

# 総 説

## 心身医学の現状と最新の知見

奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝・心療内科

竹川 隆, 山本 浩, 笹田 徹, 辻 幸余,  
野口 隆一, 河口 剛, 木地村 麻衣子

### PRESENT CONDITION AND NEWEST KNOWLEDGE OF PSYCHOSOMATIC MEDICINE

TAKASHI TAKEKAWA, HIROSHI YAMAMOTO, TORU SASADA, SACHIYO TUJI,  
RYUICHI NOGUCHI, TSUYOSHI KAWAGUCHI and MAIKO KIJIMURA

*Division of Psychosomatic Medicine, Nara Medical University Hospital*

Received April 15, 2002

**抄 録**：心身症という概念には、心理社会的背景、性格要因、行動特性のように客観的には評価しにくい要素があるが、その点を踏まえ理解されるよう努力が進んでいる。また、医学の進歩により、心身相関の一部は解明されつつある。効率が最優先される今日、ますます全人的医療を実践しようとする心身医学の重要性、必要性が増している。心身症の診断、心身症の治療、死の臨床・緩和ケア、小児の心身症、ストレス・情動と神経・免疫・内分泌、心身症(ストレス)と遺伝子に分けて現状、最新の知見を紹介する。

**Key words** : psychosomatic medicine, bio-psycho-socio-ethical model,  
diagnostic criteria of psychosomatic disease, immune-neuroendocrinology,  
stress and gene

### はじめに

情報技術(Information Technology: 以下 IT)革命は、産業構造を大きく変え、さらに、個人生活、家庭、教育、医療、行政などにも大きな変化をもたらしている。この変革により新たなストレス、不安が、個人に生じている。さらに、高齢化社会に入り、高齢者自身、またその周囲の人すべてに、新しいストレス、不安が生じている。このようなストレス、不安が各個人に様々な形で心身に影響を与えている。しかし、IT時代の医療は、無駄を排除し効率を追求し、個を排した医療になりやすい。このような情勢のなか、ストレスと心身相関について研究する「心身医学」、心身相関の病理への臨床的対応である「心療内科」の必要性は大きくなり、そして全人的医療を実践する臨床科としても、ますますその重要性が増す

と考えられる。

我が国では、1963年初めて精神身体医学講座が九州大学に設立され、その診療科として心療内科が誕生した。その後、東京大学分院(1979)、東北大学(1974)、日本大学(1979)、東邦大学(1980)、関西医科大学(1993)に心療内科が誕生した。鹿児島大学には心身医療科(1994)が設立され、秋田大学には心療センター(1976)が設置された。当大学では、1988年に第三内科の一診療部門として心身症外来が設けられ、昨年より第三内科の標榜科として、消化器、内分泌代謝とならんで心療内科が誕生した。最近三年間の初診者数は月30～35名、のべ患者数は月500～600名、年間7000～7500名の患者の診療にあっている。初診者の約35%が大学院内の紹介で、約45%が院外紹介である。約20%が紹介なしの状況である。

1996年に当時の厚生省により心療内科が標榜科目と

して認められて以来、特に社会的にも認知されてきた。そして心療内科受診患者数は、明らかに増加傾向にある。現在、第三内科は、日本心身医学会認定医研修施設となっている。

そこで、今回、心身症の診断、心身症の治療について概説し、最近の傾向を述べる。また大学病院心療内科として重要な死の臨床・緩和ケア、小児の心身症について現状を紹介する。そしてストレス・情動と神経・免疫・内分泌関連、心身症(ストレス)と遺伝子に分けて概説し、心身医学の最近の流れ、最新の知見も加え現状について述べる。

### 心身医学の診断

ここに、心身医学的アプローチの診断、治療モデルを示す。「子供が交通事故で病院に救急車で運ばれたという電話連絡を受けた母親が、その病院に駆けつける途中でパニック発作を生じ、過換気症候群で救急病院に搬送された。この病態を知らない、救急外来の若い医師はその時点での診察と検査で、呼吸困難と高血圧、頻脈、不整脈の所見で薬物による対症療法をおこなうが、患者の症状は軽快しない。子供が搬送された病院から、子供は軽度打撲で外傷は無く、元気であるという連絡が入る。それを聞いた母親は途端に安心し、症状は消失した。」このように病因を身体だけに求めるのではなく、あらゆる情報を得て総合的にアプローチするのが、心身医学的アプローチである。

日本心身医学会は、心身症を「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、器質的または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、他の精神症状に伴う身体症状は除外する」(1991)と定義している<sup>1)</sup>。消化性潰瘍(心身症)、潰瘍性大腸炎(心身症)、気管支喘息(心身症)、本態性高血圧(心身症)、過敏性腸症候群(心身症)など定義通りの疾患以外に、心療内科の実践の場では摂食障害、パニック障害、身体症状が前面にある軽度うつ状態・うつ病、身体症状が前面にある神経症、不登校や各臨床科における身体化(somatization)<sup>2)</sup>を診療する機会も多い。いわゆる「広義の心身症」である。斉藤は「広義の心身症」を「受診の主たるきっかけが身体疾患または身体症状であるが、身体医学的な病理理解だけでは対応が難しい病態」と定義している<sup>3)</sup>。

#### 1. 心身医学の基本構造

心身医学の基本構造はbio-psycho-socio-ethical modelである。心身医学における病態の理解と診断はこのモデルに沿って行われる。病歴、身体面の観察と検査、

心理面の評価、社会活動(人間関係、社会生活、環境)の評価、その全てを相互関係に配慮しつつ統合的な観点から診断を下すことになる。基本的な診断方法としては面接、身体診察、医学的検査、心理検査を基本として、各疾患に特有な専門的検査へと進んでいく<sup>4)</sup>。

#### 2. 問診(面接)

心身医学においても一般内科と同様に診断は詳細な問診に始まる。患者は身体面の症状を訴えて受診するわけであるから、身体症状を詳細に聴取する。どのような状況でいかなる症状がどのように始まりどのように転帰するのか、またその時どう感じるのか、そしてその症状に対してどのように対処しているのかを具体的に確認していく。身体面の問診から心身症が疑われるようなら、更に心理面・社会面の問診へと進むことになる。同居家族のありさま、一日の過ごし方、職業、ストレスの有無、自己像、性格傾向、趣味、嗜好品などを順次確認していく。問診は共観的・受容的雰囲気の中で進めていく必要がある。でないと、患者からみると「取調べ」のようになってしまう。症状に対する感情と対処の仕方には患者の個性が顕れる。時には対処そのものが症状の存続因子となっていることが推察されることもある。症状は詳細に確認する必要があるが、患者のプライバシーを尊重する。問診は診断の過程であると同時に信頼関係(ラポール)を築く過程でもある。また家族からの情報が得られるなら、患者の訴える症状をより立体的にとらえる助けとなる。家族内の構成員の関係を考える上でも必要である。

