

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11771

研究課題名(和文) 爪中副腎皮質ホルモンを用いた過敏性腸症候群の心理-生理モデルの構築

研究課題名(英文) Development of a psycho-physiological model of irritable bowel syndrome using adrenal hormones in nail samples

研究代表者

菅谷 渚 (SUGAYA, Nagisa)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：90508425

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では過敏性腸症候群( IBS)における爪中副腎皮質ホルモンと IBSに特化した認知・行動的要素との関連を中心に検討することを目的とした。研究実施の準備が整っていたものの、COVID-19パンデミックによる高頻度のアルコール消毒などが結果に影響を与える可能性があったため、パンデミック収束と生活の正常化を待ちながらデータ収集の時期を見計らっていたが、結果的に開始が不可能であった。したがって、研究期間中は、本研究に用いる既存の爪試料を用いた分析結果の吟味や使用する認知・行動評価尺度の妥当性検証等をより精緻に行い、本研究計画をより効果的に進められるよう準備を整えてきた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IBSに特化した認知・行動指標は心理的介入において重要な変数であり、これらがどのような生理的变化や症状と関連するかを検討することは IBSの病態理解とより効果的な介入方法の構築に大きく貢献することが期待できる。また、IBSは慢性疾患であるため、これまでの IBS研究で非侵襲的な試料として測定に用いられてきた唾液よりも、長期的な分泌を反映する爪(または毛髪)試料の方が IBSの病態との関連を検討する上ではより適している。研究期間中は COVID-19パンデミックのためにこれらの新しい試みの準備に留まったが、IBS研究やストレスバイオマーカーの発展に役立つ成果を発信できたと考える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the relationship between adrenal hormones in nail samples and irritable bowel syndrome (IBS)-specific cognitive and behavioral factors. Although we were ready to conduct the study, the high frequency of alcohol disinfection and other factors due to the COVID-19 pandemic could have affected the results. As a result, it was impossible to start the data collection while waiting for the pandemic to subside and life to normalize. Therefore, during the study period, we have been preparing to proceed with this research plan more effectively by examining the results of the analysis using existing nail samples for this study and validating the cognitive and behavioral assessment scales to be used more precisely.

研究分野：心身医学

キーワード：過敏性腸症候群 副腎皮質ホルモン 爪 ストレス 認知 行動

### 1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) は人口の 10~15%と高頻度に見られる機能性腸障害の一つであり、ストレスで発症・悪化するケースが多い消化器系心身症でもある。我々はこれまで IBS における認知・感情・行動・生理を幅広く調査し、これらの要因の関連を解明するモデルの探索を進めてきた。

IBS における視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系の役割の重要性は多くの先行研究によって報告されている。我々は副腎皮質ホルモンのうち唾液中のコルチゾールおよびデヒドロアンドロステロン (DHEA) およびその硫酸基結合型 (DHEA-S) に着目して IBS における特徴を検討してきた。コルチゾールは腹部症状に影響を与える免疫系の状態 (Th1/Th2 バランスが Th2 優位) を強める一方、同じ副腎皮質ホルモンである DHEA は免疫系に対してコルチゾールと逆に作用することが知られている。我々は(1)コルチゾールの反応性の大きさや DHEA-S の反応性や日中における値の低さが腹部症状の重症度と関連していること (Sugaya et al, 2010)、(2)急性ストレス負荷時の DHEA-S が IBS 保有者において低く、ストレスへの認知的評価とコルチゾール/デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) 比との相関が IBS 保有者においてより顕著であったこと (Sugaya et al, 2012)、(3)長期的なストレスに対するコルチゾール/DHEA 比の反応性が大きいこと (Sugaya et al, 2015) を示してきた。これらの先行研究から、コルチゾールが高く、DHEA(-S)が低いというバランスによって IBS における腹痛をはじめとした腹部症状が惹起する可能性があり、IBS ではストレスを脅威と捉えることや挑もうとすることで副腎皮質ホルモン分泌に影響を受けやすいことが推測できる。また、IBS 保有者にとって自身の腹部症状は重大なストレスとなるため、我々は先行研究にて、腹部症状に対する認知的評価が不安や腹部症状による回避行動と関連するモデルを示した (Sugaya et al, 2012)。

