

## 心理的ストレスに対する内分泌反応

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8790">http://hdl.handle.net/2297/8790</a>

## 心理的ストレスに対する内分泌反応

金沢大学医学部内科学第3講座 (主任：服部絢一教授)

金沢大学医学部内科学第3講座 (指導：宮保 進助教授)

安 里 公

(昭和54年8月23日受付)

外界からある刺激(ストレス)が加えられると生体はその刺激に適応しようとして種々の生理的機能の変化を示す。この反応は防禦反応といわれるが、一方生体にはこの反応をある一定の範囲に保ち内部の恒常性を保つ機構も存在している。このようなストレスに対する反応と恒常性維持に関与する機構は視床下部にその中枢が存在すると考えられている<sup>1)</sup>。このストレスには手術などの物理的なもの、薬物などの化学的なもの、感染のような生物学的なものなどがある。Selye<sup>2)</sup>の有名な“ストレス学説”が展開されて以来主としてラットなどの実験動物を使って情動ストレスに対する内分泌反応についての研究はなされているが人における精神内分泌学的研究ははるかに遅れている。人において身体的ストレスにより下垂体ホルモンが反応することは種々の報告<sup>3)4)</sup>にみられるが、心理的ストレスに対する内分泌反応について確実な成績はない。心理的ストレスにより成長ホルモン(以下GH)が上昇すると報告したのはGreenwood<sup>5)</sup>が最初である。それによると一度重篤な低血糖発作を経験した医学部の学生に生理食塩水をインスリンと合わせて注射した時にGHとコルチゾール(Fk)が上昇したという。しかしこのような特殊例についての報告は貴重であるがそれがどの程度一般性をもっているかは不明である。心理的ストレスは身体的ストレス以上に日常経験することであり心理的ストレスと内分泌系の反応を研究することは意義あることとおもわれる。しかし人についての研究は、1)身体的ストレスの様に簡単な状況設定の下一定の刺激を与えることが困難であり、2)高度に精神機能の発達した人については動物実験の成績をあてはめることはできないため従来の研究はいずれも客観性と再現性に乏しく純粋な心理的ストレスによってACTH-Fk系以外の下垂体ホルモンの分泌がおきるということは完全に確立されていないようにおもわれる。著

者はこれまでの研究をふまえて(1)一定の心理的ストレスを与えた場合の内分泌反応、(2)個々のホルモンの反応と心理的因子との関連、さらに(3)正常人と情動障害をもつ神経症患者における内分泌反応の差異などを解明するため急性の心理的ストレスとして鏡映描写試験(mirror drawing test, M. D. T.)を負荷した時の血中下垂体ホルモンの変動性と心理テストとの関連性を検討することにした。

### I 実験対象

健常人20例そのうち男性11例(平均37.2才)、女性9例(平均34.5才)である。全例はじめてM. D. T.をうける人達であり医師、看護婦、事務員、本能性高血圧症で入院している人で特に内分泌系に異常のないものを選んだ。神経症患者は22例でそのうち男性12例(平均37.3才)女性10例(平均35.8才)である。これらの患者は不眠、不安、いらいら、倦怠感、無気力などを訴えて当科を受診した患者で身体所見上および生化学検査上何ら異常なく器質的疾患のないものを選んだ。神経症患者の判定には少なくとも2人の臨床心理専門家の診断をうけた。その結果、anxiety neurosis9例(男5例、女4例)、depressive neurosis7例(男4例、女3例)、hypochondriasis3例(男2例、女1例)、その他3例である。神経症患者と健常人はなるべく性年齢をマッチさせるようにし、20%以上の肥満のないものを選んだ。

### II 実験方法

#### (1) 心理テスト

a. CMI (Cornel Medical Index) 本テストは神経症患者の判別に広く用いられており、その判定には深町の判別基準によった<sup>6)</sup>。

b. MMPI (Minnesota Multiphasic Persona-

Pituitary hormones secretions to acute psychological stress. Tadashi Asato 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University.

lity Inventory) 詳細は成書<sup>7)</sup>にゆずるが本テストは人格特徴を多種多様の角度から把握することを目的とする性格テストである。M. D. T. 施行後3日以内に施行した。本テストの妥当性が低くならないように注意を与えた。また検査カードをあこれ考えずに自分で思うことをすなおに“はい”“いいえ”という風に答えるようにすすめた。各臨床尺度のうちK修正を要する心気症尺度、精神病質の偏奇性尺度、精神衰弱性尺度、精神分裂性尺度、軽躁性尺度はそれぞれの定数をもってK修正し粗点とした。さらに粗点を標準点に換算した。すなわち正常集団の各項目 ± 標準偏差は  $50 \pm 10$  であり各被検者のT得点をよみとることによって正常からの相対的ずれを判別できる。

c. MAS(Manifest Anxiety Scale) MMPI の項目のうち50項目から成り立っている。本テストでは不安水準の高さを判定することができる。

## (2) Mirror drawing test (M. D. T.)

心理ストレスを負荷する装置として鏡映描写装置を用いた。本装置は小川<sup>8)</sup>の考案によるもので広く精神生理学的研究に用いられており情動ストレス誘発装置として位置づけられている。金属板でできた星型図型とそれをうつす鏡および図型を直視できないように水平に突出した遮蔽板とからなる描写部とMDT施行中の成績(誤りの数、時間および描写回数)を自動的に記録する記録部の二つの部分から構成されている(図1 a)。実施方法は以下の通りである。まずなるべく早

く正確にたどるようにまた誤りは記録されるという説明をうけた後、被検者が鏡にうつった倒立の像をみながら矢印の方向に反時計回りに星型の上を鉄筆でたどることを要求され、すこしでも図型からずれたりするとその失敗の数が自動的に記録されるばかりでなく不快な警告音が発せられるようになっている。被検者はMDT施行中に遂行上の困難に直面しその結果、不安、緊張、あせりといった種々の情動的不安が惹起され、生理的には血圧の上昇、指の筋の緊張、指尖容積脈波の振幅の減少などがおこる。

## (3) 実験条件

a. MDT 負荷前最低2週間は薬の wash out のため抗精神薬その他中枢性に作用するものはすべて中止した。また53才の健常女性と51才の女性神経症以外の女性には月経周期の異常はなかった。女性では卵胞期後半から黄体期にかけて女性ホルモン、プロラクチン(以下PRL)<sup>9)</sup>など変動することが知られているのでM.D.T. は月経後1週間以内の卵胞期に施行した。

