

唾液中バイオマーカーによるストレス評価

新見 道夫*

香川県立保健医療大学大学院保健医療学研究科臨床検査学専攻

Stress Evaluation Using Salivary Biomarkers : A Review

Michio Niimi*

*Department of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences,
Kagawa Prefectural University of Health Sciences*

要旨

ストレスは、近代生活においてありふれているが、精神のおよび身体的な健康状態に影響する。精神的ストレスは、うつ病を含む様々な急性および慢性疾患の発生や進展に結びついている。最近では、コルチゾール、 α -アミラーゼ、クロモグラニンA (CgA)、分泌型免疫グロブリンA (IgA) のような唾液中物質の簡単で侵襲のない測定法を用いて、ヒトにおけるストレス評価が可能となってきた。ストレスシステムの2つの主な反応系は、視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系と交感神経-副腎髄質(SAM)系である。唾液中コルチゾールは、HPA系のストレス反応に対する確かな生物学的指標と認識されている。唾液中 α -アミラーゼとCgAは、SAM系のストレスに反応する代理マーカーと考えられている。加えて、唾液中IgAは、粘膜上皮の局所免疫系に主な役割をもつが、ストレス指標としての可能性が報告されている。本稿では、唾液中バイオマーカーを用いたストレス評価に関する臨床研究について概説する。

Abstract

Stress is commonplace in modern life, and is influential in determining psychological and physiological wellbeing. Psychological stress has been linked with the development or progression of various acute and chronic disorders, including depression. In recent years, the evaluation of stress in humans using straightforward, noninvasive measurements of salivary substances such as cortisol, α -amylase, chromogranin A (CgA), and secretory immunoglobulin A (IgA) levels has become possible. The two main components of the stress system are the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and sympathetic-adrenal-medullary (SAM) axes. Salivary cortisol has been recognized as a reliable biological marker for the HPA axis stress response. Salivary α -amylase and CgA are considered to be surrogates of SAM functioning in response to stress. In addition, salivary IgA, which plays a major role in the local immune system of the mucosal epithelium, has also been reported as a potential stress marker. The present review summarizes clinical research concerning stress assessment using salivary biomarkers.

Key Words : ストレス (stress), 唾液中コルチゾール (salivary cortisol), 唾液中 α -アミラーゼ (salivary α -amylase), 唾液中クロモグラニンA (salivary chromogranin A), 唾液中免疫グロブリンA (salivary immunoglobulin A)

* 連絡先: 〒761-0123 香川県高松市牟礼町原281-1 香川県立保健医療大学大学院保健医療学研究科臨床検査学専攻 新見 道夫

* Correspondence to : Michio Niimi, Department of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1 Hara, Mure-cho, Takamatsu, Kagawa 761-0123, Japan
E-mail : niimi-m@chs.pref.kagawa.jp

はじめに

近年は、社会経済状況の変化や、複雑な人間関係などによりストレスの多い時代である。職場、学校、家庭などの諸問題がストレスの要因となり、うまく適応できなくなると身体的、精神的な症状がでてくる。

Selyeは、心身の負担となっている要因であるストレス因子と身体変化（ストレス反応）について論じ、視床下部-下垂体-副腎皮質系を介した特異的な反応（汎適応症候群）があることを示し、ストレス学説を提唱した¹⁾。

本邦では、心の不調の問題を抱える患者数あるいはストレス関連疾患が増加しているが、その現状を踏まえ、2015年12月、厚生労働省により、「労働者の心理的な負担の程度を把握するための検査」の制度が施行されることになり、50人以上の事業所には、ストレスチェックの実施が義務づけられ、その取り組みが注目されている²⁾。

これまでストレスを評価するには心理学的な質問紙の利用、血液や尿中のカテコールアミンやコルチゾールを測定する客観的な生化学的方法、脳波や心拍数、血圧の変動などを用いた生理学的評価法などが提案され、活用されてきた³⁾。

最近では、簡単に採取できる唾液が注目され、唾液からストレスを反映する物質としてコルチゾール、 α -アミラーゼ、クロモグラニンA (chromogranin A : CgA)、分泌型免疫グロブリンA (immunoglobulin A : IgA)などが同定された⁴⁾。これらのストレス関連物質は測定が簡便であり、非侵襲的に採取できることから、臨床研究の幅広い分野で使用されているが、特にコルチゾールと α -アミラーゼが繁用されている。

本稿では、ストレスのメカニズムおよび唾液中バイオマーカーを用いたストレス評価の現状について述べる。

I. 生体のストレスと伝達経路

ストレスには、身体的ストレスと心理的ストレスがあり、身体的ストレスでは、直接、視床下部室傍核に情報が伝達される⁵⁾。一方、不安、恐怖、怒りなどの心理的ストレスは大脳皮質や大脳辺縁系を介して、最終的に視床下部室傍核に伝達される⁶⁾。