これらの成果を踏まえて、IBS に特化した認知・行動的要因を評価する尺度の標準化とそれらの指標と唾液中副腎皮質ホルモンとの関連の検討を進めることにより、感情や腹部症状も含めて IBS の生理-心理モデルの構築を試みることを重要であると考えた。さらに以前より我々が用いてきた唾液中副腎皮質ホルモンは採取時点の濃度を反映し、長期的なプロフィールを反映していない。近年、副腎皮質ホルモンは爪検体からも抽出されることが知られており、爪中副腎皮質ホルモンは長期的な分泌の特徴やストレスを把握するために活用されつつある (Izawa et al, 2015)。IBS は慢性疾患であるため、このような長期の分泌の特徴を把握することでより IBS の特性に合った研究デザインとなる。また、2016 年に IBS の診断基準は Rome- から Rome- に改訂されており、これまでの診断基準で定められていた「腹痛あるいは腹部不快感」から「腹痛」のみに変更となり、腹痛が認められることが必須となった。したがって、今後は新しい診断基準に基づいて対象者を選出し、エビデンスを蓄積していくことも重要になっていく。

これらのことから、新しい IBS の診断基準に合致する対象者において、長期的な副腎皮質ホルモンの特徴と IBS 症状に関連した認知・行動面の問題を含む心理的要因との関連を検討することで、より精緻な病態理解につながることを期待できると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究計画では、(1)IBS の有無による爪中副腎皮質ホルモン (コルチゾール、DHEA) の差、(2)IBS 保有者における爪中副腎皮質ホルモンと IBS 症状に関連した認知・行動的要因、感情、腹部症状の関連を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

IBS 保有者と非保有者 (各群 30 名程度の成人) を対象に 8 か月間にわたり、爪の採取と調査票記入を求めるものであった。調査票は IBS の診断や症状に関するもの、IBS に特化した認知・行動指標、不安・抑うつ、爪に関する項目を含むものであった。全体の流れは下記の図のとおりであった。(爪の採取時期は生成された爪が先端へ伸びるまでのタイムラグを考慮)

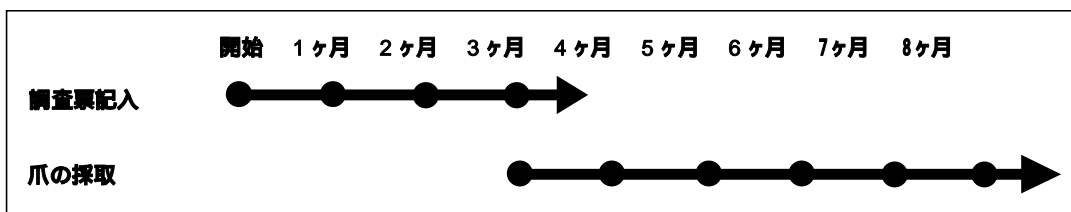


図1 データ収集の流れ

上記手続きにより得られたデータから本研究の目的に沿って下記のとおり分析を行うことを予定していた。

- (1) IBS 保有者群と非保有者群の爪中副腎皮質ホルモン（開始 4～8 ヶ月後の平均値）を比較。
- (2) IBS 保有者群と非保有者群のそれぞれで調査票データと各調査時点から 4 ヶ月あるいは 5 ヶ月後（先行研究を踏まえて）の爪中副腎皮質ホルモンとの関連を分析する。また調査票データと爪中副腎皮質ホルモン濃度の時系列変化が一致するかを確認する。

#### 4. 研究成果

2019 年度に倫理審査申請を終え、2020 年度には研究を開始する全ての準備が整っていたものの、COVID-19 パンデミックによる様々な環境変化や高頻度のアルコール消毒などが特に爪試料中のバイオマーカーに関する結果に影響を与える可能性が否定できなかったため、パンデミック収束と生活の正常化を待ちながらデータ収集の時期を見計らっていたが、結果的に最終年度に至るまで開始が不可能であった。したがって、研究期間中は、本研究に用いる認知・行動評価尺度の妥当性検証や非侵襲的なストレスバイオマーカーや IBS に関するレビュー論文による発信、既存の爪に加え今後 IBS 研究で活用しうる毛髪を用いた分析結果の吟味等を精緻に行い、本研究計画をより効果的に進められるよう準備を整えてきた。

