

【総説】

外科的ストレスと抑うつとの関連性

鈴木 敏彦^{1), 2)}, 吉本 好延³⁾

- 1) JA 静岡厚生連遠州病院リハビリテーション科
- 2) 聖隷クリストファー大学大学院リハビリテーション科学研究科博士前期課程
- 3) 聖隷クリストファー大学大学院リハビリテーション科学研究科

E-mail : 15mr04@g.seirei.ac.jp

The Relationship between Surgical Stress and Depression

Toshihiko SUZUKI^{1), 2)}, Yoshinobu YOSHIMOTO³⁾

- 1) Department of Rehabilitation, Enshu Hospital, Shizuoka Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare
- 2) Master's course, Graduate School of Rehabilitation Science, Seirei Christopher University
- 3) Department of Physical Therapy, School of Rehabilitation Sciences, Seirei Christopher University

要旨

外科的ストレスによって誘発される炎症症状や疼痛の遅延, うつ症状の増悪など機能障害は, 術後のリハビリテーションを実施する上で重大な阻害因子になることから, 手術後のストレス反応に影響する因子を明らかにし, 何らかの対策を講じる必要がある. しかし, 整形外科疾患手術後の外科的ストレスと機能障害の関連性については未だ十分な検討がなされておらず, 現状までに何がどこまで明らかになっているのか知見を整理する必要がある. 高齢者に頻発する整形外科疾患である大腿骨近位部骨折を代表疾患として, 外科的ストレスと機能障害との関連について先行研究の整理を行った結果, 大腿骨近位部骨折術後の抑うつが, 機能予後に影響するメカニズムは示されているものの, 手術前の抑うつが, 外科的ストレスを増悪させるメカニズムを証明するための十分な臨床研究がなされていない現状が明らかになった. 今後, 大腿骨近位部骨折患者の抑うつと外科的ストレスについて臨床研究を進める必要があると考えられた.

キーワード : 外科的ストレス, 抑うつ, 大腿骨近位部骨折

Key Words : surgical stress, depression, hip fracture

1. はじめに

周術期には、手術侵襲を含めて、不安、緊張や恐怖などのストレスが生体に加わる。手術侵襲時の組織破壊により炎症反応が起こると、正常であればホルモン分泌を中心とした神経内分泌系を刺激し、生体恒常性を維持するように働くが、手術侵襲における過剰なストレスは不要な合併症を引き起こす可能性がある。整形外科疾患においては、手術後にコルチゾールが十分に分泌できない患者は、炎症症状・疼痛の遅延、うつ症状の増悪などの可能性が高くなると報告されている (Pinna, K., et al. 2009)。コルチゾールは、ストレスに上手く適応するように通常一定の範囲で分泌されているが、手術後にコルチゾールが十分に分泌できない患者は、手術後のストレスに適応できず予後が不良となる可能性がある。ストレスによって誘発される炎症症状や疼痛の遅延、うつ症状の増悪など機能障害は、術後のリハビリテーションを実施する上で重大な阻害因子になることから、手術後のストレス反応を増悪させる因子を明らかにし、何らかの対策を講じる必要があると考えられた。しかし、整形外科疾患手術後の外科的ストレスと機能障害の関連性については未だ十分な検討がなされておらず、現状までに何がどこまで明らかになっているのか知見を整理する必要がある。

本論文では、外科的ストレス (surgical stress) とメカニズム、外科的ストレスに関与するコルチゾールの働きについて解説し、高齢者に頻発する整形外科疾患である大腿骨近位部骨折を代表疾患として、外科的ストレスと抑うつとの関連について先行研究の整理を行った。

2. 外科的ストレス

外科的ストレスの定義は、「手術侵襲によって起こる生体反応」である。侵襲とは、生体のホメオスタシスを乱す可能性のある侵害刺激であり、侵襲に対して、生体が自己の恒常性を維持して生き延びるための合目的な反応を起こすことを生体反応、または生体防御反応と呼ぶ (広田昌彦, ほか 2007)。整形外科疾患手術後の患者の外科的ストレスを検証した最古の報告は、1930年のDavidの報告である。Davidは、大腿骨骨折後に骨接合術を施行した患者において、手術後に尿中の筋蛋白分解代謝物質が大きく増加したことを報告しており、Davidの報告以降、外科的ストレスが患者にとってどのような影響を与えるのか詳細な研究が行われるようになった。

