

原 著

若年女子抑うつ傾向とDXA法踵骨BMD

— 血清コルチゾールとの関連で —

阿原 美生*・志賀 令明**・田中 俊誠***

Do the depressive tendencies in young women decrease calcaneum bone mineral densities?

Mio AHARA*, Noriaki SHIGA** and Toshinobu TANAKA***

Abstract

Low bone mineral densities (BMD) in the patients of major-depression have been reported. To evaluate whether the young women-students who show higher depressive scores will show lower bone mineral densities, we measured calcaneum BMD by using Heel-scan 2000 (DXA) in 26 healthy young women.

The subjects who showed higher depressive scores showed higher level of serum cortisol and lower BMD compared with the expected values from 101 age-matched normal women. The results support the hypothesis that stress-dependent gluco-corticoidal changes have influences on bone mineral densities not only in the patients of major-depression but also in the young women-students who show higher level of cyclic tendencies in their daily-lives.

キーワード： 踵骨骨塩量 (calcaneum bone mineral densities), 抑うつ性人格 (depressive personalities),
(key words) 副腎皮質ホルモン (cortisol)

はじめに

閉経後の女性で骨量低下が起こることは既に多くの研究者によって指摘され、骨粗鬆症の予防対策も策定されつつある。ところで、この閉経前後の時期は内分泌系の変動から更年期障害を呈しやすい時期であり、また女性のライフサイクルの中でも心理・社会的な変動が著しい時期である。一般的に更年期障害は、①女性ホルモンの急激な減少によって生じる更年期症状、②ライフサイクル上の特に家族・就業システムの変動によって生じ

やすいストレス性障害(心身症)、そして③生物学的な素因と生活変化の双方が組み合わさって発症するうつ病、の三つが複雑に組み合わさっているといわれる。

更年期以降に生じる骨量低下はこれまで主に①の女性ホルモンの減少に起因すると考えられてきたが、最近のうつ病の患者を対象にしたDXA法による骨量計測の結果、うつ病罹患中ないしは過去に罹患歴のある女性では骨塩量が低下するという報告(Michelson D, et al.: 1996)¹⁾が見られるようになった。このような観点からすれば、骨量減少は

* 秋田大学医学部付属病院小児科(RN, MSE / Dept. of Pediatric Nursing, Akita-University Hospital)

** 福島県立医科大学看護学部(PhD / Dept. of Psychology, Fukushima Medical University, School of Nursing)

*** 秋田大学医学部産科婦人科学教室(MD / Dept. of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Akita University)

必ずしも更年期前後から始まるのではなく、抑うつ親和性の高い者では、よりはやい時期から骨量低下を来す可能性も推測できる。

今回われわれは、若年健康女子を対象にして性格検査を施すとともに、DXA法により踵骨骨塩量 (Bone Mineral Density: BMD) を計測し、同時に血漿コルチゾール、アルブミン、オステオカルシン、総アルカリフォスファターゼを計測し、コルチゾール値がやや高めでしかも抑うつ性が高い者では、たとえ健康な日常生活を送っていても骨量が規準値よりも低下する傾向を見だし、それに応じた骨量低下予防ケアが必要であると考えたので報告する。

対象と方法

対象は18歳から22歳までの健常女子26名 (19.9±1.1歳) である。これらに対しDXA法踵骨骨塩量測定装置 (京都第一科学ヒールスキャン2000) を用いてBMD (g/cm²) の計測を行った。BMDとは骨に含まれるミネラル成分のことであり、骨密度を反映するのに最も適した指標であるとされる。

BMD比較対象として同年齢の健常女子101名で測定したBMDを用いたが、それらのBMDを従属変数y、それに影響する要因としてstepwise法を用いた分析によって明らかになった、体重(x1)・中学校時の運動量(x2)・乳製品摂取量(x3)を独立変数とした重回帰式 ($y = 0.006x1 + 0.02x2 + 0.01x3 + 0.451$) に上記26名の年齢・体重等を代入してBMD予測値を作成し、規準値とした。今回はBMD実測値とその規準値との差を検討対象にした。