初診時からいかにも心身症らしく思われ、患者も心身相関を積極的に認めることがある。しかし、このような場合でも、心身症と決めてかかることは厳に戒められるべきである。過敏性腸症候群として長く治療されてきた潰瘍性大腸炎、神経性食思不振症として扱われてきた胃癌患者などが少なからず存在する。診断と治療は常にお互いをフィードバックしながら進められる。

#### 3. 身体所見

身体診察は特に入念に行う。身体疾患の見落としはなんとしても避けるべきであるし、体に触れることを通じて、ラポールを深め、お互いの親しみが増す。心身の両面が均等に扱われていることを患者は実感する。

#### 4. 診断

心身医学においては初診時に明確な診断を下せることはそれほど多くなく、暫定診断に従ってまず治療を開始し、治療への反応を診断面につねにフィードバックしながら進めていくことになる。診断と治療は表裏一体である。現在のところ、心身医学においては積極的に診断が下されることはむしろ少なく、身体疾患・精神疾患を含

めた多くの可能性の中から除外的に絞り込んでいく。得られた情報を生物学的、心理的、社会的側面から整理し、総合的な評価を下すことになる。

このように、心身医学における診断には、まだ不明確さが残り、一般臨床科の医師や一般の人々への心身症の正しい理解が得られにくい状態が持続している。そのなかで、わが国では、心身症として取り上げられることの多い疾患の心身症としての診断基準作成の試みがある。表1、表2にそれぞれ、消化性潰瘍(心身症)と気管支喘息(心身症)の診断基準の試案<sup>6)</sup>を示す。これに引き続き、アトピー性皮膚炎、過敏性腸症候群、頭痛、NUD(Non ulcer dyspepsia)、慢性疼痛などの疾患に関して心身症としての診断基準の作成が試みられている<sup>7)</sup>。これらは、心身症を病態としてとらえ、心理社会的要因の影響の強い身体疾患とみている。

#### 5. 対象疾患

心身医学が対象とする疾患は、表3<sup>8)</sup>に示すように、内科疾患のみでなく、臨床科全ての疾患が対象となることに注目したい。

うつ病や神経症、時には分裂病と言った精神科疾患をベースとしてさまざまな身体症状をきたす場合もあり、併存する精神科的診断を常に念頭に置く必要がある。

#### 6. 最近の進歩

あいまいさは、心身症が生物的・精神的・社会的側面に規定される疾患であるが故の、特徴とも言えるが、診断へのアプローチをより明確化しようとする試みが多数報告されている。以下、そのいくつかを簡単に紹介する。

中枢神経系と消化管機能の関連は脳腸相関と呼ばれるが、CRH(corticotropin releasing hormone)を代表とする脳腸 peptide はかなり解明されてきている<sup>9)</sup>。

うつ、ストレス疾患とリンパ球サブセット(CD シリーズ)、NK細胞活性との相関が以前から指摘されている<sup>9)</sup>。摂食障害患者の脳MRI、SPECT所見として、脳体積の減少、脳血流の異常が報告されている<sup>10)</sup>。

過敏性腸症候群では大腸電気刺激による内臓知覚誘発電位に異常を認めるとの報告がある。

精神的ストレスで唾液中のhuman chromogranin A(CgA)濃度が増加するとの報告がある。

しかしいずれも基礎研究の域を越えず、臨床に適用できるものはまだ少ないが、このような事実が、診断基準に盛りこまれるようになれば、客観性が増すと考えられる。

### 心身症の治療

心身症に対する治療には大きくわけて薬物療法と精神

表1 消化性潰瘍の心身症としての診断基準(試案)

#### 1. 心身症が強く疑われる場合

以下のうち2要因が存在する場合

①吐血、下血、巨大潰瘍など入院を必要とする場合や再発を繰り返している場合

②日常生活上の問題の存在、以下のうち2項目以上が認められる時

A: 飲酒習慣(5日/W、1日3合以上)

B: 喫煙習慣(20本/日以上)

C: 不規則な睡眠もしくは不十分な睡眠時間

D: 多忙(仕事)

E: 責任の重い仕事

F: 不規則な食習慣

③以下にみられる性格傾向や行動特性のうちいずれかひとつが認められる

A: 失感情症(BIQ,TASなど)

B: 失体感症(質問表)

C: 過剰適応(質問表)

④発症前の人生上の出来事(例:配偶者の死、家族の問題など)や日常の苛立ち事(少なくとも2項目以上)の存在

#### 2. 心身症を疑ったほうがよい場合

上記の4要因のうち1要因がみとめられる場合

\*生物学的指標については今後検討が必要と思われる。現在潰瘍の発症機序について新たな考え方が世界的に検討されており、その結果やそれを踏まえた新たな検討が必要。

表2 心身症としての気管支喘息の診断基準

## A 大項目（心身相関に関する項目）

1. 発症に先行して生活上の困難、役割や人間関係での葛藤、過労などのストレスや生活習慣（ライフスタイル）の変化などがみられる。
2. 経過の中で症状の増悪、経過時に一致して上記のことがらに増悪、改善がみられる。
3. 心理療法（心理社会的側面への配慮を含めた環境調整、生活指導を含む）によって症状の改善がみられる。
4. ストレス面接やその他のストレス負荷（葛藤の再現）などいよりつ症状の再現がみられる。
5. 予期不安、暗示による症状増悪が認められる。

## B 小項目（喘息の発症経過に関係したストレスの発生、認知、対処行動、耐性、またストレス反応やその結果などに関する項目）

1. 生育歴に問題があり、安定した人間関係を保ちにくい。
2. 療養態度に問題（医療不信、医療スタッフとのトラブル、指示が守れないなど）がある。
3. 予後に対する悲観的構えがみられる。
4. 身体所見（アストグラフ、肺機能、血液ガスなど）に比較して症状の訴えが多い。あるいは処置を求めるのが遅い。
5. 十分量のステロイド剤を含む薬物を使用しても症状の改善がみられない（感染時を除く）
6. 疾病逃避や二次利得がみられる。
7. 性格傾向や対処行動に問題がある。
8. ストレスの認知のしかたや反応に問題（アレキシシミア、アレキシソミア、過剰反応など）がある。
9. 生きがい、趣味、友人との交流がなく、QOLが低い。
10. 家庭などの寛ぎの手段を持っていない。
11. 心理テスト（CMI、PF、YG、エゴグラムほか）などで、問題点が認められる。

## 判断基準（仮）

## 診断例

1. Aのうち3項目以上がみられる。
2. Aのうち2項目がみられ、かつBのうち3項目以上。

## 疑診例

1. Aのうち3項目以上がみられる。うちの2項目と、Bのうちの2項目以下がみられる。
2. Aのうち1項目と、Bのうちの3項目以上がみられる。
3. Aの該当項目がなく、Bが4項目以上みられる。

療法がある。

心療内科を受診する患者の多数、特に中高年患者はなんらかの基礎疾患を有しており、これらに対して必要な治療がなされるのはもちろんのこと、不安、緊張、抑うつ、意欲減退、不眠等の精神症状にも目を向け、ストレス要因の関与が認められ心身医学的配慮が必要と考えられるケースでは薬物治療を併用する。