3. 外科的ストレスのメカニズム

外科的ストレスには、ホルモン分泌を中心とした神経内分泌反応とサイトカインを中心とした免疫反応がある。軟部組織を切開し組織破壊が起こると、体内では神経系や受容体が刺激され、同時にサイトカインやマクロファージなどさまざまな物質が産生・活性化される。その結果、神経内分泌やサイトカインの誘導を中心とした免疫系の反応が起こる (小川ら, 1992)。視床下部 - 下垂体 - 副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA系) を介したコルチゾールやエピネフリンなどのホルモンをメディエーターとする神経内分泌反応に加えて、サイトカインによる情報伝達が関与する免疫反応が相互に関係し、侵襲時の生体反応を惹起する。手術侵襲に対する神経、内分泌、免疫系の相互作用 (neuro - immuno - endocrine

system) は, 生命を維持するための重要な制御システムである (広田昌彦, ほか 2007). 神経内分泌反応と免疫反応について以下に示す.

1) 神経内分泌反応

免疫を調整する機序として, 交感神経系と HPA 系が密接に関連する (Chrousos GP, 1995). 自律神経系を介して視床下部室傍核に伝達された侵襲情報は HPA 系を活性化して手術侵襲による炎症の制御が起こる (丸藤哲, 2014). 血圧・心拍出量低下, 腎血流量が減少し, 圧受容体を介してホルモン分泌を変化させ, 神経内分泌反応によって分泌が亢進したホルモンは, 主に体液を保持し血圧を上昇させる働きを持つ.

交感神経系は交感神経の興奮とアドレナリンの放出に関与し, HPA 系は副腎皮質ホルモンの放出に関与する (平井敏弘, 2015). 手術侵襲により循環血液量が減少すると, 圧受容体を介して視床下部に伝達され, カテコールアミン, ADH (抗利尿ホルモン), ACTH (副腎皮質刺激ホルモン) がそれぞれ分泌される. 視床下部から, 交感神経系を経てカテコールアミン (アドレナリン, ノルアドレナリン) の分泌を促進する. カテコールアミンの分泌が, 末梢血管を収縮し重要臓器への血流を維持し, 心拍数を増加させ, 呼吸におけるガス交換効率を増大させている. ADH は, 循環血液量の減少, 血液浸透圧の上昇が刺激となり, 視床下部で産生されて脳下垂体後葉に運ばれ分泌される. ADH は腎の遠位尿細管集合管に作用して水の再吸収を促進し, 尿による排泄を抑え循環血液量を維持するように働く (橋口陽二郎, 1997). ACTH は下垂体前葉から分泌される. ACTH は副腎皮質を刺激し, アルドステロンの分泌を増加させる. 細胞の障害による血中カリウムの増加も, アルドステロンの分泌を促進させる要因といわ

れている. アルドステロンは, 腎の遠位尿細管に作用して水とナトリウムを再吸収し, 体液量を増加させる.

外科的ストレスは血糖の異常につながる. 外科的ストレスによって副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) が上昇し, コルチゾールの分泌が増加すると, インスリン抵抗性の増大および血糖値の上昇を認める. 血糖値が上昇し高血糖になると手術後の創傷感染のリスクが増加する (Ata, A., et al. 2010) ため, 周術期の血糖コントロールは重要である (濱田耕司ら, 2013) ことが明らかにされている (図 1).

2) 免疫反応

生体は手術によって全身性の炎症反応を生じる. 炎症性サイトカインの一種である腫瘍壊死因子 (TNF - α), インターロイキン 1 β (IL - 1 β), インターロイキン 6 (IL - 6) は, 局所炎症部位の末梢知覚神経を直接的に活性化する (丸藤哲, 2014). IL - 1 や IL - 6 は肝細胞に作用し, C-reactive protein (CRP) などの急性相反応物質の合成を促進する. また, 下垂体や副腎に作用し, 神経内分泌系の変化を促進する. カテコールアミンや副腎皮質ホルモンなどを分泌し, 循環や代謝を維持しようとする. IL - 8 は, 好中球走化性因子であり, 血管新生因子でもある. 一方, 炎症性サイトカインが産生された後には, 炎症性サイトカインを制御するため IL - 10 などの抗炎症性のサイトカインが産生される. コルチゾールが炎症性サイトカイン発現を抑制し, 抗炎症性サイトカイン (IL - 4, IL - 10) 発現を促すと同時に, 好中球およびマクロファージ活性化抑制などを介した強力な抗炎症作用をもたらす (丸藤哲, 和田剛志, 2014). 侵襲に対する反応は, 局所