採血は研究目的に関する十分な説明と、被験者の同意の下に午前中の一定時間 (9時前後) に行われた。検査対象として、副腎皮質ホルモンであり、ACTHとともにストレスの度合いを反映するとされるコルチゾール、骨形成の度合いを反映す

る指標であるオステオカルシン (OSC)、栄養状態を反映するアルブミン (ALB)、精度は低いながら骨形成の指標になりうる総アルカリフォスファターゼ (ALP) を計測した。

また全例に矢田部-ギルフォード性格検査を施行し、その性格特性を検討した。

統計処理にはMacintoshのStatViewのうち、stepwise regression, t-test, Anovaを用いた。

結 果

1) コルチゾールその他の平均値

コルチゾールの平均値は13.2±4.3 μg/dlであり、最低値が5.1 μg/dl、最高値が23.0 μg/dlで、規準値の15.5 μg/dlを越えるものが6名 (23.1%) 含まれた。

OSCは8.0±2.6ng/ml (3.2~15.0ng/ml) であり、規準値を超えるものが1例みられた。

ALB (BCG法) は5.0±0.3g/dl (4.5~5.4g/dl) であり、全例が正常範囲であった。

総ALPは143.2±37.2 (104~217IU) であり、全例が正常範囲であった。

2) BMD実測値と規準値との比較

図1には、26名のBMD実測値と、101名の対照女子から重回帰分析法によって算出したBMDの規準値を、その年齢と単回帰させたものを示した。双方とも年齢との間では有意な相関を示していない。

3) コルチゾール値による3群分類とBMDの規準値からの差の比較

先のようにコルチゾールの平均値は、13.2±4.3 μg/dlであったので、1SDを基準として、9.8 μg/dl以下のものをgroup L (N=4)、17.6 μg/dl以上のものをgroup H (N=4)、その中間をgroup M (N=18) として、上記の方法で算出したBMD実測値・規準値間の差を検討した。

