

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07805

研究課題名(和文)唾液コルチゾール・MHPGは神経発達症診断・治療評価に有用か？

研究課題名(英文) Are salivary cortisol and MHPG useful for the diagnosis and evaluation of treatment efficacy in neurodevelopmental disorders?

研究代表者

山下 裕史朗 (Yamashita, Yushiro)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：90211630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：神経発達症のある学童へのSummer Treatment Program(STP)および保護者へのParent training(PT)の前後で唾液中のコルチゾールを測定し、診断や治療効果評価に使えるかを検討した。STPがCOVID-19のため実施できずデータ得られず。PT前後の保護者47名のPOMSおよび唾液コルチゾールを測定した。受講前後のコルチゾールにおいて、PT受講前と後の各時点での寝る前と起床時のコルチゾールの間には有意差を認められた(朝のコルチゾール>寝る前のコルチゾール)。一方、PT前・後比較でコルチゾール、POMSとも有意差は認められず保護者の治療評価には使えないと思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の過去の研究では、STP参加前・後で、唾液中cortisol awakening responseに有意差を認めたが、今回STP実施ができず多数例の検証はできなかった。Parent training(PT)前後の保護者唾液中コルチゾールは測定できたが、測定値に個人差があり、標準値も幅広いため、グループとして前後で有意差が出なかった可能性がある。唾液コルチゾールの日内変動は過去の研究と同様認められた。STPやPTなどの心理社会的治療実施前後の科学的な効果判定に唾液中のコルチゾールなどの神経伝達物質が簡便に実施できることは確認できたが、その意義については結論を出すことはできなかった。

研究成果の概要(英文)：Salivary cortisol before and after summer treatment program (STP) for children with ADHD, and parent training (PT) for neurodevelopmental disorders were measured and their usefulness for the diagnosis and evaluation of treatment efficacy were evaluated. Due to COVID-19 pandemic, STP was not performed, thus no salivary cortisol data was available as for the STP study. Forty-seven parents participated and completed the collection of salivary samples and POMS. The cortisol diurnal variation (cortisol level on waking> cortisol level before go to bed) was confirmed, however no significant difference were found between pre-, and post-PT regarding cortisol levels and POMS.

研究分野：小児神経

キーワード：神経発達症 注意欠如多動症 唾液 コルチゾール MHPG 診断 治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経発達症をもつ児童の診断や治療評価および保護者への介入前後での治療評価が可能な客観的バイオマーカーはほとんどない。我々は、ADHD 児童への行動療法を中心とした包括的治療法の Summer Treatment Program(STP)実施前後で、唾液中コルチゾールの Cortisol awakening response が改善することを過去に報告した。本研究は、採取の侵襲がほとんどない唾液を用いて、コルチゾールやノルアドレナリン作動神経の活動状況を反映する唾液 MHPG が神経発達症の診断・病態評価および行動療法や薬物療法の治療効果評価に役立つかの学問的問いに答えるものである。研究開始直後は、STP が実施可能であったが、2 年目以降は、COVID-19 パンデミックによって、STP 実施ができず、1 年研究期間を延期したが、STP 参加児童の唾液データが得られなかった。発達に課題がある児童をもつ保護者へのペアレントプログラムは、COVID-19 パンデミック中でも小規模で実施可能であったので唾液データを採取することが可能であった。

2. 研究の目的

発達に課題のある子どもの親を対象に、親子のポジティブな行動を引き出す行動変容型プログラムを受講した保護者の受講前後の唾液中コルチゾールと気分プロフィール検査(POMS)の変化を検討し、唾液コルチゾールが介入前後の保護者のストレス緩和に指標になるかを検討した。

3. 研究の方法

対象は 2018 年度から 2021 年度の期間に行動変容型プログラムを受講した 86 名中、唾液採取および質問紙の記載漏れがなかった 47 名。測定項目は POMS および唾液中コルチゾール。受講前は受講 1 週間前(以下、受講前)、受講後 1 週間後(以下、受講後)の 2 時点で行い、各時点で 2 日採取した。唾液は日内変動を考慮し、前日の寝る前、起床時(布団の中)の 2 回採取し、2 日の平均値を受講前後の起床時、寝る前の値とした。