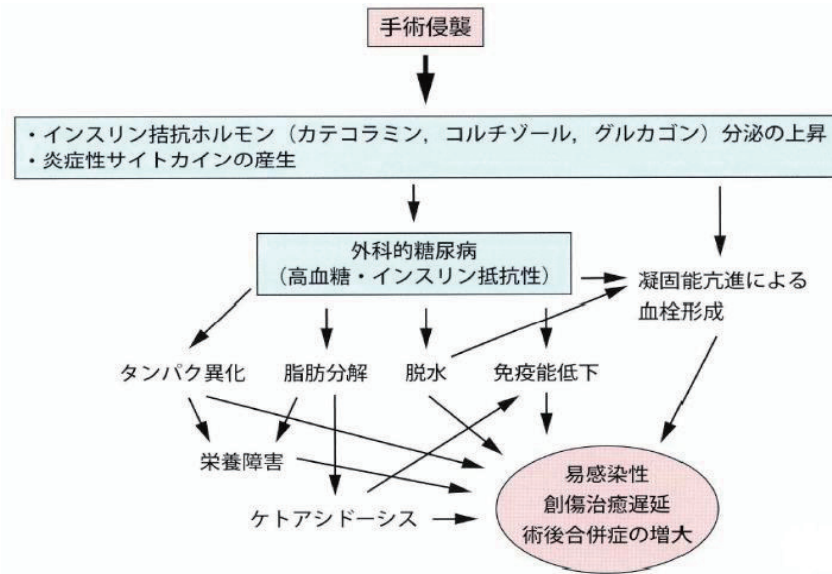


図 1 手術侵襲による合併症 (濱田耕司ら, 2013)
手術侵襲において、過剰な外科的ストレスより高血糖になると、免疫機能が低下し創傷感染のリスクが増大する。

から大量の炎症性サイトカインを誘導し、全身を循環して侵襲に関する情報を伝達する。また、誘導されるサイトカインの量は、侵襲の大きさによって調節されており、全身はサイトカインの量により局所の侵襲の程度を把握する。侵襲の大きい手術ほど IL - 10 などの抗炎症性サイトカインが産生され、術後に免疫抑制の一つの機序となる可能性が示唆される (Delogu G, 2001)。

外科的ストレスによって免疫機能の変化が生じる。外科的ストレスによって免疫細胞を活性化し、白血球の機能が亢進する。損傷範囲への白血球の湿潤が増加 (Viswanathan K, 2005), 同様に血行内の樹状細胞数を増加させる (Ho CS, 2001) ことで炎症反応を促進する。外科的ストレスは免疫抑制の効果も明らかにされており、ナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) 活性の低下や T 細胞の反応性を減少させる (Leaver HA, 2000)。

4. ストレス反応の指標 (コルチゾールについて)

外科的ストレスの程度は、主に採血や尿検査でコルチゾールやカテコールアミンの濃度を測定することで評価できる。コルチゾールは唾液中にも分泌され、唾液中のコルチゾール濃度は血液中のコルチゾール濃度と相関があり (井澤ら, 2007), 非侵襲かつ簡便に採取可能なことから有用性が高く、多くのストレス研究で用いられている (井澤ら, 2010)。唾液コルチゾール濃度の正常値は、いくつか報告があり、Ferguson らは 2 ~ 20nmol/L, 市原は 5 ~ 25 μg/dL としており類似した数値が記述されている。正常値を超えた場合を「一過性のストレス状態」と判断されている。また、kirschbaum らは 2 つ以上の連続的に測定した結果の比較においては、少なくとも 2.76nmol/L および前濃度から 15% 以上の濃度の増加がみ

られる場合にストレスを感じていると述べている。

コルチゾールは副腎皮質から分泌される主要な糖質コルチコイドであり、血糖値の調整など重要な機能を持つ。一方、ヒトがストレス事態に直面すると生体内に交感神経-副腎髄質系、および視床下部-脳下垂体-副腎系(Hypothalamus-pituitary-adrenal: HPA系)の2種類のストレス反応経路が賦活される。コルチゾールはHPA系の賦活を反映する一つの指標である(Kirschbaum C, 1994)。唾液中のコルチゾールを用いた先行研究では、コルチゾールは暗算計算、ストループ課題などの短期的なストレスにおいて一時的に増加するが(Dickerson SS, 2004)、仕事のストレスなどの日常的・慢性的なストレスに対しても増加することが報告されている(Steptoe A, 2000)。コルチゾールは心理的ストレスに対しての指標として用いられることが多いが、手術侵襲などの外科的ストレスに対しても炎症性ストレス関連物質として、抗ストレス反応・免疫応答に関与する(伊藤康宏, 2014)。

