

ストレス反応及び カタ(過多)ストレス対応法

微小循環研究所

(無断転載複写禁止)

目次

一. ストレスとは

二. ストレスによる生体反応

1. 生体のストレスへの生理反応
2. 脳内三大神経伝達物質の役割分担
3. カタストレスによる生体の病的反応

三. ストレスと密接に関連する自覚症状・疾病

四. ストレスの対応方法

1. ストレスの早期対応方法
2. 心療内科とカウンセリング
3. ストレスによく使われている薬品
4. 漢方と健康食品の服用

五. 市販されている抗ストレス商品(漢方・健康食品)について

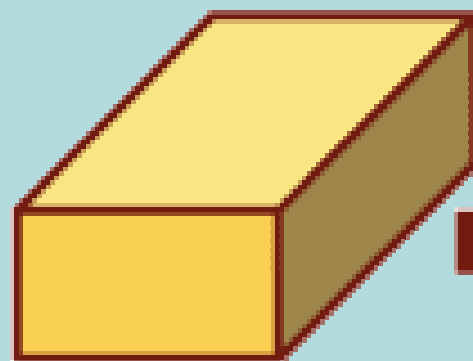
一. ストレス (stress) とは

私たちは日常、何気なく「ストレス」という言葉を多用している。しかし実は、ストレスという言葉は、色々な意味で使われている。そこで、より深く理解し、ストレスを改善できるようになるために、ストレスについて様々な角度から概観してみる。

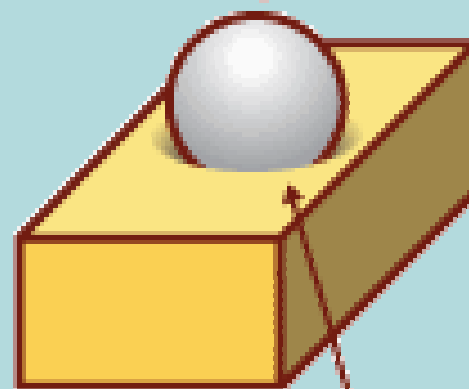
Oxford Dictionaryでは、「**stress**」の第一番目の意味は、ある物体にかかる物理的な圧力と説明されている。生物学におけるストレスもこの「圧力」という言葉で括られる概念と**いってよい**。

生体、細胞、どのレベルにおいても、環境から加えられる圧力は生体や細胞に日常的な営みを一変させ、危機の状況を認識した生体や細胞は、そのような状況に対して極めて合理的な反応を示す。

正式にはストレスではなく、ストレッサーという。ストレッサーというのは「外からの刺激」という意味である。ストレスは、これに対する「応力」を言います。つまり、次の図のスポンジのように、本来の意味でのストレスとは、外からの刺激であるストレッサーに対して戻す（応力）のことで、圧力が掛かるとへこんだ状態になること。



スポンジ



ストレッサー

ストレス状態

二. ストレスによる生体の反応

ヒトのひずみ状態であるストレス反応(ストレス状態)は、一般的には2つある。

それが、「心理ストレス」と「生理ストレス＝物理ストレスともいう」である。

心理ストレスとは、「気分・気持ち」に関するもので、たとえば、ヒトに怒鳴られたときに、これに対応しようとして「応力」が働き、起こる「辛い」「落ち着かない」「怖い」「不安だ」「うんざりする」といった心の反応である。

生理ストレスには、知覚できる反応と、知覚できない微妙な反応がある。

知覚できないストレス反応とは、自律神経系や内分泌系などで起こります。

知覚できるストレス反応の裏では必ず、自律神経系や内分泌系など、普通には知覚できないストレス反応が起こっている。

生理反応とは、「身体反応・生理反応」に関するもので、ヒトに怒鳴られたときに対抗する力として起こる「心臓の動悸」、「冷や汗」、「体がすくむ」、「目が充血する」、「顔が引きつる」といった体の反応になる。

つまり、一般的に私たちが「ストレス」と呼んでいるものを、おおまかに分類すると、次のように。

ストレス

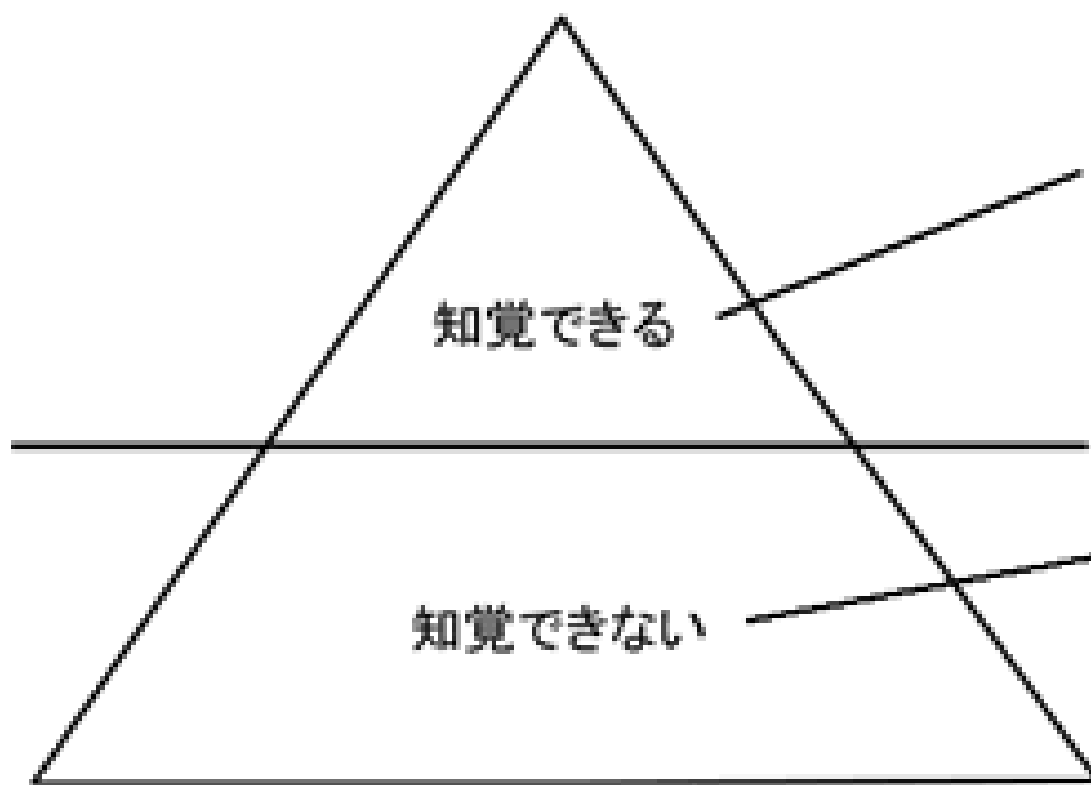
ストレッサー(外部刺激) = 上司からの叱責・ゴキブリ
ジェットコースター・人間関係