心療内科領域で使用される頻度の高い向精神薬としては抗不安薬および抗うつ薬があげられる。石川は心身医学的な治療に際しての薬物療法の位置付けとして1. 基礎疾患の身体症状に対する一般的内科治療、2. 精神症状に対する緩和を目的とした抗不安薬、もしくは抗うつ薬

の併用、3. 基礎疾患を有する患者の身体症状の緩和を期待した抗不安薬、もしくは抗うつ薬の使用の3通りをあげている<sup>11)</sup>。

抗不安薬はbenzodiazepine系の薬物が主体となりその種類も多い。benzodiazepine系抗不安薬は情動に関係する大脳辺縁系や視床下部に作用し抑制ニューロンの神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)の受容体の機能を強化することにより抗不安効果を発揮するものと考えられている。抗うつ薬は三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬およびselective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)などその他の構造のものに分類される。SSRIは本邦では現在 fluvoxamine maleate, paroxetine hydro-

表3 心身医学的配慮が特に必要な疾患—いわゆる心身症とその周辺疾患

- 
- 1) 呼吸器系  
気管支喘息, 過換気症候群, 神経性咳嗽\*
  - 2) 循環器系  
本態性高血圧症, 本態性低血圧症, (特発性)起立性低血圧症
  - 3) 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, 心因性嘔吐
  - 4) 内分泌・代謝系  
神経性食欲不振症, (神経性)過食症, 愛情遮断性小人症, 甲状腺機能亢進症, 心因性多飲症, 単純性肥満症
  - 5) 神経・筋肉系  
筋収縮性頭痛, 片頭痛, 自律神経失調症\*, 目眩\*, しびれ感, 異常知覚\*, 運動麻痺, 失立失歩\*, チック, 失神\*, けいれん
  - 6) 小児科領域  
気管支喘息, 過換気症候群, 憤怒けいれん\*, 消化性潰瘍, 過敏性腸症候群, 反復性腹痛, 神経性食欲不振症, (神経性)過食症, 周期性嘔吐症, 吞気症\*, 遺糞症\*, 嘔吐\*, 下痢\*, 便秘\*, 異食症\*, 起立性調節障害, 心悸亢進\*, 情動性不整脈, 神経性頻尿\*, 夜尿症\*, 遺尿症\*, 頭痛\*, 片頭痛, めまい\*, 乗物酔い\*, チック\*, 心因性けいれん\*, 意識障害\*, 視力障害\*, 聴力障害\*, 運動麻痺\*, バセドウ病, 糖尿病, 愛情遮断小人症, 肥満症, アトピー性皮膚炎, 慢性じんましん, 円形脱毛症, 夜驚症\*, 吃音, 心因性発熱\*など
  - 7) 皮膚科領域  
慢性じんましん, アトピー性皮膚炎, 円形脱毛症, 皮膚搔痒症
  - 8) 外科領域  
腹部手術後愁訴, 形成術後神経症
  - 9) 整形外科領域  
腰痛症, 背痛, 多発関節痛, 肩こり
  - 10) 泌尿・生殖器系  
夜尿症, 遺尿症, 神経性頻尿
  - 11) 産婦人科領域  
月経痛, 月経前症候群, 続発性無月経
  - 12) 眼科領域  
視力低下\*, 視野狭窄\*
  - 13) 耳鼻科領域  
心因性難聴\*, アレルギー性鼻炎, 慢性副鼻腔炎, 頭重\*, 頭痛\*, 口内炎, 咽喉頭異常感症\*, 吃音\*
  - 14) 歯科, 口腔外科領域  
口内炎 (アフタ性)
- 

\*一過性の心身症反応, 発達の未分化による身体症状 (反応), 神経症の場合も含まれる。

chlorideの2種類が発売されている。SSRIの作用機序としては脳内神経細胞の前シナプスにおけるセロトニン再取り込みを選択的に阻害することによりセロトニン活性が高まった結果シナプス後受容体の数が減(down-regulation)し、不安や恐怖といった情動をコントロールするセロトニン神経系を抑制することによって、抗うつ作用を示すものと考えられている。SSRIはその他セロトニン神経系が関与すると考えられるパニック障害、強迫性障害、摂食障害にも効果があるとされている。SSRIの特徴として三環系抗うつ薬にみられる口渴、便秘、起立性低血圧、めまいといった抗コリン性の副作用や四環系抗うつ薬にみられる眠気やだるさといった抗ヒスタミン作用が少なく、副作用として全体の5、6%にみられる悪心、嘔吐といった消化器症状に注意すればプライマリケア医においても比較的使いやすい抗うつ薬といえる。

薬物治療に際して患者の精神的苦痛を和らげるために向精神薬を使用する必要性を十分に説明し、ある程度症状が緩和されれば必ず薬は漸減、中止できることを保証することは治療者と患者のラポールを形成しその後の治療をスムーズに行なう上で非常に大切である。

実際に心身症の薬物治療では治療者と患者の信頼関係が薬物以外の要因として少なからず影響をおよぼしている、すなわちプラセボ効果も大きいといわれている<sup>12)</sup>。近年最適の治療をエビデンスに基づいて選択しようという科学的根拠に基づいた医療(evidence-based medicine: EBM)が主張されているが、心身症の薬物治療においては非薬物要因による治療効果が大きいということを念頭に置く必要がある反面、プラセボ効果を差し引いても薬効があるのか(真の薬効)を常に検証する姿勢を持つことは重要である。

心身症の治療のもう一つの柱として心理学的治療があげられるが、種々の治療法の根底に共通するのは、患者との面接において患者の訴えや悩みを傾聴し共感する態度をもつことである。アメリカの心理学者ロジャース(C.R.Rogers)はカウンセリングの場における治療者の役割はあくまでもクライエント中心(client-centered)、非指示的(non-directive)態度で臨むことによって個人の成長を援助することであると主張する。このような基本的態度は単なる技法というよりは治療者自身の成長と密接不可分の関係にあり、治療者側も治療的自我(therapeutic self)を身につけていく必要がある。最近の心理療法におけるトピックスとしてブリーフセラピーの発展があげられる。ブリーフセラピーは短期間で治療効果をあげる様々な心理療法の総称であり、その中には解決志向アプローチ(solution-focused approach)、システムズア

プローチ<sup>13)</sup>等が含まれる。特にアメリカのインソー・キム・バーグ(Insoo Kim Berg)らによって提唱された解決志向アプローチはその効果(短期、効果的、効率的)により注目されており<sup>14)</sup>、これは従来の「原因をとれば病気が治る」という原因志向の考え方ではなく、病気や問題を抱えながらもなんとかやれている部分(例外)に焦点をあて患者の持つ自己資源(resource)を引き出そうとするアプローチの仕方である。最終的な治療目標は治療者ではなく患者が決めるものであるという態度は患者の能力への信頼なしにはあり得ない。そのためには一方的に医師の説明モデルを押しつけるのではなく、患者のもつ物語(narrative)に耳を傾け医療を行う(narrative-based medicine; NBM)ことが大切と考えられる。