生体がストレスにさらされると、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA系) の内分泌応答と交感神経-副腎髄質系 (sympathetic-adrenal-medullary axis : SAM系) の自律神経系応答の2つに分けられ、HPA系とSAM系の制御には視床下部が中心的な役割を演じている(図1)⁶⁾。ストレス防御のため内分泌中枢である視床下部室傍核の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing-hormone : CRH) 産生ニューロンからCRHが分泌され、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)-コルチゾール系を刺激し、コルチゾールの過剰分泌をきたす。また、下垂体、視床下部、高位の大脳辺縁系にはコルチゾール受容体があり、

コルチゾールが増えるとネガティブフィードバックにより、proopiomelanocortin(POMC)遺伝子、CRH遺伝子は抑制され、ストレス刺激は過剰に加わらなくなる。

また、視床下部室傍核のCRHニューロンは、脳幹の青斑核とも密接な連絡があり、ストレスによりCRHが分泌されると、ノルアドレナリンを分泌する。ノルアドレナリンの分泌により、HPA系が活性化されるとともに、交感神経系に影響を与え、SAM系が活性化され、副腎髄質からアドレナリン、ノルアドレナリンが血液中に放出される。

ストレスによって免疫系が影響を受けることについては、ヒトや動物で多くの報告がある⁷⁾。ストレスによる交感神経系の過剰な興奮は、免疫系を賦活し、リンパ球やマクロファージなどの細胞から炎症性サイトカインであるインターロイキン-1(IL-1)やインターロイキン-6(IL-6)の分泌を促進する。血中に増加したIL-1やIL-6はプロスタグランジンE₂などを介して視床下部室傍核に作用し、HPA系を賦活させる⁸⁻⁹⁾。HPA系が賦活されると、血中のグルココルチコイドが増加し、局所のリンパ球を含む炎症細胞の働きを抑制し、交感神経系を介して末梢の過剰な免疫反応を抑制し、ホメオスタシスを保つ方向に働く。このバランスの不均衡や破綻が、ストレス関連疾患を引き起こすものと考えられる。

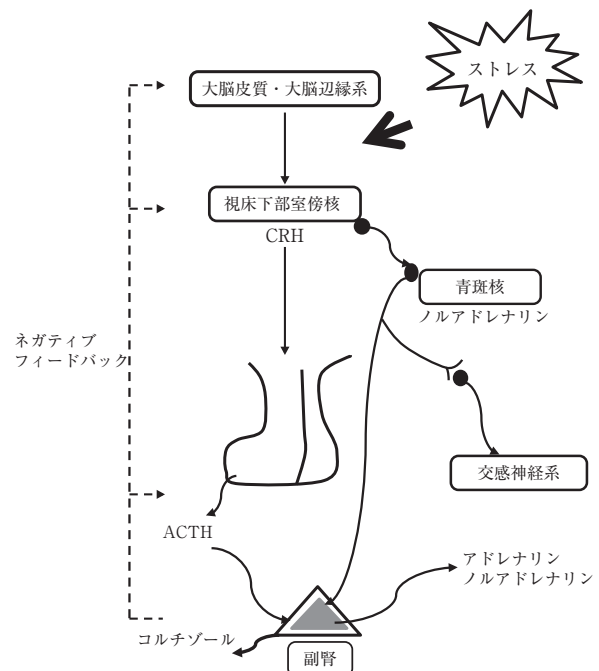


図1 生体のストレス反応(文献⁶⁾より改変して引用)
CRH, corticotropin-releasing hormone (副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン); ACTH, adrenocorticotropic hormone (副腎皮質刺激ホルモン)

II. 唾液中ストレス関連物質

ストレス研究やストレス診断などで利用されている唾液中バイオマーカーの特徴およびストレス評価についての報告結果を表1にまとめた(表1)。ストレスに対する急性の身体的および精神的反応は、生存のための適応的な反応である。ストレス関連疾患の予防や治療のためには、慢性ストレスと唾液中バイオマーカーとの関連が重要と考えられるが、これらの研究では、その成果に異なる見解もみられる。ここでは、HPA系に関連した物質としてコルチゾール、SAM系に関連した物質として α -アミラーゼおよびCgA、免疫系の物質としてIgAをとりあげ、各物質の概要およびストレスとの関連について述べる。