ストレス反応

生理反応 = 自律神経の活性、ホルモン分泌
心臓のドキドキ、体の硬直

心理的反応 = 不安・緊張・快樂感情
うつ・悲しみ・辛さなどの気分



- 心臓ドキドキ
- 胃の痙攣
- 足の震え
- 呼吸が荒くなる

- 自律神経の亢進
- ストレスホルモン分泌
- 骨格筋系の緊張

生理ストレスの分類

生理学的な立場からストレスという生体反応を見てみると、ストレスの刺激(物理的或は心理的)を受けると、定型的な2つの反応が起こる。

すなわち、交感神経系の緊張による副腎からのカテコールアミン放出と、視床下部-下垂体-副腎皮質系の活動亢進による副腎皮質ステロイドに分泌を誘起する。

1. 生体のストレスへの生理反応

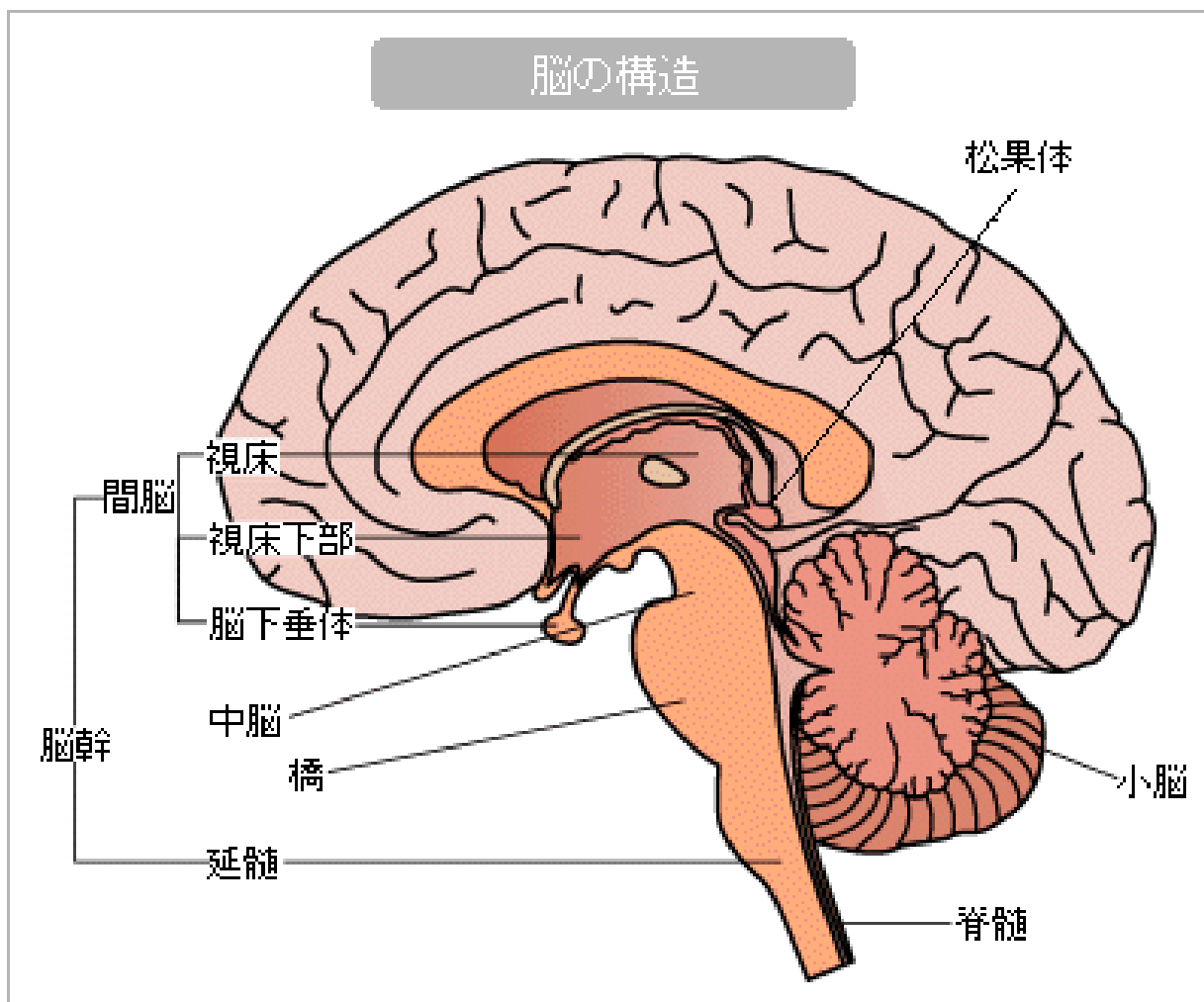


図1. 視床下部・下垂体

ストレスの伝達経路

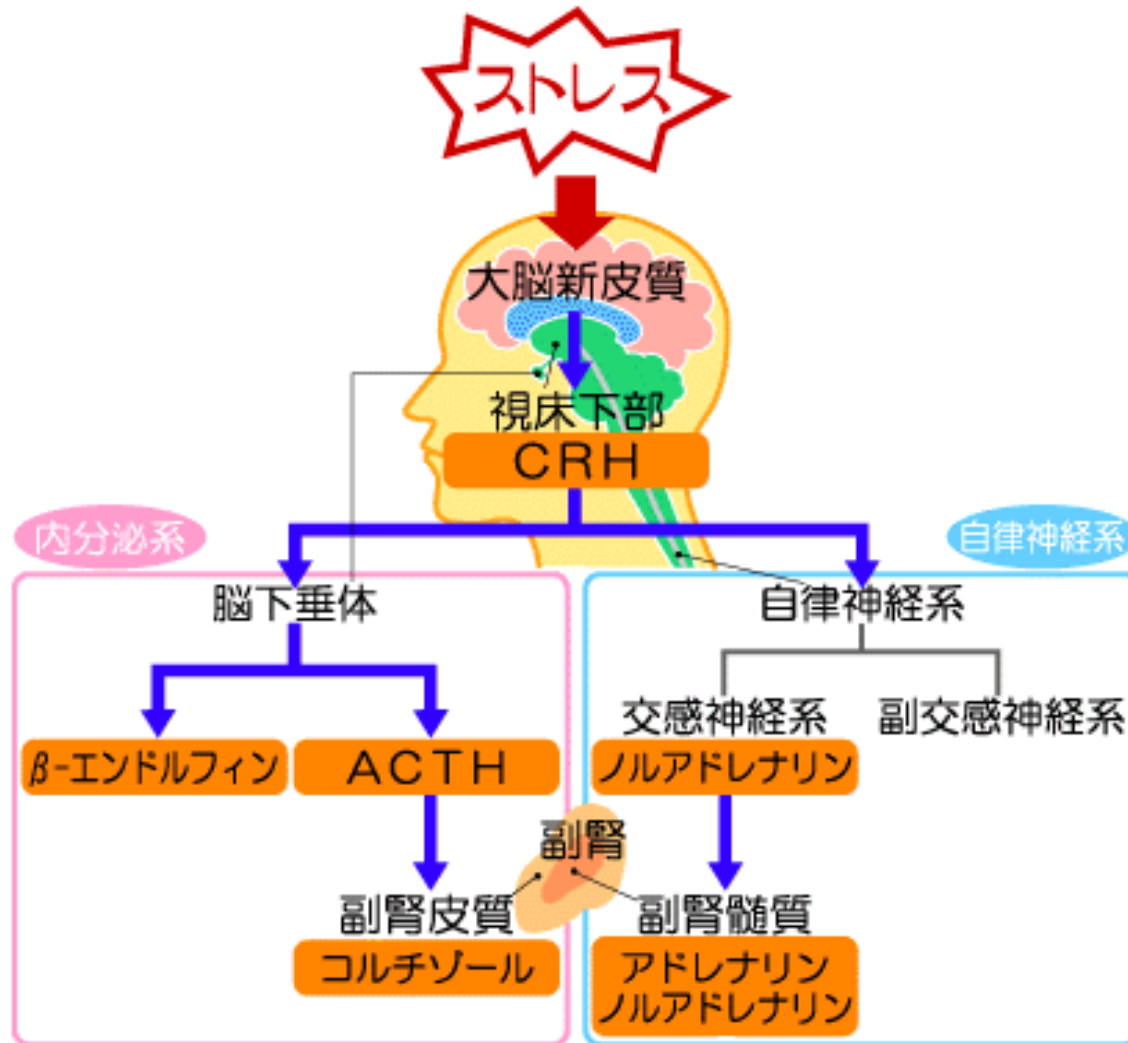


図2. ストレスに対する反応

視床下部-下垂体-副腎髓質系

中枢神経の活動亢進により最終的には、交感神経の働きによって副腎髓質に投射し、ノルアドレナリン、アドレナリンなどカテコールアミンの血中への放出が促進される。

ストレスにより血中に放出されたアドレナリンは、体内糖新生とグリコーゲン分解によって血糖値を上昇させ、胃腸の動きを低下させ、心拍数を速くさせ、血圧を高くさせ、つまり循環機能を亢進させなどの現象を引き起こす、言わば、生体が戦うための準備をするための「応力」反応を誘起する。

**それ同時に血中顆粒球を活性化
促進方向に、脾臓に分布する交感
神経は特異性免疫系(リンパ球)を
抑制する方向に働く。**

視床下部-下垂体-副腎皮質系

視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH -CRFとも呼ばれる)が下垂体へ放出され、下垂体から循環血中へ副腎皮質刺激ホルモンを分泌し、副腎皮質からステロイドホルモンが分泌されるようになる。

※CRH :コルチコトロピン放出ホルモン(ストレスホルモン)

副腎に分泌されたステロイドは血糖値の上昇に寄与し、さらに免疫系に抑制作用をかける。

これら2つの反応は、はじめにストレスによって歪められた生体を元に戻そうという反応であるが、持続的このような刺激を与えると、生理的な反応は傾いて病的な変化を引き起こす。

ストレスによる身体の反応	組 織
心拍数増加	心臓
拡張	気管支
抑制	胃腸の働き
上昇	血圧
収縮	動脈（特に細動脈）
開く	瞳孔
分泌亢進	汗腺
血糖値上昇	血液
顆粒球促進・リンパ球抑制	免疫系
CRH（ストレスホルモン）分泌亢進	脳内
セロトニン放出低下（CRH上昇による）	脳内
ステロイドホルモン分泌亢進	副腎皮質