### 死の臨床・緩和ケアについて

まず、末期患者は、痛みを始めとした全身倦怠感、悪心・嘔吐などの身体症状に苦しむ。耐え難い身体的苦痛は、人間としての尊厳を損なわせ、周囲の人々とのかかわりを困難にする。また、安易な死へ結びついてしまうことすらある。これらの身体的苦痛の緩和は、緩和医療における必要条件である<sup>15)</sup>。

患者は身体的苦痛とともに必ず精神的苦痛を持つ。その主な症状としては不安、いらだち、孤独感、恐れ、うつ状態、怒りなどがある。精神的苦痛への援助の基本は、十分に時間をとって患者の言葉に傾聴することであり、患者の感情に焦点をあてながら、理解的態度をとることが大切である<sup>15)</sup>。

患者は、身体的、精神的問題に加えて、入院に伴う経済的な問題や、家庭内や親族間の人間関係に悩むことがある。これらの援助も考慮する必要がある<sup>15)</sup>。

さらに、患者は疾病の進行に伴い、さまざまな症状や日常生活動作の障害を体験する。それまで当然のごとく行っていたことができなくなり、自分に対して持っていた自信や価値を失い、自己に対する認識を変えざるをえなくなる。さらに自分の死が近づいているのを感じ、「人間が死を免れることができない存在である」ことを意識することになる。自己の存在が消滅してしまう恐れを感じたり、存在の意味を失ったり、虚しさを覚えたりして患者は苦悩する。このように、末期患者はいやが応でも人生や自己の存在の意味に悩み、改めてそれまでの人生や自己の在り方を振り返り、人生の締めくくり方を考えざるを得ない状況におかれる。このような根源的といえる苦悩のことを霊的苦痛(スピリチュアル・ペイン)という。シシリー・ソングースは「スピリチュアルな問題は何年にもわたってホスピス活動の中心的な部分になってい

る」と述べている<sup>16)</sup>。存在する意味を見失ったときに感じる心の痛みこそが、スピリチュアル・ペインそのものであり、再び人として存在する意味を見出せるようなサポートがスピリチュアルケアということである。聖ヨハネ会桜町病院の山崎章郎は、誰にとっても死は必然のことであるけれども、もし、自分の生きてきた意味を、そして死を迎えようとしている意味を自分なりに見出すことができたならば、死もまた受けとめられるようになるのではないだろうか。スピリチュアル・ペインの経験の後に再び存在する意味を見出せるのは自分のありのままをそのままに無条件に受けとめられたとき、つまりどんな状態にあったとしても自分の尊厳は守られ、愛されていると確信できたときのように思える、と述べている<sup>17)</sup>。

世界保健機構(WHO)は1990年、がん医療における終末期医療を含む新しいケアの考え方を“緩和ケア”と呼ぶように提言している。そして「緩和ケアとは、治癒を目指した治療が有効でなくなった患者に対する積極的な全人的ケアである。痛みやその他の症状のコントロール、精神的、社会的、そして霊的問題の解決がもっとも重要な課題となる。緩和ケアの目標は、患者とその家族にとってできる限り可能な最高のQuality of Life(QOL)を実現することである。末期だけでなく、もっと早い病期の患者に対しても治療と同時に適用すべき点がある。」としている<sup>18)</sup>。

緩和ケアを行う場としてホスピスが挙げられるが、全米ホスピス協会によると、ホスピスの定義は「死に行く人と家族に対して、身体的、精神的、社会的、霊的ケアを在宅と入院の両方の場面で提供する、緩和サービスと支援サービスの調和のとれたプログラムである。種々の専門家とボランティアが、多職種の医療チームを構成してサービスに当たる。患者の死後、遺族に対して死別後の援助を行う。」となっている<sup>19)</sup>。

緩和ケアでは全人的な苦痛の緩和を目標としているが、全人的苦痛とは、聖クリストファー・ホスピスの創始者であるシシリー・ソングースが、がん患者とかかわった経験から、患者が経験している複雑な苦痛を表した概念である。患者の苦痛は単に身体的な側面だけでなく、精神的、社会的、霊的(後述)な側面から構成されている、という全人的な視点である。そして“患者の病氣”に焦点をあわせるのではなく、患者を“病氣を持った人間”としてとらえる視点が重要である、としている。つまり、患者は全人的に苦悩しつつある人間として存在しており、総合的な全人的アプローチが要求される。このためには、スタッフがそれぞれの専門性を生かしたチームを組んで、協力的体制を築きながら援助していく必要がある。

2001年8月1日現在、全国でホスピス・緩和ケア病棟として正式に認可されている施設数は89施設、認可ベッド数は1693病床となっている<sup>19)</sup>。ここ数年の緩和ケア病床の増加は目覚ましいものがあるが、どんなに緩和ケア病床が増加しようとも、専門病棟で看取ることのできる患者さんは一部にすぎず、年間26万人以上ががんで亡くなっている現状を考えると、一般病院での緩和ケアを推進する必要がでてくる。緩和ケアの実践モデルとして、5つのタイプが挙げられる。院内病棟型ホスピス、院内独立型ホスピス、単独型ホスピス、緩和ケアチーム、診療所または病院による在宅ホスピスケアである<sup>20)</sup>。一般病院の中でも特に大規模病院では、病棟はなくともチームを編成することは可能である。またその大前提として各臨床科医が、緩和ケア、インフォームドコンセント、サイコ・オンコロジー等の認識をもつことが非常に重要である。心療内科医が緩和ケアを推進していくことに積極的に関わることは、心療内科における今後の大きな課題のひとつであると考ええる。

## 小児の心身医学

### 1. はじめに

『子供たちが病んでいる』『キレル子供たち』というマスコミのタイトルが、ここ数年新聞や雑誌を賑わせている。それに相乗するかのように小児の心因性の疾患が増加している。核家族、少子化、離婚などの家庭環境の不安定、室内でのゲームやビデオ生活、テレビや雑誌による自由なマスコミの情報により子供を取り巻く社会生活環境は、かなり悪化してきている。小児の心身相関は成人より強く現れ、二次的な情緒的反応を引きおこしやすい。また、摂食障害をはじめ多くの成人における心身症の要因が、乳幼児期の母子関係の歪みからくる事が多いという事実を考えると、小児の心身医学の重要性は成人以上である。

### 2. 心身症の概念

小児では一般に広く解釈され、対象となるものとして、表3に示すように多くの疾患を含んでいる。しかしこれらの疾患を持つ小児がすべて心身症だというわけではなく、それらの一部が心身症としての対応が必要になるということである。

### 3. 日本における小児の心身症の疫学

久留らは<sup>21)</sup>、鹿児島県小中高校生の心の健康調査をおこない、疲れやすいと感じている児童生徒の割合が昭和59年の中学2年生では40.4%であったのが、平成11年には65.5%に増加し、腹痛や頭痛を訴える児童生徒も33.9%から50.4%に増えたことを明らかにした。また、平成10年に北海道北部の羽幌町で調査した伊藤らによ

