

## ストレスとリウマチ

宮原 寿明 国立病院九州医療センター 整形外科・リウマチ科

(2000年、第1回博多リウマチセミナー)

臨床的に、RAの発症・悪化要因にストレスが関与していることはよく経験することである。以下、RAとストレスの関係についての基礎・臨床に関する最近の知見を紹介するとともに、RAの補助的治療手段としてストレスマネジメントも重要であることを強調したい。

### ■ 実験的にみたストレスと関節炎

**Trenthamら(1980)** ラットのコラーゲン関節炎におよぼすストレスの影響を検討。

A群：関節炎発症前2週間、ケージ交換と移動をおこない、6時間ごとに10分間ずつネコと会わせる。

B群：ケージ交換・移動を行うが、ネコに会わせない。C群：ケージ交換・移動せず、ネコにも会わせない。

関節炎発症率は、A群：3%、B群10%、C群：40%と、ストレス負荷群で有意に抑制された。血中のグルココルチコイドやカテコラミンの上昇が影響したと考えられた。ここでのストレスは関節炎を抑制したが、ストレスの種類や程度、タイミング、動物の違いなどで、増強にも作用する可能性があるとした。

**Holmdahlら(1990)** 光刺激ストレスがマウスのコラーゲン関節炎におよぼす影響を検討。マウスを1日中暗い場所に置いた群では、1日中明るい場所に置いた群に比して、関節炎の重症度が著明に増強し、抗Ⅱ型コラーゲン抗体価も有意に上昇した。網膜からの神経刺激は松果体ホルモン(メラトニン)の合成・分泌に大きく影響することから、メラトニンが免疫調節に働いたと考えた。

**Sternbergら(1989)** ラット streptococcal cell wall (SCW) 関節炎は、Lewis系ラットで発症しやすく、Fisher系ラットでは発症しにくかった。Lewis系ラットではSCWやIL-1などのストレスや炎症刺激に反応して分泌される視床下部ホルモンであるcorticotropin-releasing hormon (CRH)の分泌が著明に低下していた。そのため、視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸を介するグルココルチコイドの分泌が低下しており、関節炎が発症しやすいと考えられた。

### ■ 臨床的にみたストレスとRA

**Masiら(1996)** RA患者においてもさまざまなストレスに対するHPA軸異常が報告されている。RA患者では炎症性ストレスに対するACTHやコルチゾールの分泌低下がみられ、全身の関節炎を抑えるだけのグルココルチコイドの分泌量が不足している。また、標的組織におけるグルココルチコイドに対する白血球の反応性の低下や白血球におけるグルココルチコイドレセプターの濃度の低下などもみられる。HPA軸異常を是正し、RA患者の病態改善をはかるためには、様々なストレスをやわらげることが必要である。

**吉野ら(1996, 1999)** 「落語」一笑いはリウマチを軽くするー

リウマチ患者と健常者に林屋木久蔵の落語寄席を1時間聞かせ、前後で、1) face scaleによる気分の評価、2) 10cm VASによる疼痛の評価、3) 血中神経ペプチドやCRH、cortisol、IL-6、IFN- $\gamma$ 等の測定をおこなった。その結果、RA患者では、落語を聞いた後、気分、疼痛が改善するとともに、有意な血中cortisolの上昇、IL-6・IFN- $\gamma$ の低下がみられた。