1. 唾液中コルチゾール

コルチゾールは早朝に高く午後から低いという日内リズムをもつ。唾液中コルチゾールは血液中に存在するコルチゾールから移行するため、同じ日内リズムをもつ¹⁰⁾。したがって、ストレスを評価する場合、日内変動を考慮することは、極めて重要である。また、唾液中のコルチゾール分泌は、起床直後から急激に上昇することが知られており、この反応は、起床時コルチゾール反応(Cortisol Awakening Response: CAR)と呼ばれている¹¹⁻¹²⁾。起床直後から60分までに、複数回、唾液を採取し、起床直後のコルチゾール濃度から最大増加量、もしくはコルチゾール濃度-時間曲線下面積からCARを求めることができる。

その他、唾液中コルチゾール値を用いる場合に留意すべき点は年齢差および性差であり、また、女性では月経周期が値に影響するため、その対応が必要である¹³⁻¹⁴⁾。

唾液中コルチゾールは、精神的な急性ストレスに対して増加すると報告されている¹³⁻¹⁴⁾。この場合、心理的な急性ストレス負荷としては、トリリア社会ストレステスト(Trier Social Stress Test: TSST)が繁用されている。このテストは、ストレス状態の人間の心理反応を見たい場合によく使われ、見知らぬ他人の前で、模倣の仕事インタビュー(5分間)および単純計算作業(5分間)の負荷課題を与えられ、心理的ストレスに対するコルチゾールを評価するという標準的プロトコールとして位置づけられている。Kudielkaら¹⁴⁾は、TSSTを用いて、高齢者、若年者、子供の男女において検討し、唾液中コルチゾールは、負荷終了後、有意に上昇したが、高齢者では、男性は女性に比してより高値であったと述べている。

一方、唾液中コルチゾールと慢性ストレスとの関連においても多数の報告がある。例えば、起床時コルチゾール反応(CAR)は、職業上のストレスおよび全般的な生活上のストレスにおいては増加し、疲労、バーンアウト、心的外傷後ストレス障害を示すものでは、鈍化していたという報告が多い¹¹⁻¹²⁾。このような結果から考えると、一般的に、HPA系は初期のストレス状況では活動を増

し、長期にわたると逆に低下すると考えられる。

唾液中コルチゾールは、学生が様々な不安やストレスを強く感じる学習の場である臨地実習の心理に関する実態調査や、その対処法に対する評価の研究にも利用されている。高辻ら¹⁵⁾は、看護学生が臨地実習で感じるストレスを唾液中コルチゾール濃度で捉え、その濃度は実習期間の午前中に上昇すること、特に、実習開始日の濃度が高いことを明らかにした。

がん患者は、がんの種類や病期によらず、常に気持ちのつらさを抱いてストレスを感じている。がん患者のストレス反応について、唾液中活性物質を用いて検討した研究成果は数多く報告されている。Couture-Lalandeら¹⁶⁾は、乳がんを診断された患者の長期的な経過におけるHPA系の反応について検討した。その研究では、生活の質に問題はなく、内科的にも精神的にも異常のない乳がん患者と乳がんの既往のない婦人とを比較し、コルチゾールの日内リズムおよびTSSTにおける唾液中コルチゾールのプロフィールについて詳細な分析を試みている。その結果、両グループの唾液中コルチゾールの日内リズムパターンは同じであったが、TSSTによるコルチゾール反応は、対照群では前値から20分後に頂値に達し、以後、下降したが、乳がん患者においては平坦な勾配を示し、HPA系は抑制されていたと述べている。

これまでの病理学的報告によると、うつ病患者では、視床下部室傍核のCRHの発現量が4倍に亢進していたと報告され¹⁷⁾、視床下部-下垂体-副腎系の亢進が以前より注目されており、臨床現場では、うつ病患者と唾液中ストレスマーカーとの関連が予想されるが、これまで明確な見解は得られていない。

Booijら¹⁸⁾は、性、年齢、体格指数などに基づいて、うつ状態の患者と非うつ病者を対にして比較するペアマッチ比較分析法を用いて、個人の唾液を30日間、1日3回(朝、昼、夕)採取し、唾液中コルチゾールと α -アミラーゼを測定し、検討した。その結果、うつ病群は、非うつ病群に比較して、唾液中コルチゾールと α -アミラーゼ値は高く、 α -アミラーゼ/コルチゾール比はより大きく、毎日のコルチゾール値は急峻な勾配を示したが、対の個人間の比較についての分析は困難であったと述べている。

また、うつ病患者の治療に関連した研究にも用いられている。Kimら¹⁹⁾は、薬物療法をしているうつ病患者で森の環境を取り入れた認知行動療法を実施すると、外来や病院治療のみの患者に比し、うつ病の寛解率は高くなり、唾液中コルチゾール濃度は有意に減少したと述べている。

運動・スポーツ分野における心理的ストレスの研究においては、自記式評価尺度に加えて、唾液中コルチゾールを指標とした研究も多くみられる。

Powellら²⁰⁾は、健康な若年男子にトレッドミルを用いて2つの異なる運動負荷(漸増的多段階負荷法あるいは

暑い環境下長時間運動)を加えて、血清コルチゾールと唾液中コルチゾールを運動の前と後の1時間まで15分間隔で測定し、分析している。その結果、いずれの負荷試験においても、血清コルチゾールのピークは、運動回復後15分であったが、唾液中コルチゾールは、運動直後に増加したことから、唾液中コルチゾールは血清コルチゾールより感度の良いマーカーであると述べている。また、運動選手のコンディションを評価する生化学的指標の1つとして唾液中コルチゾール測定はトレーニング現場の有用な手段に用いられている²¹⁾。

このように、唾液中コルチゾールのストレス関連疾患やスポーツ医学への応用は広がっており、測定法においても唾液式ストレスセンサの開発が進んでいる²²⁾。

2. 唾液中 α -アミラーゼ

唾液中の α -アミラーゼは、唾液腺の腺房細胞で産生される消化酵素のひとつであり、その分泌は、交感および副交感の自律神経の調節を受けている。ストレスが加わると、交感神経系は興奮し、交感神経-副腎髄質(SAM)系を賦活させ、唾液腺の β -アドレナリン受容体に働き、 α -アミラーゼを分泌する機序が考えられている²³⁾。

Naterら²⁴⁾は、唾液中 α -アミラーゼの日内変動について検討し、 α -アミラーゼは早朝覚醒後、60分以内に著明に減少し、午前9時までに回復し、それ以降は夜までゆるやかに安定した増加を示し、食事摂取の影響は受けないと述べている。

唾液中アミラーゼ値には年齢差があるという報告がある。Almelaら²⁵⁾は、中高年(54~71歳)と若年者(18~35歳)でTSSSTを実施して検討している。その結果、ストレスに対する唾液中 α -アミラーゼと心拍数の反応に年齢差は認められなかったが、唾液中 α -アミラーゼの総分泌量は、中高年者では若年者に比し有意に高値であったと述べている。したがって、中高年者において交感神経系はむしろ亢進していると考えられる。また、唾液中 α -アミラーゼには、性差があり、男性の基礎値は女性より高かったという報告があり、性、年齢を考慮する必要がある⁴⁾。

唾液中 α -アミラーゼの測定は急性の精神的ストレスのよい指標とされ、直接神経作用により短時間で反応するため、その特徴を生かした報告が多い。Notoら²⁶⁾は、15分間の暗算時のストレスを評価し、唾液中 α -アミラーゼは暗算直後、有意に増加し、不安尺度を得点で評価する状態・特性不安検査(State-Trait Anxiety Inventory:STAI)と有意に相関していたと述べている。

我々は、大学生による2時間の国家試験模擬試験(筆記)のストレスについて検討し、唾液中 α -アミラーゼは試験前と比較して試験終了直後に有意に増加し、唾液中コルチゾールとクロモグラニンAは変化しなかったと報告している²⁷⁾。

慢性ストレスと唾液中 α -アミラーゼ活性との関連についても多くの論文がみられる¹⁸⁾。乳がん患者のストレスについて唾液中コルチゾールを用いた先行研究についてはすでに紹介したが、Wanら²⁸⁾は、乳がん患者とその既往のない女性において、唾液中 α -アミラーゼの日内リズムおよびTSSST反応について検討している。その結果、乳がん患者は、健康女性と比較して、日内レベルおよびTSSST反応プロフィールにおいて、唾液中 α -アミラーゼ濃度は高値を示したと報告している。

運動と唾液中 α -アミラーゼとの関係は広く研究されてきた。これまでに発表された見解によると、運動は一致して唾液中 α -アミラーゼを増加させ、特に、健康な若い人で、最大酸素摂取量の70%以上の高強度負荷にすると、唾液中 α -アミラーゼは増加すると報告されている²⁹⁾。それ故、唾液中 α -アミラーゼは、身体的ストレスの非侵襲的な評価に効果的な尺度である。

このように精神的および身体的ストレスを検討する場合、唾液中 α -アミラーゼは優れた指標であるが、さらに、ドライケミストリー方式を採用したキットの製品化が行われ、2005年に唾液中 α -アミラーゼ活性をモニターするポータブルシステムが設定され、リアルタイムに計測が可能になった³⁰⁾。

3. 唾液中クロモグラニンA(CgA)

CgAは、副腎髄質と交感神経終末からカテコラミンと共に貯蔵され、共分泌される酸性糖タンパクである³¹⁾。唾液腺CgAは顎下腺で合成され、自律神経刺激により唾液腺に放出され、交感神経-副腎髄質(SAM)系の活動のマーカーと考えられている³²⁾。日内変動については覚醒時がピークで、1時間後、最も低い値に減少し、1日中低値を維持すると報告されているため、検体の採取時間には注意が必要である³³⁾。また、CgAは、口腔内乾燥の症状と唾液量の低下がみられると濃度は上昇するため、口腔内乾燥の予防と脱水には留意すべきである⁴⁾。

唾液中CgAは、短期の精神的ストレスマーカーとしての特性が高いと評価されており、多くの研究がみられる。Takatsujiら³⁴⁾は、看護学生の筆記試験ストレス(1時間)において唾液中CgA、IgAは有意に上昇したが、コルチゾールは変化しなかったと報告している。

高齢者の内視鏡検査時のストレスを評価し、成人と比較した成績によると、高齢者、成人ともに、唾液中CgAは内視鏡検査中に比し、検査前に上昇しており、さらに、高齢者のCgAは成人に比較して高値であった³⁵⁾。したがって、高齢者では内視鏡検査中のストレスによって起こる合併症に注意が必要であることを喚起している。

唾液中CgAは、ストレスの軽減の指標としても使われ、多くの報告がある。古くから、笑いは人々の健康にプラスの影響を与えることができるという考えがあるが、Todaら³⁶⁾は、若年成人および高齢者の笑いのストレス

軽減効果を評価するため、計算タスク(15分)とコメディビデオ(30分)を鑑賞した前後において、唾液中CgAを測定し、検討している。その結果、若年者においては、唾液中CgAは計算タスク終了直後に上昇し、コメディビデオを見た後は、有意に減少したと述べ、笑いは、とりわけ、若年者においてストレスを軽減すると報告している。

Matsumotoら³⁷⁾は、柚子からの良い香りが心を和らげる効果について検討し、アロマティック刺激前後で唾液中CgAと心理的指標として気分プロフィール検査(POMS)スコアを測定している。その結果、柚子の10分間の香りの吸入により、唾液中CgA値は有意に減少し、POMSにおいて、嗅覚刺激後、30分間で情動的な症候は有意に減じた。したがって、柚子の香りのアロマティック効果は、交感神経活動を抑制し、ネガティブな情動ストレスを緩和すると述べている。

慢性の精神的ストレスと唾液中CgAとの関連についての研究は少なく、変化は認められないという報告が多い。しかし、Denら³⁸⁾は、大学生のGHQ-28精神健康調査票で評価された「深刻なうつ病」のサブスケールの高い群と低い群で、覚醒時の唾液中CgAを測定し、低スコアの学生(深刻なうつ病)は高スコア群に比して、唾液中CgAは有意に上昇していることを観察し、慢性ストレスがSAM系の反応に影響を及ぼしている可能性を指摘している。

唾液中CgAは、身体的ストレスにおいても有用な指標である。Gallinaら³⁹⁾は、運動時における唾液中CgAと α -アミラーゼの動態を検討している。健康男子に、標準的なトレッドミルテスト(5段階プロトコール, Bruce法)を運動前、中、終了時および回復後に実施して、唾液中CgAと α -アミラーゼをモニターした。運動終了直後、ピークの唾液中CgAと α -アミラーゼは、基礎値より有意に増加し、回復期においては、 α -アミラーゼは突然に低下したが、CgAは上昇を維持した。したがって、彼らは、唾液中CgAは、強い身体的ストレス時のアドレナリン反応をモニターするのに有力な非侵襲的なパラメーターと考えている。

4. 唾液中免疫グロブリンA (IgA)

IgAは、分泌型IgAと血清型IgAに分類され、分泌型IgAは口腔、鼻腔、消化管などの粘膜の粘液中に存在し、粘膜局所の免疫機構において主たる役割を担っている蛋白質である。唾液中IgAは、唾液腺に散在する形質細胞で産生され、トランスサイトシスにより腺房内に分泌され、免疫力の指標と考えられている⁴⁰⁾。

唾液中には比較的高い濃度で存在するが、唾液量によって濃度が変化するため、運動などの急性ストレスを負荷する場合は、濃度の測定とともに唾液量の測定が必要であり、唾液中IgA分泌率(濃度に唾液量を乗じ、測定時間で除した値)を算出する⁴¹⁾。また、唾液中IgAの安

定性はコルチゾールに比して低く、冷蔵保存では容易に細菌の影響を受けるため、唾液採取に用いられるサリベットの遠心分離後は、速やかに -30°C で保存すべきである⁴⁾。

健常人において唾液中コルチゾールは、起床時コルチゾール反応(CAR)を示して上昇するが、唾液中IgA濃度は、覚醒後の最も高い濃度から下降し、コルチゾールとは逆の反応を示す。しかし、それ以降の唾液中IgAの日内リズムは、早朝から6時間は安定して低下し、以後は平坦なパターンを示し、コルチゾール分泌パターンに近い⁴²⁾。

唾液中IgAは、急性の精神的ストレスに対して変動が認められるとするものと認められないとの報告がある。Campisiら⁴³⁾は、健康な大学生にTSSTを加えて唾液中コルチゾール、唾液中IgA濃度を測定した。その結果、唾液中コルチゾールは有意に増加したが、唾液中IgAは増加を示さず、回復後に有意な減少が認められたと述べている。

これに対して、前腕を冷水に浸漬する急性ストレスでは、唾液中IgAの分泌率と唾液中コルチゾールは並行して上昇したと報告されている⁴⁴⁾。

一方、学力テストなどの短時間の急性ストレスに対しては、唾液中IgA濃度は、試験の前後で変化は認められない、あるいは上昇する³⁴⁾という報告もあるが、試験の目的や内容、その背景などが異なっており、一定の評価は困難である。

慢性の精神的ストレスとの関連性について研究された事例は限られるが、いくつかの報告がある。Deinzerら⁴⁵⁾は、学術試験の6日前から14日後までの長期間の唾液を採取し、唾液中IgA濃度およびその分泌率を測定したが、ストレス後14日間の唾液中IgA濃度および分泌率は、持続的に低く、回復は観察されなかったと報告している。このような長期間にわたる学術的ストレスは、免疫機能を低下させるものと考えられる。

また、生活上の慢性ストレスと唾液中IgAとの関係について検討されたコホート研究がある。Phillipsら⁴⁶⁾は、ストレス負荷尺度とIgA分泌率の間には、負の相関があることを明らかにし、慢性ストレス体験は、局所の形質細胞によるIgA産生の減少あるいは腺間質から唾液に輸送される効率を低下させると推論している。

唾液中IgAは免疫系のマーカーであるが、運動に対するストレスマーカーとしても用いられている。また、激しいトレーニングをするアスリートなどは、一時的な免疫抑制のため感染のリスクが上昇する可能性が高く、唾液中IgAとの関連が議論されている。Fahlmanら⁴⁷⁾は、大学サッカー選手の1年間の唾液中IgAと上気道感染症の発症率について検討し、訓練中の季節には、唾液中IgA濃度および分泌率の低下が認められ、上気道感染のリスクが増加すると述べている。

急性の運動に対する唾液中IgAの応答に関しては、運

動様式およびスポーツ間で調査されているが、一定の見解はない。例えば、男子バスケットボール選手の2時間の試合前後で、唾液中コルチゾールと唾液中IgA濃度、分泌率について検討した結果によれば、唾液中コルチゾールは増加したが、唾液中IgA濃度と分泌率に変化は認められなかったと報告されている⁴⁸⁾。

また、Gillumら⁴⁹⁾は、50kmマラソンでレース前、レース直後および1.5時間後に唾液中ストレスマーカーを測定し、唾液中IgA濃度および分泌率は、レース前に比較して1.5時間後に低下したと述べ、長時間走った後には感染症に罹患する可能性があり、その予測に役立つかもしれないと報告している。

表1 各種ストレス環境における唾液中バイオマーカーの変化

物質名	系	身体的 ストレス	精神的 ストレス (急性)	精神的 ストレス (慢性)
コルチゾール	HPA系	↑	↑	↑ ↓ a)
α-アミラーゼ	SAM系	↑	↑	↑
CgA	SAM系	↑	↑	↑ → b)
IgA	免疫系	↓ → c)	↑ ↓ → d)	↓

a) 初期のストレスに対して上昇する(↑)が、長期にわたると低下する(↓)

b) ストレスに対して上昇する(↑)と、ストレスに対して変化なし(→)の報告がある

c) ストレスに対して低下する(↓)と、ストレスに対して変化なし(→)の報告がある

d) ストレスに対して上昇する(↑)と、ストレスに対して低下する(↓)および変化なし(→)の報告がある

III. 今後の課題

唾液を利用してストレスを評価するためには、いくつかの留意点がある。唾液中バイオマーカーは血液成分とは異なり、唾液の分泌量、粘度、組成などの変動の影響を受け、個人差が大きく、基準値を設定することは難しい。したがって、各個人の複数回のマーカーの変動パターンを把握すること、また、できればHPA系とSAM系の唾液中マーカーの変動を組み合わせることで測定することによってその個人のストレス評価が正確なものになると考えられる。

加えて、ストレス関連疾患の評価と治療に取り組む際には、質問票などによる心理テスト、血液検査、生理機能検査などを活用して患者の全体像を捉え、唾液中ストレスバイオマーカーの有効な選択を探っていくことが重要となる。

おわりに

非侵襲的で客観的なストレス評価に繁用されている唾液中コルチゾール、α-アミラーゼ、CgA、分泌型IgAの基礎的および臨床的研究について概説した。これらのストレスバイオマーカーは、心理的および身体的ストレ

スのメカニズムの解明に利用されるだけでなく、職場などにおけるストレス管理やストレス関連疾患の予防、早期診断あるいは治療の指標となる可能性も考えられ、今後の進展に期待したい。

文 献

- 1) Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinology* 6 : 117 - 231, 1946.
- 2) 厚生労働省. ストレスチェック制度マニュアル, 2017 - 6 - 26, www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzensei12/pdf/150709-1
- 3) 矢田幸博. ストレス応答における心理生理学的な測定法の概説および産業界への提案に向けた現状のストレス評価法の技術的な課題について. *ストレス科学* 30(4) : 260 - 275, 2016.
- 4) Obayashi K. Salivary mental stress proteins. *Clin Chimica Acta* 425 : 196 - 201, 2013.
- 5) Gatti R, De Palo EF. An update : salivary hormones and physical exercise. *Scand J Med Sci Sports* 21 : 157 - 169, 2011.
- 6) Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* 15 : 574 - 588, 2010.
- 7) Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 5 (7) : 374 - 381, 2009.
- 8) Niimi M, Sato M, Wada Y, Takahara J, et al. Effect of central and continuous intravenous injection of interleukin-1β on brain c-fos expression in the rat : Involvement of prostaglandins. *Neuroimmunomodulation* 3 : 87 - 92, 1996.
- 9) Niimi M, Wada Y, Sato M, Takahara J, et al. Effect of continuous intravenous injection of interleukin-6 and pretreatment with cyclooxygenase inhibitor on brain c-fos expression in the rat. *Neuroendocrinol* 66 : 47 - 53, 1997.
- 10) Lac G. Saliva assays in clinical and research biology. *Pathol Biol* 49 : 660 - 667, 2001.
- 11) Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR) : facts and future directions. *Int J Psychophysiol*, 72(1) : 67 - 73, 2009.
- 12) Chida Y, Steptoe A. Cortisol awakening response and psychosocial factors : A systematic review and meta-analysis. *Biol Psycho* 80 : 265 - 278, 2009.
- 13) Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, et al. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine* 61 : 154 - 162, 1999.

- 14) Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29 : 83-98, 2004.
- 15) 高辻功一, 杉本吉恵. 看護学実習が唾液コルチゾール分泌に及ぼす影響. *日本看護研究学会雑誌* 31(5) : 89-92, 2008.
- 16) Couture-Lalande M, Lebel S, Bielajew C. Analysis of cortisol diurnal rhythmicity and cortisol reactivity in long-term breast cancer survivors. *Breast Cancer Manag* 3 : 465-476, 2014.
- 17) Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, et al. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinol* 60 : 436-444, 1994.
- 18) Booij SH, Bos EH, Bouwmans ME, van Faassen M, et al. Cortisol and α -amylase secretion patterns between and within depressed and non-depressed individuals. *Plos one* 10(7) : e0131002, 2015.
- 19) Kim W, Lin S-K, Chung E-J, Woo J-M, et al. The Effect of cognitive behavior therapy-based psychotherapy applied in a forest environment on physiological changes and remission of major depressive disorder. *Psychiatry Invest* 6 : 245-254, 2009.
- 20) Powell J, DiLeo T, Roberge R, Coca A, et al. Salivary and cortisol levels during recovery from intense exercise and prolonged, moderate exercise. *Biol Sport* 32 : 91-95, 2015.
- 21) Gomes RV, Moreira A, Lodo L, Nosaka K, et al. Monitoring training loads, stress, immune-endocrine responses and performance in tennis players. *Biol Sport* 30 : 173-180, 2013.
- 22) 山口昌樹. 唾液コルチゾール測定器の開発とビッグデータの活用. *自律神経* 51(3) : 140-146, 2014.
- 23) Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34 : 486-496, 2009.
- 24) Nater UM, Rohleder N, Schlotz W, Ehlert U, et al. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* 32 : 392-401, 2007.
- 25) Almela M, Hidalgo V, Villada C, van der Meij L, et al. Salivary alpha-amylase response to acute psychosocial stress: The impact of age. *Biol Psychol* 87 : 421-429, 2011.
- 26) Noto Y, Sato T, Kudo M, Kurata K, et al. The relationship between salivary biomarkers and state-trait anxiety inventory score under mental arithmetic stress: a pilot study. *Anesth Analg* 101 : 1873-1876, 2005.
- 27) 新見道夫, 山田恭二, 栗波篤史, 三好真琴. 大学生の試験ストレスが唾液中コルチゾール, アミラーゼ, クロモグラニンAに及ぼす影響. *香川県立保健医療大学雑誌* 1 : 49-53, 2010.
- 28) Wan C, Couture-Lalande ME, Narain TA, Lebel S, et al. Salivary alpha-amylase reactivity in breast cancer survivors. *Int J Environ Res Public Health* 13 : 353-368, 2016.
- 29) Koibuchi E, Suzuki Y. Exercise upregulates salivary amylase in humans (Review). *Exp Therapeutic Med* 7 : 773-777, 2014.
- 30) 山口昌樹, 花輪尚子, 吉田博. 唾液アミラーゼ式交感神経モニターの基礎的性能. *生体医工学* 45(2) : 161-168, 2007.
- 31) O'Connor DT, Frigon RP, Sokoloff RL. Human chromogranin A. Purification and characterization from catecholamine storage vesicles of human pheochromocytoma. *Hypertension* 6(1) : 2-12, 1984.
- 32) Kanno T, Asada N, Yanase H, Iwanaga T, et al. Salivary secretion of chromogranin A. Control by autonomic nervous system. *Adv Exp Med Biol* 482 : 143-151, 2000.
- 33) Den R, Toda M, Nagasawa S, Kitamura K, et al. Circadian rhythm of human salivary chromogranin A. *Biomed Res* 28 : 57-60, 2007.
- 34) Takatsuji K, Sugimoto Y, Ishizaki S, Ozaki Y, et al. The effects of examination stress on salivary cortisol, immunoglobulin A, and chromogranin A in nursing students. *Biomed Res* 29 : 221-224, 2008.
- 35) Fujimoto S, Nomura M, Niki M, Motoba H, et al. Evaluation of stress reactions during upper gastrointestinal endoscopy in elderly patients: assessment of mental stress using chromogranin A. *J Med Invest* 54 : 140-145, 2007.
- 36) Toda M, Ichikawa H. Effect of laughter on salivary flow rates and levels of chromogranin A in young adults and elderly people. *Environ Health Prev Med* 17 : 494-499, 2012.
- 37) Matsumoto T, Asakura H, Hayashi T. Effects of olfactory stimulation from the fragrance of the Japanese Citrus Fruit Yuzu (*Citrus junos Sieb. Ex Tanaka*) on mood states and salivary chromogranin A as an endocrinologic stress marker. *J Altern Complement Med* 20(6) : 500-506, 2014.
- 38) Den R, Toda M, Ohira M, Morimoto K. Levels of awakening salivary CgA in response to stress in healthy subjects. *16* : 155-157, 2011.

- 39) Gallina S, Di Mauro M, D'Amico MA, D'Angelo E, et al. Salivary chromogranin A, but not α -amylase, correlates with cardiovascular parameters during high-intensity exercise. *Clin Endocrinol* 75(6) : 747–752, 2011.
- 40) Mestecky J. Saliva as a manifestation of the common mucosal immune system. *Ann NY Acad Sci* 694 : 184–194, 1993.
- 41) Mackinnon LT, Hooper S. Mucosal(secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. *Int Sports Med Suppl* 3 : S 179–183, 1994.
- 42) Hucklebridge F, Clow A, Evans P. The relationship between salivary secretory immunoglobulin A and cortisol: neuroendocrine response to awakening and the diurnal cycle. *Int J Psychophysiol* 31(1) : 69–76, 1998.
- 43) Campisi J, Bravo Y, Cole J, Gobeil K. Acute psychosocial stress differentially influences salivary endocrine and immune measures in undergraduate students. *Physiol Behav* 107 : 317–321, 2012.
- 44) Viena TD, Banks JB, Barbu IM, Schulman AH, et al. Differential effects of mild chronic stress on cortisol and S-IgA responses to an acute stressor. *Biol Psychol* 91 : 307–311, 2012.
- 45) Deinzer R, Kleineidam C, Stiller-Winkler R, Idel H, et al. Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. *Int J Psychophysiol* 37(3) : 219–232, 2000.
- 46) Phillips AC, Carroll D, Evans P, Bosch JA, et al. Stressful life events are associated with low secretion rates of immunoglobulin A in saliva in the middle aged and elderly. *Brain Behav Immun* 20(2) : 191–197, 2006.
- 47) Fahlman MM, Engels HJ. Mucosal IgA and URTI in American college football players: a year longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc* 37(3) : 374–380, 2005.
- 48) Moreira A, Bacurau RFP, Napimoga MH, Arruda AFS, et al. Salivary IL-21 and IgA responses to a competitive match in elite basketball players. *Biol Sport* 30 : 243–247, 2013.
- 49) Gillum TL, Kuennen M, Gourley C, Schneider S, et al. Salivary antimicrobial protein response to prolonged running. *Biol Sport* 30 : 3–8, 2013.

受付日 2017年9月21日

受理日 2017年12月25日