アドレナリン・ノルアドレナリン分泌亢進	副腎髄質
凝血促進	血液

表1. ストレス(主に交感神経)による生体の生理反応

身体の交感神経反応についてよく知られているが、ストレス、交感神経、CRH三者の関係については、最近、ソーク研究所*のジョージ・クーブ博士らの研究によって、ストレス発生すると脳内CRHというホルモンの増加、セロトニン(5-HT)放出の抑制という変化が突き止められた。

※CRH : コルチコトロピン放出ホルモン(ストレスホルモン)

CRH(コルチコトロピン放出ホルモン)は41個のアミノ酸から成るペプチドであり、痛みや冷熱、大きな音、恐怖や不安などの刺激(ストレス)に対して、脳の視床下部や扁桃体から分泌される。また、CRHを脳内に投与するとストレス反応に類似した反応が起こる。このためCRHは**ストレスホルモン**とも呼ばれている。

このCRHが増えると、脳内セロトニン(5-HT)分泌は低下することになり、不安、うつ状態に陥る。

今、臨床でよく使われている抗うつ薬のほとんどは、脳内セロトニンを増やすのではなく、シナプスのセロトニン回収を抑制するだけである。

※CRH : コルチコトロピン放出ホルモン(ストレスホルモン)

これによって、ストレスと糖尿病、ストレスと不安症、うつ状態、ストレスと慢性疼痛などいろいろな自覚症状とストレスの関係は、学術的な説明ができるようになった。

***ソーク研究所は研究者の数が1000人にも満たない小規模の研究所であるが、常に研究論文の引用度は世界でも1、2を争うとされる。**

故フランス・クリックや、シドニー・ブレナー、リナート・ダルベッコなどのノーベル賞受賞学者を擁し、また多くのノーベル賞学者をここから輩出している。利根川進もリナート・ダルベッコの弟子として研究活動を行っていた。

2. 脳内三大神経伝達物質の役割 分担

①ノルアドレナリン(NA)神経

内外環境からの突発的で不快な刺激を監視して、覚醒や注意などの緊張状態、不安や恐怖などの「情動性ストレス状態」を演出する役割を担う。

ヒトは恐怖・驚愕の体験に遭遇すると脳内からノルアドレナリンを分泌し、闘争か逃避かの態勢に入り、ストレス体験を終息させるための行動に入る。

ストレスが繰り返された場合、脳内のノルアドレナリン受容体の感受性が上昇し、ささいな刺激に対しても過敏に攻撃・逃避反応をするようになる。長期間回避不能なストレスにさらされた動物は、やがて無痛覚の症状に至り、ストレスを回避する行動を止めてしまう。

PTSD(外傷性ストレス障害)のベトナム帰還兵は、尿中のノルアドレナリン代謝物の濃度が慢性的に高いことが二十年以上の研究によって知られている。アドレナリン作動神経系が慢性的に興奮し、現在にいたるまで戦闘態勢のままであることが示されている。

②ドーパミン(DO) :