#### RAが改善することから

1. 家族または友人との人間関係が再びよくなった
2. 親しい友人と楽しい旅行をした
3. 結婚した
4. 嫌いな夫と離婚した
5. その他

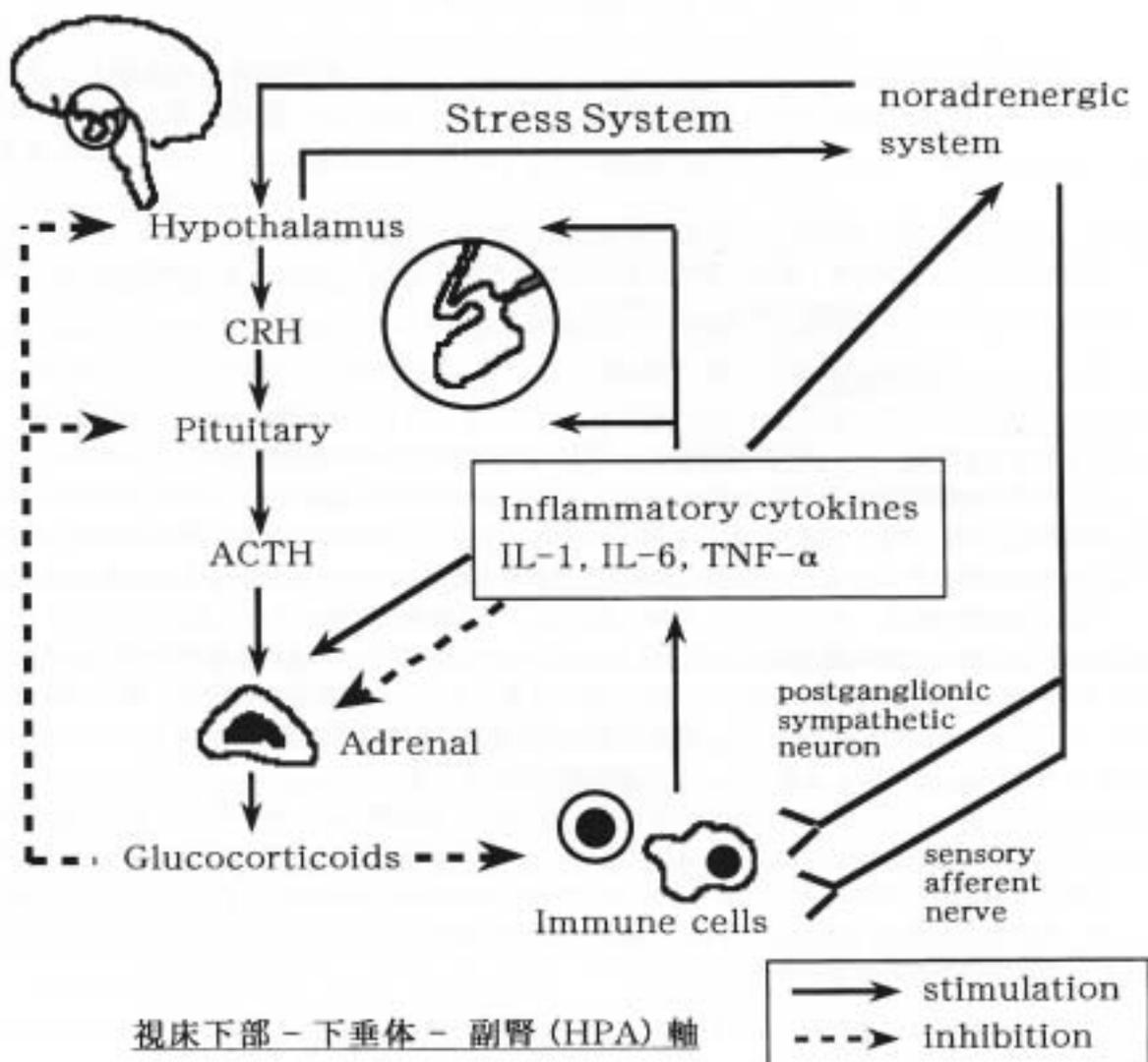
#### RAが悪化することから

1. 身内または友人の死亡
2. 泣く泣く離婚した
3. 定年退職した夫と一日中家に一緒にいること
4. 子供の学校、または就職試験
5. その他

**須田(1988) 佐野(1998)** 抗不安剤併用によるRAの治療

(吉野による)

RA患者では様々なストレスから抑鬱状態・神経症・心身症を認める。須田らはプラゼパム(セダプラン)を併用、佐野らはクエン酸タンロスピロン(セディール)を併用し、RAの臨床症状の改善を認めた。



## 【文献】

- 1) Rogers MP, Trentham DE, W. McCune WJ, et al : Effect of psychological stress on the induction of arthritis in rats. *Arthritis Rheum.* 23 : 1337-1342, 1980.
- 2) Hansson I, Holmdahl R, and Mattsson : Constant darkness enhances autoimmunity to type II collagen and exaggerates development of collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. *J. Neuroimmunol.* 27 : 79-84, 1990.
- 3) Sternberg EM, Hill JM, Chrousos JP. et al : Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 : 2374-2378, 1989.
- 4) Masi AT, Chrousos JP : Hypothalamic-pituitary-adrenal-glucocorticoid axis function in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 23 : 577-581, 1996.
- 5) Yoshino S, Fujimori J, and Kohda M : Effects of Mirthful Laughter on Neuroendocrine and Immune Systems in Patients with Rheumatoid Arthritis (letter) . *J. Rheumatol.* 23 (4) : 793-795, 1996.
- 6) Nakajima A, Hirai H, and Yoshino S : Reassessment of Mirthful Laughter in Rheumatoid Arthritis (letter) . *J. Rheumatol.* 26 (2) : 512-513, 1999.
- 7) 須田昭男 : 慢性関節リウマチに対するアセメタシン(ランツジール)単独投与とプロゼパム(セダブラン)併用との臨床比較. *新薬と臨床* 37 : 134-140, 1988.
- 8) 佐野 統, 河野正孝, 近藤元治 : リウマチ性疾患に随伴するストレスマネジメント. *総合臨床* 47 (3) : 589-593, 1998.