

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461793

研究課題名(和文)非侵襲的な慢性ストレスバイオマーカーの開発

研究課題名(英文)Development of non-invasive chronic stress biomarker for children

研究代表者

大園 秀一(OZONO, SHUICHI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：10309784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では唾液を用いて非侵襲的にストレスを測定するバイオマーカーを開発することを目的とした。

期間中に健常小児22名(健常群)と通院中の心身症患児6名(患者群)を対象として1日5回の唾液採取により、コルチゾールと免疫グロブリンA(IgA)の日内変動を検証した。その結果起床直後の患者群IgAが健常群より有意に低い平均値であることが判明。さらに患者群の起床直後IgAが心理質問紙(小児抑うつ尺度、Youth Self Report)と有意な負の相関を示すことが明らかとなった。すなわち、自覚症状が重症の患児ほど起床直後のIgAが低い事が証明され、患児の自覚症状と免疫能の関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Little is known about salivary chronic stress biomarker for children with psychosomatic symptoms. We planned a cross sectional, case-control study. Salivary cortisol and IgA were measured 5 times a day (0700h, 0730h, 1200h, 1700h, 2200h). Clinical participants, aged between 7 to 17 years, were recruited in pediatric psychosomatic medical clinic (case group). Control group were healthy children. Participants also replied psychological questionnaires. (Children's Depression Inventory [CDI]).

This study comprised 6 case and 22 control group. All case participants complained difficulty awakening, and reduced school activities. We found that the IgA level at the time of wake-up in clinical group is significantly lower than that in control group. Moreover, we found significant negative correlation between 0700h IgA and CDI score for only clinical group, but not for control group (spearman  $r = -0.86$ ,  $p = 0.03$ ). Feasibility of chronic stress biomarker was indicated especially for morning salivary IgA.

研究分野：児童精神科、小児心身症、小児内分泌

キーワード：唾液中マーカー 心理評価尺度 児童精神 小児心身症 うつ病

### 1. 研究開始当初の背景

近年、メンタルヘルスへの関心の向上に伴い、ストレスの客観的評価法に注目が集まっている。本研究では唾液を用い非侵襲的に測定できるストレスマーカーの開発を目的としている。古くからコルチゾール、アミラーゼ、クロモグラニンAなどがストレスマーカーとしてよく知られている。しかし本指標は急性ストレスのみを反映する点や、日内変動があることより、マーカーとして安定しているとは言い難い。本研究では既知のストレス指標に比して、慢性的なストレスを反映し、なおかつ日内変動の影響が比較的少ない安定した唾液中ストレスマーカーを開発することが目的である。

### 2. 研究の目的

#### 研究1:「心身症患者と健常児における唾液中ストレスバイオマーカーの日内変動の意義」

本研究は通院中の患児と健常児の唾液を比較検討して、慢性的なストレスのマーカーを探索することが目的である。

- A) 医療機関(小児科・精神科)に受診している小児と基礎疾患を有さない小児の唾液中コルチゾール、IgAを経時測定する。
- B) 同時に自記式の抑うつ評価尺度による心理定量的な評価を行う。
- C) A),B)の相関解析を行い、最も感度・特異度の高いストレスマーカーを検出する。

#### 研究2:「小児抑うつ尺度(CDI)の標準化研究」

本研究では小児における抑うつの評価尺度を標準化することを目的とした信頼性・妥当性の検証を行った。

### 3. 研究の方法

#### 研究1について

ケースコントロール横断研究デザインである。

対象は当科通院中の心身症患者6名(通院患者群:年齢 $14.3 \pm 1.4$ )と健常者22名(健常群:年齢 $12.5 \pm 3.2$ )。男16、女12。患者群の診断は起立性調整障害、概日リズム障害、抑うつ状態。

唾液中ストレスマーカーはコルチゾール、免疫グロブリンA(IgA)を測定した。

測定時間:起床直後、起床30分後、正午、午後5時、午後10時の5回測定。

質問紙:小児抑うつ尺度(CDI)とユース・セルフレポート(YSR)を主観的指標として用いた。

#### 研究2について

ケースコントロール横断研究デザインである。調査対象は小児科あるいは精神科通院中の臨床群73名(年齢 $12.9 \pm 3.2$ 歳)と健常群392名(年齢 $11.2 \pm 1.7$ 歳)。臨床群参加者からは書面での同意を得た。健常群は小・中学校などにおいて調査を行った。

評価項目:臨床群の医学的、社会的項目。健常群の年齢、性別。

評価尺度:

Children's Depression Inventory(CDI)日本語版:27項目3件法の尺度。

ユースセルフレポート(YSR):14項目3件法尺度。

MINI.:臨床群対象にうつ病の簡易構造化面接を施行。

### 4. 研究成果

#### 研究1について

通院患者群と健常群の比較において、起床直後のIgAが臨床群において有意に低く( $137 \pm 127$  vs.  $64 \pm 47$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.05$ )、その他のマーカーでは両者に有意差は認められなかった。また、起床直後のIgAとCDI,YSRの相関を検討した結果、臨床群において有意な負の相関(CDI:  $= -0.89$   $p=0.02$ , YSR:  $= -0.94$   $p < 0.01$ )が認められた。(図1a,b)健常群には起床直後のIgAと質問紙に相関は認められなかった。質問紙における通院患者・健常群の差は認められなかった。

