられており、Fruitfull areaとして紹介されている。睡眠については、夜間喘息は睡眠の前1/3には生じにくいことから、睡眠の後半に多くなるREM睡眠との関係が推測されてきたが、明らかな関連は認められていない。生体リズムに関しては、午前4時頃に喘息患者の呼吸機能が低下しやすいという明瞭なリズムがあり、血中のヒスタミン、コルチゾール、カテコールアミンなどの値もそうした呼吸機能の変化をきたすようなリズムを形成している。喘息患者のこのような生体リズムは、健常者にもわずかに存在するリズムが増強した状態と考えられている。これらの睡眠や生体リズムは、ストレスと密接な関連を有し、交代性勤務などの労働条件を考えるうえでも重要であるが、睡眠や生体リズムの障害と喘息反応に関する研究は非常に少なく、臨床や職場においてあまり注意が払われていないのが現状と思われる。

そのため、筆者らは、前述したような喘息患者を対象とした終夜睡眠ポリグラフによる検討を行ったが、睡眠中の喘息発作の発症を早期に、しかも非侵襲的に検出することは非常に困難であった⁶⁰⁻⁶²⁾。そのため、BNラットの喘息モデルを用いて、睡眠、さらに日内変動障害と喘息反応との関係について検討した。具体的には、Platform法によるREM睡眠遮断、生体リズムの中核である視交叉上核(Suprachiasmatic nuclei, 以下SCNと略)を破壊した際の器質的日内変動障害、および明暗逆転運動負荷による機能的日内変動障害の各場合の喘息反応の変化について調べた⁷⁰⁾。なお、ラットの喘息反応の評価は、IARについては血漿およびBALF中ヒスタミン濃度で行い、一部肺組織中のヒスタミン濃度も測定した。LARはBALF中好酸球数と主気管支粘膜固有層における好酸球数で評価した。

ちなみに、Platform法とは、水層に水を入れ、その中央に水面よりもわずかに高い小さな円筒形の台を設置して、ラットをその上で眠らせる方法である。台が狭いため、REM睡眠になると筋弛緩が起こり水中に落下する。その後、台の上に昇ってまた眠るが、REM睡眠での同様な落下を繰り返す。このようにして、大体REM睡眠の7-8割を遮断できるとされている。筆者らの実験では、このPlatform法を3日間実施した。ただし、この方法では同時に拘束ストレスも受けるため、それを評価するために、REM睡眠遮断群以外に、台の大きさを大きくして水中に落ちないものの、やはり拘束を受ける偽REM睡眠遮断群、ならびに通常飼育の対照群の3群を設定した。そしてOA吸入後のIARとLARにつ

いて調べた。その結果、IAR の血漿ヒスタミン値は、REM 睡眠遮断群が他の 2 群よりも有意に低く、IAR が抑制されていた。LAR における主気管支粘膜固有層への好酸球浸潤も、同様に REM 睡眠遮断群で最も低値を示した。すなわち、REM 睡眠をある程度奪うことによって喘息反応が減弱することから、REM 睡眠は喘息反応に悪影響を及ぼしている可能性が示唆された。しかし、Platform 法は完全な REM 睡眠遮断法ではなく、喘息患者とラットの結果を単純に比較することもできないため、REM 睡眠と喘息との関係についてはさらなる検討が必要と思われる。

器質的日内変動障害については、ラットの SCN を両側性に電気破壊して器質的に日内変動を消失させる破壊群と、同部位に電極を挿入するだけで破壊は行わない偽破壊群、および通常飼育の対照群に対して、処置 1 週間後に OA の吸入を行った際の IAR と、別の同様なラットの OA 吸入後の LAR を観察した⁷¹⁾。しかし、SCN の破壊だけでは行動パターンの日内変動消失の有無は不明なため、昼夜の行動量を SCN 破壊前後で調べ、日内変動の変化の指標とした。そして、SCN 破壊後に明期と暗期の移動距離の日内変動が消失し、なおかつ組織学的に比較的正確に SCN が破壊されているものだけを破壊群として採用した。その結果、IAR 時の血漿および BALF 中のヒスタミン値は、SCN 破壊群が最も低く、特に血漿では他の 2 群よりも有意に低値を示した。LAR 時の気管支への好酸球浸潤も、SCN 破壊群が他の 2 群と比べて有意に低値であった。

その他、機能的日内変動障害では、暗期または明期に絶飲食下で運動負荷を与える群と、暗期または明期に絶飲食のみを行う対照群の 4 群を設定し、運動負荷後の OA 吸入後の IAR と、別の同様なラットの OA 吸入後の LAR を観察した⁷²⁾。運動負荷は、直径 30cm の回転かごを用いて、2.5 回/分に回転速度を設定して 9 時間実施した。さらに、同様な IAR と LAR の検討を、3 日間運動負荷を実施する条件下でも行った。その結果、IAR 時の血漿ヒスタミン値は、単回、3 日間いずれの運動負荷においても、明期運動負荷の方が暗期運動負荷よりも、各対照群と比較して高値を示したが、二元配置分散分析で有意差はなかった。BALF 中のヒスタミン濃度に関しても同様な傾向を認めた。単回あるいは 3 日間の運動負荷時の LAR における気管支への好酸球浸潤は、明期運動負荷の方が暗期運動負荷よりも多く、3 日間の条件下で明暗の別と運動負荷の有無とで有意な交互作用が認められた。BALF 中の好酸球数も同様な傾

向を示したが、有意差はみられなかった。

以上の結果から、SCN に由来する生体リズム自体は喘息反応に対して悪影響を及ぼしていることが示唆された。これは、喘息患者における自律神経などの生体リズムの増強が喘息反応に対して悪影響を与えている可能性を示す結果かもしれない。しかしながら、SCN 破壊はあくまでも実験的な器質的脳障害による日内変動の消失を目標としたものであるため、この結果が日常生活の乱れなどに伴う生体リズム障害における喘息反応への影響を反映しているとは限らない可能性がある。そのため、明暗逆転による機能的日内変動障害による検討を行ったところ、自然な生体リズムに逆らう運動負荷は、喘息反応を逆に増悪させることが認められ、単回よりも 3 日間の運動負荷の場合に顕著であった。その機序としては、副腎皮質反応の減弱が一因と考えられた。これらの結果をそのまま喘息患者にあてはめて考えることには問題があるかもしれないが、やはり日常生活の乱れなどに伴う生体リズム障害が喘息に好ましい影響を及ぼすわけではなく、喘息を有する労働者の交代制勤務においては、労働ストレスや疲労などが加わった機能的生体リズム障害による、喘息症状の増悪の可能性に注意する必要があるものと思われる。

(3) ヒトを対象とした疫学研究

① ライフスタイル、ストレス対処とメンタルヘルス

職場におけるメンタルヘルスを、ストレス関連要因やライフスタイルなどの包括的な観点から明らかにすることを目的に、某企業社員 424 名を対象として、健康に関する様々な認識やライフスタイル、ストレスサー、ストレス対処行動と精神的健康度との関係について検討した⁷³⁾。その結果、飲酒や喫煙をしない人、定期的に運動をする人で精神的健康度が高く、ストレスサーでは、仕事量が多い、仕事が複雑、仕事内容が合わない、などと感じている人で、それぞれ精神的健康度が低かった。ストレスサーに対する対処行動と精神的健康度との関係では、対処行動として運動をよくする人で精神的健康度が良好であり、逆に、喫煙する、苦情を言う、愚痴をこぼす、我慢する、自分を責める、などの対処行動をとる人では、いずれの場合も精神的健康度が不良であった。相談相手の有無に関しては、相談相手がいる人の方がいない人と比べて精神的健康度が良好で、相談相手の具体的な対象では、職場の同僚や上司、友人や知人の有無とは関係がなく、家族に関してのみ精神的健康度との関連が認められた。