## b. 実験スケジュール

採血は多くのホルモンが episodic secretion<sup>10)</sup>を示すことまた空腹時にはGHが軽度の運動でも動揺することを考慮し最もホルモン変動の少ない午後2時から4時の間にテストを行った(図1 b)。正午に軽い中食をとりゆっくり休んだ後、排尿させ午後2時に内科外来へ入室させ、また穿刺をくりかえすことによる痛みや恐怖の影響をさけるため直ちに左肘静脈に留置針を

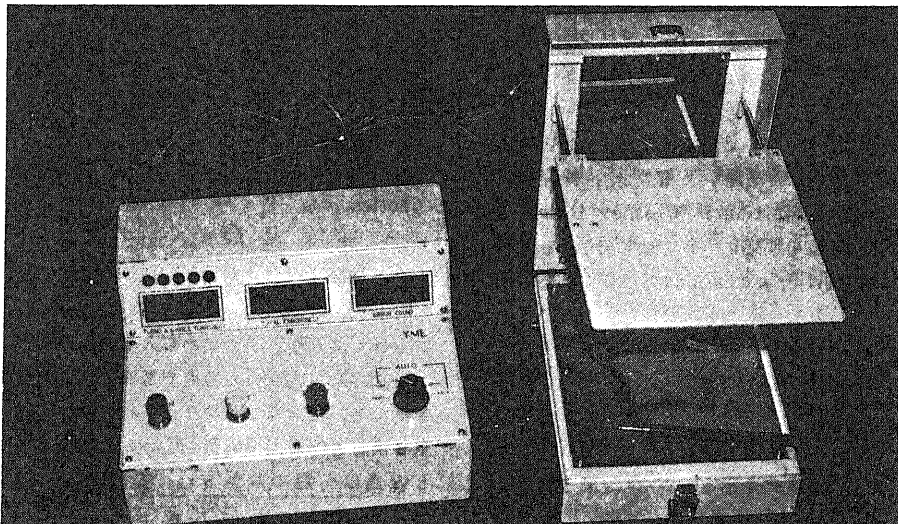


Fig. 1 - a Mirror drawing Instrument. Instrument was composed with two apparatuses, one : part of drawing, other : part of recorder.

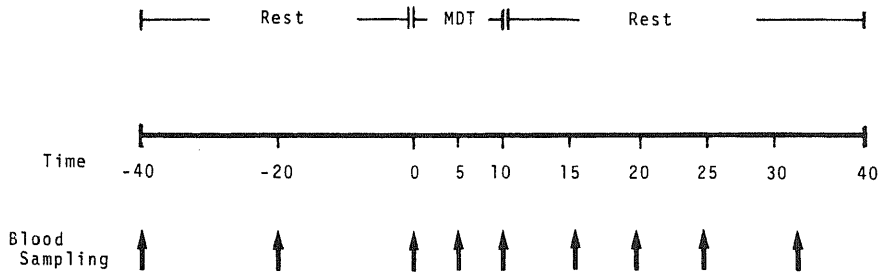


Fig. 1 - b Experimental Procedure

固定した。40分間の安静臥床の後2分間のM.D.T.の説明のあと8分間の集中施行をさせその後40分間の安静臥床を行いその間経時的に10回採血し、ラジオイムノアッセイで血中Fk, GH, PRL, を測定した。

#### (4) 測定項目

Fk : Endocrine Science 製 (Tarzana, Cal, U. S. A.)の抗血清を用いて測定した。最小感度  $0.5\mu\text{g}/\text{dl}$  で Fk  $10\mu\text{g}/\text{dl}$  を含む血清の coefficient of variation は intra assay 7.9%, inter assay 12.3% である。

GH : 2抗体法の radioimmuno assay による GHG 測定キットを用いた。最初感度  $0.5\text{ng}/\text{ml}$  で GH  $5\text{ng}/\text{ml}$  を含む血清を用いての coefficient of variation は intra assay 7.8%, inter assay 13% である。

PRL = NIAML 提供の PRL radioimmunoassay キットを用いた。最小感度は  $1.0\text{ng}/\text{ml}$  で PRL  $8.4\text{ng}/\text{ml}$  を含む血清を用いての coefficient of variation は intra assay 8.9%, inter assay 12.3% である。

#### (5) 統計処理

各点の基礎値(0分値)に対する比較には Wilcoxin matched pair test を用い、健常人と神経症の group 間の値の比較には Mann Whitney U test を用いた。GH と PRL の反応については共分散分析を施行した。また相関は Spearman の方法を用いた。

### III 実験結果

#### 1 M.D.T. に対する内分泌反応

##### a. 健常人の反応

Fk, GH, PRL の平均血中濃度は M. D. T. の前後を通じてすべて有意の変化を示さなかった(図2)。しかしながら Fk は前回の報告<sup>11)</sup>と同様、基礎値に対する各頂値は M. D. T. に反応するものとしなないものがみられた。他方 GH, PRL は全例いずれも M. D. T. により上昇しなかった。

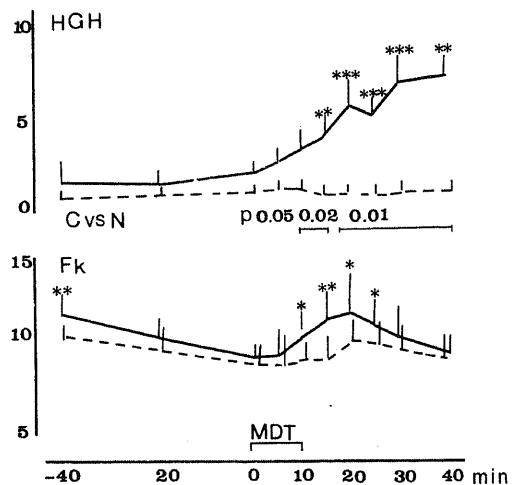


Fig.2 Sequential change in plasma GH and Fk at MDT. solid line : neurotics, dashed one : normal controls; MDT : mirror drawing test. \*, \*\*, \*\*\* represent -statistical significance of  $P < 0.05, 0.02, 0.01$ , respectively compared to a value at 0 min. C vs N means statistical significance of values between controls and neurotics.

