

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24792350

研究課題名(和文)唾液中ストレスマーカーは口腔乾燥の指標となりえるか

研究課題名(英文)Are salivary stress-related biomarkers available as indicators of xerostomia?

研究代表者

濃野 要 (NOHNO, Kaname)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：80422608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：唾液量の減少の原因のひとつに精神ストレスが挙げられるため、口腔乾燥症の診断には精神的ストレスを評価する必要がある。唾液中にはストレスマーカーが存在するため、本研究では唾液流量と唾液中ストレスマーカーの関係を評価することを目的とした。その結果、刺激唾液量と唾液中IgAの間に相関関係がある可能性が考えられたが、唾液の量とストレスマーカーの量の間には統計的に有意な関係は認められず、また、唾液量の変化割合とストレスマーカーの変化割合の間にも統計的に有意な関係は確認できなかった。

研究成果の概要(英文)：Psychological stress causes a reduction of salivary flow, it is necessary to assess the stress on diagnosis of xerostomia. There are stress-related biomarkers in saliva. The purpose of this study was to evaluate a correlation between the reduction of salivary flow and salivary stress-related biomarkers. In conclusion, we found a possibility of correlation between stimulated salivary flow and salivary IgA. However, we didn't find statistically significant correlations of amount nor change ratios between salivary flow and stress-related biomarkers.

研究分野：予防歯科学

キーワード：歯学 口腔乾燥

1. 研究開始当初の背景

近年、唾液流量の減少を訴える患者は増加傾向にあり、歯科医はその訴えに対し、診断・治療を行う必要がある。唾液流量の減少は、服用薬剤の副作用、ストレス、代謝異常などの全身疾患、放射線照射やシェーグレン症候群による唾液腺の器質的変化などによって生じ、原因はひとつだけではなく重複していることが多い。唾液流量が低下している患者には前述の病因ごとに検査を行い、その結果によってひとつないし複数の原因による口腔乾燥と診断される。その場合、全身疾患については血液検査などが、器質的変化についてはエコーなどの画像検査などが客観的基準として診断に用いられている。しかし、精神的ストレスの評価は精神健康調査票 (GHQ) による質問紙や日常生活状態についての問診によって行われ、患者の自己申告を以って診断基準としている。

また、口腔乾燥の診断には唾液流量の測定が不可欠であるが、緊張時には唾液流出が抑制され、測定値は安静状態より減少する。現在は、測定時の唾液流量が抑制下における流量であるか否かは患者本人の申告によって判断しており、ここでも客観的な評価は用いられていない。

一方で、精神的ストレスの客観的評価としては唾液中ストレスマーカーとして、従来よりコルチゾールが挙げられていたが、近年ではアミラーゼ (AMY) やクロモグラニン A (CgA) も知られている。両者はいずれも交感神経活動の変化の指標となりうると考えられ、患者への侵襲の少ない唾液中ストレスマーカーを診断基準として設定することができれば、客観的評価が可能になる。

現在、自覚症状である口腔乾燥症状の改善に伴うストレスマーカーの変化についての報告はあるが、客観的指標である唾液流量の変化とストレスマーカーの変化との関連についての報告はない。

2. 研究の目的

本研究では唾液流量 (安静時・刺激時唾液) の変化と唾液中ストレスマーカーの変化の関連を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1)

同意を得られた方を対象に同一の検査を、日を異にして 2 回の測定を行った。検査項目を以下に示す。

安静時唾液流量：吐唾法にて 15 分間の安静時の唾液を採取した。

刺激時唾液流量：5 分間パラフィンガムを咀嚼し、それにともなう唾液をコップに吐出していただき刺激時唾液を採取した。

唾液中ストレスマーカー測定：ワッペを咬むことによる刺激唾液中のストレスマーカー (CgA, AMY) を外注測定にて行った。

(2)

5 回以上の複数回にわたる測定に同意を得られた対象に対し、以下に示す検査を行った。

安静時唾液流量：吐唾法にて 15 分間の安静時の唾液を採取した。

刺激時唾液流量：5 分間パラフィンガムを咀嚼し、それにともなう唾液をコップに吐出していただき刺激時唾液を採取した。

唾液中ストレスマーカー測定：ワッペを咬むことによる刺激唾液中のストレスマーカー (CgA, AMY, コルチゾール, IgA) を外注測定にて行った。

測定後、刺激唾液流量、安静時唾液流量と唾液中ストレスマーカーの量的な

相関および刺激唾液流量の変化率と唾液中ストレスマーカーの変化率の相関を分析した。

4. 研究成果

(1) 対象数は8名である。ベースライン時のCgA、AMY、1分あたりの刺激唾液流量、1分あたりの安静時唾液流量の平均値±標準偏差はそれぞれ、 3.72 ± 2.14 、 29.3 ± 15.0 、 1.93 ± 0.82 、 0.37 ± 0.15 であった。ベースライン時の刺激唾液流量、安静時唾液流量に対するCgA、AMYの相関は認められなかった。また、ストレス負荷時は安静時唾液がより抑制されると考えられるため、刺激時唾液量に対する安静時唾液量の割合(%) (以下R/S比とする)を評価した。これは値が小さくなるほど安静時唾液が抑制されていると推定される。R/S比は最大値が23.9%、最小値が13.9%、平均値±標準偏差は 19.3 ± 3.6 であった。CgAとの相関係数は0.05、Amyとの相関係数は0.32であったが、いずれも統計的に有意な関係とは認められなかった。

また、唾液量は個人による差が大きいため変化率(%)の比較を行うこととした。ベースラインと比較した2回目の測定時の変化率(%)の平均値±標準偏差はCgA、AMY、1分あたりの刺激唾液流量、1分あたりの安静時唾液流量は、それぞれ、 47.2 ± 12.4 、 165.1 ± 126.7 、 123.3 ± 12.1 、 163.9 ± 66.8 であった。

表1にストレスマーカーと唾液量の変化率(%)の相関について示す。CgAとは正の相関を、Amyとは負の相関を示しているが、いずれにおいても有意な相関を認めることはできなかった。

表1. ストレスマーカーと唾液量の変化率(%)の相関

ストレスマーカー		刺激時唾液	安静時唾液
CgA	相関係数	.024	.167
	有意確率 *	.955	.693
AMY	相関係数	-.071	-.214
	有意確率 *	.879	.645

* : Spearmanの相関

(2) 個人間の差を考慮せずに考察するために、同一の対象に対し19回の測定を行った。ここで用いたマーカーは唾液中のアミラーゼ、クロモグラニンAに加え、コルチゾール、IgAを合わせて測定を行った。いずれも測定は午前9時前後に行った。全測定におけるCgA、AMY、コルチゾール、IgA、1分あたりの刺激唾液流量、1分あたりの安静時唾液流量の平均値±標準偏差はそれぞれ 2.36 ± 0.75 、 43.7 ± 11.3 、 7.17 ± 2.03 、 40.0 ± 9.1 、 2.98 ± 0.68 、 0.65 ± 0.21 であった。

表2にそれぞれの相関係数について示す。

表2. ストレスマーカーおよび唾液量の相関

ストレスマーカー		刺激時唾液	安静時唾液
CgA	Pearsonの相関係数	.305	.122
	有意確率 *	.204	.619
コルチゾール	Pearsonの相関係数	-.039	.191
	有意確率 *	.873	.434
AMY	Pearsonの相関係数	.023	-.019
	有意確率 *	.925	.937
IgA	Pearsonの相関係数	-0.474	-.231
	有意確率 *	.041	.341

* : Pearsonの相関

コルチゾールとAMYにおいては刺激時唾液量と安静時唾液量において正負逆の傾向を示した。CgAはここでも唾液量とは正

の相関を示す傾向にあり、唾液量の減少にともない唾液中ストレスマーカーである CgA が増加する結果は認められなかった。

一方で、唾液中 IgA は刺激時唾液量、安静時唾液量ともに負の相関関係にある傾向を示し、刺激唾液量の減少と唾液中 IgA の増加の間に有意な相関が認められた。

図 1 に刺激時唾液量と唾液中 IgA の関係を示す。

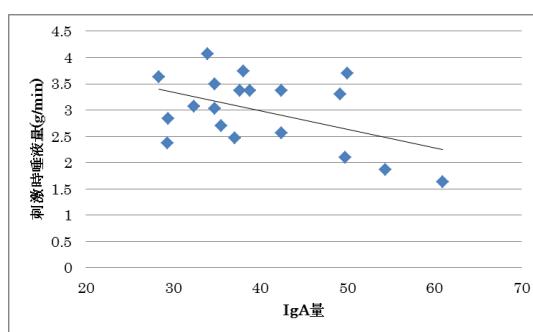


図 1 . 1 分あたり刺激時唾液量と唾液中 IgA の関係。

相関係数は-0.47 ($p < 0.05$) であり、比較的分布の散らばりも小さい。

図 2 に安静時唾液量と唾液中 IgA の関係を示す。

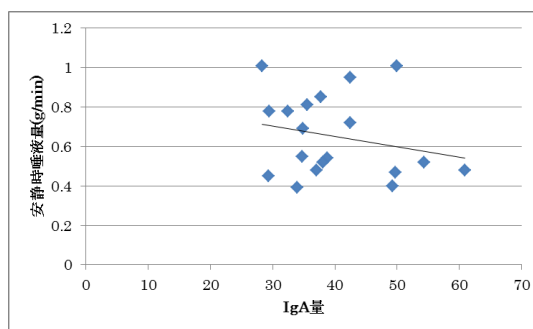


図 2 . 1 分あたり安静時唾液量と唾液中 IgA の関係。

相関係数は統計的に有意ではなかったが -0.23 である。

また、R/S 比と各ストレスマーカーとの相関については、図示していないが、いず

れのマーカーとの間にも有意な相関を認めることはできなかった。

図 3 に R/S 比と IgA 量の関係を示す。

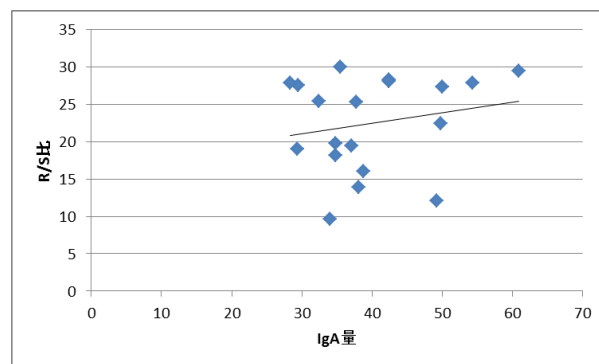


図 3 . R/S 比と唾液中 IgA 量の関係

刺激唾液量および安静時唾液量とは負の相関傾向を示していたが、R/S 比とは正の相関を示す傾向にあった。

以上の結果より、有意な相関が認められたものは刺激唾液と IgA のみであったが、傾向として刺激唾液および安静時唾液両方に対し、負の相関があったのも IgA のみであった。ストレスマーカーの増加はストレスの増加を示すものと考えられるため、仮説ではいずれのマーカーも統計的に有意ではないまでも負の相関を示すと考えていた。また、精神的なストレスは安静時唾液により強く影響すると思われたが、安静時唾液についてはいずれも統計的に有意な相関は認められなかった。

また、図示はしていないが、唾液量の変化割合とマーカー群の変化割合の間にも関係は確認できなかった。

以上より、刺激唾液流量と唾液中 IgA の間に相関のある可能性が示唆されたが、唾液量の変化とストレスマーカーの変化の間には関係と認めることができなかった。また、ストレスに対し速やかに反応するとされている CgA であったが、本研究からは負の相関を認めることはできなかった。

唾液流量の減少に係る治療の際にはストレスの評価が必要であるが、今後、唾液量

の変化の指標とするには、今後さらなる調査が必要であると思われる。特に今回の結果からは、CgA は唾液量との間に負の相関が認められず、AMY においても刺激時唾液、安静時唾液によって異なる傾向がみられた。一方で、唾液中 IgA は刺激時唾液量との間に負の相関が示唆され、安静時唾液についても統計的有意差は認められなかったが負の相関の傾向にあった。刺激時・安静時ともに負の相関傾向にあったストレスマーカーは IgA のみであったため、今後は IgA が指標となりえるかを中心に研究をすすめていく。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[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:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

濃野 要 (NOHNO, Kaname)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号: 80422608