中枢神経系に存在する神経伝達物質。運動調節、ホルモン調節、動機付け、快感、意欲、学習などに関わる。減少するとパーキンソン病になり、増加すると幻覚やバラノイア(精神分裂症の症状)が起こる。

③セロトニン(5-HT)

内外環境からの覚醒刺激と感情制御、脳内のパターン形成機構によるリズム性運動(歩行・咀嚼・呼吸など)で興奮し、覚醒状態の活動に適度な緊張(抗重力筋の緊張や交感神経の緊張など)を与える。

セロトニンは他の神経系の過剰な働きに抑止的に作用する(ノルアドレナリンの抑制にまわる)があり、異常な興奮や衝動・不安感を軽減する。

セロトニンが不足すると、意気消沈やゆううつ状態になったり、暴力的になったりする。幼児期に安全な環境になかった動物はセロトニンの分泌能力が低く、セロトニン濃度の低下が見られやすいと研究に証明された。

セロトニン神経はストレス刺激に対し、オートレセプターを備えているため、興奮が続くとその活動は抑制に逆転する。

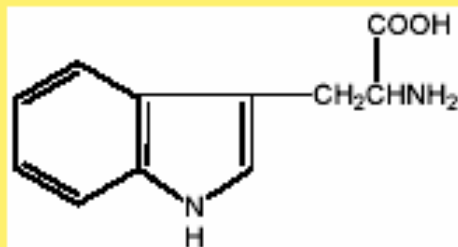
ストレス環境に長期間いた个体はセロトニンが枯渇に近い状態になっているので、興奮や衝動・不安感を抑制することが難しくなると言われる。

不安症 (anxiety) とセロトニン神経系の関係

不安の発生にはセロトニン神経の活動低下と脳内のセロトニン濃度の減少と関連する。

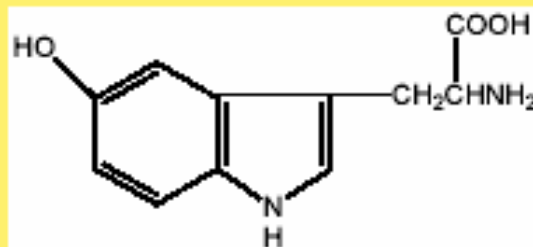
脳内のモノアミン濃度を高める=5-HT神経を活性化させると、抗不安効果が現れる。

5-ヒドロキシトリプトタミン (セロトニン: 5-HT) の生合成、代謝



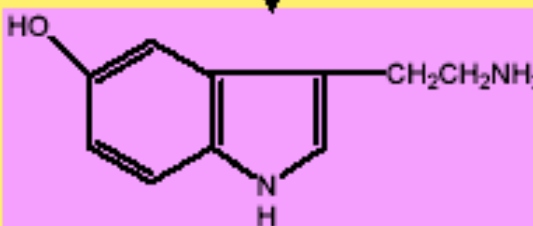
トリプトファン

トリプトファン
5-水酸化酵素



5-ヒドロキシトリプトファン

芳香族L-アミノ酸
脱炭酸酵素

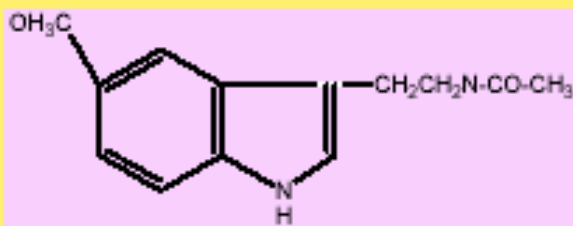


松果体 5-HT

5HT N-アセチラーゼ

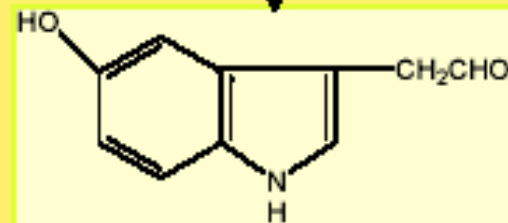


5-ヒドロキシインドール
O-メチル転移酵素

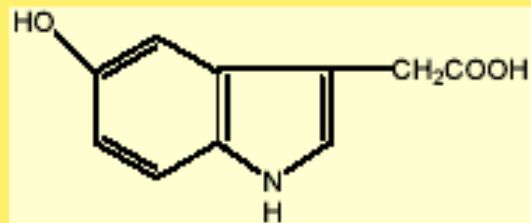


メラトニン

モノアミン
酸化酵素



アルデヒド
脱水素酵素



5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)

5-ヒドロキシインドールアセトアルデヒド

4. 部分企業の実態調査

最近の企業健康に関する調査では、1カ月以上病気で仕事を休んでいる人の15%は精神障害が原因であり、そのうち80%が診断書病名では、うつ病となっていることが判った。

不安症、うつ病などストレス関連する心身症 (psychosomatic disease)、精神的疾患の費用は年間2兆円にのぼり、これは全医療費の10～20%に相当する。年間の自殺者数も1997年までは2万人台だったのが増加し、3万人を超えたままである(そのうち30%強が勤労者と言われている)。

大阪市立大学は大阪産業保健推進センターと共同し、468事業所での精神疾患病名による休職者の5年間の推移を調査したが、H12年度からH16年度の5年間精神疾患病名で休職した事例数は3.5倍に増加した。

その中でうつ病・抑うつ状態という診断書で休職した事例は4.9倍に増加していた。ストレスに関連したこのような疾患の増大は労働者個人の健康問題のみならず、労働生産性の低下などから社会経済的にも大きな問題となり、対策が求められている。