唾液の解析はコルチゾール唾液解析キットとマイクロプレートリーダーを用いて、濃度の解析 EIA 法を行った。コルチゾールに関しては日内変動だけでなく、年齢差が認められており、参加者の年齢 30 歳から 50 歳の間は午前 2.6~41.8 nmol/l、午後 N~5.0 nmol/l の値の範囲とされている。POMS については下位尺度ごとに(緊張・不安: 以下 TA、抑うつ・落ち込み: 以下 D、怒り・敵意: 以下 AH、活気: 以下 V、疲労: 以下 F、混乱: 以下 C、友好 F、総合気分 TMD)標準化得点に換算した。POMS とコルチゾールに関しては 2 要因の分散分析を行った。なお、5%以下を有意水準とした。

4. 研究成果

コルチゾールにおいて、受講前の朝の値が 2.6~41.8 nmol/l 範囲外の参加者は 3 名、受講前の寝る前の値が N~5.0 nmol/l 範囲外の参加者は 2 名であった。受講後は参加者全員が午前 2.6~41.8 nmol/l、午後 N~5.0 nmol/l の値の範囲であった。

受講前後のコルチゾールにおいて、pre と post の各時点での寝る前と起床時のコルチゾールの間には有意な差が認められ、朝のコルチゾールは寝る前のコルチゾールより有意に高かった。一方、pre と post の間に有意な差は認められなかった。さらに、POMS の下位尺度との相関も下記の通り認められなかった。

受講前後の POMS の怒り・敵意 AH、混乱・当惑 OB、抑うつ・落ち込み DD、疲労・無気力 FI、緊張・不安 TA、活気・活力 VA、友好 F に関して pre の寝る前と起床時は post の寝る前と起床時より有意に高く ($p < .01$)、pre の寝る前と起床時の間、post の寝る前と起床時の間にはいずれも有意な差は認められなかった。

発達に課題のある子どもの親を対象に、親子のポジティブな行動を引き出す行動変容プログラム(以下、行動変容型プログラム)を受講した POMS 前後の結果からすべての項目で改善が

認められた。その一方で、コルチゾールは受講前後で有意な差は認められなかった。

生体にストレスが負荷されると、視床下部 下垂体 副腎皮質の内分泌系（HPA 系）および交感神経 副腎髄質の自律神経系（NA 系）の 2 つのストレス反応経路が惹起される。コルチゾールの反応は HPA 系のホルモンである。本研究におけるコルチゾールの値は pre と post の間に有意な差がないこと、寝る前より起床時が有意に高いこと（生理的日内変動の確認）、コルチゾールの値ではほとんどの人が範囲内に収まっていた。さらに、POMS とコルチゾールの値に相関がなかった。このことから、子育てに伴うストレスをうまく対処できている参加者が多数いた可能性があり、ストレス反応経路である HPA 系が惹起されなかった参加者がいたと推測した。発達に課題のある子どもの保護者への行動変容プログラム参加者に関して言えば、唾液中コルチゾールは、POMS 評価による保護者ストレス緩和の指標には本研究では使えないという結論であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 山下裕史朗、多田泰裕、穴井千鶴、弓削康太郎、家村明子、岡村尚昌、永光信一郎、向笠章子、江上千代美、稲垣真澄	4. 巻 22
2. 論文標題 スマートリートメントプログラムの多面的有効性：ADHD児とASD併存 ADHD児へのくろめSTP治療効果の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 認知神経科学	6. 最初と最後の頁 26、33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11253/ninchi shinkeikagaku.22.26	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山下裕史朗、多田泰裕、穴井千鶴、弓削康太郎、家村明子、岡村尚昌、永光信一郎、向笠章子、江上千代美、稲垣真澄	4. 巻 22
2. 論文標題 スマートリートメントプログラムの多面的有効性：ADHD児とASD併存ADHD児へのくろめSTP治療効果の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 認知神経科学	6. 最初と最後の頁 26-33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山下裕史朗
2. 発表標題 ADHD のSummer Treatment Program：15 年間の実践から学んだ子育て支援のコツ
3. 学会等名 第67回日本小児保健協会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下裕史朗
2. 発表標題 ADHDの適正診断と初期対応
3. 学会等名 第123回日本小児科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下裕史朗
2. 発表標題 注意欠如多動症（ADHD）児・者の診療：楽しみと悩み
3. 学会等名 第38回日本小児心身医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下裕史朗
2. 発表標題 発達障害のある子どもと楽しさを共有できる診療をめざして
3. 学会等名 第56回北九州地区小児科医会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------