これらの結果から、好ましいライフスタイルは精神的健康度にとって重要であるという、従来からの定説が支持された。また、ストレスに対する対処行動では、概して好ましい対処法の場合は精神的健康度が良好で、好ましくない場合には不良であった。特に、言語化という意味では類似した関係にある相談相手の有無と、愚痴や苦情の露呈の有無とは、精神的健康度の高低が対称的な関係にあり、興味をもたれた。その理由として、相談という問題解決に向けての建設的な問題焦点型行動をとるか、愚痴や苦情といった単なる情動の発散という情緒焦点型の行動を示すかの、対処行動の質の違いなどに起因することが推測される。

② 肥満者に対する健康プログラムの心身に及ぼす効果

肥満者における健康への関心や精神的健康度などが、肥満度や血液生化学的異常、ならびに運動・食事指導に伴うそれらの改善効果とどのように関係しているのかを明らかにすることを目的として、24名の肥満を有する企業社員を対象に、運動療法と食事療法からなる12週間の健康プログラムを実施し、プログラム前と直後、および1年後で、心身の改善効果などに関する検討を行った⁷⁴⁾。運動療法としては、Ramp 負荷によって Anaerobic threshold を決定し、その際の心拍数を指標として、エルゴメーターないしはトレッドミルを30分間、歩行運動を30分間行い、週3回実施した。食事療法では、調査当時の厚生省保健医療局健康増進栄養課による日本人の栄養所得算出法に基づいて体表面積から算定した基礎代謝量と、基礎代謝量に個々の活動状況から推定した生活活動指数を乗じた活動代謝量、ならびにエネルギー所得量に1/10を乗じた特異動的作用を合計した値を、調査当時の体重を維持するための所要カロリーとみなし、それから脂肪を燃焼させるために約700 kcalを減じた値を目標摂取カロリーとして行った。その結果、体重、Body Mass Index (以下 BMI と略)、体脂肪率、収縮期および拡張期血圧、心拍数、肝機能 (AST, ALT, γ GTP)、脂質 (総コレステロール, LDL コレステロール, 中性脂肪) はいずれも健康プログラム後に有意な改善を示した。健康プログラム前の健康への関心が高い人は、プログラム前の HDL コレステロール値が高い傾向があり、プログラム中の運動療法や食事療法への取り組みが良好であった。また、精神的健康度が不良であるほど、プログラム中の運動療法や食事療法への取り組みが悪くなり、運動に関するライフスタ

イルもよくないことが認められた。その他、1年後に健康への関心が高くなる傾向がみられた。

これより、ある程度厳密な運動療法と食事療法を行うことによって、肥満者の健康度はかなり改善するが、その効果には健康への関心や精神的健康度なども関与していることが示唆される^{74,75)}。

③ 勤労者の平日1日、勤務時、および休日1日歩行数と心身の健康との関係

仕事中や仕事外などの異なる状況での歩行数と心身の健康との関連について検討するために、某企業社員334名を対象として万歩計を用いた歩行調査を実施し、平日1日、平日勤務時、休日1日の各状況での歩行数を明らかにするとともに、それぞれの歩行数と健康診断 (以下健診と略) 結果や各種心理調査結果、ライフスタイル、および健康や歩行、職業に関する様々な心理社会的因子との関係について検討した⁷⁶⁾。その結果、健康に良いと思う歩行数よりも予想および実際の歩行数は少なく、平日、休日ともに予想歩行数よりも実際の歩行数の方が多かった。歩行数と身体的健康とは、HDL コレステロールの上昇や中性脂肪の低下などにおいてある程度の関連が認められたが、心理的因子との関係は定かではなく、平日・休日歩行の別あるいは就業の有無などにより異なっていた。また、平日の歩行数は概して職種や性別との関連が深いものに対して、休日の場合はライフスタイルと関連していることが窺われ、同じ平日でも1日と勤務時とは、くつろぎや特性不安、肝機能などの点で、勤務時の方が心身の健康にとって効果的となっていない可能性が示唆された。

これらの結果から、休日などの余暇の際にできるだけリラックスしてウォーキングを行うことが、健康の保持増進に好ましい効果をもたらすものと思われる。

④ 健診結果の記憶の正確性や誤認の心理社会的背景とその改善

健診の実施効果を健診結果および異常結果に対する対応の正確な記憶の観点から検討し、併せて記憶の改善を試みることを目的として、某企業社員353名を対象に、健診結果通知1ヶ月後の時点で、健診結果や異常結果に対する対応の記憶の程度を調査し、さらに1年後にも同様な調査を行い、結果の記憶の長期的変化を調べた⁷⁷⁻⁷⁹⁾。加えて、結果配布のみの通知方法を見直し、異常項目についての説明と対処の仕方を個別に指導することによって、結果通知1ヶ月後の結果の誤認がど

の程度改善するのかを検討した。その結果、健診結果の正確な記憶は約半分に過ぎず、最もなじみが深いと考えられる血圧だけが実際よりも過大に異常と記憶されており、それ以外の健診項目分類はいずれも、実際に認められた異常所見の頻度よりも過小に異常と認識されていた。1年後では健診結果の正確な記憶は一段と低下しており、異常結果に対する対応の判定区分の記憶は健診結果の記憶よりもさらに悪く、概して楽観的であった。自覚的健康感は実際および記憶上の健診結果と密接に関連していたものの、実際の結果との関連は記憶上の結果を交絡因子とする見かけ上の関連に過ぎず、健康感は誤った記憶に由来しやすいことが示唆された。また、結果配布のみの通知方法を見直し、異常項目についての説明と対処の仕方を個別に指導することによって、健診結果の正確な記憶が向上することを認めた。

以上の結果より、異常結果の見落としや異常結果への対応の軽視、思い込み、時間経過による記憶の低下などを主とする、健診受診者の誤った記憶によって健診の効果が損なわれているため、この点を考慮した健康教育や指導が重要と考えられる。

⑤ 経済変革期における勤労者の努力、報酬と健康

近年の長引く不況によって日本の多くの企業は激しい経済変革期を迎えており、企業の買収や合併、縮小化、技術革新、大胆な人員削減、フラット化、給料の削減、年俸制の導入などが盛んに行われている。そのような変化に伴い、人員削減の対象となった勤労者は勿論のこと、人員削減を免れた勤労者の健康問題も深刻化しつつあり、さらなる労働負荷を強いられている。そこで、人員削減1年後の某企業社員441名を対象として、努力・報酬不均衡(ERI)モデルにおけるERIやType A的な行動様式であるオーバーコミットメント(OC)と、バーンアウト、自覚症状、健診結果、血清コルチゾール、尿中バイオピリンとの関係について検討し、ストレス調査結果の説明、カウンセリングによるストレスの軽減やType A行動様式の修正などからなるストレス対策の実施効果を1年後に調べた⁸⁰⁻⁸²⁾。その結果、ERIおよびOCは精神症状を主とする自覚症状と正の相関があり、多重ロジスティック回帰分析では、ERI、OC、長時間労働が有意にバーンアウト強度に関連していた。年齢を共変量とした場合の、身体的検査項目とERIおよびOCとの関係についての共分散分析では、ERI群の方が非ERI群と比べて、ALTおよび中性脂肪が有意に高値で

あり、逆にHDLコレステロールが低値であった。年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、身体活動、病歴を共変量とした場合でも、ALTには有意差が認められた。一方、OC群の方が非OC群と比べて、空腹時血糖、ヘマトクリットが有意に高値、総蛋白が低値であり、各種因子を補正した場合でも、空腹時血糖には有意差が認められた。また、介入によってERIやOCがいくらか好転することが示唆され、バーンアウトや自覚症状が改善することが認められた。