ると<sup>22)</sup>、疲れやすいが中学3年生の49.5%、腹痛が36.6%、頭痛が37.3%であった。子供の心身症が年々増加し、次第に地域差が目立たなくなっている。また、不登校児童生徒は、平成2年度の小学生0.09%、中学生0.75%から、平成10年度には各々0.27%、1.96%に増加し、身体症状を理由として挙げていた例が26.2%と最も多いことが明らかとなった<sup>23)</sup>。

厚生科学研究『心身症、神経症等の実態把握及び対策に関する研究』<sup>24)</sup>では、平成11年10月に医療機関、小・中学校、高等学校を対象とした全国的な規模での調査をおこなった。その結果、年齢が進むにつれて心の健康問題を抱える子どもが増加し、10歳を超えると女子における頻度が男子を上回った。男子のピークは14歳で18.3%、女子は15歳で26.8%であった。

心身症でみられる身体症状については、医療機関・学校ともにだるい、疲れやすい、頭が痛い、お腹が痛い、吐き気の頻度が高く、中学生の約半数に見られ、心の健康問題を抱えた子どもでも出現しやすいことがわかった。これに対して吐く、微熱は、心の健康問題の有無での頻度の差はなかった。すなわち、吐き気は心身症で多く見られるが、実際に吐くという症状が長引いた時は、消化器系の疾患ばかりではなく、脳腫瘍なども念頭においた診断の見直しが必要であると考えられた。

#### 4. 一般診療の中での心身医療的アプローチ

##### 1) 心身症患児に対応する際の心得

一般小児科外来において、心身症を診療する機会は多い。小児は心に葛藤を持つと、身体症状で表現しやすい。保育所に通い始めた子どもがよく熱を出すのも、母親との分離不安が大きくなるような気がする。だからこそ、子どもの診療には常に心身医学的配慮が必要とされる。夜間などの診療時間外に対応を求められることも多い。『またなの、困ったね。』『どこも悪くない、気持ちの問題だ』などとは言わず、面倒がらず、優しく丁寧に診てあげたい。外来で慎むべき言葉を表4に示す。子どもには、『よく頑

張ってきたね。大丈夫、無理しなくていいよ』などと言葉をかけ、不安と緊張を取り除き、安心して心を開けるようにする。子どもの症状が本当であることを母親に理解してもらい、誰をも責めないことが大切である。そして、症状が良くなることを約束し、あせらずに、今できることから始めようと、母子ともに希望を与えてあげることが何よりも自然治癒力を高められると思われる。

##### 5. 年齢による心身症の特徴

各年齢段階に多く見られる心身症を表5に示す<sup>24, 25, 26)</sup>。

##### 1) 乳児期・幼児期前半(3歳未満)

この時期の心身症は、多くが環境に左右され、特に母親の心理状態が不安定であると出現しやすい。最近では働く母親が多いので、早期から保育所に預けられている場合、保育所の設備など物理的な空間、保育士の人格などの精神的環境にも注意する必要がある。母親のやさしさや忍耐力が問題解決につながる事が多く、母親に人間関係のストレスがあれば軽減し、母性愛が育つようにアプローチしていくことが先決である。

##### 2) 乳児期後半(3歳から就学前)

この時期はトイレトレーニングなどのしつけと関連した症状が多く、消化器系や泌尿器系の症状が現れやすい。厳しすぎるしつけや同胞の誕生で母親を奪われたと感じ、不安や葛藤が生じる。以前より増して、スキンシップで愛情表現を示すことが大切であることを母親に教えることである。

##### 3) 学童期

不定愁訴が不登校の初期症状として現れることが多いので、注意が必要である。集団不適應、いじめ、学業の過重などが引き金となって、問題行動、習癖、自律神経症状が引き起こされることが多いのが特徴である。最も大切なことは、子どものありのままの姿を無条件で受け入れてあげることである。訴えを良く聴き、子どもの示す症状に何らかの意味を見つけ出し、母親とのパイプ役になってあげることが望ましい。低学年では言語

表4 医師として慎むべき言葉

言葉	態度
どこも悪くありません 一生、治らない病気です。 精神的なものです。 小さいときの育て方が悪かった。 お母さんが変わらなければ。 これくらい我慢しなさい。 みんな頑張っているのよ。	矢継ぎばやの質問 せつせとカルテにメモをとる 時間を気にする 困惑



表5 年齢段階による症状及び疾患

	乳児期	幼児期前半	幼児期後半	学童期	思春期
症状および疾患	吐乳	人見知りが強い	周期性嘔吐症	チック	過換気症候群
	夜泣き	親から離れない	反復性腹痛	心因性発熱	神経性食欲不振症
	食欲がない (飲まない・食べない)	夜驚 臍疝痛 憤怒けいれん 便秘 下痢 異食症 心因性嘔吐 呑気性	心因性頻尿 遺糞症 吃音 緘黙 爪かみ 指しゃぶり 性器いじり	起立調節障害 気管支喘息 心因性咳嗽 胃・十二指腸潰瘍 過敏性腸症候群 めまい 反復性頭痛 心因性視力障害 抜毛症 夜尿症 転換ヒステリー反応	過食症 月経前症候群 月経痛 転換ヒステリー反応

化が不十分なため、心理試験や心理療法が有用である。子どもには『約束』という形で基本的な生活習慣を確立させる。

学童期の反復性腹痛は、胃炎や胃・十二指腸潰瘍であることも多いので、胃粘膜保護剤や抗潰瘍剤を使用して効果をみる。強い不安恐怖、睡眠障害には、母子ともに症状を和らげることを説明し、抗不安薬を処方することがある。

#### 4) 思春期

思春期の特性やパーソナリティを理解する必要があり、精神科的診断(うつ病、人格障害との鑑別)および精神化の治療が必要な場合もある。精神科医と連携して対応するのが望ましく、安心して精神科に紹介できるようなつながりを日頃から作っておくことが重要である。

#### 6. おわりに

子どもが心の病気になることによって、家族が自分自身の人生の問題に気づき解き始めようとすると、子どもの症状が良い方向へ向かって行くことがよく見受けられる。

大人が生きる指針を失いつつある今、子どもの純粋な心信じ、家族に訴え続ける医師が、子どもに生きる勇気と希望を与えられる。子どもは愛を与えられ、大人の背中を見て成長していく存在であり、その子どもがまた親となり、自分の子どもに愛を与えていく。この善の循環を拡げていく手助けをし、幸せな家庭を作り、子ども達にとって健全な社会にして行きたい。

## ストレス・情動と神経・免疫・内分泌連関

はじめに

神経系、免疫系、内分泌系のうち神経系と内分泌系については両系の情報伝達物質としてモノアミン、ペプチドホルモンが共通であり、相互調節に関する領域はすでに神経内分泌学として発展している。一方、免疫系の細胞間伝達に関しては、伝達因子がサイトカインと呼ばれるペプチドであることが明らかにされた。さらにニューロトランスミッター、ホルモン、サイトカインの受容体機構が神経系、免疫系、内分泌系のいずれにも存在し、三系統間にオーバーラップがあることが明確となった。

ヒトの精神状態により免疫能が大きく変化するという概念は、当初、免疫学の専門家から痛烈な批判を浴びた。しかし現在では、免疫システムとストレスが深く関与しているということがつぎつぎと明らかになってきており、大きな研究領域となっている。本稿では、最近の知見を含めて、精神免疫学の概要を述べる。

### 1. ストレスと情動

ストレスという言葉は、もともと工学の分野で用いられ、「外から力が加えられたときに物体に生ずる歪み」を意味していた。これを医学の分野に導入したのが、カナダの Selye であった。彼は、1936年ラットに対していかなる刺激を与えても、副腎の腫大、胸腺の萎縮、出血性胃潰瘍という共通した反応を生じることを報告した<sup>30)</sup>。この共通の結果をもたらす刺激を「ストレッサー」とし、「ストレス」を「侵襲に対して生体に生じる非特異的反応

の総称'と定義した。現在では、ストレスという語が、Selyeの定義したストレッサーの意味で使用されている。本文でもストレッサーと逐一断らずに、日常用語のストレスと述べることにする。

心理社会的ストレスは、それが認知されると、物理・科学的ストレスと同様、不快な情動を引き起こす。心身症の発現に大きな影響を及ぼしているのは、この不快な情動である。情動に関しては、定義はさまざまであるが、ここでは、個体および種族維持のための生得的な要求が脅かされた、あるいは満たされたときの「感情体験」とする。情動に関与する脳内中枢の部位は、現在のところ、大脳辺縁系、その中でも扁桃核が中心的役割を持っているといわれている。また、情動を引き起こす刺激を情動ストレスと定義する<sup>27)</sup>。

## 2. 情動ストレスと免疫制御システム

情動ストレスにより大脳辺縁系で起きた情動は、①視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA-axis) ②自律神経系を介して免疫系に影響を及ぼす。という二つの経路がある。

### ①大脳辺縁系-視床下部-下垂体-副腎皮質系と免疫系

情動ストレスは大脳辺縁系、特に扁桃核を刺激し、視床下部の室傍核にある corticotropin releasing hormone (CRH)ニューロンを活性化させ、下垂体の ACTH 細胞から副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)を、続いて副腎皮質からグルココルチコイド分泌させる。ACTH細胞では CRH の作用を受けて、まず propiomelanocortin (POMC) と呼ばれる大分子のプロホルモンが合成される。POMC は加水分解を受けて(プロセッシング)、ACTH,  $\beta$ -endorphin,  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) となって、分泌される。ACTH,  $\beta$ -endorphin は室傍核からの CRH 分泌に負のフィードバックをかける<sup>28)</sup>。

多くの内分泌ホルモンの中で、特にストレス時の免疫制御において中心的な役割を果たすと考えられているのはグルココルチコイドである。ストレスの程度が強まると、グルココルチコイドは多量に分泌されるようになり、胸腺を萎縮させ、リンパ球の機能低下を招く。グルココルチコイドは細胞質に取り込まれて受容体に結合し、核内に移行して DNA の結合部位に結合して、T 細胞, B 細胞, NK 細胞の機能を低下させる。この作用には、免疫力を低下させるだけではなく、ストレスによる炎症の惹起を抑制する生理的意味があると考えられている<sup>29)</sup>。

### ②自律神経系と免疫系

身体諸臓器は交感神経と副交感神経の働きによって調整されている。免疫系の各組織にも、自律神経が多く分布している。自律神経の中枢は視床下部にあり、情動の

中枢も大脳辺縁系や視床下部にあることが明らかになっている。したがって情動は自律神経を介しても免疫機能に影響を及ぼしていることが予想される。交感神経の作用発現は、その終末から放出されるノルアドレナリンによるが、それは  $\alpha$  受容体と  $\beta$  受容体を介するものに大別される。リンパ球や好中球、マクロファージもこれらの受容体を持っており、特にリンパ球幼若化反応については、 $\alpha$  受容体は促進的に  $\beta$  受容体は抑制的に働くので、総合的な効果はこれら受容体の発現量で変わることになる。

### ③免疫系による神経系、内分泌系の調節

サイトカインによる神経系、内分泌機能調節の作用機序については、IL-1 などによる下垂体-副腎皮質系の活性化機能が、最もよく解明されている。IL-1 により HPA-axis が賦活化されると、血中グルココルチコイドの増加を認め、免疫系を抑制する。このことは、IL-1 により賦活された免疫系が、中枢を通してネガティブフィードバックを行っていると考えられる。さらに IL-1 によって誘発された発熱、摂食抑制、睡眠などの反応も生体防御上有意義な制御反応とみなすことができる。

## 3. ストレスと自己免疫疾患

免疫系は本来、外部から侵入する細菌、ウイルス、寄生虫などの異物に対する生態の防御機構として作動しているが、自己を非自己と認識すると、自らの細胞成分(細胞膜、細胞内小器官、細胞質、各成分など)に対する自己抗体が産生される。それが生体に障害性に作用し、自己アレルギー現象に発展すると自己免疫疾患の発症につながる。

自己免疫疾患の中でも情動ストレスとの関係について最も研究されているのは慢性関節リウマチ(以下 RA)であり、前述したように 19 世紀の終わりには、Alexander が「代表的な 7 つの心身症」に RA を含めた。RA の病勢に心理的因子が関与していることは多数報告されている。RA では抗炎症作用を持つホルモンであるコルチゾールの反応低下による炎症の増悪や、カテコラミン  $\beta$ -受容体機能低下による自己抗体産生促進などの機序が予想されている。注目されているのは、うつと RA の関係である。うつが RA を悪化させるといわれている。その原因の一つとして、うつ状態になると、CD8 細胞が減少し、CD4/CD8 比が上昇し、抗体産生が亢進するためと説明されている<sup>30)</sup>。以上から、自己免疫疾患患者のストレス緩和対策が重要である。

おわりに

ストレス・情動と神経、内分泌、免疫の相互関連性が次第に明らかにされつつある。もっとも、サイトカイン

などの発見以前から、予想はされていた事ではある。心身医学は臨床的な事実が先行し、その事実を説明する基礎的な根拠に比較的乏しい分野であったと考える。心身症患者に感情表出が困難な例が多いことから、「失感情症」が心身症を理解する上で鍵となる概念として注目されている。その概念は、基礎的な事実と矛盾するものではない。今後は心身症のメカニズム解明のためにも新たな展開が期待される。

## 心身症(ストレス)と遺伝子

はじめに

心身症とは身体臓器の疾患であるが、その病因には心理的・社会的・性格的因子が関与し、精神的・心理的ストレスとそれに対する病的な応答が引き起こす病態である。近年、ストレスに対して分子生物学的手法による解析が行われるようになり、遺伝子レベルにおける遺伝要因やストレス応答についての説明がなされてきている。ここでは心身症におけるストレスと遺伝子発現、その影響について最近の知見について紹介する。

### ストレスと最初期遺伝子 (immediate early genes : IEGs)

ラットにストレス負荷をかけると脳や末梢臓器の特定の領域において数分から時間の早期に *c-fos*, *c-jun*, zinc finger family, nerve growth factor-induced gene (NGFI) などの最初期遺伝子(IEGs)が誘導される<sup>31)</sup>。この遺伝子の発現が各臓器に対してどのような影響を与えているのか、心身症との関連から概説する。