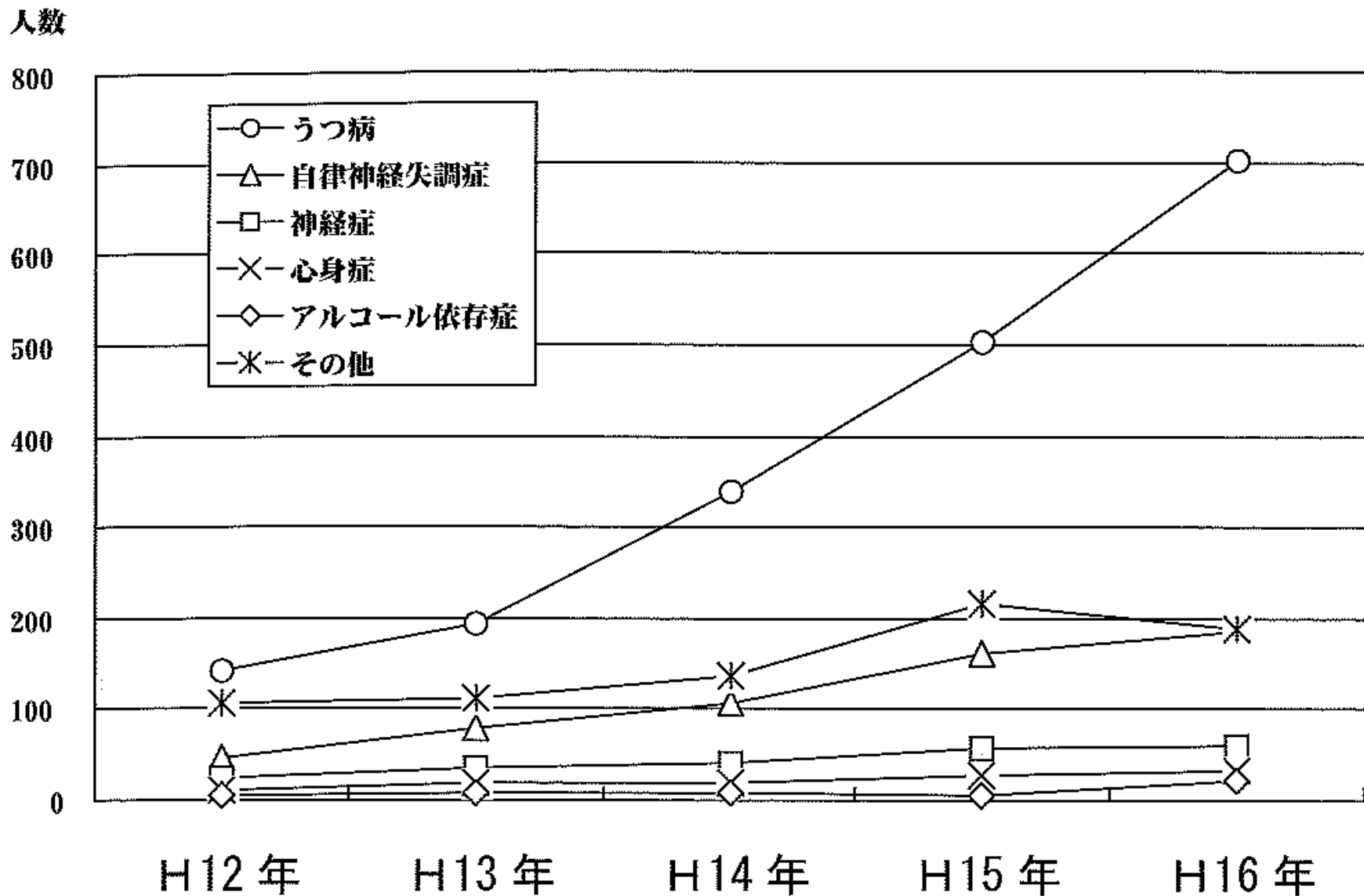


表2. 精神疾患病名による休職者数（大阪産業保健推進センターによる報告）

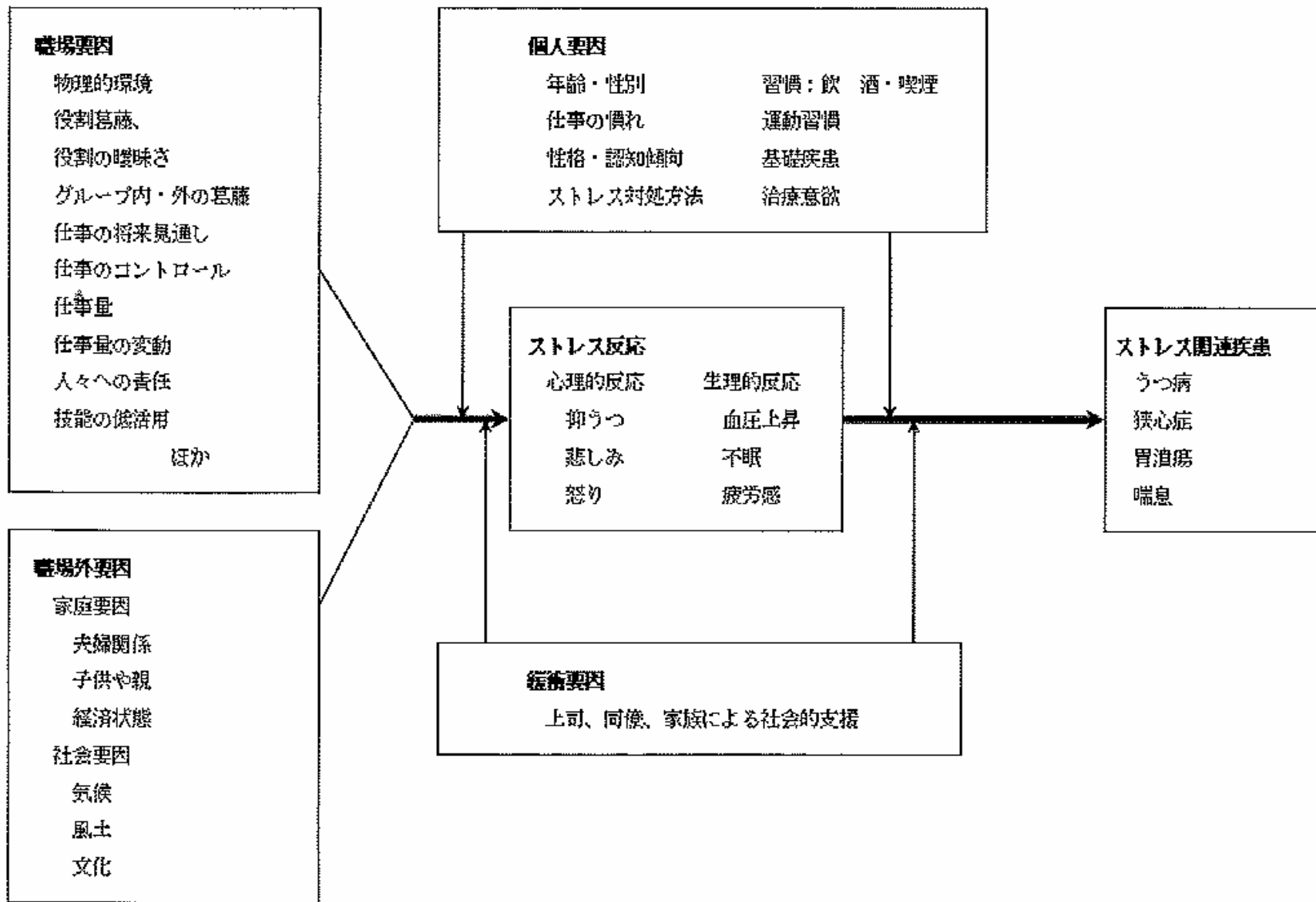


表3. 職業性ストレス図 (NIOSH 職業性ストレスモデルを一部改変)