#### b. 神経症患者における反応

Fk の上昇に関してみると、Fk はテストにより有意に上昇した(図2)。すなわち入室直後およびテスト開始後10分より25分の各点で基礎値に比べ有意の上昇をみたが、健常人とかなりオーバーラップがあり、入室直後および最大反応量(最大反応値-前値)に健常人との差は有意でなかった。安静時の Fk ( $9.65 \pm 1.04\mu\text{g}/\text{dl}$ ) と最大反応量  $\Delta$  Fk ( $38.6 \pm 1.13\mu\text{g}/\text{dl}$ ) との間には有意の相関はみられなかった ( $r = 0.297, p < 0.1$ )。GH に関してみると安静時の値は  $2.39 \pm 0.52\text{ng}/\text{ml}$  で健常人より有意に

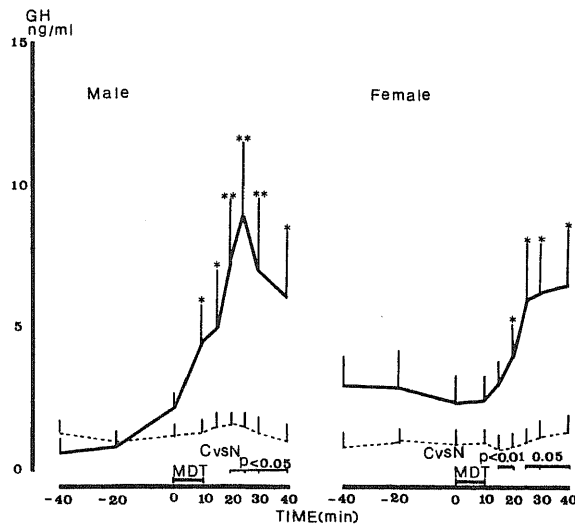


Fig.3 Sequential change in plasma GH at MDT. solid line : neurotics, dashed line : normal controls; MDT : mirror drawing test. \*, \*\*represent statistical significance of  $p < 0.05, 0.01$ , respectively compared to a value at 0 min. C vs N means Statistical significance of values between controls and neurotics.

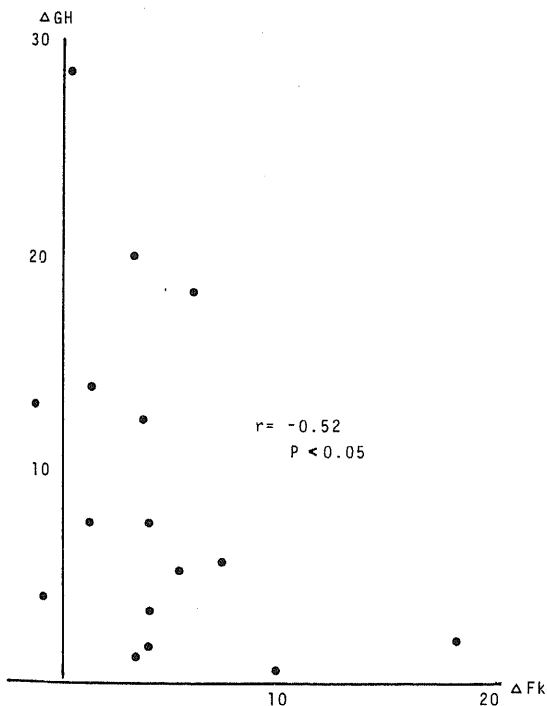


Fig.4 Negative Correlation between  $\Delta GH$  (maximal increment of GH) and  $\Delta Fk$  (maximal increment of Fk) in Neurosis.

高く ( $p < 0.05$ )かつテストにより持続的に上昇し40分後も基礎値に対し有意に高い値を示した。また最大反応量 $\Delta GH$ は  $6.78 \pm 1.65 \text{ ng/ml}$ で健常人に比べ有意に高かったが性差はみられなかった(図3)。安静時のGHと最大反応量 $\Delta GH$ の間には正の相関がみられた ( $\gamma = 0.452, p < 0.01$ )。しかしM.D.T.に対しGH,Fk共に反応しないものが6例みられた。そのうちわけは男性4例,女性2例である。これらの無反応例を除いた16例について相関をみると, $\Delta GH$ と $\Delta Fk$ は逆相関がみられた ( $\gamma = -0.52, p < 0.05$ )。

次にGHと種々の刺激に対照的な反応を示すといわれるPRLについて検討した。PRLは女性神経症で健常女性に比べ入室直後およびテスト開始後10分より30分迄有意に上昇したのに,男性神経症では有意ではないがテスト直後より低下傾向を示し,40分後には再び前値のレベルにもどった(図5)。PRLとGHの最大反応量について相関をみたが $\gamma = 0.17$ で有意の相関はみられなかった(図6)。M.D.T.に対するPRL, GHの反応をみると(表1),神経症では健常人に比べ基礎値は高い傾向がみられた。この基礎値の影響を除いて反応の違いをみるために,PRLの全増加量( $\Sigma PRL$ )、頂値および最大反応量を計算し,これらをcovarianceで分析するとPRLの頂値と最大反応量は神経症患者では健常人に比べ有意に高かった。また

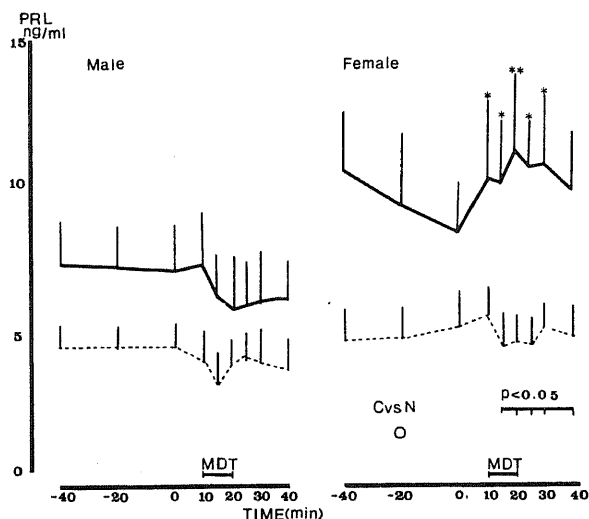


Fig.5 Sequential change in plasma PRL at MDT. solid line : neurotics, dashed one : normal controls; MDT : mirror drawing test. \*, \*\* represent statistical significance of  $p < 0.05$ ,  $0.01$ , respectively compared to a value at 0 min. 0 vs N means statistical significance of values between controls and neurotics.