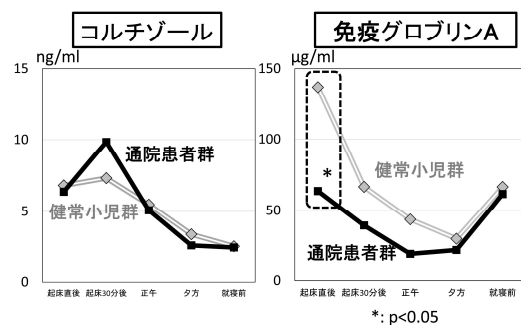


図1a: コルチゾールと免疫グロブリンの日内の変化  
\*:  $p < 0.05$

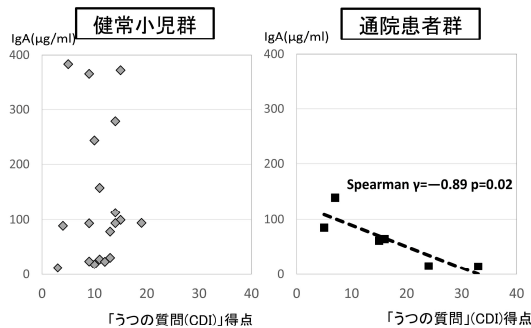


図1b: 起床後の免疫グロブリンA値と「うつの質問紙」点数の関係

【考察】起床直後のIgAは通院患者の重症度指標としての有用性が示唆された。今後患者の状態に応じて、至適なバイオマーカー選択と採取時間の検討が必要である。

## 研究2について

臨床群 73 名、健常群 392 名。男性 47%。臨床群の診断は；うつ病/適応障害 23 名、注意欠陥・多動性障害 18 名、摂食障害 13 名、その他 19 名。

全体解析において、平均点最高項目は「15. 学習意欲の喪失(平均  $1.2 \pm 0.7$ )」で最低項目は「1. 悲しさ(平均  $0.1 \pm 0.4$ )」

信頼性指標のCronbach  $\alpha$  は0.84で、因子間相関は0.17(範囲-0.04-0.57)。再テスト信頼性は  $\rho = 0.65$  ( $p < 0.01$ )と十分あり。

2群の個別解析では、総得点(SD)が臨床群 17.1 (7.4)、健常群 14.0 (6.8)で臨床群が有意に高かった( $t$ -test  $p < 0.01$ )。(図2)各群の因子分析を行った結果、臨床群・健常群ともに4因子が最も妥当な構成であることが判明した。YSRの併存的妥当性では臨床群における総得点との  $\rho = 0.56$ 、健常群で  $\rho = 0.65$  と十分な妥当性を有していることが判明した。

両群を7-18歳まで3歳ごとに層別解析を行ったが、有意差はなし。男女別解析では女子において臨床群 ( $17.7 \pm 7.1$  vs.  $14.7 \pm 6.9$   $p < 0.01$ ;  $t$ -test)が有意に高かった。

臨床的に有意なうつ状態を判別するカットオフスコア(CO)の設定は、臨床群に施行したMINIの「現在うつ病」により区分した。ROC曲線では  $AUC = 0.81$ と十分高く、CO 24点で感度66.7%、特異度86.5%であった。(図3)

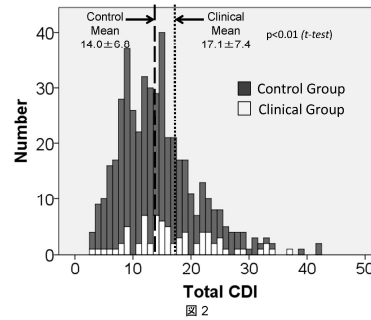


図2

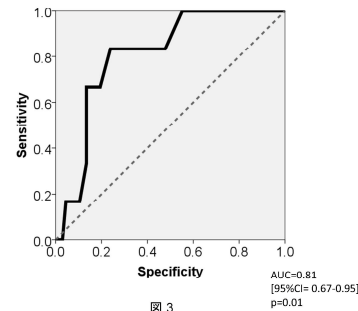


図3

【考察】国際研究と比較し、母集団数・回答率は遜色なく、信頼性、妥当性の指標も十分であった事が今回証明された。CO24点以上と海外に比べて高めであった。

【結語】CDI日本語版が十分な信頼性、妥当性を有する指標であることが証明された。

## 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3件)

1. Ozono S, et al. Critical Diamond-Blackfan anemia due to RPS19 missense mutation. *Pediatrics International*, 査読有, 2016 (In press)
2. 大園秀一. 小児がんの子どもと家族を支える(第12回) 小児がん経験者のヘルスリテラシーを伸ばすための支援. *保健の科学*, 査読なし, (2015年8月): 57巻8号, 551-5.
3. Ozono S, et al. General Health Status and Late Effects Among Adolescent and Young Adult Survivors of Childhood Cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 査読有, Vol 44(10):932-40, 2014.