三. ストレスと密接に関連している 自覚症状と疾病

1. 精神神経系

① ストレス⇒CRH ↑ ⇒5-HT ↓ ⇒精神的自覚症状 ↑

関連する疾患と症状：ノイローゼ、パニック障害、PTSD(心的外傷後ストレス障害)、緊張性頭痛、偏頭痛、不眠、睡眠障害、心因性多飲多食症、拒食症、うつ状態など。

※CRH :コルチコトロピン放出ホルモン(ストレスホルモン)、5-HT:セロトニン

②ストレス⇒交感神経↑・CRH↑⇒
5-HT↓⇒下行性疼痛抑制系↓

関連する疾患と症状：痛みに関する
線維筋痛症、慢性疼痛など。

※CRH：コルチコトロピン放出ホルモン（ストレス
ホルモン）、5-HT：セロトニン

2. 心臓血管系

ストレス⇒交感神経興奮⇒ノルアドレナリン・アドレナリン↑⇒細動脈収縮↑・血圧↑・心拍数↑⇒心臓負担↑

関連する疾患と症状：高血圧、狭心症、不整脈、神経性狭心症、血圧不安定など。

3. 内分泌代謝系

ストレス⇒副腎皮質ホルモン↑・甲状腺ホルモン↑⇒血糖値↑・血中脂肪酸↑⇒高血糖、高血脂

関連する疾患と症状：糖尿病、高脂血症、甲状腺疾患、メタボリック症候群など。

4. 筋肉運動系

ストレス⇒交感神経↑・血管運動失調・
筋肉収縮↑⇒筋肉攣縮⇒筋肉内老廃物
↑⇒筋肉痛

ストレス⇒CRH↑⇒5-HT↓⇒慢性疲労
症候群

関連する疾患と症状：肩こり、首こり、
だるい、慢性筋肉痛、慢性疲労症候群な
ど。

※CRH：コルチコトロピン放出ホルモン（ストレスホル
モン）、5-HT：セロトニン

慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome) は、1991年厚生省の研究班により、診断基準が定められ、多くのストレス患者にかかわる病気として認められた。慢性疲労症候群とセロトニンの関係について、研究者達は基礎と臨床の研究を行い、セロトニンの低下は慢性疲労症候群の重要な原因であることを突き止めた。

近年の研究では、抑うつ、不安と慢性疲労症候群などの精神、神経に関する病変は、はじめに全て疲労症状を呈し、臨床上も重複している部分があるため、SSRI、睡眠障害の治療、認知行動療法(CBT)などが有効であることを見出した。

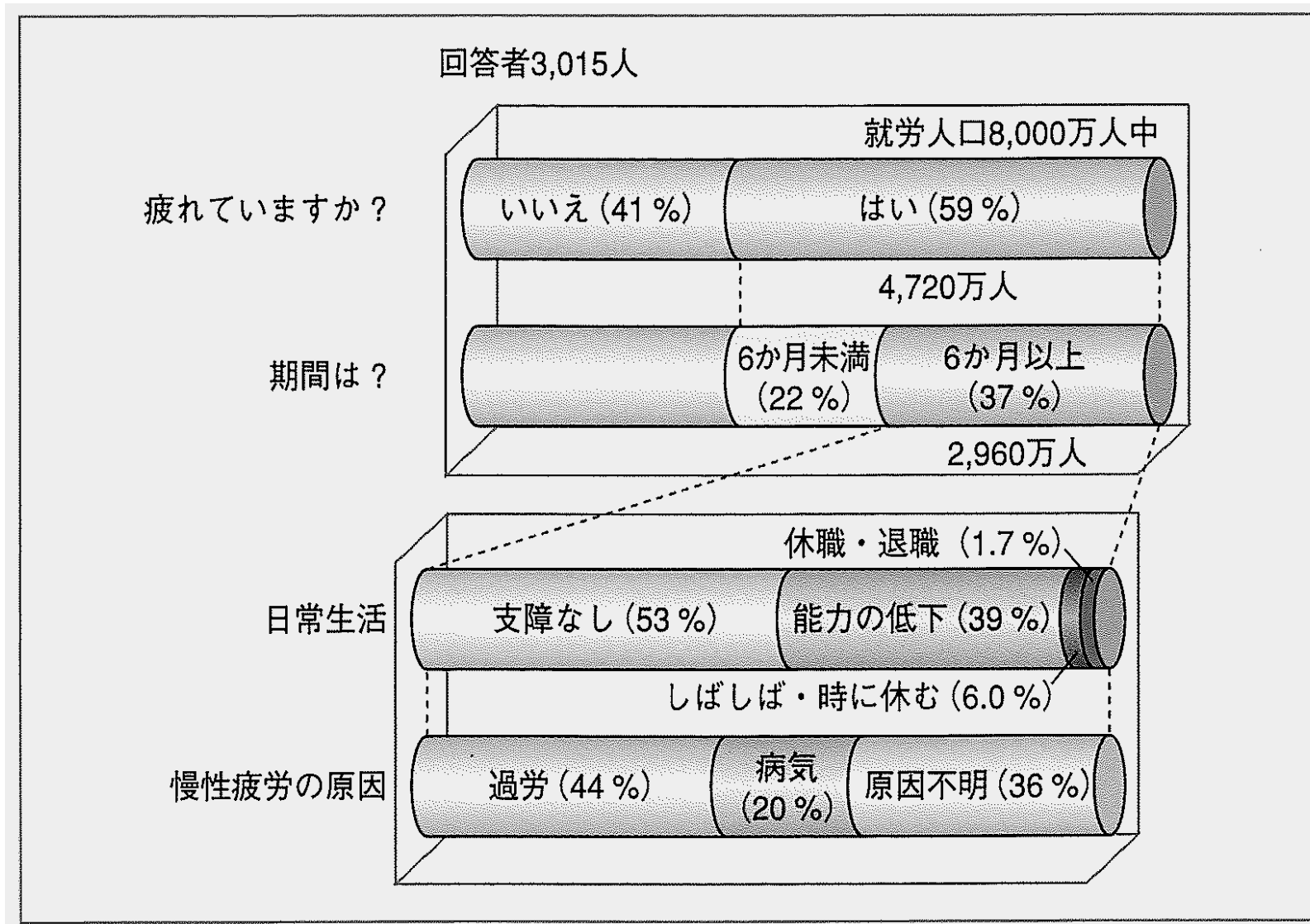


図3. 1999年厚生省疲労研究班による統計

5. 消化器系

ストレス⇒交感神経↑・胃腸粘膜血管収縮・胃腸粘膜損傷・ヒスタミン分泌↑
⇒胃腸平滑筋動き↓・胃酸分泌↑

関連する疾患と症状：胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、神経性嘔吐症、空気嚥下など。

6. 生殖系

ストレス⇒交感神経↑・視床下部-下垂体CRH↑⇒副腎ホルモン↑⇒性腺系機能↓

関連する疾患と症状: ED、生理不順、生理痛、不感症、更年期障害症状など。

※CRH : コルチコトロピン放出ホルモン(ストレスホルモン)