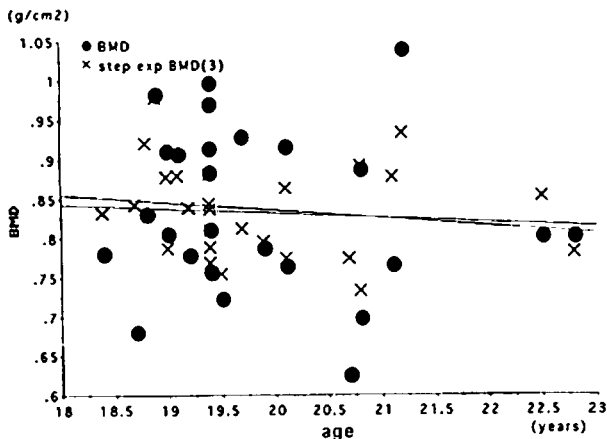


図1 踵骨BMD実測値と101名の年齢をマッチさせた健常女子からの規準値の年齢による推移

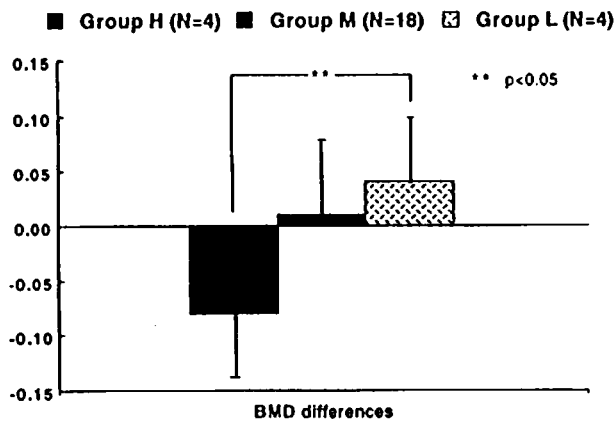


図2 コルチゾールの濃度による3群分類と、BMD実測値・規準値間の差

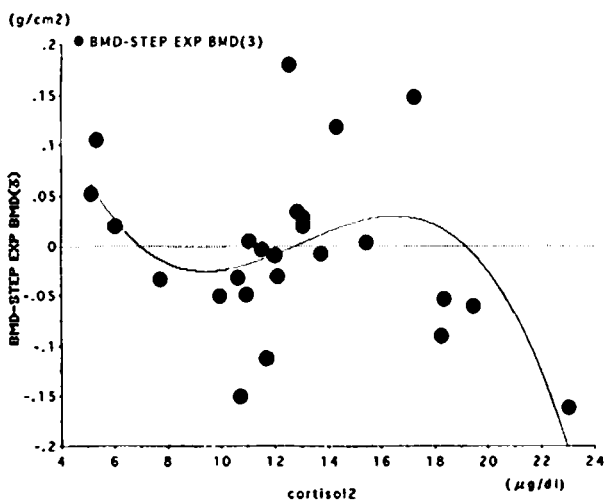


図3 BMD実測値・規準値間の差とコルチゾール濃度との3次回帰曲線

図2にはBMD実測値・規準値間の差を3群で比較した結果を示した。group Hはgroup Lに比して有意($p<0.05$)に低い値を示していることが分かる。

図3には、コルチゾール値をx軸、BMDの実測値・規準値間の差をy軸にした3次回帰グラフを示した。 $y = -0.0003x^3 + 0.011x^2 - 0.138x + 0.523$ ($r = 0.512, p = 0.0889$)で負の回帰傾向を示し、コルチゾールが $8 \mu\text{g/dl}$ 以下ではBMDは規準値よりも高くなるが、 $18 \mu\text{g/dl}$ 以上では規準値よりも低くなる傾向があることが分かる。

4) コルチゾールの値と抑うつ尺度得点

矢田部-ギルフォード性格検査には、12の性格因子があるが、それはそれぞれが得点として表現されるだけでなく、抑うつ尺度得点として、抑うつ性・回帰性傾向・劣等感・神経質傾向の4因子の得点の合計をあげることができる。

コルチゾール値をx、上記の抑うつ尺度得点をyにした単回帰式は、 $y = 1.448x + 26.541$ ($r = 0.398, p = 0.0667$)と正の相関傾向を示し、コルチゾール値が高いもので抑うつ尺度得点は上昇した。それぞれの各因子に関しての値は、抑うつ性($r = 0.364, p = 0.0957$)、回帰性傾向($r = 0.459, p = 0.0317$)、劣等感(有意な相関傾向なし)、神経質傾向($r = 0.379, p = 0.0818$)であり、抑うつ尺度得点のなかで最もコルチゾールとの間の相関が高かったのは、回帰性傾向(情緒の不安定性)であった。

5) BMDと、抑うつ尺度得点

図4には上の抑うつ尺度得点をx軸、BMDの実測値・規準値間の差をy軸にした単回帰直線を示した。

BMDの差は抑うつ尺度得点が高くなるにつれて負に大きくなる傾向性を示した($r = 0.378, p = 0.0909$)。

また図には示さないが、BMD差と抑うつ尺度4指標との間で相関傾向が見られたのは、劣等感($r = 0.374, p = 0.0952$)及び神経質傾向($r = 0.390, p =$