#### 1. 心臓と最初期遺伝子

心臓神経症やタイプA(行動パターン)の性格と冠状動脈疾患との関連など、ストレスを含めたサイコオンコロジーの観点から見た心臓への影響は今までもよく知られている。

ラットに拘束ストレスを加えると、心筋梗塞や異型狭心症発作時の心電図に類似したST segmentの上昇がみられ<sup>32)</sup>、負荷後15分以内に左心室内腔内側の心筋細胞と冠動脈平滑筋や内皮細胞にIEGsが発現する<sup>33)</sup>。またこの誘導されたIEGsはさらに下流の遺伝子、たとえば心房性利尿ペプチド(ANP)遺伝子を誘導したり、心筋細胞の肥大を起こすことが知られている。in vivoにおいてストレス負荷後、左心室内腔内側の心筋細胞でIEGs mRNAレベルが上昇する。これらの反応は $\alpha 1$ または $\beta 1$ 遮断薬の投与によって抑制され、 $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ 遮断薬の同時投与または $\alpha\beta$ 遮断薬の投与によって完全に抑制される。このことにより、交感神経-副腎髄質系から分泌されたカテコラ

ミンが直接、心筋や冠動脈の $\alpha 1$ 受容体と $\beta 1$ 受容体に作用して心電図変化とIEGs mRNA発現を起こしたと考えられる<sup>34)</sup>。またストレス負荷後3時間でIEGsが発現した左心室内腔内側の心筋細胞でANP mRNAレベルが上昇するとされ、このような一連の反応は強いストレスに対応して心臓にかかる負担を心拡大などで代償するという心臓の適応反応と考えられている。

#### 2. 胃と最初期遺伝子

胃潰瘍もストレスの関与により引き起こされる代表的な心身症である。ラットに水浸拘束ストレスを加えると胃粘膜の出血、びらんが生じるが、この障害が起こる前、すなわちストレス負荷後10数分で胃粘膜の粘膜峽部(stem cell)や、血管壁、胃壁に*c-fos*などのIEGs mRNAが発現した<sup>35)</sup>。粘膜でのIEGs発現は平滑筋の攣縮を示唆する所見と考えられている。また、H2 Blockerやproton pump inhibitorの前投与は粘膜障害を抑制するにもかかわらずIEGs発現は抑制せず、血小板凝集抑制と血管拡張作用のあるPGI<sub>2</sub>は粘膜障害・IEGs発現を抑制したと報告されている<sup>36)</sup>。これは、ストレスによる消化管粘膜障害とIEGsの発現には血小板凝集や血管収縮などの微小循環障害がそのトリガーになることが示唆されている。また、HSPは細胞へのストレス発現時に過剰発現することが知られており、6時間の水浸拘束ストレスでHSP70 mRNAが発現し<sup>37)</sup>、純エタノール直接投与モデルでは障害された表層粘膜や粘膜固有層の線維芽細胞にHSP70が発現したという報告がなされている<sup>38)</sup>。このように障害された粘膜では粘膜障害に伴った種々の遺伝子(*c-jun*, HSP70, COX-2 etc.)の発現が報告されており、これらの遺伝子は組織の再生に関与すると考えられている。

#### 3. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis)と最初期遺伝子

ストレス負荷により、Hypothalamic-pituitary-adrenal axisにおけるIEGs遺伝子発現についても種々の報告が蓄積されてきており、ストレス負荷によるCRH, ACTH, GC(glucocorticoid)などのホルモンの分泌とIEGs遺伝子発現の関連が注目されている。

たとえば、食欲調節に関与するとされるNPYの脳室内投与により、食欲の亢進とともにACTHとGCの増加が見られる。絶食にすると弓状核においてNPY mRNAが増加しその投射先である視床下部室傍核(PVN)においてNPYの遊離が増え、血中のGCが増加する。さらにストレス負荷あるいはGC投与によりNPYの産生が増えることが示されている<sup>39)</sup>。また、capsaicin投与によるストレスがラットの副腎においてNGFIなどのIEGsを

発現させ、ストレスによる IEGs 発現が GC やカテコラミンの分泌に関与する可能性が示唆されている<sup>40)</sup>。その他にもストレスに対する HPA axis の反応性が低い生後 12 週の幼若ラットにストレスを与えると PVN と脳皮質における c-fos, NGFI-B mRNA が増加し CRH mRNA が減少する。この幼若期の母児分離ストレスによって、成長後のラットの CRH mRNA の反応がコントロールに比べ変化することが報告されており、幼少時期のストレスが成人における精神病理に影響する可能性が示唆されている<sup>41)</sup>。

現時点では、IEGs 遺伝子発現の生理的意義や標的遺伝子についても明らかになっていないことが多く、ヒトにおける IEGs 遺伝子の役割は未解明であるといわざるを得ない。また、先天性疾患である Rett 症候群 (X 連鎖性優性遺伝、自閉症傾向、高度の精神発達遅滞などを伴う中枢神経系の発達異常) ではメチル-CpG 結合蛋白 2 (MECP2) 遺伝子の異常などが明らかになってきているが、精神分裂病などに対する遺伝子の同定を目的としたゲノム解析の研究では、心理的因子、環境因子、性格的因子など個人差・多様性もあり、一義的に遺伝子の解析のみでは疾患の発症に関わる遺伝子因子の解明は難しい<sup>42)</sup>。

最近 IEGs 遺伝子のノックアウトマウスにより IEGs 遺伝子の役割を解明すべく研究がなされており、c-fos ノックアウトマウスによる睡眠への影響などが明らかにされている<sup>43)</sup>。

今後、各種遺伝子のノックアウトマウスなどによる実験で各遺伝子の役割が明らかになり、またその遺伝子が生体内でどのような役割を果たすのかが解明されていくことと思われる。心身症をはじめとする心身医学が対象とする疾患に対してこのような子生物学的手法による解析がなされ、疾患発症の遺伝子的要因の解明、治療につながることを望まれる。

## お わ り に

心身医学の現状を述べてきたが、心身医学は、心身相関についての学問であり、心療内科は、心身相関の病理への臨床的対応である。現代のように、効率が優先され、個性が排除される時代では、ますます、全人的医療の重要性が増している。注目すべきは、自律神経、内分泌、免疫、遺伝子レベルでの心身症が解明されつつあることである。そして、最後に心身医療は、医療経済学的にも疾病の慢性化を減少させること、生活習慣病の予防など十分存在価値があることを強調しておきたい。