また、273名の男性労働者を対象として、ERIモデルと抑うつ度、社会的支援との関係について調べた⁸³⁾。その結果、ロジスティック回帰分析では、ERI、OC、社会的支援の低下のいずれも抑うつ度と有意な正の関連を示したが、ERI、OC、社会的支援の低下のそれぞれの組み合わせ(1項目が陽性の場合、2項目が陽性の場合、3項目とも陽性の場合)による多重ロジスティック回帰分析では、社会的支援の低下がERIまたはOCと組み合わせさせた場合に抑うつ度と有意な正の関連があり、3項目の要因の複合で最も強い関連が認められた。つまり、社会的支援がERIモデルに関連した抑うつと密接に結びついていることが示唆された。

これらの結果からみて、近年の経済変革期の勤労者の心身の健康管理では、ERIモデルや社会的支援を考慮した対策を行うことが重要と考えられる。

⑥ リラクゼーションによる精神生理学的変化

一般に、自律訓練法(Autogenic training, 以下ATと略)などのリラクゼーション法では、その習得に時間を要するとされている。しかし、実際にATを指導をしていると、初回でもリラクゼーション効果が得られているように思われる場合が少なくない。そこで、代表的なリラクゼーション法であるATの経験が全くない健康者37名に対してATを行わせ、初回導入時の精神生理学的効果を、サーモグラフィーによる他覚的な皮膚温と自覚的な不安、ならびに種々の自覚的指標から検討した⁸⁴⁾。AT実施後の手の皮膚温は平均1℃以上有意に上昇し、状態不安および特性不安の有意な低下や、リラックス感、重感、温感などの高頻度の自覚が認められた。皮膚温の上昇や不安の低下には初期値の影響がみられたが、皮膚温はAT前の不安や各自覚的指標の有無にあまり関係なく上昇していた。また、AT前の状態不安は、AT前にリラックスしていた者の方が有意に低かった。その他、重感や温感は、皮膚温の上昇という客観的効果よりも、不安の低減化という主観的効果とより

密接に関連している可能性が示唆された。

これらの結果から、詳細な検討を行うことによって、AT の初回導入時でもリラクゼーション効果が確認できる場合が少なくないものと思われる。

⑦ 心理的ストレス、ライフスタイルと酸化的 DNA 損傷

ストレスと癌との関係については、古くから関心が払われ、数多くの研究がなされてきた。しかし、これまでのストレスと癌に関する研究の大部分は、発癌後の癌患者の心理状態や性格傾向、ストレス対処行動、社会的支援などと癌の増殖の有無について検討したものが多く、癌の自覚後の心理状態の影響を考慮する必要があった。近年では、心理診断後の発癌の有無に関する前向き調査や、NK 細胞活性などの免疫機能を指標とした調査も行われているものの、未だ賛否両論があり、一定の結論は得られていない。これらの結果からみて、心理的ストレスと癌との関連の有無を調べるためには、心理調査時点における発癌に重要な遺伝子の変化についての検討が不可欠と思われるが、そのような検討はかなり限られている。

そこで筆者らは、代表的な酸化的 DNA 障害である 8-hydroxydeoxyguanosine (以下 8-OH-dG と略)⁸⁵⁾の末梢白血球 DNA 中生成量を指標として、勤労者の抑うつ度や種々の情動、ストレス対処行動、社会的支援、ライフイベント (死別体験)、ライフスタイルなどと 8-OH-dG 値との関係や、ストレスが 8-OH-dG 生成を促進する場合の機序について初めて検討した⁸⁶⁻⁹⁵⁾。362 名の健常勤労者を対象とした調査では、Profile of Mood States (以下 POMS と略) を始めとするストレス関連指標や労働条件が 8-OH-dG 生成量に関係しているか否かを、8-OH-dG との関連が報告されている年齢、BMI、喫煙、飲酒の影響を補正して男女別に解析した⁸⁸⁾。その結果、女性の 8-OH-dG 値は、活気以外の POMS のネガティブな情動や奇跡願望を中心とするストレス対処行動と有意な正の関連を示した。一方、男性では、一日平均労働時間や自覚的なストレス対処行動との間に有意な正の関連を認めた。また、事務職の方が技術職よりも 8-OH-dG 値が有意に高く、過去 1 年以内に家族との死別経験を有する男性の方が、そのような経験がない男性よりも 8-OH-dG 値が有意に高値を示した。38 名の非喫煙・非飲酒者に限った検討でも類似した結果が得られ、幼少期の親子関係が不良と自覚していた男性で 8-OH-dG が高値であった⁸⁹⁾。また、54 名の非喫煙・非

飲酒者の検討では、女性の自覚的な労働負荷やストレス度、ストレスの解決の見通しの困難さと 8-OH-dG 値との間に正の関連を認めた⁹⁰⁾。さらに、156 名の健常勤労者を対象とした調査では、女性で抑うつ度、好中球数 (%), 8-OH-dG 値との間に正の関連が認められたことから、女性の抑うつ感情が 8-OH-dG 生成と関連する一因として、ストレスによって好中球からの活性酸素の産生が高まり、8-OH-dG 生成の増加につらなる可能性が考えられた⁹¹⁾。これらの研究から、抑うつなどの気分障害と 8-OH-dG 生成との関連が示唆されたため、DSM-IV でうつ病と診断された患者 30 名と性別・年齢を適合させた健常対照者 60 名とで、8-OH-dG 生成量の比較検討を行った。その結果、8-OH-dG 値は種々の因子の影響を考慮しても、患者群の方が対照群よりも有意に高値であることを認めた⁹²⁾。

筆者の経験からしても、このような末梢白血球 DNA 中の 8-OH-dG 生成量の測定には大変な労力と時間を要することから、簡便に実施できるわけでは決していない。対象者数が多くなるとなおさらである。そのため、より簡便に測定できる尿中の 8-OH-dG 生成量を指標とする研究が増加している。筆者らも、372 名の健常勤労者を対象として尿中 8-OH-dG 生成量を測定し、職業性ストレス関連要因やライフスタイルとの関係を検討した⁹³⁾。その結果、ストレスと尿中 8-OH-dG 値の間には有意な関連がなかったものの、喫煙、飲酒、長時間労働、ストレス対処 (仕事へののめり込み)、血清コルチゾール値などが 8-OH-dG 値と正の相関を示し、特に喫煙と長時間労働が尿中 8-OH-dG 値と密接に関連していた。

これらの結果より、末梢白血球中と尿中の 8-OH-dG とで違いがあるものの、ストレス関連要因や長時間労働による疲労、ライフスタイルなどが、8-OH-dG 生成に影響を与えうることが考えられた。このようなヒトのストレス関連要因や長時間労働、あるいはうつ病患者と 8-OH-dG との関連を示す報告は、筆者らが最初である。8-OH-dG は発癌に限らず、自己免疫疾患など多くの疾患との関係で注目されているため、心身医学における分子生物学的な一指標として今後の研究に役立つ可能性がある。

また、日焼けが健康美として賞賛される風潮への啓蒙として、紫外線量測定下で健常者の日焼け前後における日焼けの程度、白血球 DNA 中および尿中の 8-OH-dG 値を測定し、発赤を生じやすい群の方が、黒化を来しやすしい群と比べて、日焼け後の 8-OH-dG 生成量が高くなることや、サンスクリーンが日焼けによ

る酸化 DNA 損傷をある程度抑制することを認めた (第 64 回日本癌学会学術総会発表)。

その他、ラットの実験結果ではあるが、8-OH-dG という遺伝子レベルでも Pavlov の古典的条件づけが成立することを初めて報告した⁹⁴⁾。8-OH-dG 生成および修復への時間経過が明らかな発癌物質である Ferric nitrilotriacetate (以下 Fe-NTA と略) を非条件刺激、サッカリン水を条件刺激とする嫌悪味覚刺激条件づけの実験を行った結果、腎組織中の 8-OH-dG 生成量は、1 回限りの条件づけでは明らかな変化はなかったものの、2 回条件づけを繰り返すことによって増加が認められた。さらに、条件づけ時に疼痛というストレスを経験した場合に条件づけの効果が高まっていた。すなわち、8-OH-dG の生成にストレスおよび中枢神経系が関与していることが示唆された。