0.0808)の二つで、双方とも負の回帰傾向をみせた。

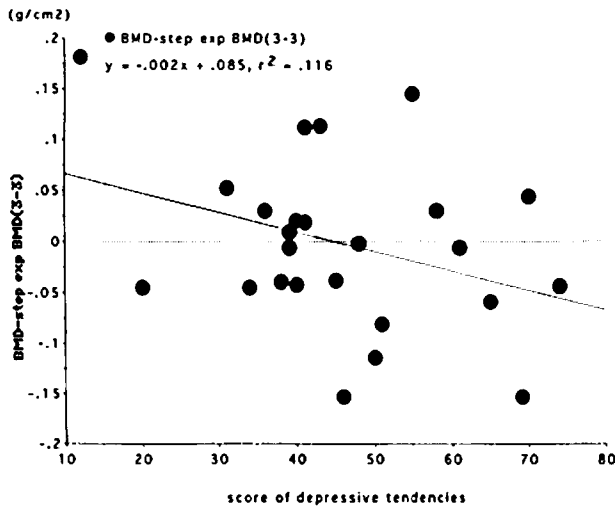


図4 BMD実測値・規準値間の差とY-G検査「抑うつ性得点」との単回帰直線

考 察

1) 抑うつ親和性と対処不能性

うつ病とくに大うつ病ないしは単相性うつ病はその秩序依存性(Tellenbach H: 1978)や役割依存性(Kraus A: 1983)などから主に成人期以降に発現する病態と考えられている(笠原 嘉: 1977)。年齢から見て更年期障害との関連は深い。他方、思春期から青年期にかけて生じるうつ状態は必ずしも上記の大うつ病や単相性うつ病と関連せず、むしろ神経症性、境界性、ないしは循環気質の潜在に負うところが大きいとされる(笠原 嘉: 1984)。

抑うつの成因については十分に解明されていない。生後すぐに、避けることのできない電撃を受け続けた子ネズミは生体に達したあとでも嫌悪刺激を回避する学習が生じにくいという報告(Seligman M E P, et al.: 1985)がある。人生早期での長期間の母子分離が成人してからの抑うつに結びつきやすいという報告(Ader R, et al.: 1975)とあいまって、嫌悪状況からの脱出不能体験をもったものが、ストレス事態に効果的な対処法を得られないまま疲

弊していくことが発症のきっかけにつながると考えられている。そのような意味で、臨床的に「うつ」と診断されないものでも、対処不能性が高い、ないしはcompetence(有能感)が十分に形成されなかったものでは、ストレス対処能が低下するものと考えられる。

2) 対処不能は生体にどのような変化をもたらすか?

ところで、reserpineを使用した患者の約15%で抑うつ症状がみられたことからうつ病での脳内モノアミン(MA)代謝異常説が考えられるに至った。reserpineは神経末端にあるnorepinephrine(NE)やserotonin(5-HT)の小胞内貯蔵を妨げることが知られている。NEは、副腎皮質ホルモンを分泌させるACTHを放出させる視床下部CRH(corticotropin releasing hormone)を抑制する働きがあるので、うつ病でNEの機能低下が存在するとCRH-ACTH-副腎皮質系は抑制を解除され機能亢進をきたし、結果的に血中のコルチゾールが高濃度を示すことが示唆されている(山下 格: 1981 / Holsboer F, et al.: 1992)。

別の言い方をすれば、特に幼少期に対処不能の経験を持たなかった者では、ストレスは副腎髓質系の働きを増大させNEを上昇させるが、逆に対処不能体験を持ったものは、NEが低下することを通じてACTH-cortisol系の機能が亢進することが示唆されよう。

3) 高コルチゾールと骨量との関連

Michelsonら(Michelson D, et al.: 1996)は、うつ病の患者でDXA法による身体各部のBMDが年齢、体重をマッチさせた健常者に比して有意に低く、また尿中コルチゾールは有意に高くなったと報告した。またSchweigerら(Schweiger U, et al.: 1994)も大うつ病の男女患者で腰椎BMDが健常者に比較して低下することを報告している。コルチゾールは、①腸管からのカルシウム吸収の減弱、②尿細

管でのカルシウム吸収の減弱、③骨芽細胞の機能抑制などの機序で骨形成を阻害していることが示唆されている(山本逸雄:1995)。これらの成績にはデキサメサゾン抑制試験などの結果は含まれておらず、内因性のうつに骨量低下が特異的なのか、それとも慢性的な対処不能性を潜在させるものでも骨量低下が起こりうるのかについては今後の検討課題である。