ストレスに対処するために働くホルモンは、HPA系に沿って順次分泌される(図2)。上位から、視床下部の室傍核よりコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)、次に下垂体前葉より副腎皮質刺激ホルモン(コルチコトロピン, ACTH)、最終的に副腎皮質ホルモン(コルチコステロイド)が遊離され、ストレス対応後にそれぞれが上位に負のフィードバックの信号を送り、ストレスホルモンの分泌は抑制され反応も終了する(木村昌由美, 2016)といわれている。HPA系が持続的なストレス状態で常に活性化した状態にあると、HPA系における負のフィードバック機構が破綻し、副腎の機能低下(副腎疲労)が生じる。副腎疲労によりグル

ココルチコイド不足が起こり、コルチゾールなど炎症反応への抗ストレスホルモン産生が低下すると考えられている。周術期においては、HPA系が制御されている場合、手術などのストレスに対応できず副腎疲労を生じる可能性がある(落合亮一, 2015)。副腎疲労により、手術後にコルチゾールの分泌能が低下することが考えられる。また、HPA系における負のフィードバック機構の破綻はうつ病などを引き起こすと考えられている(功刀, 2011)。

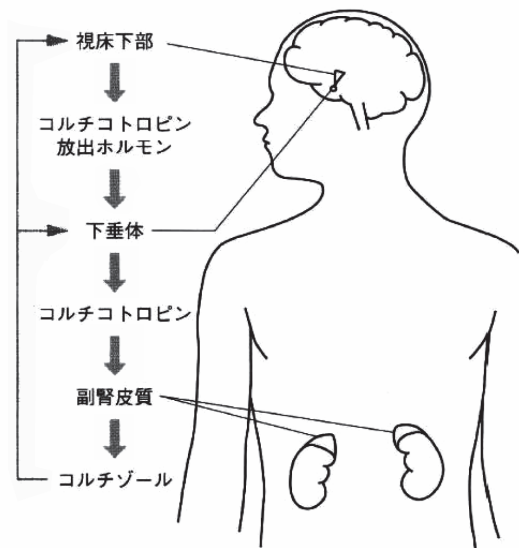


図2 ストレスホルモンの分泌制御(木村昌由美, 2016)
脳で認識されたストレスはHPA系を刺激し、順次ホルモンが分泌される。ストレスがなくなると、過剰に分泌された抹消ストレスホルモンは負のフィードバック機構により上行性に分泌障害の信号を送る。

5. 外科的ストレスと抑うつ

外科的ストレスと抑うつとの関連性についてデータベースを用いて検索を行った。検索に用いたキーワードは、surgical stress, depressionとし、ヒットした文献数はpub Med 63件、

CINAHL Complete 6件, Cochrane Library 18件となった。抑うつは高齢者の有病率が高いことが報告されており (Ritchie K, 2004), また高齢手術患者において外科的ストレスの遷延・増悪しやすいことが示された。検索された論文の中には, 整形外科疾患に関連した報告が散見され, その中でも高齢者に頻発する大腿骨近位部骨折を代表疾患として, 先行研究の整理を行った。

術後の大腿骨近位部骨折患者が合併しやすい機能障害の一つに抑うつがある。大腿骨近位部骨折は, 身体予備能力が減少した高齢者に発生する頻度が高く (Oskvig RM, 1999), 術後の約 26 ~ 79% が何らかの合併症を有し, 身体的な介助が必要になる (Jiang HX, 2005)。大腿骨近位部骨折患者は身体疾患であることから, 術後の身体機能の低下に着目した先行研究が散見されるが, 抑うつも 9 ~ 47% の割合で生じることが報告されている (Holmes JD, 2000)。抑うつを合併した大腿骨近位部骨折患者の機能予後を調査した先行研究は, 抑うつによって生存率の低下 (Nightingale S, 2001), 感染リスクの増大, 骨折前の身体機能への回復の阻害, 障害回復の遅延 (Mossey JM, 1990) など機能予後に影響することが報告されている。