⑧ 唾液アミラーゼを指標としたストレス評価とその応用

近年、ストレス反応を簡便に評価する一指標として、唾液腺における α -アミラーゼ (以下アミラーゼと略) 活性が注目されている。我が国における先駆的研究者の山口^{95,96)}によれば、唾液アミラーゼは、交感神経-副腎髄質系の制御を受け、直接神経作用による制御系統も存在し、この直接神経作用により分泌が亢進される場合には応答時間が 1-数分と短く、ノルアドレナリンなどと比べて反応が速いとされている。近年、唾液アミラーゼ活性を短時間で簡便に測定できる機器として、「交感神経モニタ」も開発された。

このような「交感神経モニタ」を用いて、様々なストレス負荷やリラックス条件での唾液アミラーゼ活性の変動が検討されているが、一定した結果は得られていない。特に、職域での検討はほとんど実施されていないため、筆者らも、測定の簡便性に着目して、唾液アミラーゼに関する様々な検討を行った。その結果、コンピュータを用いたカラーワードテストによる精神作業をベッド上の安静状態で大学生に行わせることにより、アミラーゼ活性が上昇することを認めた (九州大学健康科学センター林 直亨准教授との共同研究、第 17 回日本産業ストレス学会発表)。一方、23 名の大学生にストレス負荷として人前での調査研究発表課題を与え、その発表前後の唾液アミラーゼ活性を測定したところ、有意な変化はなかった⁹⁷⁾。内田・クレペリン検査と自律訓練法のクロスオーバーデザインによるストレスとリラクゼーションの影響についても、70 名の大学生を

対象として検討したが、ストレス負荷ではアミラーゼ活性に有意な変化はなく、リラクゼーションで低下する傾向を認めた⁹⁸⁾。また、事務系企業社員 274 名を対象として、様々な主観的なストレス、労働時間、疲労蓄積度、ライフスタイルなどと唾液アミラーゼ活性との関係を調べたところ、Type A 行動様式だけがアミラーゼ活性と正の相関を有していた⁹⁹⁾。アミラーゼ活性の個人内変動に関して、1 名の人事総務担当の管理職を対象として、1 年 3 ヶ月もの長期間に計 391 回の縦断的測定を行った結果では、アミラーゼ活性は冬や春の多忙となる時期に高くなり、自覚的ストレス度とアミラーゼ活性との間に弱い正の相関がみられた¹⁰⁰⁾。しかし、17 名と非常に少数の事務系企業社員を対象として、唾液アミラーゼ活性の勤務時間内における日内変動、平日 1 週間の変動、1 年間の季節性変動を検討した調査では、そうした短期的および長期的変動は認められなかった¹⁰¹⁾。その他、39 名の新入社員を対象として、入社後のアミラーゼ活性の変化を調べたところ、入社後に低下することを認めた (第 20 回日本産業衛生学会産業医・産業看護全国協議会発表)。

このような結果からみて、唾液アミラーゼ活性は簡便なストレスマーカーではあるものの、ストレスとの関連については肯定的な報告と否定的な報告の両方があり、測定条件の影響を受けやすいことが推測される。我々のこれまでの調査⁹⁷⁻¹⁰¹⁾では、アミラーゼ活性の個人差が大きく、個人内変動も少なからずみられることから、ストレス評価への応用に関しては、個人間の差異よりも個人内変動を評価する指標として用いる方が適当と思われる。

⑨ 職業性ストレス、ライフスタイルと免疫機能

精神神経免疫学の観点から、職業性ストレス、ライフスタイルと免疫機能に関する様々な研究を、米国国立労働安全衛生研究所の Nakata らと共同研究で行っている。その一端を紹介すると、60 名の喫煙男性の免疫機能の検討では、CD4+CD45RO+ T リンパ球と CD4+CD45RO+CD69+ T リンパ球数が Brinkman Index、一日喫煙本数、喫煙年数と強い正の相関があり、動脈硬化の危険因子になっていることが示唆された¹⁰²⁾。723 名の健常勤労者を対象とした調査では、喫煙者は非喫煙者と比べて精神的健康度が不良であり、睡眠障害が多く、女性では自尊感情の低下とも関連していた¹⁰³⁾。また、307 名程度の健常勤労者を対象とした調査では、職務満足感が大きいほど、感冒や病気による欠勤の日

数と回数が減少していることや、特に女性で NK 細胞活性が高く NK 細胞数も多いこと、過重労働が睡眠時間の短縮や体重の増加、職務満足感の低下、NK 細胞数の低下と関連していることなどが認められた¹⁰⁴⁻¹⁰⁶。189名の健常勤労者の調査でも、職務満足感やNK細胞数や血清 IgG の増加と関連しており、仕事や生活での満足度が低い群は両方とも高い群と比べて、NK細胞数が少なく、B細胞数が多かった¹⁰⁷。148名の健常勤労者の調査では、疲労がNK細胞数やNK細胞活性の低下と関連していた¹⁰⁸。347名の健常勤労者のERIモデルと免疫機能との関係を調べた結果では、年齢、BMI、喫煙、飲酒、身体的活動、労働時間、抑うつ度などの影響を補正しても、男性において努力やERIがNK細胞数の低下、報酬がNK細胞数やNK細胞活性の増加とそれぞれ関連していることが認められた¹⁰⁹。その他、105名の健常勤労者の精神的不健康や抑うつ傾向が、初回の調査時点のNK細胞数や性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、身体的活動、労働時間などの影響を補正しても、1年後のNK細胞数の低下に関連していた¹¹⁰。

これらの結果から、職業性ストレスや喫煙などを主とするライフスタイルが、様々な免疫機能と関連していることが明らかとなった。おそらく、さらに疾病へと結びついていることが示唆される。

⑩ 24時間風呂によるレジオネラ感染リスク

1996年にそれまで急速に普及していた24時間風呂浴槽水中に肺炎やポンティアック熱（インフルエンザ様症状）の起炎菌として重要なレジオネラ属菌が発見されて以来、社会的報道として大きく取り上げられ、通常の使用状況における人体への感染の有無や肺炎などを生じうる危険性に関する検討がなされないまま、消費者の間にレジオネラ感染の不安が増大した。レジオネラ属菌は、河川、湖、土壌などの自然界や、温泉水、噴水、冷却塔水、給湯器や加湿器内の水などの人工的に利用された水環境中に生息しうるということが判明しているため、24時間風呂による人体への感染を論じる際には、それらの要因の影響も考慮する必要がある。また、そうした外的要因だけではなく、ストレスやライフスタイルなどの、生体の免疫機能を修飾する内的要因の影響も無視できないものと考えられる。

そのようなことを考慮して、204名の24時間風呂常用者と未使用者の血清抗体価を測定・比較する初めての実態調査を行い、24時間風呂使用の有無と抗レジオネラ血清抗体価や顕性感染の有無との関係について明