4) 健常若年女子における骨量の検討手段

女性での超音波法による踵骨 stiffness 等の指標のピークはおおむね20歳前後にあることが報告されている(志賀令明・他:1996)。他方、DXA法による特に腰椎BMDは30~40代に最大値を示すという報告もあり、超音波法とDXA法による女性の骨密度ピーク時期は必ずしも一致しないのが現状である。BMDには性腺系の発達はいままでなく、小・中学校時の運動量、乳製品などのカルシウムを多く含む食品の摂取の励行、現在の運動量、ダイエット経験の有無など、多くの要素が骨量に影響する指標として指摘されている(清野佳紀・他:1994/Hoshi A, et al:1998)。そのように個々人の生活体験ないしは遺伝的な素因等によって骨量に影響されているとすれば、多くの対照女子でBMDに影響を与える変数を割り出し、それによる回帰式を作成し、対象女子の各変数をその式に代入して得られる規準値と、実測値とを比較し、その差に影響する要因を新たに明らかにする必要がある。

今回われわれは、101名の年齢をマッチさせた健常女子を対象にしてstepwise法を用いてBMDに関して、体重・乳製品摂取量及び中学校時の運動量の3つの変数を抽出し、その重回帰式に26名の値を代入することで規準値を得、それと実測値との差を求め、抑うつ尺度やコルチゾールとの関連を検討した。これにより各人の体重・運動量・栄養摂取量など、骨量に個人差を与えうる変数の影響をある程度排除できたものと考えられる。

5) 抑うつ尺度とコルチゾールの関係

抑うつ尺度4指標の合計はコルチゾール濃度が高くなるもので上昇した。特に気分の易変性を示す「回帰性傾向」はコルチゾール濃度と有意な正の相関をみせた。回帰性傾向(cyclic tendency)とは、気の変わり易さ・感情的傾向など、いわば情緒の不安定さを表現するものといわれ、そのような意味では感情の生物学的部分を反映しうるものでもある。

6) 抑うつ性・コルチゾールとBMD

BMD実測値と規準値との差は、抑うつ性得点が高くなるほど、またコルチゾール濃度が高くなるほど、負の方向に大きくなる傾向をみせ、高い抑うつ性・高コルチゾールを示すものほど、骨量が低下することが明らかになった。

7) 将来の骨粗鬆症を予防するケア

今回われわれは、健常若年女子の踵骨骨密度をDXA法により計測し、同様の手法で計測した多数の同年齢女子からの重回帰式に基づく規準値との差を求め、BMDは特にコルチゾール、及び抑うつ尺度と負の関係にあることを見いだした。若年期は骨量の蓄積期といわれ、この時期に最大骨量を上げておくことが、将来の骨粗鬆症予防に効果的であると言われている。

われわれは今回の結果から、臨床的に明確ではない程度の抑うつ親和性を示す者でも骨量に低下をきたすことが明らかになったものと考え、若年期からのストレス対処技能の学習が重要であると考えている。これらの人々に対しては、まず表1に示すようなカルシウムを多く含む食品の摂取の励行が勧められる。コルチゾールによる腸管からのカルシウム吸収阻害に対抗するためには多くのカルシウムを摂取する必要がある。また適度な運動は、もともとの性格的な抑うつ親和傾向からの気分転換の観点からも、また運動の持つ骨量増加作用の観点からも重要である。そして、最も基本

表1 主な食品中の1回分量あたりのカルシウム
(科学技術庁資源調査会編四訂日本食品成分表1982より)

食品名	1回分量 (正味量)	カルシウム量 (mg)
普通牛乳	200g	200
全脂無糖ヨーグルト	100g	110
プロセスチーズ	28g	176
ゴータチーズ	25g	170
鶏卵・全卵	70g (62g)	39

あじ	170g (94g)	61
さけ	170g	24
いわし丸干し	100g (80g)	1120
しらす干し	20g	106
あさり	90g (36g)	29
素干しさくらえび	8g	160