生理学的レベルでは, 大腿骨近位部骨折を含めた高齢手術患者において, 外傷後と手術後に炎症性サイトカインの増加を示し (Beloosesky Y, 2007), 高齢患者は若年患者と比較して, 外科的手術後の IL-6 反応が増加した (kudoh A, 2001) ことや, 高齢の大腿骨近位部骨折患者は, 骨折後 1 年経過後もサイトカインレベルが高値のままであったことが報告されている (Miller R, 2006)。潜在的に身体的, 心理的ストレスがある抑うつ患者は, 手術後の神経内分泌反応, 免疫反応を増悪させ, 炎症性サイトカインの放

出を増加させる (Glaser R, 2005) ことから, Hayley ら (2011) は, 炎症性サイトカインが, 抑うつ症状の病態生理において重要な構成要素であると述べている。

抑うつによって, 炎症性サイトカインレベルが高値であると, HPA 系の賦活化, 交感神経活動が亢進した状態が持続するため (DeRijk R, 1997), 手術後の免疫機能を低下させ (Duggal NA, 2015), 予後不良となる可能性が示唆される。また, 抑うつは高齢者の有病率が高いことから, 大腿骨近位部骨折受傷前より抑うつ傾向の強い高齢者が, 受傷後の外科的ストレスの増悪によって抑うつを遷延させる可能性もあると考えられた。大腿骨近位部骨折受傷前からの抑うつが外科的ストレスの増悪に関連していることが明らかになれば, 手術後の抑うつに対して理学療法介入が有効となる可能性がある。しかし, 大腿骨近位部骨折受傷前の抑うつを含めた術前ストレスと外科的ストレスの増悪との関連性についての先行研究はほとんどなく, 今後検証を進める必要があると考えられた。

6. まとめ (結語)

手術侵襲などの外科的ストレスは, コルチゾールの分泌の低下を誘発することから, 外科的ストレスが手術後の抑うつに関連するメカニズムが基礎研究から示された。しかし, 大腿骨近位部骨折受傷前の抑うつを含めた術前ストレスと外科的ストレスの増悪との関連性を検証した臨床研究がほとんどなく, 術前の抑うつと外科的ストレスとの関連性は未だ明らかではない。今後, 術前ストレスと外科的ストレスの増悪による術後機能障害について臨床研究を進める必要があると考えられた。

引用文献

- Ata A, Lee J, Bestle SL, Desemone J, Stain SC. (2010). Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Archives of surgery*, 145(9), 858-64.
- Dickerson SS, Kemeny ME. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological bulletin*, 130(3), 355-91.
- DPCuthbertson. (1930). The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone. *The Biochemical journal*, 24(4), 1244-63.
- Duggal NA, Upton J, Phillips AC, Hampson P, Lord JM. (2014). Depressive symptoms post hip fracture in older adults are associated with phenotypic and functional alterations in T cells. *Immunity & ageing*, 11(1), 25.
- Duggal NA, Upton J, Phillips AC, Hampson P, Lord JM. (2015). NK cell immunosenescence is increased by psychological but not physical stress in older adults associated with raised cortisol and reduced perforin expression. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 37(1), 9748.
- DWWilmore. (2002). From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Annals of surgery*, 236(5), 643-8.
- GPchrousos. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *The New England journal of medicine*, 332(20), 1351-62.
- Hirose J, Ide J, Irie H, Kikukawa K, Mizuta H. (2009). New equations for predicting postoperative risk in patients with hip fracture. *Clinical orthopaedics and related research*, 467(12), 3327-33.
- Ho CS, López JA, Vuckovic S, Pyke CM, Hockey RL, Hart DN. (2001). Surgical and physical stress increases circulating blood dendritic cell counts independently of monocyte counts. *Blood*, 98(1), 140-5.
- Holmes JD, House AO. (2000). Psychiatric illness in hip fracture. *Age and ageing*, 29(6), 537-46.
- Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, Johnston DW. (2005). Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 20(3), 494-500.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313-33.
- Leaver HA, Craig SR, Yap PL, Walker WS. (2000). Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery. *European journal of clinical investigation*, 30(3), 230-8.
- Luz C, Dornelles F, Preissler T, Collaziol D, da Cruz IM, Bauer ME. (2003). Impact of psychological and endocrine factors on