らかにするとともに、抗体産生について様々な可能性を念頭においたBio-psycho-socio-ecologicalな観点から検討した¹¹¹。さらに、1年後と3年後に血清抗体値の追跡調査を実施し、抗体値の変化とその変動要因に関する検討を行った^{112,113}。抗レジオネラ血清抗体価は、24時間風呂の風呂水中での生息が確認された*Legionella pneumophila* (Lp)の1, 3, 4, 5, 6の各血清群について測定した。その結果、24時間風呂の使用は、Lp 5およびLp 6の抗体産生と有意に関係しており、Lp 5が最も多くみられる24時間風呂浴槽水の検査結果と大体合致していた。しかし、抗体価は総じて低値であり、24時間風呂使用期間は各血清型の抗体産生と明らかな関連がなかった。臨床的にも、24時間風呂使用開始後の肺炎の発症例はなく、インフルエンザ様症状への罹患も24時間風呂の使用や抗体産生と関連していなかった。すなわち、24時間風呂使用者のレジオネラ感染は、不顕性感染に留まっていることが示唆された。多重ロジスティック回帰分析では、Lp 1は少ない入浴回数と低年齢化（関連傾向）、Lp 3は低年齢化、人工大理石浴槽の使用、社会的障害の増加（関連傾向）、Lp 5は24時間風呂の使用、Lp 6は24時間風呂の使用、ストレスの解決の見通しの低下、抑うつ傾向（関連傾向）、庭木や花との接触の増加（関連傾向）が、それぞれ抗体産生に関与していることが認められた。これらの結果は、土壌などのレジオネラ属菌の生息が確認されている外的環境との接触やストレス関連要因も、レジオネラ感染の重要な要因である可能性を示している。特に、ストレス関連要因は、レジオネラ感染との係わりでは初めての報告である。その後、同じ被験者で1年後と3年後の血清抗体価の推移と変動要因に関する追跡調査を実施したが、24時間風呂の継続使用で抗体産生が増加するわけではなく、使用中で低下しており、ストレス対処行動の悪化なども抗体価の増加と関連していた。

⑪ ターミナルケアに関する看護学生の意識

近年、サイコオンコロジーなどの発展などにより、ともすれば置き去りにされがちであった患者の心理やQOLが見直され、臨死患者に対するターミナルケアへの関心が高まっている。そのため、290名の3施設の看護学生を対象として、患者の心理やターミナルケア、延命治療、癌の告知などに関する意識調査を実施し、その意識形成の背景となる病気の体験や家族の死亡体験の有無からの検討を行った¹¹⁴。その結果、ほとんどの学生が患者の心理に興味を抱いていたが、理解でき

ると考える学生は少なく、家族を患者と想定した場合は理解できるとの回答が増加した。ターミナルケアについても、ほとんどの学生が興味を示したものの、将来の実践となると希望割合が低下していた。さらに、延命処置に対する考え方について、対象が第三者と家族、自分自身の場合の相違を調べたところ、第三者では「消極的延命」を施したいとの考えが最も多く、次いで「間接的安楽死」であり、「積極的延命」は極少数であった。しかし、対象が家族になると、「積極的延命」と「間接的安楽死」を望む割合が増加し、自分自身の場合は、「間接的安楽死」を最も希望していた。これより、「積極的延命」が少ないことはある程度共通していたが、患者が身近な存在になると様々な思い入れが加わることが認められた。癌の告知の考え方についても同様な相違を調べた結果、第三者に対しては「できれば告知する」との考えが最も多く、次いで「告知する」であり、多くは告知に賛成していた。しかし、対象が家族になると、「告知する」との積極的な告知を望む割合と、「できれば告知をしない」とのあまり告知を望まない割合が増加し、自分自身の場合は、積極的な告知を望む割合が最も高かった。これらの結果より、癌の告知に対して大方肯定的であることは各対象においてある程度共通していたが、やはり患者が身近な存在になると様々な思い入れがみられた。その他、学生の通院・入院歴や家族の死亡体験の有無とターミナルケアへの意識や延命処置の考え方について検討したところ、入院歴がある方がターミナルケアにより深い興味を抱き、通院歴がある方が自分自身の間接的な安楽死を望みやすいことが認められた。また、癌の告知では、入院歴がある方が第三者に対する癌の告知を積極的に支持しやすいものの、家族の死亡体験がない方がむしろ、自分自身への積極的な癌の告知を望みやすい傾向がみられた。

以上の結果からみて、患者の心理やターミナルケアへの興味と理解や実践希望、さらには延命処置や癌の告知における対象の違いで考え方に隔たりあり、病気の体験が患者中心の医療への興味を深めさせ、ターミナルケアへの関心の高さや癌に対する患者の知る権利の尊重、自分自身の死に対する意思決定の重要性の認識などに結びついている可能性が示唆される。

5. おわりに

心身医学の重要性への理解を促すために、筆者のこれまでの臨床や研究について紹介した。紙面の都合上、ほとんどの筆頭者以外の日本語論文やその他の英語論

文¹¹⁵⁻¹²¹⁾の記述は割愛し、学術論文に限った報告の一端を示すことに留めた。そのため、詳細について興味がある方はそれぞれの文献を参照されたい。ちなみに、このような研究を実施するためにはそれなりの研究費を要するが、これまでに獲得した研究費は30件（筆者が代表は22件）であり、科学研究費に限っては11件（筆者が代表は6件）である。

なお、今回紹介した研究の多くは、2003年の九州大学健康科学センターへの赴任以前に実施したものであり、赴任後これまで（2012年末）の約10年間は、九州大学の学生・教職員の産業医活動を含めた心身の健康管理業務や教育、講演（200回以上）や相談活動などの社会貢献に追われて、研究活動がかなり停滞した。今後は、研究活動にも再度力を入れていきたいと考えている。

引用文献

- 1) 入江正洋 (2011): 急性ストレスと心血管障害～自律神経系を中心としたストレス反応と生理学的指標を含めて～. 健康科学, 33: 1-12.
- 2) 入江正洋, 手嶋秀毅 (1990): ストレスと免疫疾患. 歯界展望, 75: 823-830.
- 3) 入江正洋, 手嶋秀毅 (1991): ストレスの仕組み -3. 免疫の立場より. 佐藤昭夫, 朝長正徳 (編), ストレスの仕組みと積極的対応, 藤田企画出版, 弘前, pp.25-34.
- 4) 入江正洋, 永田頌史 (1993): ストレスと免疫機能. 精神保健研究, 39: 9-20.
- 5) 入江正洋, 永田頌史 (1993): 心身症と精神神経免疫学. 臨床精神医学, 22: 1669-1677.
- 6) 入江正洋, 手嶋秀毅 (1994): 精神神経免疫学—免疫からみた心と体—. 末松弘行 (編), 新版心身医学, 朝倉書店, 東京, pp.60-71.
- 7) 入江正洋, 手嶋秀毅, 大村 裕 (1995): 心身状態と免疫機能. 大村 裕, 堀 哲郎 (編), 脳と免疫, 共立出版, 東京, pp.109-154.
- 8) 入江正洋, 永田頌史 (1999): アレルギーとストレス. ストレス科学, 14: 49-57.
- 9) Nagata S, Irie M, Mishima N (1999): Stress and asthma. Allergol Int, 48: 231-238.
- 10) 入江正洋, 永田頌史 (2001): ストレスと免疫. 診断と治療, 89: 783-791.
- 11) 入江正洋 (2006): ストレスとアレルギー疾患. 横越英彦 (監修), 抗ストレス食品の開発と展望, シ