7. その他

メニエル症候群、咽喉頭部異物感症、難聴、耳鳴り、乗り物酔い、枯声、失声、吃音、眼瞼痙攣、唾液分泌異常、口筋チック、円形脱毛症、多汗症、蕁麻疹、過呼吸症候群、神経性咳など。

8. ストレス蛋白質の産生

最近のストレスとホルモンに関する研究によると、生体はストレス刺激を受けると特異的な蛋白質の合成が行われる。このストレスにより細胞が新たに作り出した蛋白質は、ストレス蛋白質 (hsp) と呼ばれる。

ストレス蛋白質に関する不明なところがいろいろあるが、ストレスによる体の変化は単に心理的病変ではなく、器質性の問題にもなっているため、ストレス蛋白質に関して、身体の生理・病態生理的な変化への影響を、新たな研究が盛んで行われている。

四. ストレスの対応法

上述のようにストレスの生体への影響は心(精神的)に留まらなく、心理状態は、身体への影響を及ぼし、相互に関連することは明らかで、器質的な病変(心身症—psychosomatic disease)も引き起こしている。

従って、ストレスへの対応は心理的のみならず、身体全体に行き渡る措置が必要となる。

しかし、今のところ、ストレスの緩和措置としてはほとんど、心理療法と自己開発。ストレスは実際に、体の病的変化を引き起こしていることが無視されている。ストレスに対して総合的な措置を行うよう我々は提唱する。

1. ストレスの早期対応

ストレスを重ねないように日常は常に心にかかること。ストレスを受けとることは人によって異なるため、一人一人自分に合うストレス発散法を身に付けることは大事である。

適切な運動を積極的にすること、気功、太極拳、水泳、ジョキング、ヨーガ、釣り、山登りなど。趣味を作ること。

我々は、ストレスフリー・トレーニングという体操を提唱している。

2. 心療内科とカウンセリング

専門家によるカウンセリングは初期的な症状に有効であるため、ドクターや専門家に心理な相談をする。明らかな自覚症状が現われる時に、積極的に科学的な治療を受け、必要に応じて睡眠薬（睡眠導入薬）、抗不安薬、精神安定剤、抗うつ剤などを服用。

3. ストレスによく使われている薬品

①睡眠薬（睡眠導入薬）：レンドルミン、
ハルシオン、ドリエルなどがある。
主な副作用：精神安定薬と同じ。

②抗不安剤(精神安定薬):デパス、レキソタン、リーゼなどがある。
主な副作用:眠気、筋肉弛緩、注意力・集中力低下、頭が重い感じ、頭痛、ふらつき、めまい感、けん怠感、脱力感、長期連用で効き目が悪くなる等。

③抗うつ薬：イミプラミン、クロミプラン、ルボックス、デプロメール、トレドミン、レスリン、デジレルなどがある。

主な副作用：嘔気、食欲不振、眠気、めまい、倦怠感、口渇、不眠、不安、焦燥、二重視、降圧剤の作用増強、体位性低血圧、頻脈、徐脈、便秘、尿閉、記憶障害、緑内障発作誘発、中枢抑制物質の増強、倦怠感、精神錯乱などである。

4. 漢方や健康食品の服用（漢方や健康食品などは氾濫しているため、正しく選別することが非常に重要である。）

ストレスを受けとることは、一人一人異なり、またストレス耐性(ストレスに対する抵抗力)も人それぞれだが、ストレスに対する反応はほとんど同じであるため、使われている漢方や健康食品の種類も限られている。

五. 市販されている抗ストレス商品(漢方・健康食品)について

①ラフマ葉

東洋医学・漢方では、のぼせ、精神不安定、不眠、高血圧などに古くから使われている。近年の研究では、脳内アドレナリンへの抑制(軽度)作用、セルトニン減少(不安・うつ状態の原因となる)とドーパミン低下への改善作用が実験で確認された。

また、ほかの抗ストレスハーブと比べ、薬物への相互作用は見られないのが特徴であるため、注目されている。

最近、血液循環、血中脂肪代謝、慢性疲労改善、抗酸化作用についても研究されている。

徳島大学大学院ヘルスバイオサイ
エンス研究部は、過酸化脂質による
神経細胞損傷への保護作用は、
ラフマ葉＞イチョウ葉＞セントジョーン
ズワートという内容の論文を報告した。

②セントジョーンズワート

日本では「セイヨウオトギリソウ」ともいう。ヨーロッパでは「悪魔を追い払うハーブ」と呼ばれ

中世から利用されてきた。このハーブは抗うつ剤の「プロザック」と同じような働きがあるとして知られており、ストレスを感じたときやイライラするときに飲むと、気持ちが落ち着くと言われている。

ただし、気をつけたいのは薬との飲みあわせることである。一部の経口避妊薬や抗うつ薬、抗HIV薬、気管支拡張薬、強心薬、免疫抑制薬、血液凝固防止薬、抗不整脈薬、また抗てんかん薬などと一緒に飲むと相互作用を起こす可能性がある」と指摘されている。

③カバカバ

南太平洋原産のコショウ科のハーブ。精神を落ち着かせて、不安な気持ちを抑える働きがあるとして、日本でも一時話題になった。現在では医薬品となっている。

最近、欧米諸国ではカバカバの服用と肝障害との関連性が指摘されており、米食品医薬品局（FDA）では、2001年12月よりカバカバの肝障害に対するリスクに関して発表していた。

また(財)日本医薬情報センターでも、海外の状況に関して報告を行っている。厚生労働省では、2002年11月28日付けで、海外からインターネットを通じてのカバカバの個人輸入に対して監視を強化し、また無承認無許可医薬品の監視の徹底を都道府県に求める旨、通達を出している。

④イチョウ葉

日本で昔から親しまれる植物であり、東洋医学と漢方では、葉と実を生薬として使ってきた。医学的な研究でイチョウ葉は、抗酸化、認知症の改善、記憶改善、脳循環の促進などの作用が見出されて、欧州で脳機能向上、脳卒中後遺症、痴呆症などの薬として使っている。しかし、成人一日の服用量は240mgと規定されている。

⑤靈芝

千代草や如意草などの名前もある。世界に初めて人工栽培できたのは日本である。古典薬学教本では六種類があるが、実際人工栽培できるのは、四種類（白、黒、赤、黄）のみ。中に白靈芝と黒靈芝は鎮静、安定効果があると言われ、研究室での実験も同じ現象を確認した。

更に、血圧降下と微小循環血流の改善作用は新たな特徴として、国際微小循環学会で論文が発表されて、東アジア、東南アジアにて、靈芝は伝統的な民間薬にして、現代薬学研究によって、作用メカニズムが解明された数少ない生薬のひとつとして、幅広く使われている。