- cytokine production of healthy elderly people. Mechanisms of ageing and development, 124(8-9), 887-95.
- Masae Iwasaki, Matthew Edmondson, Atsuhiko Sakamoto, Daqing Ma. (2015). Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. Acta anaesthesiologica Taiwanica, 53(3), 99-104.
- Mossey JM, Knott K, Craik R. (1990). The effects of persistent depressive symptoms on hip fracture recovery. Journal of gerontology, 45(5), M163-8.
- Nightingale S, Holmes J, Mason J, House A. (2001). Psychiatric illness and mortality after hip fracture. Lancet, 357(9264), 1264-5.
- Pinna K, Cremeans-Smith JK, Greene K, Delahanty DL. (2009). The impact of gender and hypothalamic pituitary adrenal activity on depressive symptoms following surgical stress. Journal of health psychology, 14(8), 1095-104.
- Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin ML, Mann A, Dupuy AM, Malafosse A, Boulenger JP. (2004). Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. The British journal of psychiatry : the journal of mental science, 184, 147-52.
- RM Oskvig. (1999). Special problems in the elderly. Chest, 115(5), 158S-164S.
- Segerstrom SC, Miller GE. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. Psychological bulletin, 130(4), 601-30.
- Stephens A, Cropley M, Griffith J, Kirschbaum C. (2000). Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol. Psychosomatic medicine, 62(2), 286-92.
- Viswanathan K, Dhabhar FS. (2005). Stress-induced enhancement of leukocyte trafficking into sites of surgery or immune activation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102(16), 5808-13.
- 濱田耕司, 盛田幸司. (2013). 各種病態コントロールにおける血糖コントロールの意義. レジデントノート, 6(7), 1039-1044.
- 橋口陽二郎, 齋藤英昭. (1997). 侵襲時の体液移動・調節. 医学のあゆみ, 183(9), 541-546.
- 平井敏弘. (2015). 術後栄養管理スケジュールの設定方法. Nutrition Care, 8(6), 570-572.
- 広田昌彦, 蔵元一崇, 木下浩一, 岡部弘尚, 保坂征司, 近本亮, 高森啓史, 金光敬一郎, 馬場秀夫. (2007). 生体反応. Surgery Frontier 14(1), 38-45.
- 伊藤康宏, 深尾英臣, 海江田章, 石田沙織, 藤原麻未, 山本賢, 豊崎正人, 山城知明, 石川隆志, 川井薫, 渡邊孝, 日比谷信. (2014). 長期補助循環中の尿中トリプトファン代謝産物と炎症性ストレス反応の関係. 体外循環技術, 41(1), 11-14.
- 加藤正人. (2008). 手術侵襲に対する炎症反応と免疫応答. Anesthesia 21 Century, 1(30), 1796-1800.
- 木村昌由美. (2016). ホルモンバランスとアレルギー. 睡眠医療, 10, 21-26.
- 丸藤哲, 和田剛志. (2014). 神経内分泌・自律神経反応と炎症反応. Thrombosis Medicine, 4(1), 5-14.
- 落合亮一. (2015). 周術期のステロイド・カバー. 薬局, Vol.66, No.5, 1804-1809.

The Relationship between Surgical Stress and Depression

Toshihiko SUZUKI^{1), 2)}, Yoshinobu YOSHIMOTO³⁾

- 1) Department of Rehabilitation, Enshu Hospital, Shizuoka Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare
- 2) Master's course, Graduate School of Rehabilitation Science, Seirei Christopher University
- 3) Department of Physical Therapy, School of Rehabilitation Sciences, Seirei Christopher University

E-mail : 15mr04@g.seirei.ac.jp

Abstract

Inflammatory symptoms and delay in pain induced by surgical stress could become a significant inhibitor when conducting a post-surgical rehabilitation, causing worsening of depressive symptoms and functional disorders. As such, factors that impact post-surgery stress reaction need to be clarified, as well as countermeasures need to be developed. However, the relationship between surgical stress from post-orthopedic surgery and functional disorders has not yet been fully examined. Thus, there is a necessity to examine the findings that have been reported to date. Using proximal femoral fracture, an orthopedic injury that occurs frequently among the elderly, as a representative disorder, prior studies on the relationship between surgical stress and functional disorders were analyzed. Results showed that although the mechanism in which depression following the proximal femoral fracture surgery impacts the functional prognosis has been indicated, current clinical research data is not sufficient to validate the mechanism by which post-surgery depression exacerbates surgical stress. In future, it is believed that clinical research into depression of proximal femoral fracture patients and surgical stress needs to be advanced.

Key Words : surgical stress, depression, hip fracture