- ーエムシー出版, 東京, pp.51-57.
- 12) 入江正洋 (2012): 第3章 ストレスと疾患 7. アレルギー疾患. 横越英彦 (監修), ストレスの基本的理解と抗ストレス食品の開発, シーエムシー出版, 東京, pp.51-57.
- 13) 入江正洋, 葛西 宏 (2000): 酸化ストレス評価指標としての 8-Hydroxydeoxyguanosine とライフスタイルーがんの分子疫学への掛け橋. 癌の臨床, 46: 1411-1419.
- 14) 入江正洋 (2011): 悪性腫瘍 (pp.8-10). アナフィラキシー (pp.22-23). アレルギー (pp.32-36). 花粉症 (pp.162-163). 感染 (pp.181-182). 後天性免疫不全症候群 (pp.294-295). 自己抗体 (pp.380-382). 自己免疫 (pp.389). 薬物アレルギー (pp.1001-1002). 日本ストレス学会・財団法人パブリックヘルスリサーチセンター (監修), ストレス科学辞典, 実務教育出版, 東京.
- 15) 入江正洋, 永田頌史 (1997): ストレス反応の測定 (生物学的方法). 産業ストレス研究, 5: 14-24.
- 16) 入江正洋, 永田頌史 (1997): 2.2 精神心理的状态の評価法 2.2.2 各種検査法の実施と判定. 産業医科大学産業生態科学研究所 (編), 労働衛生スタッフのための職場復帰の理論と実際, 中央労働災害防止協会, 東京, pp.82-92.
- 17) 入江正洋 (2011): 労働環境の変化と職場のメンタルヘルス. 心身医学, 51: 385-396.
- 18) 入江正洋, 中田光紀 (2012): 産業ストレスと内分泌・免疫. 日本産業ストレス学会 (編), 産業ストレスとメンタルヘルス対策: 最先端の研究から現場の実践まで, 中央労働災害防止協会, 東京, pp.83-93.
- 19) 入江正洋 (1995): 心身医療の実際 (Der psychosomatisch kranke in der praxis) (共訳). シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京, pp.31-42, 90-98.
- 20) 吾郷晋浩 (2001): アレルギー疾患の心身医学的治療. アレルギー, 50: 5-10.
- 21) 吾郷晋浩 (1979): いわゆる難治性喘息に対する心身医学的研究. 福岡医学雑誌, 70: 340-359.
- 22) 吾郷晋浩 (1981): 呼吸器心身症の心理療法. 心身医学, 21: 499-505.
- 23) Teshima H, Irie M, Sogawa H, Nakagawa T, Ago Y (1991): Long-term follow up investigation of the effects of the biopsychosocial approach (BPSA) to bronchial asthma. Fukuoka Acta Medica, 82: 609-617.
- 24) 入江正洋, 十川 博, 松浦達雄, 荒木登茂子, 中野博, 木原廣美, 永田頌史, 手嶋秀毅, 吾郷晋浩 (1988): 小児喘息をもちこした気管支喘息(2例)についての心身医学的検討. 呼吸器心身症研究会誌, 4: 105-108.
- 25) 入江正洋, 木原廣美, 中野 博, 十川 博, 久保千春, 手嶋秀毅, 永田頌史, 吾郷晋浩 (1988): 難治性気管支喘息に対する精神分析的治療について. 呼吸器心身症研究会誌 5: 94-9.
- 26) 入江正洋, 大村直子, 木原廣美, 松浦達雄, 森 孝宏, 中野 博, 十川 博, 久保千春, 手嶋秀毅, 永田頌史, 吾郷晋浩 (1989): 小児気管支喘息遷延化例に対する心身医学的治療の必要性について. 呼吸器心身症研究会誌, 5: 25-28.
- 27) 入江正洋, 木原廣美, 十川 博, 安藤哲也, 川村治子, 久保千春, 手嶋秀毅, 中川哲也 (1989): 過換気症候群を合併した気管支喘息患者に対する心身医学的検討. 呼吸器心身症研究会誌, 6: 78-82.
- 28) 入江正洋, 荒木登茂子, 木原廣美, 十川 博, 中野博, 久保千春, 安藤哲也, 川村治子, 手嶋秀毅, 中川哲也, 永田頌史, 吾郷晋浩 (1990): 境界性人格障害を伴った難治性喘息の1例ー医師の立場よりー. 呼吸器心身症研究会誌, 6: 151-154.
- 29) 荒木登茂子, 入江正洋, 木原廣美, 十川 博, 中野博, 野田文子, 久保千春, 手嶋秀毅, 中川哲也, 永田頌史, 吾郷晋浩 (1990): 障害性人格障害を伴った難治性喘息に対する心身医学的アプローチー臨床心理士の立場よりー. 呼吸器心身症研究会誌, 6: 155-159.
- 30) 入江正洋, 久保千春, 松浦達雄, 木原廣美, 十川博, 手嶋秀毅, 中川哲也 (1991): 心身医学的治療により家族のQOLも改善した難治性気管支喘息の1例. 心身医学, 31: 667-671.
- 31) 入江正洋 (1991): 吸入療法について. アレルギーの臨床, 11: 72.
- 32) 入江正洋, 永田頌史 (1993): 一般心理療法で好結果を得た症例ー気管支喘息ー. 心身医療, 5: 1090-1096.
- 33) 入江正洋, 永田頌史 (1993): 仮面うつ病と呼吸器症状. 心身医療, 5: 480-486.
- 34) 荒木正見, 入江正洋, 荒木登茂子 (共著) (2003): 場所論と癒し, ナカニシヤ出版, 東京.
- 35) 入江正洋, 永田頌史 (1996): 患者教育とチームア

- ブローチ. 吾郷晋浩, 河野友信, 末松弘行 (編), 心身医学を学ぶ人のために, 医学書院, 東京, pp.119-123.
- 36) 入江正洋, 手嶋秀毅, 十川 博, 木原廣美, 久保千春, 中川哲也 (1990): 興味ある免疫学的変化を伴い心身医学的治療により改善した慢性蕁麻疹の 1 例. アレルギーの臨床, 10: 649-652.
- 37) 入江正洋, 十川 博, 木原廣美, 久保千春, 手嶋秀毅, 中川哲也 (1991): 心身医学的治療が奏効した難治性慢性蕁麻疹の 1 例. 心身医学, 31: 417-421.
- 38) 入江正洋, 木原廣美, 久保千春, 十川 博, 手嶋秀毅, 中川哲也 (1992): Psychoneuroimmunology の見地よりみた心身症の 1 例. 最新医学, 47: 1250-1256.
- 39) 入江正洋, 手嶋秀毅 (1990): 慢性蕁麻疹. 毎日ライフ, 21: 74-79.
- 40) 入江正洋, 山下高範, 久保千春, 木原廣美, 中野博, 川村治子, 十川 博, 手嶋秀毅, 中川哲也 (1992): 気管支喘息の診断をうけ, 心身医学的治療により改善した Vocal cord dysfunction の 1 例. 日本胸部疾患学会雑誌, 30: 930-934.
- 41) 入江正洋, 中野 博, 木原廣美, 山下高範, 野崎剛弘, 久保千春, 手嶋秀毅 (1992): アストグラフで対称的なパターンを示した Vocal cord dysfunction と気管支喘息の 2 例. 呼吸と循環, 40: 725-728.
- 42) 入江正洋, 久保千春, 手嶋秀毅, 中川哲也 (1991): 心身医学的治療が奏効した咽喉頭異常感症の 1 例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 63: 555-558.
- 43) 入江正洋 (1994): 過敏性腸症候群. 心身医療, 6: 77-79.
- 44) 入江正洋, 永田頌史 (1997): 自己免疫疾患の心身医学とその治療. 現代のエスプリ, 361: 125-133.
- 45) 入江正洋 (1996): 短期間の心身医学的治療で改善したチックの 1 例. 心身医学, 36: 331-335.
- 46) 入江正洋 (1996): 阪神・淡路大震災を契機に発症した外傷後ストレス障害の 1 例. 心身医学, 36: 697-701.
- 47) 入江正洋, 飯田三雄, 松井敏幸, 黒木文敏, 田中雅夫, 八尾隆史, 藤島正敏 (1990): 放射線小腸炎の 1 例. 臨床放射線, 35: 1669-1672.
- 48) 入江正洋, 村岡 衛, 手嶋秀毅, 美根和典, 岡田隆雄, 中川哲也, 飯田三雄, 岩下明德 (1991): 気管支喘息に併発した Ménétrier 病の 1 例. 日本消化器病学会雑誌, 88: 1463-1468.
- 49) 入江正洋, 岡田隆雄, 筑紫泰道 (1992): 先行感染と低 K 血症を伴い発症した皮膚筋炎の 1 例. 総合臨床, 41: 179-181.
- 50) 入江正洋, 手嶋秀毅, 松浦達雄, 十川 博, 木原廣美, 久保千春, 中川哲也 (1990): セフォチアム投与によると推測されるステロイド依存性喘息に生じた PIE 症候群の 1 症例. 日本胸部疾患学会雑誌, 28: 1353-1358.
- 51) 入江正洋, 十川 博, 木原廣美, 銅直春雄 (1992): 神経症性うつ病に併発したグリチルリチン少量投与による偽アルドステロン症の 1 例. 内科, 69: 795-799.
- 52) 入江正洋 (1999): ストレスと呼吸器疾患についての研究. 河野友信, 石川俊男 (編), ストレス研究の基礎と臨床, 至文堂, 東京, pp.214-230.
- 53) 入江正洋, 三島徳雄, 永田頌史 (1994): 職場における気管支喘息患者のメンタルヘルス. 呼吸器心身医学, 11: 48-52.
- 54) 入江正洋, 川村治子, 木原廣美, 十川 博, 久保千春, 手嶋秀毅 (1993): 小児気管支喘息未寛解例に対する心身医学的検討—遷延化群と再燃化群との比較—. 小児科臨床, 46: 21-25.
- 55) 入江正洋, 木原廣美, 川村治子, 久保千春, 十川博, 手嶋秀毅, 中川哲也 (1991): 気管支喘息患者の吸入療法に関する心身医学的研究 第 1 編 アンケート調査についての検討. アレルギー. 40: 1297-1309.
- 56) 入江正洋, 久保千春, 十川 博, 木原廣美, 川村治子, 手嶋秀毅, 中川哲也 (1991): 気管支喘息患者の吸入療法に関する心身医学的研究 第 2 編 ピークフローメーターを用いた自覚的呼吸困難感についての検討. アレルギー, 40: 1384-1390.
- 57) 入江正洋 (1995): 喘息患者の Quality of Life と心身医療. 心身医療, 7: 767-773.
- 58) 入江正洋 (1997): 患者の Quality of Life. 桂 戴作, 吾郷晋浩 (編), 気管支喘息の心身医療, 医薬ジャーナル社, 東京, pp.134-142.
- 59) 入江正洋, 木原廣美, 久保千春, 川村治子, 十川博, 手嶋秀毅, 中川哲也 (1992): 気管支喘息患者に対する段階的心身医学的治療と Quality of life. アレルギー, 41: 497-503.
- 60) 入江正洋, 中野 博, 手嶋秀毅, 木原廣美, 十川博, 久保千春, 中川哲也, 永田頌史, 吾郷晋浩 (1991): 気管支喘息患者の夜間発作と睡眠との関連性—主に重症度について—. 呼吸器心身症研究