⑥トリプトファン

脳内神経伝達物質セロトニンは、覚醒・睡眠・自発運動・摂食・攻撃性・記憶・性行動・中枢性血圧調整などをコントロールしている。そのセロトニンの前駆体となるのがアミノ酸の一種であるトリプトファンである。

但しIn vivo、トリプトファンを投与することで脳内セロトニン産生の増加は認められなかった。

⑦ギャバ

γ -アミノ酪酸の略称。脳に存在するアミノ酸で抑制性脳内伝達物質として知られている。ギャバ商品も沢山あるが、生理学、薬学上で、血中の γ -アミノ酪酸は脳血液関門に通すことが出来ないため、血中 γ -アミノ酪酸は脳に作用することがほとんど不可能である。

⑧L-カルニチン

カルニチン(carnitine)は、脂肪酸(長鎖脂肪酸)を、 β -酸化させる為に、ミトコンドリア内に輸送するのに必要。体内カルニチンの98%が筋肉内に、1.6%が肝臓と腎臓に、0.6%が細胞外液中に存在する。脂肪代謝としては、欠かせない物質である。

慢性疲労症候群患者の血中カルニチン含量は、健常者により、遥かに低いことが解明されている。

中枢神経に関して、脳内神経伝達物質グルタミン酸とギャバの材料になっていると共にアセチルコリン合成促進にもかかわっている。

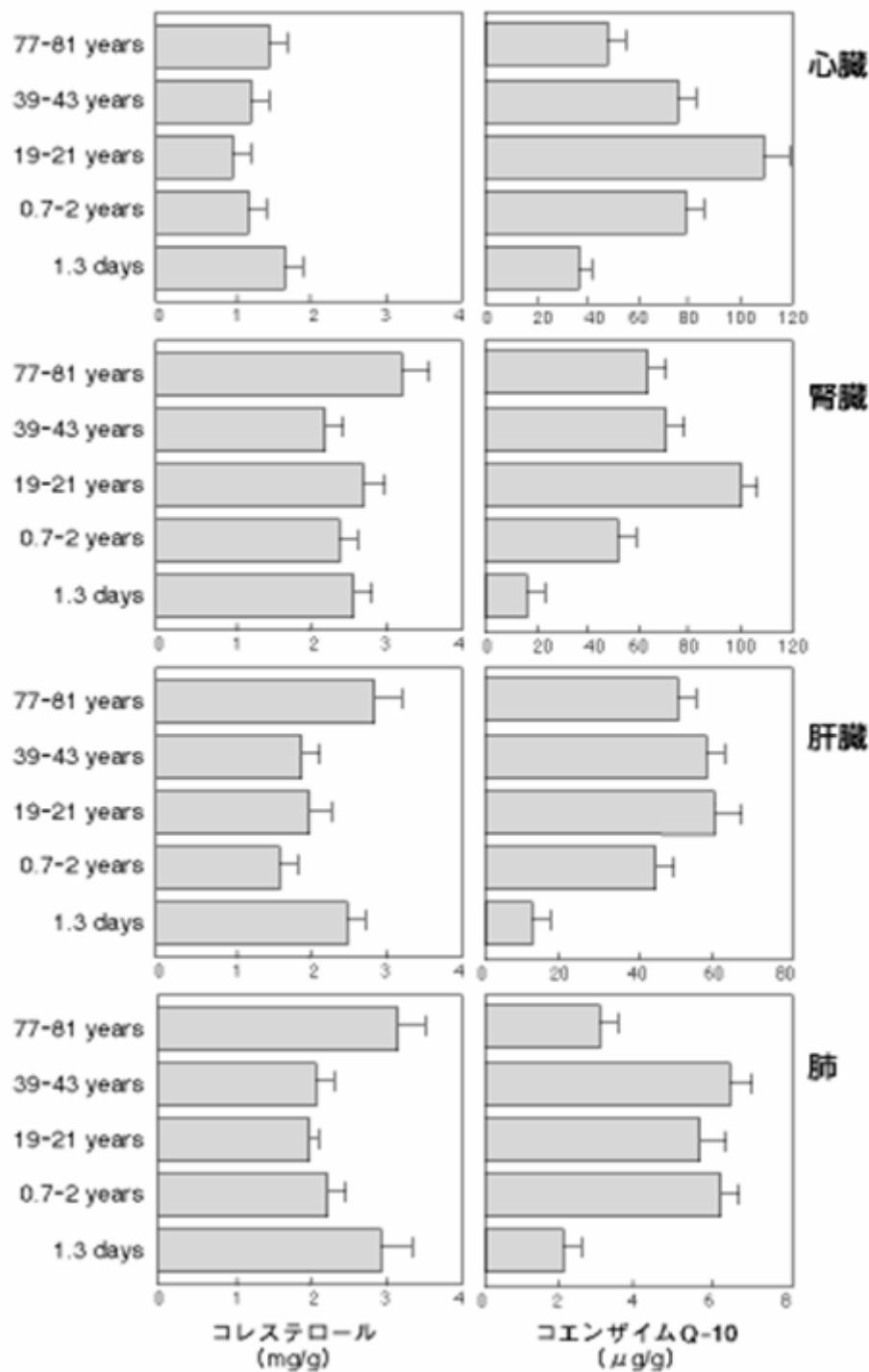
アセチルコリンー

- ・認知機能改善
- ・リポフスチン(老人斑)蓄積低下
- ・神経障害改善(軽度脳虚血障害に有効)

⑨コエンザイムQ10

ヒトのミトコンドリアの中に存在するベンゾキノン誘導体で、補酵素Q10(コエンザイムQ10)とも呼ばれる。含有量的には心臓、肝臓を始め代謝活性の高い組織、脳、副腎、卵巣、精巣、筋肉などに多い。年とともに低下する傾向も見られている。

図5. 重要臓器のコエンザイムQ10、コレステロール含量と年齢の関係



コエンザイムQ10は細胞中のミトコンドリアに存在し、酸化還元系を形成し、ミトコンドリアにおける電子伝達系（呼吸鎖）の重要な成分となっている。エネルギー生成の過程でコエンザイムQ10は不可欠の役割を持っている。

更に、強い抗酸化作用を持っており、エネルギー産生促進剤のみならず、抗酸化としても幅広く利用されている。

日本では、細胞内エネルギー産生を促進作用を有する為、いまだにうつ血性心不全の薬として使用されている。

諸外国では、うつ血性心不全の以外に、癌、肝臓疾患などの補助治療に使われている。

参考資料

大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学

大阪市立大学大学院医学研究科産業医学

心の健康づくりについて一人事院職員福祉局

郵政公社大阪健康管理センター

国立健康栄養研究所

「ストレスとホルモン」日本比較内分泌学会

神経精神薬理学

その他