##### (1) IBS に特化した認知・行動評価尺度の信頼性・妥当性の検証

この研究は、IBS に関連した非機能的な認知 (Cognitive Scale for Functional Bowel Disorders: CS-FBD) と行動反応 (Irritable Bowel Syndrome-Behavioral Responses Questionnaire: IBS-BRQ) の評価尺度の日本語版を作成し、信頼性・妥当性を検証した (Sugaya et al, 2022, Biopsychosocial Medicine)。

対象者は 192 名の大学生（うち 74 名は IBS の基準を満たすが受診していない non-patient IBS、2 名は治療中の IBS 患者）および 22 名の IBS 外来患者であった。

因子的妥当性の検討については、原版では CS-FBD は 25 項目、IBS-BRQ は 26 項目であったが、日本語版においては因子負荷量の低い項目 (0.4 未満) が除外され、CS-FBD は 23 項目と IBS-BRQ は 18 項目となった。CS-FBD および IBS-BRQ の因子構造は原版と同様、2 つの因子構造 (因子 1: 腹部症状にとらわれる行動、因子 2: 腹部症状と関連する困難の回避) が確認されたが、その構造のモデル適合性についてはさらなる検討が必要であった。構成概念妥当性は IBS 症状、IBS に関連した不安、一般的な不安・抑うつなどの相関分析から検証され、一定の妥当性が確認できた。基準関連妥当性については、いずれの得点も IBS 患者 > non-patient IBS > 非 IBS であり、この分析においても妥当性が確認された。Cronbach の係数は項目削除前、削除後いずれにおいても 0.9 以上であり、また I-T 相関も全項目で有意であったことから、十分な信頼性が確認できた。

以上のことから、IBS-BRQ は、2 因子構造のモデル適合についてさらなる検討が必要であるが、その他の信頼性・妥当性指標の結果は十分であった。これらの尺度は、機能的消化管障害の研究および臨床において、患者をより正確に評価することに貢献することが期待される。

##### (2) 爪および毛髪中コルチゾールの妥当性のレビュー

爪および毛髪に含まれるコルチゾールを参照することで、中・長期にわたり体内に分泌されたコルチゾールの変遷を評価できる可能性が、いくつかの先行研究により支持され始めている。本研究計画では採取の利便性から爪試料の採取を選択していたが、爪とともに注目を集めている毛髪も併せてレビューした (菅谷ら、2020、心身医学)。

各試料の特徴を下記の表に示す。爪中コルチゾールについては毛髪と同様に中・長期的な体内のコルチゾール分泌を反映する生化学指標として有望な方法論である。何より、爪は生体試料の中でも最も取り扱いが容易である。例えば、研究に参加する協力者が自分自身で爪を採取・常温保存し、後日、研究者に郵送することもできる。このような利便性から、大規模な疫学研究にも組み込むことができるような有力なツールとなり得る。

表 各試料の特徴

	血液・唾液	毛髪	爪
試料の採取と保存	・自己採取・唾液は容易だが血液は困難 ・採取時の制約が多い(飲食・運動など) ・冷凍保存が必須	・部位によっては自己採取が容易ではない ・常温保存が可能	・自己採取が容易 ・分泌から採取までのタイムラグが大きい ・常温保存が可能
中・長期的な評価	中・長期的な評価は実際的でない(日内変動が大きいため 1 日に複数回の採取が必須)	数か月単位の評価が可能	数週間単位の評価が可能(ただし、採取された爪は、生成された時点から数か月のタイムラグがあることに注意)
瞬時値の評価	可能	不可能	不可能
結果に影響しうる試料の状態	口腔内の傷による血液の混入などの影響を受ける	ヘアカラー、紫外線、洗髪などの影響あり	性差・年齢・指間の成長速度・手足の試料による差異が想定される
血中・唾液の値との相関(生理評価としての妥当性)	唾液は研究数が多く、血液と高い相関	研究数は少なく、唾液と中程度の相関	研究数が僅かで、唾液と中程度の相関

技術的には、爪・毛髪中コルチゾールはいずれも非侵襲的に試料を採取できるだけでなく、日内変動の影響を受けないことや試料の常温保存が可能であることなど他の試料にはない利便性がある。一方、生理学的には、コルチゾールは HPA 系のストレス反応経路を介し体内に分泌され、その時定数は僅か数分程度である。したがって、このコルチゾールの急性の応答を捉えるためには血中・唾液中コルチゾールの定量分析が良い方法論と言える。実際、初期の研究では急性ストレスに対する HPA 系の応答特性を検証する際、唾液中コルチゾールが用いられていた。これに対し、既に述べてきたように爪・毛髪中コルチゾールは数か月にわたる中・長期的なコルチゾールの分泌様態を評価し得る方法論であり、これはいわば“瞬時値”を評価する唾液や血液試料とは本質的に異なる全く新しいパラダイムである。もちろん、ストレスが長期化した場合のコルチゾールの分泌様態は一樣ではなく、現時点ではその生理機序を含め統一的な理解はなされていない。しかしながら、この課題に対しても、血液・唾液試料とは異なるタイムスケールを反映する爪・毛髪中コルチゾールが有効なツールとなると期待できる。

### (3) 爪・毛髪中コルチゾールの妥当性検証

前述の通り、爪中コルチゾールの妥当性についてはいくらか先行研究があるが、さらに精緻な妥当性検証を行うべく研究に携わっている。2020 年には「爪に含まれるコルチゾールの妥当性の検証：妊娠女性を対象とした予備的研究」(井澤ら、日本行動医学会、)という演題で発表され、第 27 回日本行動医学会優秀演題賞を受賞した。血中のコルチゾールの分泌は妊娠後期に増えることが知られており、この研究ではそのような変動が爪中コルチゾールでも見られるかを検討した。出産から 1~2 か月の時点で手の爪に含まれるコルチゾールが上昇しており、爪は根元から先端に伸びるまでに数か月を要することを踏まえると、妊娠後期の血中のコルチゾール分泌増加に対応していると考えられ、手の爪のコルチゾールの妥当性を支持する内容であった。

また、毛髪中コルチゾールについても妥当性検証を行った (Sugaya et al, 2020, Psychoneuroendocrinology)。この研究では、成人 24 名に、起床直後、起床 30 分後、就寝時に、1 日 3 回の唾液採取を 30 日間行うよう求めた。毛髪サンプルは、30 日間の唾液採取期間終了時に、できるだけ頭皮に近い後頭頂部から採取した。頭皮に最も近い 1cm の毛髪試料中のコルチゾール値は、30 日の唾液中コルチゾール値と中程度の相関があった ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.047$ , 図 2)。この結果から、毛髪中コルチゾールの一定の妥当性が確認できたといえる。

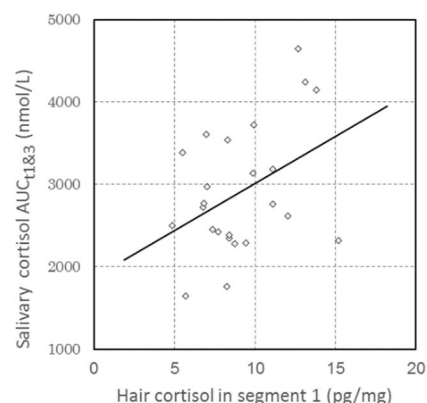


図 2 毛髪および唾液中コルチゾールの相関

以上の通り、COVID-19 パンデミックの影響で予定通りの研究遂行が不可能となったが、今後社会情勢を見ながら本研究計画を再開するにあたり、より効果的でスムーズな遂行を可能にするための地盤を固めてきた。これらの成果を踏まえて、COVID-19 に関する社会状況が変わりつつある現在、IBS における爪中副腎皮質ホルモンの測定に向け準備を進めているところである。

<引用文献>

Sugaya N, Izawa S, Ogawa N, Shiotsuki K, Kobayashi H, Yamada CK, Tsumura H, Nomura S, Shimada H. (2010) Effect of day-to-day variations in adrenal cortex hormone levels on abdominal symptoms. *BioPsychoSocial Medicine* 4(2).

Sugaya N, Izawa S, Kimura K, Ogawa N, Yamada KC, Shiotsuki K, Mikami I, Hirata K, Nagano Y, Nomura S, Shimada H. (2012) Adrenal hormone response and psychophysiological correlates under psychosocial stress in individuals with irritable bowel syndrome. *International Journal of Psychophysiology* 84(1), 39-44.

Sugaya N, Izawa S, Saito K, Shiotsuki K, Nomura S, Shimada H. (2015) Effect of prolonged stress on the adrenal hormones of individuals with irritable bowel syndrome. *BioPsychoSocial Medicine* 9(1).

Sugaya N, Nomura S, Shimada H. (2012) Relationship Between Cognitive Factors and Anxiety in Individuals with Irritable Bowel Syndrome. *International Journal of Behavioral Medicine* 19(3), 308-315.

Sugaya N, Tomita Y, Funaba M, Iida H, Shiotsuki K, Gardner FC, Odawara T, Ando T, Inamori M. (2022) Validity and reliability of the Japanese versions of cognitive and behavioral scales for irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med* 16(1).

菅谷 渚, 井澤修平, 野村収作. (2020) 新しいストレス評価手法としての毛髪・爪コルチゾールの妥当性. *心身医学* 61(6), 496-505.

Sugaya N, Izawa S, Ogawa N, Shiotsuki K, Nomura S. (2020) Association between hair cortisol and diurnal basal cortisol levels: A 30-day validation study. *Psychoneuroendocrinology* 116, 104650.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sugaya N, Tomita Y, Funaba M, Iida H, Shirotzuki K, Gardner FC, Odawara T, Ando T, Inamori M	4. 巻 16
2. 論文標題 Validity and reliability of the Japanese versions of cognitive and behavioral scales for irritable bowel syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13030-022-00244-3	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 該当する
1. 著者名 Nagisa Sugaya, Yoshitoshi Tomita, Misako Funaba, Hiroshi Iida, Kentaro Shirotzuki, Fumiyuki Chin Gardner, Toshinari Odawara, Tetsuya Ando, Masahiko Inamori	4. 巻 16
2. 論文標題 Validity and reliability of the Japanese versions of cognitive and behavioral scales for irritable bowel syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13030-022-00244-3	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 -
1. 著者名 Nagisa Sugaya, Kentaro Shirotzuki, Mutsuhiro Nakao	4. 巻 15
2. 論文標題 Cognitive behavioral treatment for irritable bowel syndrome: A recent literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biopsychosocial Medicine	6. 最初と最後の頁 Online Journal
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13030-021-00226-x	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 -
1. 著者名 菅谷 渚, 井澤修平, 野村収作	4. 巻 61
2. 論文標題 新しいストレス評価手法としての毛髪・爪コルチゾールの妥当性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 496-505
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 菅谷 渚, 稲森正彦	4. 巻 39
2. 論文標題 過敏性腸症候群における心理・生物学的関連と精神疾患の併存	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 688-695
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 無
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 Nagisa Sugaya, Shuhei Izawa, Namiko Ogawa, Kentaro Shirotaki, Shusaku Nomura	4. 巻 116
2. 論文標題 Association between hair cortisol and diurnal basal cortisol levels: A 30-day validation study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 104650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psyneuen.2020.104650	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 Kentaro Shirotaki, Shuhei Izawa, Nagisa Sugaya, Kenta Kimura, Namiko Ogawa, Kosuke Chris Yamada, Yuichiro Nagano	4. 巻 27
2. 論文標題 Imbalance Between Salivary Cortisol and DHEA Responses Is Associated with Social Cost and Self-perception to Social Evaluative Threat in Japanese Healthy Young Adults.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Behavioral Medicine	6. 最初と最後の頁 316 - 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12529-019-09835-x	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 Shuhei Izawa, Nagisa Sugaya, Namiko Ogawa, Kentaro Shirotaki, Shusaku Nomura	4. 巻 -
2. 論文標題 A validation study on fingernail cortisol: Correlations with one-month cortisol levels estimated by hair and saliva samples	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stress	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10253890.2021.1895113	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 Sugaya N, Izawa S, Ogawa N, Shirotsuki K, Nomura S	4. 巻 116
2. 論文標題 Association between hair cortisol and diurnal basal cortisol levels: A 30-day validation study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 104650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psyneuen.2020.104650	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 菅谷 渚
2. 発表標題 毛髪コルチゾールの妥当性と応用の可能性 (シンポジウム 「様々な生体試料を用いたストレス研究」)
3. 学会等名 第27回日本行動医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井澤修平、川崎幹子、菅谷渚、野村収作
2. 発表標題 爪に含まれるコルチゾールの妥当性の検証：妊娠女性を対象とした予備的検討
3. 学会等名 第27回日本行動医学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap <a href="https://researchmap.jp/nagisa_sugaya/">https://researchmap.jp/nagisa_sugaya/</a>
--



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
---------	---------