- 会誌, 7: 102-106
- 61) 入江正洋, 中野 博, 手嶋秀毅, 木原廣美, 川村治子, 十川 博, 久保千春, 中川哲也, 永田頌史, 吾郷晋浩 (1992): 夜間気管支喘息発作と睡眠および夢に関する検討. *Progress in Medicine*, 12: 793-798.
- 62) 入江正洋, 中野 博, 吾郷晋浩, 三島徳雄, 永田頌史, 手嶋秀毅, 久保千春 (1995): 夜間喘息と睡眠リズム. *呼吸*, 14: 1230-1239.
- 63) Nagata S, Maeda N, Irie M, Tan Z, Hidaka K (1999): Effects of anterior hypothalamic lesioning on the late asthmatic response. In Yamashita H, Funder JW, Verbalis JG, Ueta Y, Endo Y eds. *Control Mechanisms of Stress and Emotion, Neuroendocrine-Based Studies*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp.315-317.
- 64) Irie M, Nagata S, Endo Y (2003): Anterior hypothalamic lesions inhibit antigen-induced airway eosinophilia in rats. *Neuroimmunomodulation*, 10: 305-309.
- 65) Busse WW, Kiecolt-Glaser JK, Coe C, et al (1995): Stress and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: 249-252.
- 66) Irie M, Maeda M, Nagata S (2001): Can conditioned histamine release occur under urethane anesthesia in guinea pigs? *Physiol Behav*, 72: 567-573.
- 67) Irie M, Nagata S, Endo Y (2004): Diazepam attenuates conditioned histamine release in guinea pigs. *Int J Psychophysiol*, 51: 231-238.
- 68) Irie M, Nagata S, Endo Y (2002): Fasting stress exacerbates classical conditioned histamine release in guinea pigs. *Life Sci*, 72: 689-698.
- 69) Irie M, Nagata S, Endo Y (2002): Effect of isolation on classical conditioned histamine release in guinea pigs. *Neurosci Res*, 44: 31-35.
- 70) Irie M, Nagata S, Endo Y, Kobayashi F (2003): Effect of REM sleep deprivation on allergen-induced airway responses in a rat model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 130: 300-306.
- 71) Irie M, Endo Y (2006): Lesions in the suprachiasmatic nuclei suppress inflammatory mediators in sensitized rats. *Int Arch Allergy Immunol*, 139: 299-305.
- 72) Irie M, Nagata S (1998): Effects of the lesions of the suprachiasmatic nuclei and light-dark phase inverted exercise on asthmatic responses in rats. In Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y eds. *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp.764-768.
- 73) 入江正洋, 宮田正和, 永田頌史, 三島徳雄, 池田正人, 平山志津子 (1997): 健康に関する認識およびライフスタイルとメンタルヘルス. *産業衛生学雑誌*, 39: 107-115.
- 74) 入江正洋, 三島徳雄, 永田頌史, 姫野悦郎, 南里宏樹, 池田正春, 小松龍史, 西野憲史 (1996): 肥満職員に対する健康プログラムの心身に及ぼす効果. *産業衛生学雑誌*, 38: 11-16.
- 75) 入江正洋 (2001): 肥満者に対する健康プログラム—心身に及ぼす効果. 日本産業衛生学会労働者体力問題研究会 (編), *職場の体力・健康づくりの展開と効果*, 労働科学研究所出版部, 東京, pp.161-183.
- 76) 入江正洋, 永田頌史, 池田正人, 宮田正和 (1998): 労働者の平日1日、勤務時、および休日1日歩行数と心身の健康との関係. *産業衛生学雑誌*, 40: 7-14.
- 77) 入江正洋, 宮田正和, 永田頌史, 三島徳雄, 池田正人, 平山志津子 (1997): 定期健康診断受診労働者における健康診断成績の記憶の正確さに関する心理社会的検討 第1編 定期健康診断成績に関する記憶の正答率. *産業衛生学雑誌*, 39: 193-202.
- 78) 入江正洋, 永田頌史, 宮田正和, 池田正人, 平山志津子 (1998): 定期健康診断受診労働者における健康診断成績の記憶の正確さに関する心理社会的検討 第2編 定期健康診断成績の長期記憶について. *産業衛生学雑誌*, 40: 75-84.
- 79) Irie M, Miyata M, Nagata S, Ikeda M, Hirayama S (2000): Accuracy of recalled results of periodic health examination in workers. *J UOEH*, 22 (Suppl.): 222-228.
- 80) Irie M, Tsutsumi A, Shioji I, Kobayashi F (2004): Effort-reward imbalance and physical health among Japanese workers in a recently downsized corporation. *Int Arch Occup Environ Health*, 77: 409-417.
- 81) Irie M, Tsutsumi A, Kobayashi F (2002): Effort-reward imbalance and comprehensive health in Japanese workers. *J UOEH*, 24 (Suppl.): 138-143.
- 82) 入江正洋, 堤 明純, 小林章雄 (2003): 経済変革期における労働者の努力、報酬と健康. *産業医学ジャーナル*, 26: 69-74.
- 83) Watanabe M, Irie M, Kobayashi F (2004): Relationship between effort-reward imbalance, low social support

- and depressive state among Japanese male workers. *J Occup Health*, 46: 78-81.
- 84) 入江正洋, 三島徳雄, 永田頌史 (1996): 健常初心者に対する初回自律訓練法の精神生理学的効果. *心身医学*, 36: 299-305.
- 85) Hirano T, Irie M, Kasai H (2007): Repair enzymes for 8-hydroxyguanine. In Liu SP ed. *Precancerous Conditions Research Trends*, NOVA Science Publishers, New York, pp.185-202.
- 86) Irie M, Nagata S, Asami S, Miyata M, Kasai H (1999): Stress and oxidative DNA damage in workers with heavy workloads. In Yamashita H, Funder JW, Verbalis JG, Ueta Y, Endo Y eds. *Control Mechanisms of Stress and Emotion, Neuroendocrine-Based Studies*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp.345-348.
- 87) Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H (2000): Psychosocial factors and cancer risk due to oxidative DNA damage. *J UOEH*, 22 (Suppl.): 239-241.
- 88) Irie M, Asami S, Nagata S, Ikeda M, Miyata M, Kasai H (2001): Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Jpn J Cancer Res*, 92: 367-375.
- 89) Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H (2002): Psychological mediation of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in peripheral blood leukocytes of non-smoking and non-drinking workers. *Psychother Psychosom*, 71: 90-96.
- 90) Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H (2001): Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. *Int Arch Occup Environ Health*, 74: 153-157.
- 91) Irie M, Asami S, Ikeda M, Kasai H (2003): Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 311: 1014-1018.
- 92) Irie M, Miyata M, Kasai H (2005): Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *J Psychiatr Res*, 39: 553-560.
- 93) Irie M, Tamae K, Iwamoto-Tanaka N, Kasai H (2005): Occupational and lifestyle factors and urinary 8-hydroxydeoxyguanosine. *Cancer Sci*, 96: 600-606.
- 94) Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H (2000): Classical conditioning of oxidative DNA damage in rats. *Neuroscience Lett*, 288:13-16.
- 95) 山口昌樹 (2007): 唾液マーカーでストレスを計る. *日本薬理学雑誌*, 129: 80-84.
- 96) Yamaguchi M, Kanemori T, Kanemaru M, Takai N, Mizuno Y, Yoshida H (2004): Performance evaluation of salivary amylase activity monitor. *Biosens Bioelectron*, 20: 491-497.
- 97) 入江正洋, 福盛英明 (2010): 大学生のプレゼンテーションストレスと唾液中アミラーゼ反応. *健康科学*, 32: 71-75.
- 98) 入江正洋, 福盛英明 (2011): 大学生を対象としたストレス負荷とリラクゼーション誘導による唾液アミラーゼ活性の変化. *健康科学*, 33: 27-32.
- 99) 入江正洋, 小島 恵, 森 恭子 (2011): 事務系企業集団を対象とした職業性ストレス関連事項, 生活習慣と唾液アミラーゼ活性との関係についての検討. *健康科学*, 33: 33-38.
- 100) 入江正洋, 小島 恵, 森 恭子 (2011): 唾液アミラーゼ活性の長期的個人内変動と主観的ストレスとの関係. *健康科学*, 33: 39-45.
- 101) 入江正洋, 小島 恵, 森 恭子 (2012): 事務系企業労働者を対象とした唾液アミラーゼ活性の日内、週内および季節性変動に関する検討. *健康科学*, 34: 27-33.
- 102) Nakata A, Takahashi M, Irie M, Fujioka Y, Haratani T, Araki S (2007): Relationship between cumulative effects of smoking and memory CD4+ T lymphocyte subpopulations. *Addic Behav*, 32: 1526-1531.
- 103) Nakata A, Irie M, Takahashi M: Smoking, exposure to passive smoking, and mental health- A focus on gender differences -. In Tolson KP and Veksler EB eds. *Research Focus on Smoking and Women's Health*, NOVA Science Publishers, New York, pp.93-138.
- 104) Nakata A, Takahashi M, Irie M, Ray T, Swanson NG (2011): Job Satisfaction, Common Cold, and Sickness Absence among White-collar Employees: A Cross-sectional Survey. *Ind Health*, 49: 116-121.
- 105) Nakata A, Takahashi M, Irie M, Swanson NG (2010): Job satisfaction is associated with elevated natural killer cell immunity among healthy white-collar employees. *Brain Behav Immun*, 24: 1268-1275.
- 106) Nakata A, Takahashi M, Irie M (2012): Association of overtime work with cellular immune markers among healthy daytime white-collar employees. *Scand J Work Environ Health*, 38: 56-64.

- 107) Nakata A, Irie M, Takahashi M (2013): A single-item global job satisfaction measure is associated with quantitative blood immune indices in white-collar employees. *Ind Health* (in press).
- 108) Nakata A, Irie M, Takahashi M (2011): Association of general fatigue with cellular immune indicators among healthy white-collar employees. *J Occup Environ Med*, 53: 1078-1086.
- 109) Nakata A, Takahashi M, Irie M (2011): Effort-reward imbalance, overcommitment, and cellular immune measures among white-collar employees. *Biol Psychol*, 88: 270-279.
- 110) Nakata A, Irie M, Takahashi M (2011): Psychological distress, depressive symptoms, and cellular immunity among healthy individuals: a 1-year prospective study. *Int J Psychophysiol*, 81: 191-197.
- 111) Irie M, Miyamoto H, Nagata S, Ikeda M, Yoshida S (2000): Bio-psycho-socio-ecological risk factors for *Legionella* infection among Japanese 24-hour hot water bath users and non-users. *J Occup Health*, 42: 205-212.
- 112) Irie M, Miyamoto H, Ishimatsu S, Nagata S, Yoshida S (2001): A 1-year follow-up study of anti-*Legionella* antibodies in users of Japanese 24-hour hot water bath. *J Occup Health*, 43: 46-49.
- 113) Irie M, Miyamoto H, Ikeda M, Yoshida S (2004): A 3-year follow-up study of anti-*Legionella* antibodies in users of Japanese 24-hour hot water baths. *J Occup Health*, 46: 68-77.
- 114) 入江正洋、三島徳雄、永田頌史 (1995): ターミナルケアに対する看護学生の意識. *心身医学*, 35: 585-592.
- 115) Teshima H, Urabe A, Irie M, Nakagawa T, Nakayama J, Hori Y (1992): Alopecia universalis treated with oral cyclosporine A and prednisolone; immunological studies. *Int J Dermatol*, 31: 513-516.
- 116) Teshima H, Kihara H, Sogawa H, Irie M, Nakagawa T (1992): Disturbances in the circadian rhythm of T cell subsets in stressed mice. *Ann N Y Acad Sci*, 650: 288-92.
- 117) Teshima H, Miyata M, Irie M, Sogawa H, Nakagawa T (1992): Anxiety and immune responses in Japanese nursing students. In Araki S ed. *Behavioral Medicine: An integrated biobehavioral approach to health and illness*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp.71-77.
- 118) Nagata S, Mishima N, Kubota S, Irie M (1999): Work stress, coping behavior and health effect. In Yamashita H, Funder JW, Verbalis JG, Ueta Y, Endo Y eds. *Control Mechanisms of Stress and Emotion, Neuroendocrine-Based Studies*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp.53-61.
- 119) Endo Y, Yamauchi K, Fueta Y, Irie M (2001): Changes of body temperature and plasma corticosterone level in rats during psychological stress induced by the communication box. *Med Sci Monit*, 7: 1161-1165.
- 120) Endo Y, Shinohara K, Fueta Y, Irie M (2001): Influences of cholinergic neurotoxin ethylcholine aziridinium ion on circadian rhythms in rats. *Neurosci Res*, 41: 385-390.
- 121) Tsuboi H, Watanabe M, Takeuchi K, Hori R, Iwao S, Irie M, Kobayashi F (2002): Smoking among schoolteachers. *J Aichi Med Univ Assoc*, 30: 187-193.