[学会発表] (計 11 件)

1. Ozono S, et al. : KYCCSG. Secondary malignant neoplasms among pediatric acute lymphoblastic leukemia patients treated using the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective study: Society of International Pediatric Oncology. 8th-11th October 2015. Cape Town (South Africa)
2. Ozono S, et al. Prospective predictor of Chronic Stress: Preliminary analyses of salivary immunoglobulin A and cortisol for children with somatic symptoms.: Clinical Pediatrics and Family Medicine. 18th September 2015. Vancouver, BC (Canada)
3. Ozono S, et al. Preliminary report: Prospective predictor of chronic stress; Analyses of salivary immunoglobulin A and cortisol for children with somatic symptoms. Child & Family Research Institute (CFRI) Trainee Poster Presentation; 18<sup>th</sup> June 2015. Vancouver, BC (Canada)
4. 大園秀一, 他 . 小児抑うつ尺度(Children's Depression Inventory: CDI)による臨床群と健常群の比較研究:第 32 回日本小児心身医学会学術集会 . 2014.9.13 大阪国際交流センター (大阪市)
5. 大園秀一, 他 . 小児抑うつ尺度(Children's Depression Inventory: CDI)による臨床群と対照群の比較研究:第 480 回日本小児科学会福岡地方会例会 . 2014.6.14 福大メディカルホール(福岡市)
6. 大園秀一, 他 . 九州山口小児がん研究グループ(KYCCSG)登録の急性リンパ性白血病(ALL)症例における二次がん発生状況:第20回九州山口小児血液腫瘍研究会 . 2014.6.14 福岡ガーデンパレス(福岡市)
7. Ozono S, et al. A nationwide survey on the Long-Term Follow-Up Diary for Childhood Cancer Survivors. 25<sup>th</sup> Biannual Meeting of the Childhood Leukemia Symposium; 28<sup>th</sup>-29<sup>th</sup> April 2014. Prague (Czech republic)
8. 大園秀一 . 久留米大学小児科病棟における緩和ケアチーム活動の現状について:第 4 回久留米サイコオンコロジー研究会一般演題. 2013.9.6 久留米大学病院(久留米)
9. 大園秀一, 他 . 若年性骨髄単球性白血病(JMML)と類似した臨床像を呈した Wiskott-Aldrich 症候群(WAS)の 2 症例:第 19 回九州山口小児血液・腫瘍研究会 . 2013.6.15 福岡ガーデンパレス(福岡市)
10. Ozono S, et al. Longitudinal Study of Parental Posttraumatic Stress Symptoms (PTSS) During Pediatric Cancer after Transition to Outpatient Settings. 45<sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology; 25<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> September 2013, Hong Kong Convention & Exhibition Centre, Hong Kong, (China)
11. 大園秀一, 他 . 小児がん患者の両親における退院直前と1年後の心理的負担と関連要因:第 116 回日本小児科学会学術集会 . 2013.4.19-21 広島国際会議場 (広島市)

[図書] (計 7 件)

1. 大園秀一, 他 . a.神経・認知(5章:晩期合併症 2.各論). In 小児血液腫瘍学. 日本小児血液・がん学会編集, 東京:診断と治療社 2015年12月. (608ページ)
2. 大園秀一, 他 . g.感覚器(5章:晩期合併症 2.各論). In 小児血液腫瘍学. 日本小児血液・がん学会編集, 東京:診断と治療社 2015年12月. (608ページ)
3. 大園秀一, 他 . 不登校( .各論 84). In これだけは知っておきたい!よく見る小児疾患 100. 五十嵐隆監修, 東京:総合医学社 2015年4月. (395ページ)

4. 大園秀一、他. 小児白血病の痛み. In 症例で学ぶがん疼痛治療薬. 山口重樹, 下山直人編 東京:羊土社 2014. 306-10
5. 大園秀一、他. 小児固形腫瘍の痛み. In 症例で学ぶがん疼痛治療薬. 山口重樹, 下山直人編東京:羊土社 2014. 311-5
6. 大園秀一. 臓器別・症状別フォローアップガイドライン「 - . 認知」. In 小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン. JPLSG 長期フォローアップ委員会 長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ 前田美穂責任編集. 医薬ジャーナル社(東京)P237- 240 .2013年12月15日発行
7. 大園秀一. 臓器別・症状別フォローアップガイドライン「 - . 耳・聴力」 In 小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン. 前田美穂責任編集. 医薬ジャーナル社(東京)p 259- 260 .2013年12月15日発行

〔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 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

大園 秀一 (OZONO, Shuichi)  
久留米大学医学部・助教  
研究者番号:10309784

(2)研究分担者

なし ( )

研究者番号:

(3)連携研究者

なし ( )

研究者番号: