

令和元年6月13日現在

機関番号：32701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01775

研究課題名(和文) ストレスの客観的評価法の検討

研究課題名(英文) Study on objective evaluation of stress

研究代表者

吉原 英児 (YOSHIHARA, Eiji)

麻布大学・生命・環境科学部・准教授

研究者番号：80147975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：唾液アミラーゼ活性(sAA)や心拍数変動検査は安価で、簡便な検査である。日常生活で受ける様々なストレスをこれらの検査で評価可能かどうかの検討を行った。この研究では病院で行われる筋電図検査や脳波検査をストレスラーとして、検査前後にsAAの測定と心拍変動検査を行った。その結果、sAAはストレスに敏感に反応し、検査前より検査後に、より高い値を示した。心拍変動検査の低周波/高周波成分比も検査後に高値となるが、検査後に低値を示す被験者の率も高かった。sAAの測定は、筋電図検査や脳波検査に対しても有効なストレス評価法の一つであることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

唾液アミラーゼ活性はストレスマーカーの一つとして知られているが、脳神経系疾患の検査として病院で行われている筋電図検査や脳波検査をストレスラーとして調査した報告はない。この研究では、唾液アミラーゼ活性がこれらの生理検査においても、アミラーゼ以外のストレスマーカーに比べて、より優秀なストレスマーカーであることが確認された。唾液アミラーゼ活性の測定は短時間で簡単に測定することができるため、一般的にこのsAAの測定が普及すれば、自らストレスの緩和を試みるきっかけとなり、あるいは早期受診のきっかけとなり、ストレスがその原因となるような疾患の発症率軽減が期待される。

研究成果の概要(英文)：Tests to measure salivary amylase activity (sAA) and heart rate variability are relatively inexpensive and easy to perform. We examined whether these tests could be used to assess various types of stresses. In this study, stress was induced in the subject by means of an electromyography examination and by electroencephalography. Both before and after each of these procedures, sAA measurements and heart rate variability tests were performed. The results demonstrated that sAA was sensitive to stress and showed a higher value after stimulation. The low-frequency to high-frequency ratio of the heart rate variability test was shown to be higher after stimulation, but the occurrence of subject exhibiting a lower value after stimulation was also high. These data indicate that the measurement of salivary amylase activity may be considered to be an effective stress evaluation method.

研究分野：生理学

キーワード：ストレス評価 唾液アミラーゼ活性 唾液クロモグラニンA 心拍変動検査 筋電図検査 脳波検査

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

うつ病診断の客観的な検査として、エタノールアミンリン酸や脳由来神経栄養因子が注目され、うつ病との有意な関係性が報告されるようになった(Kobayakawa, et al, Jpn J Clin Oncol, 41: 1233-1237, 2011; Duncan, et al, J Affect Disord, 115: 215-219, 2009)。また、うつ病はストレスによる誘発が知られており、うつ病とストレス時に認められる生物学的所見は似ている場合が多い。ストレスマーカーとしてコルチゾルやノルエピネフリン、クロモグラニン A (CgA) が注目されており、上述の脳由来神経栄養因子もストレスによりその発現が減少するとの報告がある(Smith, et al, J Neurosci, 15: 1768-1777, 1995; Nibuya et al, J Neurosci, 15:7539-7547, 1995)。また、簡易なストレス評価法としては唾液アミラーゼ活性(sAA)の測定があり、他のストレスマーカーと異なり、ストレスに対する反応が早く、数分で測定できる特徴がある(山口、日薬理誌、129: 80-84, 2007)。

一方、心拍数変動検査は心電図の R-R 間隔を一定時間計測し、その変動を解析することにより、自律神経の活動を知る検査である。心拍変動スペクトルの解析において、低周波数成分、高周波数成分の比(LF/HF)から交感神経と副交感神経の活動を評価できることやストレスとの関係が報告されている(Marques, et al, Neurommunomodulation, 17: 205-208, 2010)。またこの心拍変動のスペクトル解析が可能は携帯型心電計も開発されており、1回の測定が5分間と簡単に測定できるようになった(Chen, et al, Int Heart J, 51: 105-110, 2010)。

### 2. 研究の目的

我が国では自殺者の割合が減少しつつあるが、20代の若者については未だに増加傾向にある。主な原因は仕事に関する事であるが、多くは何らかの精神疾患に罹患し、さらにその6~7割がうつ病であると言われている。うつ病発症にはいくつかの要因が考えられるが、この研究ではその一つであるストレスに着目した。ストレスを上手く発散させ、健全な生活を行うためには、まずどのようなストレスをどの程度受けているのか客観的に評価することが、ストレスマネジメントの第一歩と考える。

古くからストレスマーカーとしてコルチゾルやノルエピネフリン、さらにはクロモグラニン A などが研究されているが、ここでは一般社会人でも自ら短時間で簡単に測定できる唾液アミラーゼ活性の測定と心拍数変動検査(R-R間隔検査)から判断される自律神経の働きを調べることにより、客観的なストレス状態の判定が可能かどうかの基礎的な検討を行う。ひいては、ストレスの程度を個人自ら判断し、そのストレスに早期に対応することにより健全な社会生活を送るための一助となる点が、この研究の目的である。なお、ストレスを与える刺激(ストレッサー)には気温や騒音などの物理的要因や病気や人間関係などの身体的・精神的要因など多岐にわたるが、この研究では脳神経系疾患の検査として一般的に行われる筋電図検査と脳波検査時(閃光刺激と過呼吸賦活をストレッサーとして検討を行った)。

### 3. 研究の方法

19歳から26歳までの健康な男性29人、および女性20人の計49人(平均年齢21歳)を対照とした。但し、脳波検査はこの中の任意の17人(男性11人、女性6人)を対象とした。

ストレッサーとして用いた筋電図検査(反復神経刺激試験:20Hz,最大上刺激)と脳波検査(閃光刺激(12Hz、20秒間)と過呼吸賦活(3分間))と唾液アミラーゼ活性の測定(ニプロ社の唾液アミラーゼモニター)(山口、日薬理誌、129: 80-84, 2007)および心拍数変動検査(トライテック社のチェックマイハート)(Chen, et al, Int Heart J, 51: 105-110, 2010)は図1に示した手順で、それぞれ別の日に行った。

また同時に唾液を採取し、直ちに-20で遮光・凍結保存し、後日、唾液クロモグラニンAの定量(矢内原研究所のヒトクロモグラニンA EIA キット)(Kobayakawa, et al, Jpn J Clin Oncol, 41: 1233-1237, 2011)を行った。

検査前後の各測定値の有意差検定にはWilcoxon t-testを用い、 $P < 0.01$ で有意差ありとした。

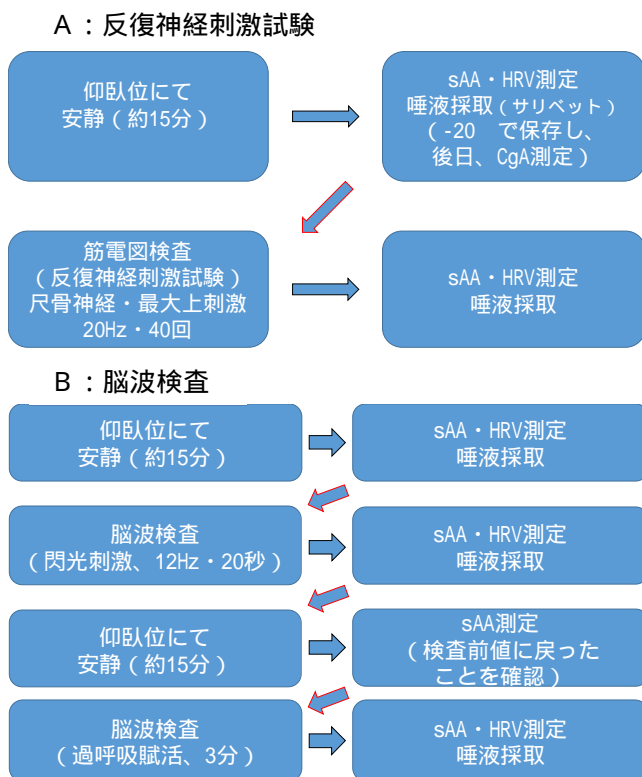


図1. ストレスマーカーの測定とストレス負荷の手順。A: 反復神経刺激試験、B: 脳波検査

なお、この研究は麻布大学における人を対象とする医学系研究及びヒトゲノム・遺伝子に関する倫理審査委員会の承認（承認番号：096）を得て行った。

#### 4. 研究成果

反復神経刺激前後では sAA、LF/HF および CgA のいずれも刺激後の値が刺激前に比べて、統計学的に有意に上昇した（図 2）。また、脳波検査の閃光刺激では sAA と CgA の値が刺激後に有意に上昇した。また LF/HF 比もストレスに反応して刺激に上昇する傾向がみられ、その P 値は 0.048 であった（図 3）。

一方、過呼吸賦活では、賦活後統計学的に有意にその値が上昇したのは sAA のみであった。LF/HF 比は閃光刺激同様、P 値が 0.048 でありストレスに反応してその値が上昇する傾向がみられたものの、CgA は賦活前後の値の変化率が低く、統計学的に有意ではなかった（図 4）。

さらに各刺激後にその値が減少した人数（割合）に注目すると、sAA は反復神経刺激試験と過呼吸賦活でそれぞれ 1 人ずつ（2.0%、5.9%）であったのに対し、LF/HF 比は反復神経刺激試験、閃光刺激、及び過呼吸賦活で順に 4 人（8.2%）、5 人（29.4%）及び 3 人（17.6%）、また CgA では同様に 14 人（28.6%）、3 人（17.6%）及び 11 人（64.7%）となった（表 1）。このように刺激の種類によっては LF/HF 比も CgA も刺激後に有意な上昇を示すものの、反対に刺激後低値を示す被検者の割合が多く、この 2 者を単独でストレス評価に用いると誤った評価をする可能性が高くなると思われる。

今回の調査した 3 つのストレスサーに対して、sAA はいずれも刺激後にその値が上昇すること、また唾液アミラーゼモニターを用いたアミラーゼ活性の測定は心拍変動検査や CgA の測定に比べ極めて簡便に短時間で測定できることから、筋電図や脳波検査によるストレスの評価においても最も適したストレスマーカーであると推察された。自分でできるストレスチェックとして一般的にこの sAA の測定が普及すれば、自らストレスの緩和を試みるきっかけとなり、あるいは早期受診のきっかけとなって、うつ病などストレスがその原因となる疾患の発症率軽減が期待される。

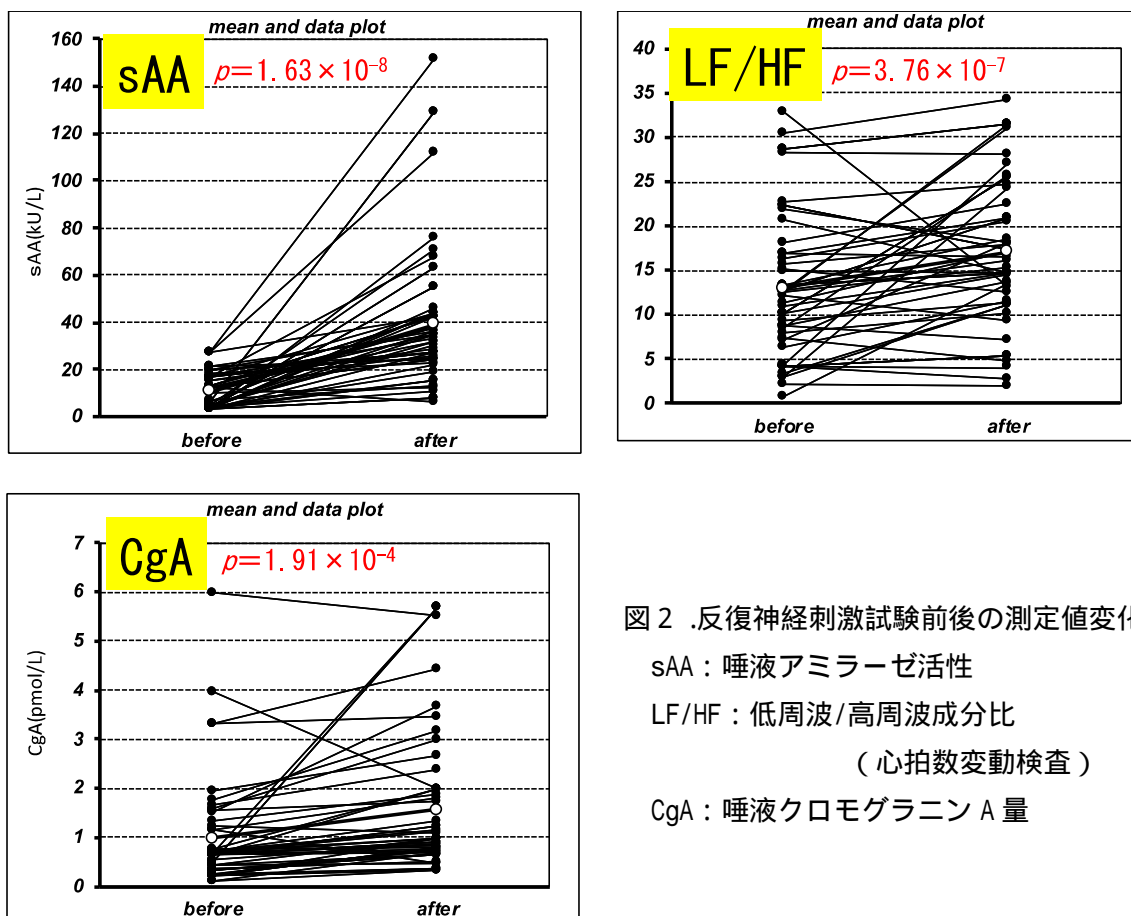


図 2 .反復神経刺激試験前後の測定値変化

sAA：唾液アミラーゼ活性

LF/HF：低周波/高周波成分比

（心拍数変動検査）

CgA：唾液クロモグラニン A 量

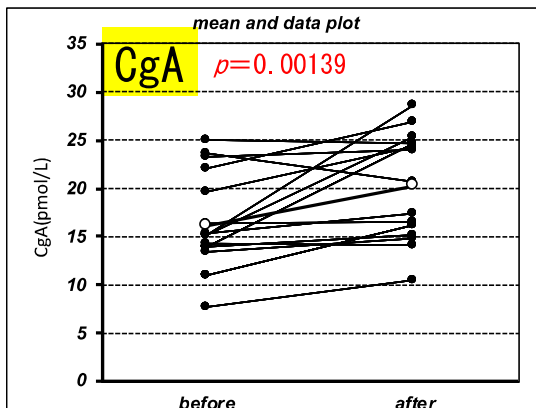
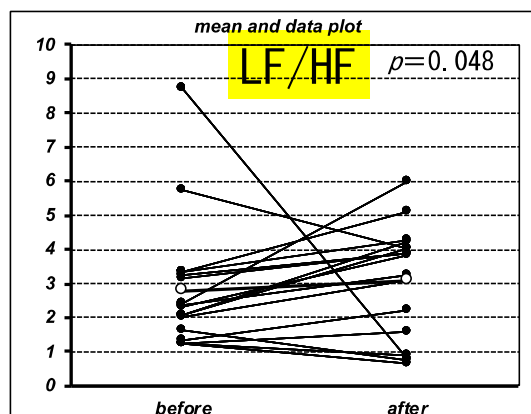
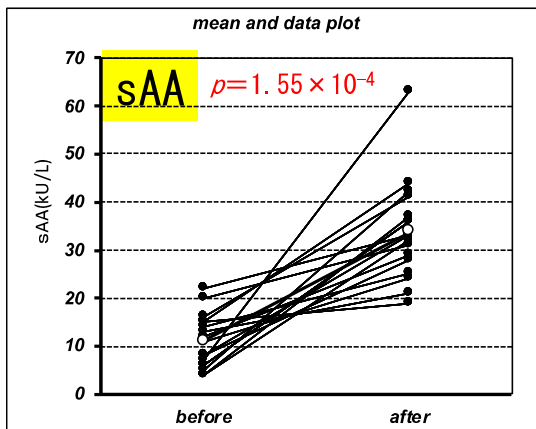


図3 . 閃光刺激前後の測定値変化  
 sAA : 唾液アミラーゼ活性  
 LF/HF : 低周波/高周波成分比  
 (心拍数変動検査)  
 CgA : 唾液クロモグラニン A 量

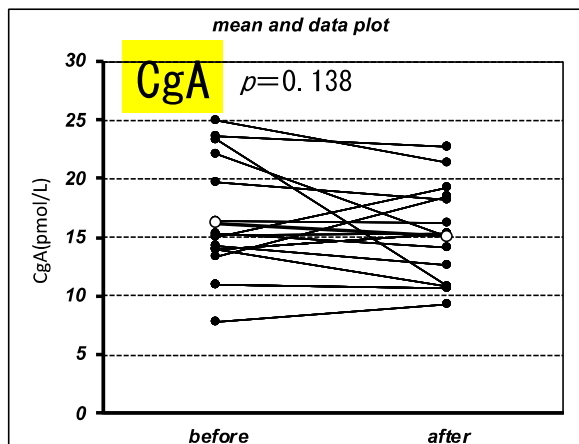
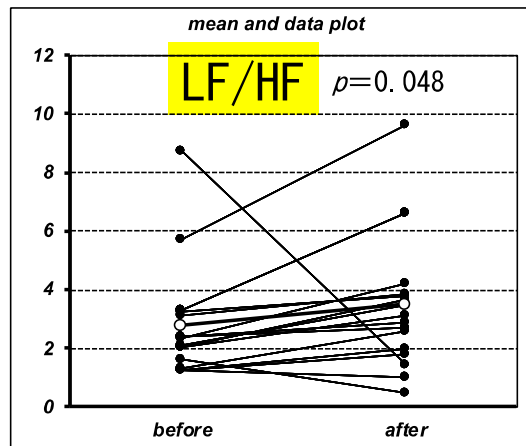
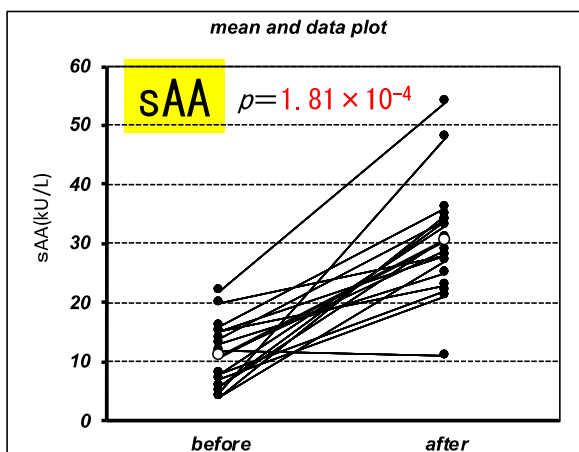


図4 . 過呼吸賦活前後の測定値変化  
 sAA : 唾液アミラーゼ活性  
 LF/HF : 低周波/高周波成分比  
 (心拍数変動検査)  
 CgA : 唾液クロモグラニン A 量

表 1 . 刺激後に測定値が低値を示した人数と割合

ストレスマーカー	人数 ( % )		
	反復神経刺激試験 (n=49)	閃光刺激 (n=17)	過呼吸賦活 (n=17)
sAA	1 (2.0)	0 (0)	1 (5.9)
LF/HF	4 (8.2)	5 (29.4)	3 (17.6)
CgA	14 (28.6)	3 (17.6)	11 (64.7)

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

吉原英児、降旗俊介、鈴木玖実、宮本真起子、岩橋和彦：「ストレスの客観的評価法の検討：筋電図・脳波検査が唾液アミラーゼ活性および心拍変動に及ぼす影響」。第 34 回日本ストレス学会学術総会、2018.10.27 (名古屋)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究分担者

研究分担者氏名：吉原 英児

ローマ字氏名：YOSHIHARA, Eiji

所属研究機関名：麻布大学

部局名：生命・環境科学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：80147975

(2)研究協力者

研究協力者氏名：岩橋 和彦

ローマ字氏名：IWAHASHI, Kazuhiko

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。