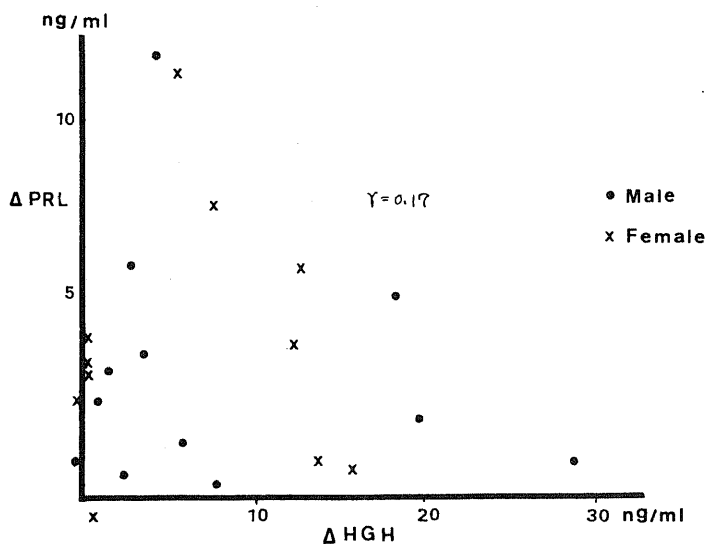


Fig.6 shows the Correlation between  $\Delta$  PRL(maximal increment of PRL) and  $\Delta$  GH(maximal increment of GH) in Neurosis. not significant correlation.

PRLの基礎値に関しては男女間に差はないが反応量は女子の方が高い傾向を示した。

なおGHの著明に上昇した4例は治療により寛解に入った症例で服薬はしていないが、1年後にM.D.T.に対するホルモン反応をみたところ健常人と同様ストレ

スに対してGHの反応はみられなかった(図7)。

2. 心理的因子と内分泌反応の関係について  
神経症のスクリーニングに用いたCMIの結果および神経症の人格的特徴は以下の通りである(表2)。CMIの深町分類ではI型1例(女性神経症)、III

Table 1. Response of PRL and GH to the MDT

	Basal level		Maximal level (Max)		Maximal increment (Max Δ)		Sum of increment (ΣΔ)	
	Male (M)	Female (F)	Male (M)	Female (F)	Male (M)	Female (F)	Male (F)	Female (F)
PRL, ng/ml (Mean±SE)								
Control (C)	4.4±0.6	5.2±1.3	4.8±0.4	6.5±1.2	0.3±0.4	1.3±0.7	-3.4±2.8	-2.3±5.1
Neurotics (N)	7.0±1.7	8.5±1.9	9.2±2.2	13.6±3.1	2.2±1.0	5.1±1.4	-5.7±6.3	13.8±5.0
Cvs. N	F=3.74	p=0.1	F=5.42	p<0.05	F=5.38	p<0.05	F=3.62	p<0.1
M vs. F	F=0.60	NS	F=2.88	p=0.1	F=3.56	p<0.1	F=5.00	p<0.05
Interaction	F=0.07	NS	F=0.82	NS	F=0.80	NS	F=1.29	NS
GH, ng/ml (Mean±SE)								
Control (C)	1.5±0.3	0.7±0.2	2.8±0.3	1.6±0.4	1.3±0.3	1.0±0.3	1.0±1.8	1.5±0.6
Neurotics (N)	2.3±0.6	2.6±0.8	10.1±3.1	8.1±2.3	7.8±2.6	5.5±1.8	29.3±11.3	15.9±4.9
Cvs. N	F=4.38	p<0.05	F=4.32	p<0.05	F=4.32	p<0.05	F=4.25	p<0.05
M vs. F	F=0.14	NS	F=0.34	NS	F=0.72	NS	F=0.61	NS
Interaction	F=1.22	NS	F=1.19	NS	F=0.71	NS	F=1.59	NS

\* NS=not significant.

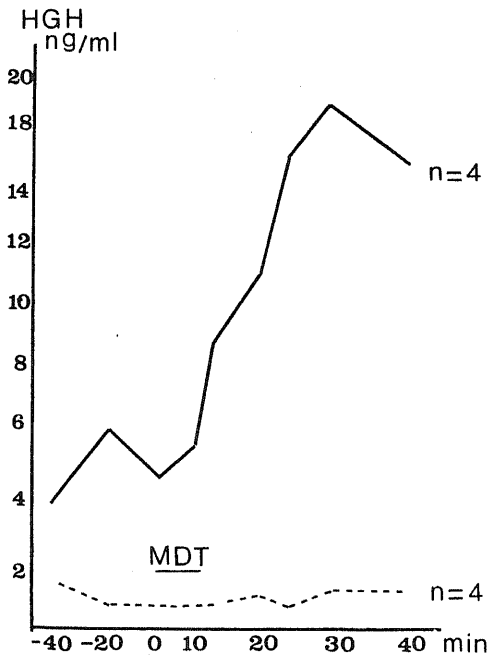


Fig. 7 Sequential change in plasma GH at MDT.

solid line : before treatment,  
dashed one : after treatment

型9例(男4例,女5例),IV型12例(男8例,女4例)であった。III型とIV型いずれもFk, GH, PRLの上昇する例がみられた。またFkの著明に上昇した例は anxiety neurosis 1例, hypochondriasis 2例, neuroasthenia 1例である。GHの著明に上昇した例は anxiety neurosis 5例, depressive neurosis 5例, その他1例である。PRLについては anxiety neurosis 1例, depressive neurosis 1例, その他1例であり,特定の神経症のタイプとホルモン上昇間に特別の関係はみられなかった。しかしながらMDT施行後3日以内におこったMMPIの各臨床尺度とFk, GH, PRLのそれぞれの基礎値および最大反応量との相関をみると神経症においてFkの基礎値は各尺度と何ら有意の差はないが,その最大反応量ΔFkはK尺度と正の相関( $\gamma = 0.500, p < 0.05$ ),社会向性尺度Siと負の相関( $\gamma = -0.466, p < 0.05$ ),MAsと負の相関( $\gamma = 0.513, p < 0.02$ )がみられた。一方GHはその基礎値がF尺度( $\gamma = 0.491, p < 0.05$ )精神病質偏奇尺度Pr( $\gamma = 0.556, p < 1.01$ )偏執性尺度Pa( $\gamma = 0.546, p < 0.01$ ),精神分裂性尺度Sc = ...cc,  $p < 0.05$ と正の相関がみられた。また最大反応量ΔGHとPaは $\gamma = 0.461, p < 0.05$ で正の相関がみられたが, GHは基礎値と最大反応量とは正の相関があるのでこの基礎値の影響を除くと有意でなくなる。またPRLはテストにより上昇した女性神経症では5%水準で基礎値とK尺度は正の相関( $\gamma = 0.604, p$

