

特 集

小児科領域におけるストレス・バロメーターの臨床応用

—小児のストレス・バロメーター—

獨協医科大学 小児科

加納 健一 有阪 治

要 旨 精神的あるいは肉体的ストレスに対して、生体がどのように対応しているかをみる指標として、尿中の17-水酸化コルチコステロイド (17-OHCS) (生体の摩耗と断裂) と17-ケトステロイド硫酸抱合体 (生体の修復と回復) とを同時に測定することによって把握できる。これらはストレス・バロメーターと呼ばれている。我々は世界で初めてこのストレス・バロメーターの小児の正常値を明らかにし、また小児科領域での各種疾患での臨床応用の可能性についても明らかにした。すなわち、夜尿症では精神的ストレスに関係する二次性夜尿症だけでなく、一次性夜尿症でもストレス・バロメーターが異常を示す症例では抗うつ剤の効果を認めた。また不登校は各種原因で起きるが、いじめが関与しているとストレス・バロメーターは異常を示す。原因が解決され、登校できるようになるとストレス・バロメーターは正常化する。神経性食欲不振症は思春期の女性に特有な疾患である。多くの症例では尿中17-OHCSは低下しているが、逆に高値を示す症例では学校でのいじめや家庭内でのトラブルが継続していることがある。痒みや痛みに対してもストレス・バロメーターは敏感に反応する。このようにストレス・バロメーターを測定することによって、問診ではわからなかったストレスの関与の仕方がわかり、臨床的にストレス・バロメーターを測定することは有用である。

Key Words : ストレス, ストレス・バロメーター, 不登校, 神経性食欲不振症, 夜尿症

緒 言

日本は経済的に豊かな国になったが、最近はずますます心が貧しくなり、多くのストレスがこどもに襲いかかっている。そのためストレス原因となるような夜尿症、不登校、心身症が増加してきている。ストレスといってもなかなか客観的に把握することは困難であった。西風ら^{1,2)}は尿中17-水酸化コルチコステロイド (17-OHCS) と17-ケトステロイド硫酸抱合体 (17-KS-S) とを成人で測定して、これらが客観的にストレスの具合を把握することができるものであることを示した。小児科領域での報告はなかったが、我々は小児の正常値あるいは小児の各種疾患について、ストレス・バロメーターを測定して多くの論文を報告したので、ここに我々の過去の論文を中心として、小児科領域のストレスが関与すると考えられる各種疾患について概説する。

1 ストレス・バロメーター

西風ら^{1,2)}は尿中17-OHCSは生体の摩耗と断裂関連物質 (コルチゾール由来)、尿中17-KS-Sは生体の修復と回復 (抗コルチゾール作用のあるデハイドロエピアン

ドロステロン由来) として捉え、両者を同時に測定することによって、ストレスのかかり具合とストレスへの適応をみる指標として、ストレス・バロメーターと命名した。その測定方法は早朝起床時の尿80 mlを使用して、17-OHCS³⁾ および17-KS-S⁴⁾ は既報の方法によって測定 (住友金属バイオサイエンス) した。17-OHCSおよび17-KS-Sともクレアチニン比で求め、表示は若年健常者 (25 ± 3歳) 値を基準 (100) とした。小児の正常値については我々が初めて報告⁵⁾ した。表1、図1および図2に示した。17-OHCS /クレアチニンは若年健常者と比較して、100前後と差は認められなかった。一方、17-KS-S /クレアチニンは表1および図1に示すように年齢差が認められ、年齢が低い程低値であった。17-KS-Sの主体は副腎アンドロゲンのDHEA-Sで、このDHEA-Sは抗動脈硬化作用、抗肥満作用、抗糖尿病作用、抗骨粗鬆症作用、抗腫瘍作用、免疫調節作用、中枢神経系への作用などの生理活性⁶⁾ が知られている。血中DHEA-Sは乳幼児は低く、8歳頃より上昇してくる^{7,8)}。このDHEA-Sの血中濃度の動きと尿中17-KS-Sの動きは一致しており、小児期に尿中17-KS-Sが低いのは血中DHEA-Sが低いためであろう。

表1 小児のストレス・バロメーターの年齢別正常値

年齢 (歳)	n	17-OHCS *	17-KS-S *	17-KS-S
		クレアチニン (%)	クレアチニン (%)	17-OHCS
3~5	6	101 ± 15	13.2 ± 2.5	13.0 ± 1.3
6~10	22	105 ± 20	17.1 ± 4.0	16.4 ± 3.6
11~15	22	98 ± 16	21.1 ± 5.2	22.1 ± 6.5
16~18	10	102 ± 19	31.9 ± 5.4	32.5 ± 9.9

数値は平均値 ± SD で表した。

* 17-OHCS / クレアチニンと 17-KS-S / クレアチニンは 20歳の健常人の平均値を 100として表した。(文献5より引用)

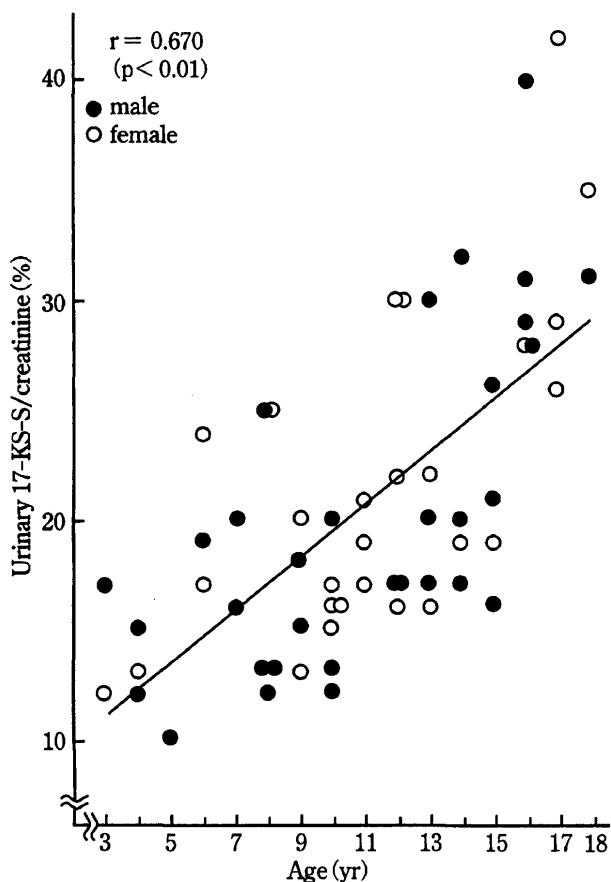


図1 個々の男女別および年齢別にみた尿中17-KS-S / クレアチニン

尿17-KSも健常児では17-KS-Sと同様な動きを示すが、尿17-KSは17-KS-Sと17-KS-グルクロン酸(G)とを含む。17-KS-Gは代謝終産物でその尿中濃度は健常人では17-KS-Sとほぼ同じである。しかし、17-KS-Gは17-OHCSと同様な動きをするのに対して、貯蔵型の17-KS-Sはある種の病態では17-OHCSと17-KS-Gとは異なった動きを示す。例えば精神的ストレス、肥満を伴った高血圧症、糖尿病、心筋梗塞、末期癌、抗癌剤

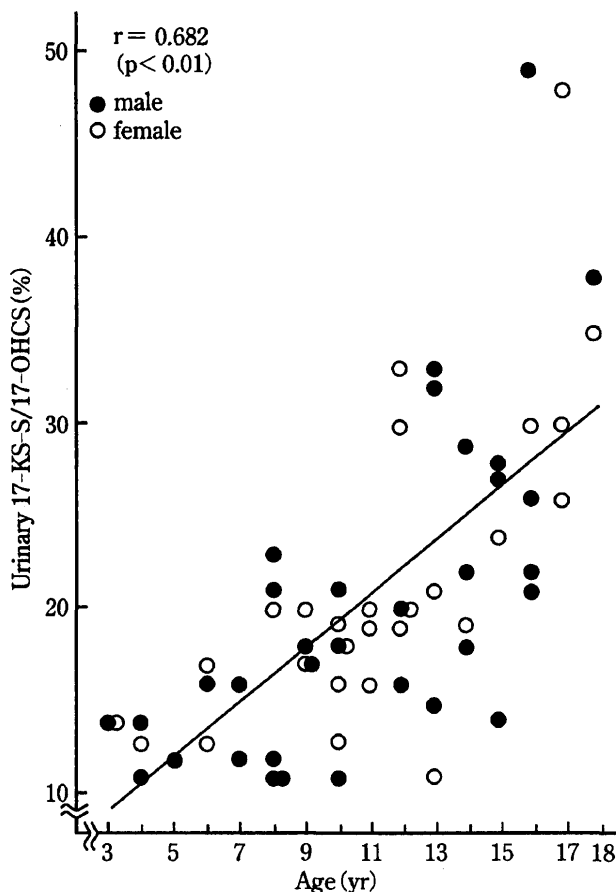


図2 個々の男女別および年齢別にみた尿中17-KS-S / 17-OHCS

では尿17-OHCSは上昇するにも拘らず、尿17-KS-Sは低下する²⁾。そのため17-KSを測定するのではなく、17-OHCSと一緒に17-KS-Sを測定することが臨床的に大切である。

2 夜尿症とストレス・バロメーター

夜尿症は大きく分けて精神的ストレスが引き金となって途中から生じる二次性夜尿症と生まれつきの一次性夜尿症とがある。当然二次性夜尿症は尿中ストレス・バロメーターにも異常をきたすことが予想される。我々の結果では表2に示したように、ストレス・バロメーターが7名中6名に異常をきたしており、著明な異常をきたした児では選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)のフルボキサミン投与によって、60%が完全に夜尿症が消失した。一方、ストレス・バロメーターが正常であった1名はフルボキサミンが無効であった⁹⁾。

一次性夜尿症児ではストレス・バロメーターは表3に示すように、予想されたよりも異常児が多かった。すなわち40名中28名(70%)に異常を認め、そのうちストレス・バロメーターが異常を認めた28名中26名(93%)

表2 二次性夜尿症児のストレス・バロメーターとフルボキサミンの効果との関係

ストレス・バロメーター	完全夜尿症消失	不完全夜尿症消失	無効
著明な異常* (n = 5)	3 (60%)	2 (40%)	0
軽度異常** (n = 1) 17-KS-S (低値)	0	1 (100%)	0
正常 (n = 1)	0	0	1 (100%)

*著明な異常とは17-OHCSの2SD以上と17-KS-S / 17-OHCSの2SD以下を意味する。
**軽度異常とは1SDから2SDの間を意味する。(文献9より引用)

表3 一次性夜尿症児のストレス・バロメーターとフルボキサミンの効果との関係

ストレス・バロメーター	完全夜尿症消失	不完全夜尿症消失	無効
著明な異常 (n = 17)	8 (47%)	9 (53%)	0
軽度異常			
17-OHCS (高値, n = 6)	3 (50%)	3 (50%)	0
17-OHCS (低値, n = 2)	1 (50%)	0	1 (50%)
17-KS-S (低値, n = 3)	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)
正常 (n = 12)	1 (8%)	5 (42%)	6 (50%)

(文献9より引用)

表4 夜尿症児のストレス・バロメーターと塩酸イミプラミンの効果との関係

No	性	年齢 (歳)	17-OHCS	17-KS-S	17-KS-S	備考
			クレアチニン (%)	クレアチニン (%)	17-OHCS	
塩酸イミプラミン著効群						
1	男	6	137	23	16	
			108	24	22	2週後
2	女	9	231	13	6	
			109	12	11	7週後
3	女	10	178	11	6	
			81	15	18	12週後
塩酸イミプラミン無効群						
1	男	6	87	17	20	
2	男	6	94	13	14	
3	女	9	78	13	16	
4	女	10	77	8	10	

(文献10より引用)

がフルボキサミンに反応した。それに対してストレス・バロメーターが正常であった12名中6名(50%)がフルボキサミンが無効であった⁹⁾。

同様なことはSSRIと同じうつ病薬である塩酸イミプラミンの有効群と無効群とでも表4に示すように認められた¹⁰⁾。すなわち、塩酸イミプラミンが著効した群では17-OHCS / クレアチニンが高値であり、塩酸イミプラミンが効果を示した時点では正常化していた。一方、塩酸イミプラミンが無効であった群では17-OHCS / クレアチニンは正常であった。

塩酸イミプラミンが夜尿症に投与されたのは1960年MacLean¹¹⁾がたまたまうつ病の患者に塩酸イミプラミンを投与したところ、一緒にもっていた夜尿症も治ったことを注意深い観察から報告してからである。同様にSSRIも1993年にMesaros¹²⁾が15歳のうつ状態と夜尿症とを持っていた男児にフルオキセチンを投与して、うつ状態以外に夜尿症も改善することを報告したのが切っ掛けである。我々も2000年¹³⁾に9歳の間欠性爆発障害、遺尿症および夜尿症とを持った男児と8歳の強迫性爪噛みと夜尿症とを持った男児にフルボキサミンを投与したと

表5 65名の不登校児の年齢と性

年齢(歳)	女児	男児	合計
7~9	9	5	14
10~12	8	6	14
13~15	23	14	37
合計	40	25	65

(文献17より引用)

表6 65名の不登校児の主因となった診断名

診断名	例数(人)
起立性調節障害	19
うつ障害	15
低血圧	6
強迫性障害	6
いじめ	6
分離不安障害	5
燃え尽き症候群	5
統合失調症	3
合計	65

(文献17より引用)

表7 神経性食欲不振症児のストレス・バロメーター

No	性	年齢(歳)	17-OHCS	17-KS-S	17-KS-S	備考
			クレアチニン (%)	クレアチニン (%)	17-OHCS	
1	女	11	41	13	31	診断時
			93	12	13	体重回復時
2	女	13	141	76	54	診断時
			272	75	27	体重回復時
3	女	14	76	16	21	診断時
4	女	15	58	18	31	診断時

(文献10より引用)

ころ、精神症状の改善とともに夜尿症も改善した。更に我々はうつ病などの精神症状を持たない夜尿症単独例にフルボキサミンを投与して高い有効性と安全性とを認めた^{14,15)}。

一般的な夜尿症の治療薬である塩酸イミプラミン、デスモプレシンおよび塩酸オキシブチニンが効果のなかった4例中3例で17-OHCSは異常高値を示し、17-KS-S / 17-OHCSは低値を示した症例で、フルボキサミンが効果を示した¹⁶⁾。これらの症例では夜尿症改善時のストレス・バロメーターは正常化していた。

3 不登校とストレス・バロメーター

不登校は様々な原因によって学校へ行けなくなる状態である。その原因疾患のうち、我々の専門外のアスペルガー症候群、自閉症、注意欠陥多動障害、学習障害および知的障害を持つ児を除く65名の不登校児(女子40名、男子25名、年齢は7-15歳)の診断時でのストレス・バロメーターを測定した¹⁷⁾。一部の症例では種々の治療によって学校へ行けるようになった時点でもストレスバロメーターを測定した。表5にその65名の不登校児の年齢と性を示した。年齢では小学生よりも中学生に多く、女子が男子よりも多かった。表6に不登校の主因となっ

た診断名を示した。起立性調節障害が19名、うつ障害(うつ病およびうつ状態)が15名とこの2疾患だけで全体の半分以上を占めた。65名の全体のストレス・バロメーターの結果は24名(37%)の17OHCSは2SD以上であり、14名(22%)が2SD以下であった。2SD以上の内訳は起立性調節障害が6名、うつ障害が4名、強迫障害が4名、いじめが4名、分離不安が3名、低血圧が2名、統合失調症が1名であった。いじめ以外の主病名であった児のうち9名がいじめが関与していた。いじめは小中学生にとって非常に強い精神的ストレスとなっていることが明確となった¹⁷⁾。10名(15%)の17KS-Sが2SD以上であり、4名(6%)が2SD以下であった。5名(8%)の17-KS-S / 17-OHCSは2SD以上であり、10名(15%)が2SD以下であった。このように不登校児の診断時点でのストレス・バロメーターは種々の値を示すので、診断時点での不登校児がどのような精神的ストレス状態になっているかを客観的に評価するために有用な検査である。ストレス・バロメーターが異常を示した症例で、種々な治療^{18,19)}によって学校へ行けるようになった時点でのストレス・バロメーターは正常化を示した。塩酸ミルナシプラムを4か月以上投与して有効であったうつ病の不登校女児4例の症例報告²⁰⁾をした。4例中3例でス

表8 アトピー性皮膚炎のストレス・バロメーター

No	性	年齢 (歳)	17-OHCS	17-KS-S	17-KS-S	備考
			クレアチニン (%)	クレアチニン (%)	17-OHCS	
1	女	3	275	17	6	診断時
			126	13	11	改善時
2	女	3	233	10	4	診断時
			148	26	17	改善時
3	女	4	229	16	7	診断時
			140	20	14	改善時
4	男	5	165	12	7	診断時
			112	21	19	改善時
5	男	5	146	10	7	診断時
			120	18	15	改善時
6	男	7	154	11	7	診断時
			129	15	12	改善時

(文献5より引用)

トレス・バロメーターを測定したが、3例中1例(33%)のみで17-OHCSが2SD以上であった。この結果は先の報告¹⁷⁾の15名中4名(26%)と差はなかった。

4 摂食障害とジェンダーとストレス・バロメーター

摂食障害はAnorexia nervosaと言われ、日本語は神経性食欲不振症、神経性食思不振症あるいは思春期やせ症と訳されている。典型例は思春期の女性に多く、心の奥深くに母親との心理的葛藤がある。その他には最近では容姿を気にしてダイエットして、気がついた時には食べられなくなる症例も増加している。小児科医がこの疾患の治療するポイントは早期に診断し、早期に治療を開始することである^{21, 22)}。患児の身体的症状や問題行動への対処を通じて根気強く患児とつきあい、家族を精神的に援助し、患児との間に信頼関係を作る努力をし続けるという治療者のあり方が、症状の好転につながる^{21, 23)}。この早期発見、早期治療を行わないと、本疾患は7~16%が死に至る難治性疾患である^{24, 25)}。

本疾患の尿中17-OHCSが低下していることは加納²⁶⁾が1979年に既に報告している。最近経験した症例のストレス・バロメーターを表7に示す¹⁰⁾。4例中3例で17-OHCSは低値を示した。1例は逆に異常高値であった。この症例は体重回復時にも正常とならず、更に高値となった。この症例は医者を転々とし、最後に我々の所に来院した例である。学校でいじめにあい、また両親ともうまくいかず、心理的葛藤が継続していると考えられる。学校のいじめのため、学校を変更したが、変更した学校でもいじめにあっている。

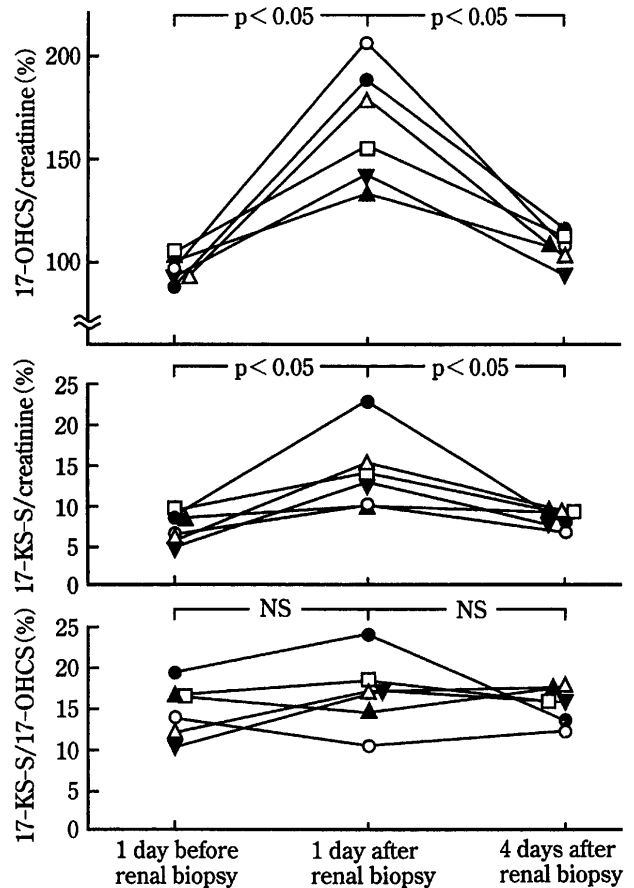


図3 腎生検を実施した小児6人の前後のストレス・バロメーターの推移

5 その他の小児疾患とストレス・バロメーター

痒みは非常な精神的ストレスとなる。表8にアトピー

性皮膚炎の3歳から7歳までの6人についてストレス・バロメーターを測定した⁵⁾。治療前は6名全例17-OHCSは2SD以上の著明高値を示したが、17-KS-Sはそれに比例して増加を示さなかった。治療により改善した状態では17-OHCSは治療前に比べて全例で低下したが、2例で若干高値であった。17-KS-S / 17-OHCSは全例で治療後正常となった。

一方、図3に示すように、腎生検という痛みを伴う検査では6名全例で尿中17-OHCSも17-KS-Sも高値を示し、その結果17-KS-S / 17-OHCSは正常であった⁵⁾。通常の状態の児では疼痛を伴う検査への不安と痛みに対して、17-OHCSの上昇に伴って、反応性に17KS-Sも上昇することが示唆された。

文 献

- 1) 西風 脩, 古屋悦子: 尿17-Ketosteroid 硫酸抱合体と17-Hydroxycorticosteroid グルクロン酸抱合体—正常成人, 高血圧, 低血圧, 肥満, 糖尿病, 高脂血症を対象として. 臨床化学, **17**: 55-63, 1988.
- 2) 西風脩: ストレスと臨床検査—加齢, 疾病, 心理, 社会的ストレス—. 臨床病理, **42**: 321-330, 1994.
- 3) Furuya E, Graef V, Nishikaze O.: An improved method based on the Porter-Silber reaction for determining 17-hydroxycorticosteroids in urine. Anal Biochem, **90**: 644-650, 1978.
- 4) Nishikaze O and Iwata J.: Direct determination of sulfate conjugates of 17-oxosteroids in urine by liquid-chromatography. Clin Chem, **32**: 835-839, 1986.
- 5) Kano K, Yamada Y, Arisaka O.: Urinary 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroid sulfates in normal children and in children with atopid dermatitis or renal disease. Rinsho Byori, **49**: 807-812, 2001.
- 6) 後藤公宣, 高柳淳一, 名和田新: DHEA, DHEA-S. ホルモンと臨床, **46**(増刊号): 292-302, 1998.
- 7) Korth-Schutz S, Levine LS, New MI.: Dehydroepiandrosterone sulfate levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion. J Clin Endocrinol Metab, **42**: 1005-1013, 1976.
- 8) Reiter EO, Fuldner VG, Root AW.: Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities. J Pediatr, **90**: 766-770, 1977.
- 9) Kano K, Arisaka O.: Relationship between fluvoxamine and stress barometer for nocturnal enuresis. Ped Int, **45**: 688-691, 2003.
- 10) 加納健一, 中島大輔, 有阪 治: 尿17-Hydroxycorticosteroidsと17-Ketosteroid 硫酸—正常小児, 神経性食欲不振症, 不登校, 夜尿症を対象として—. 小児科臨床, **53**: 1751-1754, 2000.
- 11) MacLean REG.: Imipramine hydrochloride and enuresis. Am J Psychiat, **117**: 551, 1960.
- 12) Mesaros JD.: Fluoxetine for primary enuresis. J Am Acad Child Adolesc Pediatr, **32**: 877-878, 1993.
- 13) Kano K, Arisaka O.: Fluvoxamine and enuresis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, **39**: 1464-1465, 2000.
- 14) Kano K, Arisaka O.: More on fluvoxamine and enuresis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, **40**: 865, 2001.
- 15) Kano K, Arisaka O.: RE: The efficacy and safety of oral desmopressin. J Urol, **170**: 550, 2003.
- 16) 加納健一, 有阪 治, 櫻井賢司: 薬剤抵抗性夜尿症児におけるフルボキサミンの有効性. 小児科臨床, **54**: 1059-1062, 2001.
- 17) Kano K, Arisaka O.: Stress barometer at diagnoses in children with school non-attendance. Ped Int, **48**: 265-267, 2006.
- 18) 加納健一, 有阪 治: 塩酸パロキセチンが有効であった小児心因性疾患の4例. 新薬と臨床, **50**: 942-946, 2001.
- 19) 加納健一, 有阪 治: 不登校女児に対するタンドスピロンの臨床効果. 新薬と臨床, **50**: 512-515, 2001.
- 20) 加納健一, 有阪 治: 塩酸ミルナシプランを4カ月以上投与して有効であったうつ病による不登校女児4例について. 小児科臨床, **58**: 473-478, 2005.
- 21) 有阪 治: 神経性食欲不振症—私はこう治療している, 小児科の立場から—. 小児科診療, **59**: 1262-1266, 1996.
- 22) Kano K, Kojima M, Arisaka O.: Improvement in anorexia nervosa by mother's breast cancer. J New Clin, **53**: 1392-1393, 2004.
- 23) 加納健一: 神経性食思不振症. 小児科, **30**: 699-705, 1989.
- 24) Sullivan PF.: Mortality in anorexia nervosa. Am J Psychiatry, **152**: 1073-1074, 1995.
- 25) Zipfel S, Loewe B, Reas DL, et al.: Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up. Lancet, **355**: 721-722, 2000.
- 26) 加納健一, 中川宗一, 斎藤喜親, 他: Anorexia nervosaの5例—内分泌学的検討を中心として—. 小児科, **20**: 641-645, 1979.