牛肉サーロイン脂身つき	150g	8
豚肉ロース脂身つき	150g	8
若鳥胸皮つき	170g	9

大豆(乾)	100g	240
枝豆	100g (55g)	50
もめん豆腐	140g	168
ごま	10g	120

小松菜	100g (90g)	261
春菊	50g (48g)	43
白菜	100g (90g)	32

のり	3g	12
干しひじき	10g	140
乾燥わかめ	10g	96

的なケアは、抑うつ親和的な人にみられる「対処不能感」の是正になるものと思われる。Beckの認知療法が抑うつに関する心理的な対処としては最も著名であるが、その基本は「ネガティブな思考形式から脱却する」というところにある。これは言うは易しいが現実の問題としては困難なところもある。筆者らはむしろ交流分析を学習し、それまでワンパターンだった自分の対人・対自関係様式(例えばCPとACが主体である対人関係パターンなど)から脱却し、今までのパターンとは違った発想・対話の仕方を再学習するような機会を持つことが重要なことではないかと考えている。具体的な事例などについては別の機会に触れたいが、一種のアサーショントレーニングを行い、対処不能ではないことを再学習することが、少なくとも病的なレベルではない抑うつ親和性のある人には有効であり、その結果、HPA-axisの亢進が緩和されれば将来の骨量減少は回避できるのではないかと考えている。

謝 辞

本論文の執筆に当たり多大なご示唆をいただいた宮城中央病院心療内科 山内祐一部長、東北大学心療内科 内海厚先生に心から感謝申し上げます。

(注) なお、この概要は「短報」として『心身医学』2000 vol.40 no.1, 59-60に掲載されている。

引用文献

- Ader R, Cohen N 1975 Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine* 37, 333-340.
- Holsboer F, Spengler D, Heuser I 1992 The role of corticotropin-releasing hormone in the pathogenesis of Cushing's disease, anorexia-nervosa, alcoholism, affective disorders and dementia. *Progressive Brain Research* 93, 385-417.
- Hoshi A, Watanabe H, Chiba M et al 1998 Effects of Exercise at Different Ages on Bone Density and Mechanical Properties of Femoral Bone of Aged Mice. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 185,15-34.
- 笠原 嘉 1977 青年期. 中公新書
- 笠原 嘉 1984 精神病と神経症. みすず書房
- Kraus A 1983 Sozialverhalten und Psychose Manisch-Depressiver. (岡本 進訳「躁うつ病と対人行動」)、みすず書房
- Michelson D, Stratakis C, Hill L et al. 1996 Bone mineral density in women with depression. *New England Journal of Medicine* 335, 1176-1181.
- Schweiger U, Deuschle M, Korner A et al 1994 Low lumbar Bone Mineral Density in Patients with major Depression. *American Journal of Psychiatry* 151, 1691-1693.
- 清野佳紀・田中弘之・西山宋六・他 1994 最大骨量に及ばず諸因子. *The Bone* 8, 16-34.
- Seligman M E P, Visintainer M A 1985 Tumor rejection and early experience of uncontrollable shock in the rat. In F R Brush (eds.) *Affect, conditioning and cognition: Essays on the Determinants of Behavior*, Lawrence Erlbaum associates, publishers, London.
- 志賀令明・福島峰子・田中俊誠 1996 若年女子の踵骨 stiffnessの上昇過程に関する研究. 日本産科婦人科学会雑誌48, 1085-1092.
- テレンバッハ H 1978 *Melancholie* (木村 敏訳1985「メランコリー」, みすず書房)
- 山本逸雄 1995 ステロイド骨粗鬆症. 松本俊夫ら(編)骨粗鬆症. 羊土社, 70-71.
- 山下 格 1981 うつ病の診断と薬物療法. 植木昭和ら(編)「抗不安薬・抗うつ薬の進歩」. 医歯薬出版, 163-186.