Table 2. Patient's Characteristics

Age	Sex	Diagnosis	CMI (Fukamachi)	MMPI-Profile	MAS
40	Male	Anxiety Neurosis	IV	127- x	18
31	"	"	IV	137- 9	28
37	"	"	IV	270- x	33
44	"	"	III	139- 2 , 139- 8	17
57	"	"	IV	077- x	
23	"	Depressive Neurosis	IV	907- x	38
41	"	"	III	123- x	21
42	"	"	IV	718- x	38
46	"	"	IV	869- 0	32
21	"	Hypochondriacal Neurosis	III	135- 4 , 135- 7	14
42	"	"	III	137- x	44
23	"	Other	IV	016- 4 , 016- 8	29
34	Female	Anxiety Neurosis	III	013- 4 , 013- 9	19
35	"	"	IV	135- 0 , 135- 4	29
44	"	"	III	145- 0	21
51	"	"	III	027- 4 , 027- 6	31
36	"	Depressive Neurosis	I	318- 0 , 318- 9	5
48	"	"	IV	320- 5	32
25	"	"	III	135- 0 , 136- 6	15
31	"	Hypochondriacal Neurosis	IV	134- 9	11
20	"	Neuroasthenic Neurosis	III	348- 0 , 348- 5	30
24	"	Other	IV	013- 0 , 013- 7	30

Table 3. Correlations between MMPI Scores and Hormone Levels

	Resting Fk	$\Delta$ Fk	Resting GH	$\Delta$ GH	Resting PRL	$\Delta$ PRL
L	-	-	-	-	-	-
F	-	-	0.491*	-	-	-
K	-	0.500**	-	-	0.604*	-
Hs	-	-	-	-	-	-
D	-	-	-	-	-	-
Hy	-	-	-	-	-	-
Pd	-	-	0.566***	-	-	-
Mf	-	-	-	-	-	-
Pa	-	-	0.546***	0.461*	-	-
Pt	-	-	-	-	-	-
Sc	-	-	0.433*	-	-	-
Ma	-	-	-	-	-	-
Si	-	-0.466*	-	-	-	-
MAS	-	-0.513**	-	-	0.625*	0.556*

Significant correlation coefficients

\*\*\* p &lt; 0.01, \*\* p &lt; 0.02, \* p &lt; 0.05; \* p &lt; 0.1



< 0.1), MAS と負の相関 ( $\gamma = -0.625$ ,  $p < 0.1$ ) がみられた。

#### IV 考 案

Selye が種々の刺激 (Stressor) により胸腺の萎縮および副腎肥大がおこることかつその, Stressor が外傷, 中毒, 感染というような身体的なものだけでなく拘束という情動の変化でも下垂体-副腎皮質系が反応することを報告して以来, ストレスに対する内分泌反応の研究がなされてきたが, その多くは下垂体-副腎系に関する研究であり defense mechanism としての視床下部-下垂体-副腎系の機構が明らかとなった. その後 Berson ら<sup>12)</sup>によりラジオイムノアッセイ法が確立された後, 種々のホルモンがこの測定法で定量できるようになり Fk 以外の他の下垂体ホルモンについてもストレスに対する反応がみられることが明らかとなった<sup>13)4)</sup>. しかしながら人において物理的および生物学的ストレスを除いた純心理的ストレスによる内分泌反応の研究は決して多くない。

##### 1. Fk と心理的ストレスについて

1956年 Bliss ら<sup>15)</sup>により救急患者の親族や卒業試験をひかえた医学部学生などのストレス状況下で Fk が上昇することがみだされて以来, 人においても情動障害と下垂体-副腎系が関係のあることが明らかとなった. しかしながら健常人においては慣れない場所をはじめとおとずれた緊張感といった日常人が比較的遭遇する状態<sup>16)</sup>や, 戦場の兵士のごとく緊迫した状態<sup>17)</sup>で Fk が変動することがみだされ, 実験室レベルで一定の情動刺激を与え副腎皮質ホルモンの動きをみようとする試みがなされ, ストレス面接<sup>18)</sup>, 映画<sup>19)</sup>, 催眠<sup>20)</sup>の方法が確立されるようになった. Mason<sup>21)</sup>は1968年“下垂体-副腎系に関する精神内分泌研究の総説”をあらわしたがこれまでの研究成績をみると, (1) 心理的ストレスは下垂体-副腎系に対し最も自然な刺激でせること, (2) 日常ささいな精神の影響でも Fk の反応がみられることは下垂体-副腎系に対したえず中枢神経系が tonic な作用を及ぼしていることを示唆し, (3) Fk の上昇は不安, 不快といった情動変化と関係があり, 珍奇さ, 不確実さ, 予測できぬことが引き金となって Fk 放出をおこすこと (4) Fk の反応には個々の差異はあるが健常人では不安, 不快といった情動ストレスに対処し最小に保とうとする心理的防禦機構が発達していること, かつ情動状態の生理的反映の客観的指標として Fk の測定は有益であると述べている. 他分神経症における内分泌反応の研究はきわめて少ないが Persky ら<sup>10)</sup>はストレス面接で不

安, 怒り, うつ状態の強いものほど Fk は上昇し, 個々の情動変化の種類とは Fk の上昇はあまり関係がなかったと報告している. これらの報告は著者の成績をみる上で大変参考となる. 著者の場合, 標準化された実験状況で心理的ストレスに対するホルモンの反応を見たが, Fk については, 個々にみると健常人でも神経症でも心理的ストレスに対し反応するものと反応しないものがみられたが, 群としてみると健常人では基礎値に対しテスト後の値は有意な上昇がみられないのに反し, 神経症では入室直後とテスト後に基礎値に比べ上昇しかつ MMPI のプロフィールで K や MAS と最大反応量  $\Delta$  Fk の間に一定の相関がみられた. K 尺度は一般に心理的弱点に対し防衛的態度の強さを示し一般的に診断に対し強い抵抗性を示す人に高い値がでるといわれ, また MAS は K との間に負の相関 ( $\gamma = -0.67$ ) があるといわれている<sup>7)</sup>. 神経症でみられた Fk の反応は MDT で惹起された情動不安を最小に保とうとする防衛的態度の強さと関係があることが示唆された. Fk の反応で健常人と神経症でオーバーラップがみられることは情動の下垂体-副腎系に対する影響は本質的に正常者も神経症患者も同様であり, ただ神経症患者ではこれに対する心理的防禦機構が健常人に比して弱いためと考えられる.

##### 2. GH と心理的ストレスについて

従来の研究をみると運動, 麻酔, 手術などの身体的ストレス<sup>3)</sup>の面から追求し心理的側面がどの程度 GH 分泌に関与するか明らかにされていなかった. Greenwood<sup>5)</sup>がインスリン低血糖に対する恐怖より GH 上昇がおきた例を報告した Schalch<sup>4)</sup>も医学部学生で最終の難かしい口答試門の時, 1例だけ緊張の強い人に GH の上昇をみたとしている. しかしこのような逸話的な例ではその客観性, 再現性は乏しいと思われる. その後心理的ストレスに対する GH の反応をみた研究は少なくわずかに5つの報告しかない. そのうち GH 反応の心理的側面と Fk 反応の心理的側面を比較したのは4つの報告がある. これらの報告をみるといずれも健常人でなされており Stressor としても心カテ<sup>22)</sup>, 持続静脈採血<sup>23)</sup>, 面接<sup>24)</sup>, ストレス映画<sup>25)</sup>, など種々のものが用いられ, また心理的評価の方法も一様でない. いずれの報告でも Fk はストレスに対する情動変化と対応して上昇することが認められているが, GH の上昇に関しては被検者のうち少数例にしかみられずその心理的特性についても幾分不安の強い症例でかつ不安を抑えようとするタイプで上昇したという報告<sup>22)</sup>や人格と関連があるという報告<sup>25)</sup>がある. 黒川ら<sup>26)</sup>は種々の Stressor を組み合わせで検討し

ているが、彼らはGHは刺激が強くなれば上昇せずたとえ上昇しても個体差がみられること、また同じ強い刺激を与えてもGHが上昇する例としない例があり反応する側の個体差があると指摘している。これらのうちでも実験条件の設定が比較的しっかりしているのはBrownら<sup>25)</sup>の研究であろうと思われる。彼らは8人の健康人に教育的、サスペンス、エロティックな3種の映画をみせ、これらのストレスにより誘発された倦怠感、不安、性的関心の程度をスコアにしサスペンス映画やエロティックな映画で最も強く不安と性的関心をもった人にFkの上昇をみとめGHの上昇に映画による情動刺激の強さには関係なく人格特性や個々の神経生理学的な差と関係があると報告している。著者の症例では健康人は1例もGHの反応がみられなかった。このことは用いた心理的ストレスの差にも関係するが健康人ではFkのみならずGHに対しても比較的安定した心理的防禦機構が存在していることを示している。また著者の症例では、ある特殊な神経症のタイプと関係があるのではなくむしろ神経症のうちでも精神病尺度の高い主として人格の偏奇や社会適応性の悪い例にGHの基礎値の上昇がみられたことは被検者の人格因子とGHの上昇は関係が深いことを示唆しておりこの点Brownらの成績と似た成績である。ただしこのような人格因子も決して不可逆的なものではない。MDTは1ヶ月ぐらいの短期間をおいて再度試みるとStressorとしての価値は低いといわれるが、1年以上にわたる長期の場合はストレス誘発に用いてもさしつかえないといわれている<sup>9)</sup>。著者も典型的高GH反応を示した4例に1年後症状の寛解とMMPIのプロフィールの改善のみられた例に再度、MDTをしたところ健康人と同様テストに対し全く無反応であった。

### 3. GHとFkの反応について

現在のところストレスに対するGHおよびFkの分泌調節機構および中枢神経内における局在について不明の点が多い。しかし種々の身体的ストレスを与えた場合GHとACTHがparallelに変動しないことより下垂体-副腎系およびGHのstress pathwayは共通でないことが示唆されている<sup>27)</sup>。先に心理的ストレスに対するGHとFkはそれぞれ異なった心理的特性と関連していることを述べたが、さらに神経症患者で $\Delta$ GHと $\Delta$ Fkが逆相関を示したことはGHとFkに関係する個々の因子は独立に作用するものではなくむしろ両者は相互に打ち消し合うように働くことが示唆される。一方猿においてはBrownら<sup>29)</sup>は野性の状態から捕獲されたようなストレス下でGH、Fkともに上昇するが、椅子に拘束するとGHの反応はなくFk

のみ上昇し、またこの時正中隆起の前部と後部に比較的小きな破壊を加えても捕獲に対しGHは反応しなくなり、またFkは正中隆起の後部の破壊で反応しなくなるという。Natelsonら<sup>30)</sup>は猿で中枢神経内に電極を植え、これを電気刺激して誘発された防禦反応の際のGHとFkの反応をみ、視床下部外側部の前後のどこを刺激してもFkは上昇するが、GHは後部の刺激の場合のみ上昇したと報告している。Smithら<sup>31)</sup>は視床下部背後部の電気刺激でGH、Fkともに反応し海馬刺激ではGH、Fkの反応は一定しなかったと述べかつその際の行動を観察しFkの上昇は驚きといった情動不安に関係して上昇するがGHはむしろ刺激をのがれようとする一連の行動など中枢神経の興奮状態の強さを反映していることを指摘している。このようにFkとGHの神経調節機構は解剖学的にも機能的にも同一でないことが明らかにされつつあるが、さらにNatelsonら<sup>32)</sup>の実験では視床下部外側部に電極を挿入された猿は自己刺激といってある一定の電流を与えるとその後は自分でレバーをおし電気刺激するようになるが、この際Fkの値は刺激の頻度と逆相関し反対にGHは刺激の頻度に比例して変化するという。このことは著者の実験で $\Delta$ Fkと $\Delta$ GHが逆相関にあったことと類似している。もちろん高度に発達した人においての事情は猿におけるように単純ではないであろうが、人においても脳内の心理的条件の差によってはFkとGHが逆の動きをする可能性も十分ありうると思われる。

### 4. PRLと心理ストレスについて

人において心理的ストレスにより上昇することを示したのはこれが最初である。健康人において、PRLは1例も上昇しなかった。このことはGHやFkと同様、健康人においては心理的防禦機構がよく保たれていることを示している。しかし神経症患者ではテストによりPRLが変化した。しかもFkやGHとことなり、PRLの反応には明らかに性差があり男子神経症では減少傾向を示すのに反し、女子神経症患者では有意な増加を示した。このようなPRL反応の性差はMaedaら<sup>33)</sup>がうつ病患者に、TRHテストを施行した時、13例中3例いづれも女性でPRLが高い反応を示したこと、また著者らの女性神経症が健康女性に比べTRHに対するPRLの反応が過剰である報告<sup>34)</sup>とも一致し何らかの性のホルモンの関与が考えられる。ラットなどにおいてエストロゲンが下垂体のPRLの合成分泌能を高めることはよく知られている<sup>35)</sup>が、はたして女性神経症患者のPRLの反応もこれと同様エストロゲンの下垂体に対する作用によるものか、あるいは

性ステロイドがより中枢の情動状態の変化を介して作用した<sup>36)</sup>ものかについては現在不明である。PRL分泌の心理的背景についての研究は全くない。著者の症例は例数も少なく5%の水準ではないがこれに近い危険率で、PRLの基礎値とKは正の相関がみられ、MASとは負の相関がみられたこと、かつ神経症のみストレスに対しPRLが上昇することを認め反応自体はGHと類似しているが人格特性の面を、MMPIの尺度でみるとFkと似た反応を示しFkとGHの中間的な反応を示すことがわかった。

以上神経症患者を中心に心理的ストレスに対する内分泌反応と患者の心理的特性の関係をみた。もちろんMMPIによって把握するものはいわゆるtraitとしての性格特性が主であり、他の心理的側面特に被検者がテストに際しいかなる心理的状态にあったかについてはまた別に追求する必要がある。しかし本研究により心理的ストレスに対する内分泌反応は身体的ストレスに対するものと異なりストレスを受ける側の関与が大であることが明らかとなった。心理的入力を内分泌出力にかえる脳内の機構については今日不明の点が多くおそらく活性アミンを中心とした神経伝達物質が重要な役割をなしているであろうと考えられるが、人について直接的証明ははなはだ困難である。この点下垂体ホルモンの動きは脳のフィルターを通して見た間接的なものではあるが、またそれだけ脳の動きを末梢で知るよい指標とも考えられる。

## 結 語

神経症患者および健常人に急性の心理的ストレスとして鏡映描写試験を行いその際のコーチゾル(Fk)、成長ホルモン(GH)、プロラクチン(PRL)の反応と同時にを行ったMMPIによる被検者の心理的特性を分析し次の結果をえた。

1. 健常人では一般に神経症患者に比しテストによる内分泌反応が小さかった。このことは健常人で心理的ストレスを処理し内分泌反応を最小にするような心理的防禦機構が安定していることを示唆する。

2. 各ホルモンの中ではFkの反応は健常人と神経症患者ではかなりのオーバーラップがみられ、Fkの反応に関与する心理的背景には健常人と神経症患者では共通する面のあることが考えられた。

3) 神経症患者のMMPIによる性格特性で、Fkの最大反応量は情動不安を最小に保とうとする防衛的態度を示すスコア(K, MAS)と相関がみられた。

4) 一方、GHは健常人では1例も上昇をみなかったが、神経症患者では容易に上昇した。

5) 神経症患者でGHの高値はMMPIで精神病尺度の高い人格的偏奇や社会不適応性を表わすスケールと有意の相関をみた。

6) 神経症におけるGHとFkの最大反応量には逆相関がみられ両ホルモン反応に関与する心理的背景が異なるのみならず相互に打ち消し合う面があることが考えられた。

7) PRLの反応には健常人でみられない点はGHと類似していたが、反応には明らかに性差があり女性神経症患者でのみ有意な上昇がみられた。またMMPIの関連でむしろFkに類似したKやMASと相関がみられた。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜った服部絢一教授に深甚の謝意を表します。また本研究に対し直接御教示、御鞭撻を戴いた宮保進助教授並びに久田友一郎講師、水島典明助手に深く心から感謝致します。

本論文の要旨の第49回日本内分泌学会総会、第18回日本心身医学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) 小林雅文：ストレスと情動の薬理。東京、医学図書出版。1973。
- 2) Selye, H.: Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *Brit. J. Exp. Path.*, **17**, 234-248 (1936).
- 3) Glick, S. M., Roth, J., Yalow, R. S. and Berenson, S. A. The regulation of growth hormone secretion. *Res. Prog. Horm. Res.*, **21**, 241-283 (1965).
- 4) Schalch, D. S.: The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. *J. Lab. Clin. Med.*, **69**, 256-269 (1967).
- 5) Greenwood, F. C.: Growth hormone secretion in response to stress in man. *Nature*, **210**, 540-541 (1966).
- 6) 金子卓也・深町健：コーネルメディカルインデックス。京都、三京房。1972。
- 7) MMPI ハンドブック、日本版、京都、三京房。1973。
- 8) 小川暢也、河津雄介、墨木仁一、長谷川直義：鏡映描写法理論と応用。大阪、成和ME研究所。1975。
- 9) Vekemans, M., Delvoye, P., L'Hermite, M. and Robyn C.: Serum prolactin levels during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **44**, 989-993 (1973).

- 10) **Alford, F. P., Baker, H. W. G., Burger, H. G., de Krester, D. M., Hudson, B., Johns, M. W., Masterton, J. P., Patel, Y. C. and Rennie, J. C.** : Temporal patterns of Integrated plasma hormone levels during sleep and wakefulness. I TRH, GH and cortisol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **37**, 841-847 (1973).
- 11) **Miyabo, S., Hisada, T., Asato, T., Mizushima, N., and Ueno, K.** : Growth hormone and cortisol response to psychological stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 1158-1162 (1976).
- 12) **Berson, S. A., Yalow, R. S., Bauman, A., Rothschild, M. A. and Newerly, K.** : Insulin<sup>125</sup>-I metabolism in human subjects : demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J. Clin. Inv.* **35**, 170-190 (1956).
- 13) **Martin, J. B.** : Neural regulation of growth hormone secretion. *New Engl. J. Med.*, **228**, 1384-1393 (1973)
- 14) **Hwang, P., Guyda, H and Frisen, H.** : A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **68**, 1902-1906 (1971)
- 15) **Bliss, E. L., Migeon, C. J., Branch, C. H. and Samuels, L. T.** : Reaction of the adrenal cortex to emotional stress. *Psychosom. Med.*, **18**, 56-76 (1956).
- 16) **Dabis, J., Morrill, R., Fawcett, S., Upton, V., Bondy, P. K. and Spiro, H. M.** : Apprehension and elevated serum cortisol levels. *J. Psychosom. Res.* **6**, 83-86 (1962)ff
- 17) **Mason, J. w.** : Urinary 17OHCS levels data on seven helicopter ambulance medics in combat. *Arch. Gen. Psychiat.*, **17**, 104-105 (1967).
- 18) **Persky, H., Hamburg, D. A., Basowitz, H., Crinker, R. R., Sabshin, F. A., and Heath, H. A.** : Relation of emotional responses and changes in stressful interview. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **79**, 646-656 (1957)ff
- 19) **Wadson, R. W., Mason, J. W., Hamburg, D. A., and Handron, J. H.** : Plasma and urinary 17-OHCS responses to motion picture. *Arch. Gen. Psychiat.*, **9**, 146-156 (1963).
- 20) **Sacher, E. J., Fishman, J. R., and Mason, J. W.** : Influence of the hypnotic trance on plasma 17hydroxycorticoids concentration. *Psychosom. Med.*, **27**, 330-341 (1965).
- 21) **Mason, J. W.** : A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom. Med.*, **30**, 576-607 (1968).
- 22) **Green, W. A., Conron, G., Schalch, D. S., and Schreiner, B. F.** : psychological correlates of growth hormone and adrenal catheterization. *Psychosom. Med.*, **32**, 559-614 (1970).
- 23) **Rose, R. M. Hurst, M. %.** : Plasma cortisol and growth hormone response to intravenous catheterization. *J. Human. Stress.*, **1**, 23-36 (1975).
- 24) **Abplanalp, J. M., Livingston, L., Rose, R. M. and sandwisch, D.** : Cortisol and growth hormone response to psychological stress during the menstrual cycle. *Psychosom. Med.*, **39**, 158-177 (1977).
- 25) **Brown, W. A. Heninger, G.** : Cortisol, growth hormone, free fatty acids and experimentally evoked affective arousal. *Am. J. Psychiatry.*, **132**, 1172-1176 (1975).
- 26) 黒川順夫, 未松弘行, 玉井一. : 心身症における血中成長ホルモンの動態. *日本心身医学会誌*, **15**, 4-9 (1975).
- 27) **Yalow, R. S., Aharon, N. V., Echemedia E and Berson, S. A.** : HGH and ACTH secretory responses to stress. *Horm. Metab. Res.*, **1**, 3-8 (1969).
- 28) **Brown, G. M., Schalch, D. S. and Rechlin S.** : Patterns of growth hormone and cortisol responses to psychological stress in the squirrel monkey. *Endocrinology*, **88**, 956-963. (1971).
- 29) **Brown, G. M., Schalch, D. S. and Reichlin S.** : Hypothalamic mediation of growth hormone and adrenal stress response in the squirrel monkey. *Endocrinology*, **89**, 694-703 (1971).
- 30) **Natelson, B. H., Smith, G. P., Stokes, P. E. and Root, A. W.** : plasma 17hydroxycorticoids and growth hormone during defense reactions. *Am. J. Physiol.*, **226**, 560-568 (1974).
- 31) **Smith, G. P. Root, A. W.** : Dissociation of changes in growth hormone and adrenocortical hormone levels during brain stimulation of monkeys. *Neuroendocrinology*, **8**, 235-241

(1971).

32) Natelson, G. H., Smith, G. P., Stokes, P. E. and Root, A. W. : changes of 17hydroxycorticoids and growth hormone during self stimulation in monkeys. *Physiol. Behav.*, **12**, 121 - 126 (1974).

33) Maeda, K., Kato, Y., Ohgo, S., Chihara, K., Yoshimoto, Y., Yamaguchi, N., Kuromaru, S. and Imura, H. : Growth hormone and prolactin release after injection of thyrotropic releasing hormone in patients with depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**, 501 - 583 (1975).

34) 安里公, 林武彦, 水島典明, 中村毅, 宮保進 : 神経症患者における神経内分泌調節機構, 日本内分泌学会東部部会, 講演要旨集, No. 14, 31 (1977).

35) Yamamoto, K., Kasai, K. and Ieiri, T. : Control of pituitary functions of synthesis and release of prolactin and growth hormone by gonadal steroids in females and male rats. *Jap. J. Physiol.*, **25**, 645 - 658 (1975).

36) Buckman, M. T. Peake, G. T. : Estrogen potentiation of phenothiazine induced prolactin secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **37**, 977 - 980 (1973).

**Pituitary Hormones Secretions to Acute Psychological Stress.** Tadashi Asato 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920, Japan. J. Jusen Med. Soc., 88, 604-616 (1979)

**Abstract** In order to clarify correlation between acute psychological stress and pituitary hormone secretions, the mirror drawing test (MDT) was performed in 22 patients with neurosis and 20 normal volunteers. The patient's personality was evaluated by MMPI which was performed within 3 days of MDT.

1. In normal volunteers Cortisol (Fk) was increased in response to acute psychological stress in a few cases, but other pituitary hormones such as growth hormone (GH), prolactin (PRL) were not increased.

2. In neurotic patients Fk, GH and PRL were often significantly increased after MDT, and each hormone had different correlation with the patient's personality: Increment of Fk had close correlation with scales K and MAS, while GH level at rest significantly with scales F, Pd, Pt and Sc. In female neurotic patients PRL was increased after MDT, but not in male patients. PRL level at rest, just like GH, had close correlation with scales K and MAS.

3. Negative correlation was seen between increment of GH and Fk, -- a possible offsetting mechanism of these two hormones.