## 文 献

- 1) 久保千春(編)：心身医学標準テキスト。医学書院。8-9, 1996.
- 2) 竹川 隆, 福井 博：日常診療に必要な向精神薬の知識—身体化障害—。臨床と研究 78:66-70, 2001.
- 3) 斉藤清二：心身症と物語。精神医療 27:15-22, 2001.
- 4) 中川哲也他編：症例に学ぶ心身 医学 1. pp2-5. 医歯薬出版。1988.
- 5) 石川俊男, 宮城英慈, 苅部正己ら：胃・十二指腸潰瘍の臨床病態と疫学に関する研究。厚生省精神・神経疾患研究委託費「心身症の臨床病態と疫学に関する研究」(主任研究者：吾郷晋浩)平成7年度研究成果報告書 pp99-106, 1996.
- 6) 永田頌史, 三島徳雄, 入江正洋ら：気管支喘息の心身医学的にみた病態と疫学に関する研究。厚生省精神・神経疾患研究委託費「心身症の臨床病態と疫学に関する研究」(主任研究者：吾郷晋浩)平成7年度研究成果報告書 pp57-62, 1996.
- 7) 西間三馨：心身症の診断・治療ガイドライン研究。厚生省精神・神経疾患研究委託費「心身症の診断・治療ガイドライン研究」(主任研究者：西間三馨)平成11年度研究成果報告書 2000.
- 8) 福土 審, 鹿野理子, 小林千枝子ら：脳腸相関と心身相関の neurobiology. 心身医 41:103, 2001.
- 9) 久保千春(編)：心身医学標準テキスト。医学書院。pp86, 1996.
- 10) 西川将巳, 上間 武, 小川賢一ら：摂食障害の機能画像解析研究—FDP-PET study—。心身医 41:128, 2001.
- 11) 石川俊男：今月の治療(10)特集心身症の薬物治療。48-49, 1993.
- 12) 中野重行：心身症におけるプラセボ効果と薬効。総合臨牀。49(12)；3008-3012, 2000.
- 13) 吉川 悟, 村上雅彦(編)：思春期・青年期の困難事例 中西義久, 竹川 隆：身体症状をめぐる治療目標の設定のしづらさ—多汗症—。pp183-197, 金剛出版。2001.
- 14) 内田 郁, 黒丸尊治：耳鼻咽喉科領域でのブリーフセラピーによる心身症(めまい)治療—ソリューション・フォーカスト・アプローチの立場から—。心身医 41:200-204, 2001.
- 15) 恒藤 暁：最新緩和医療学。最新医学社。p6-10, 1999.

- 16) 恒藤 暁：最新緩和医療学. 最新医学社. p227-239
- 17) 山崎章郎：歩んできた道これから行く道, ホスピスケアの本質. ターミナルケア 10 : pp477, 2000.
- 18) 恒藤 暁：最新緩和医療学. 最新医学社. p3-5, 1999.
- 19) 全国緩和ケア病棟承認施設一覧. ターミナルケア 11 : p378-379, 2001.
- 20) 岡安大仁：ターミナルケアの原点—ターミナルケアのあるべき方向性とは—, ターミナルケア 10 : p409-412, 2000.
- 21) 久留一郎, 餅原尚子, 石原千草, 森 吉里, 羅 丹：児童期・青年期の精神的健康に関する心理学的研究(第Ⅱ報). 鹿児島大学教育学部研究紀要 52 : 173-223, 2001.
- 22) 伊藤淳一, 石井朋子, 沖 潤一：小中学生の不定愁訴に関する検討. 日本小児科学会雑誌 104 : 1019-1026, 2000.
- 23) 沖 潤一：子どもの心身症と神経症の実態調査から. 小児科臨床 54(増刊号) : 1077-1082, 2001.
- 24) 高木俊一郎：小児心身症の発症機序とその特徴. 小児内科 23 : 臨時増刊号 小児の心身症, 6-11, 1991.
- 25) 村山隆志：年齢層別にみた小児の心身症の特徴. 小児内科 31 : 653-659, 1999.
- 26) 富田和己：子どもの心身症. 小児科臨床 54 : 1171-1180, 2001.
- 27) 久保千春：脳・免疫関連の医学. 医学のあゆみ 197 : 889-892, 2001.
- 28) 日本比較内分沁学会編：からだの中からストレスをみる. 学会出版センター. 2000.
- 29) 深田順一：神経・免疫・内分泌相関, 最新内科学大系 2, 253-261, 中山書店
- 30) 松坂香奈枝, 福土 審：心身症と精神神経免疫学, 医学のあゆみ 197 : 908-911, 2001.
- 31) Senba, E. and Uetama, T. : Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral or organs of the rat. *Neurosci. Res.* 29 : 183-207, 1997.
- 32) Ueyama, T., Yoshida, K. and Senba, E. : Stress-induced elevation of the ST segment in the rat electrocardiogram is normalized by an adrenoceptor blocker. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 27 : 384-386, 2000.
- 33) Ueyama, T., Umamoto, S. and Senba, E. : Immobilization stress induces *c-fos* and *c-jun* immediate early genes expression in the heart. *Life Sci.* 59 : 339-347, 1996.
- 34) Ueyama, T., Yoshida, K. and Senba, E. : Emotional stress induces immediate-early gene expression in rat heart via activation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors. *Am. J. Physiol.* 277 : H1553-H1561, 1999.
- 35) Ueyama, T., Saika, M., Koreeda, C. and Senba, E. : Water immersion-restraint stress induces expression of immediate-early genes in gastrointestinal tract of rats. *Am. J. Physiol.* 275 : G287-G295, 1998.
- 36) Saika, M., Ueyama, T. and Senba, E. : Prostaglandin analog prevents stress-induced expression of immediate early genes and gastric mucosal lesions in the rat stomach. *Life sci.* 64 : PL235-PL240, 1999.
- 37) Fukudo, S., Abe, K., Hongo, M., Utsumi, A. and Itoyama, Y. : Brain-gut induction of heat shock protein(HSP)70 mRNA by psychophysiological stress in rat. *Brain res.* 757 : 146-148, 1997.
- 38) Saika, M., Ueyama, T. and Senba, E. : Expression of immediate early genes, HSP70, and COX-2 mRNAs in rat stomach following ethanol ingestion. *Dig. Dis. Sci.* 45 : 2455-2462, 2000.
- 39) Makino, S., Baker, RA., Smith, MA. and Gold, PW. : Differential regulation of neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus and locus coeruleus by stress and antidepressants. *J. Neuroendocrinol.* 12 : 387-395, 2000.
- 40) Jari, H., Julie S. Zhang, Frank, M. Longo, Frank R. Sharp : Stress induces zinc finger immediate early genes in the rat adrenal gland. *Brain Res.* 877 : 203-208, 2000.
- 41) Mark A. Smith, Su-yong Kim, Helga J. J. Van O., Seymour, L. : Maternal deprivation and stress induce immediate early genes in the infant rat brain. *Endocrinol.* 138 : 4622-4628, 1997.
- 42) 有波忠雄：精神疾患, 行動, アレルギー性疾患に対するゲノム解析. 心身医 42 : 94-98, 2002.
- 43) Priyattam, J. S., Radhika, B., Jollyin, T., Dean, W., Mary, Ann, G. and Michael, E. C. : Sleep and wakefulness In *c-fos* and *fos B* gene knockout mice. *Molecular Brain Res.* 80 : 75-87, 2000.