

氏 名 みざわ めぐみ
三 澤 恵

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博乙第 51 号

学位授与年月日 平成 26 年 6 月 25 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 4 項該当

学位論文題目 **Stress evaluation in adult patients with atopic dermatitis using
salivary cortisol**
(唾液コルチゾールを用いた成人アトピー性皮膚炎患者のストレス
評価)

論文審査委員

(主査)	教 授	野口 誠
(副査)	教 授	井村 穰二
(副査)	教 授	服部 裕一
(副査)	教 授	林 篤志
(紹介教員)	教 授	清水 忠道

論文内容の要旨

〔背景および目的〕

アトピー性皮膚炎(AD)は痒痒を伴う慢性炎症性皮膚疾患であり、その病態には遺伝的、免疫学的要因や環境因子などが関与している。ADは心理的ストレスにより増悪することが知られており、感情的な要因はADの重症度に寄与することが示唆されている(Arima *et al.* J Dermatol 2005, Morren *et al.* J Am Acad Dermatol 1994)。例えば、阪神淡路大震災後のストレスによりADの症状が悪化したことが報告されている(Kodama *et al.* J Allergy Clin Immunol 1999)。そのため、AD患者のストレスの状況を把握することは症状をより積極的にコントロールするために有用であると考えられる。しかしながら、これまでのところAD患者に対して応用されている客観的ストレスバイオマーカーは存在しない。一方で唾液コルチゾールレベルが心理的ストレス要因により変化することが知られており、慢性のストレスを評価するための有用な指標であると考えられている(Inder *et al.* Clin Endocrinol (Oxf) 2012)。さらに、唾液の採取は、複数回の採取も容易であり、非侵襲的であるという利点を有する。本研究では、AD患者における唾液中コルチゾール濃度を検討し、健常者との比較を行った。また、唾液中コルチゾールとADの重症度および皮膚疾患特異的 QOL 尺度との関連について検討した。

〔方法〕

1) 対象

AD患者30名(男性15名、女性15名;15-62歳(平均29.6歳))および健常人42名(男性27名、女性15名;31-54歳(平均39.4歳))

2) 唾液の採取

AD患者および健常人から唾液の採取を行った。唾液の採取は日内変動の影響をため、午前9時から11時の間に採取した。

3) 唾液中コルチゾールの測定

Cortisol ELISA KIT を用いて AD 患者および健常人の唾液中コルチゾール値を測定した。

4) AD 患者の臨床症状の評価

AD患者の臨床症状は自覚症状を反映する SCORAD index および血清 TARC 値、血清 IgE 値、血清 LDH 値、血中好酸球数を用いて評価した。

5) 皮膚疾患特異的 QOL 尺度の評価

皮膚疾患特異的 QOL 尺度として Skindex-16 を評価した。Skindex-16 は症状、感情、機能の3つの尺度に分類される16項目からなる質問票である。

6) 統計学的解析

- ①AD患者と健常人における唾液中コルチゾール値を比較した(Mann-Whitney's U test)。
- ②AD患者の唾液中コルチゾール値と臨床症状の相関を検討した(Pearsonの相関係数もしくは Spearman の順位相関係数)。
- ③AD患者の唾液中コルチゾール値と Skindex-16 の相関を検討した(Pearson の相関係数)。

数)。

[結果および考察]

1) AD 患者の臨床的特徴

AD 患者の SCORAD index は 46.7 ± 3.2 (9.9~80.3)であった。SCORAD index は血清 TARC 値 ($r = 0.57, p < 0.01$) および血清 LDH 値 ($r = 0.46, p < 0.05$) と正の相関を認めた。しかし、SCORAD index と血清 IgE 値 ($r = 0.30, p = 0.12$) および末梢血好酸球数 ($r = 0.27, p = 0.16$) と間に有意な相関関係はみられなかった。Skindex-16 の結果では AD の症状が QOL に及ぼす影響は感情(精神的側面)で最も高かった。しかし、Skindex-16 と SCORAD index ($r = 0.19, p = 0.32$) および採血データの間には相関関係みられなかった。

2) AD 患者と健常人の唾液中コルチゾール値の比較

唾液中コルチゾール値は健常人で 0.11 ± 0.01 ng/ml (0.47~5.18 ng/ml)、AD 患者で 1.97 ± 0.22 ng/ml (0.028~0.334 ng/ml) と健常人に比べ、AD 患者で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。AD 患者は健常人に比較し、より強い慢性ストレス下にあることが示唆された。

3) AD 患者の唾液中コルチゾール値と臨床症状の相関

SCORAD index と唾液中コルチゾール値に正の相関を認めた ($r = 0.42, p < 0.05$)。しかし、TARC、IgE、LDH、好酸球数と唾液中コルチゾール値との相関関係はみられなかった (TARC; $r = 0.04, p = 0.82$, IgE; $r = 0.13, p = 0.50$, LDH; $r = 0.14, p = 0.47$, 好酸球数; $r = 0.02, p = 0.92$)。AD が重症であるほどより強い慢性ストレス下にあることが推測された。一方、TARC、IgE、LDH、好酸球と唾液中コルチゾール値には相関関係がみられなかった。この違いは、副腎皮質ステロイド外用薬や抗ヒスタミン薬などを用いた治療による影響のためである可能性が考えられた。

4) AD 患者の唾液中コルチゾール値と Skindex-16 の相関

Skindex-16 と唾液中コルチゾール値の間には相関はみられなかった (総合; $r = -0.07, p = 0.70$, 症状; $r = 0.09, p = 0.62$, 感情; $r = -0.38, p = 0.39$, 機能; $r = -0.20, p = 0.30$)。Skindex-16 では総合、機能の尺度に比べ感情(精神的側面)で最も高く、これは AD 患者の心理的ストレスを反映していると考えられた。しかし、唾液中コルチゾール値との統計学的に有意な相関関係は得られなかった。

[総括]

本研究では AD 患者は慢性ストレス下にあり、重症度が高いほど強いストレスがかかっていることが示唆された。唾液の採取は複数回の採取も容易であり、非侵襲的であるという利点を有する。したがって唾液中コルチゾールは AD 患者のストレスを評価し、より効果的な治療を行うための有用なバイオマーカーであることが示唆された。

学位論文審査の要旨

【背景および目的】

アトピー性皮膚炎(AD)は掻痒を伴う慢性炎症性皮膚疾患であり、その病態には遺伝的、免疫学的要因や環境因子などが関与している。ADは心理的ストレスにより増悪することが知られており、感情的な要因はADの重症度に寄与することが示唆されている。そのため、AD患者のストレスの状況を把握することは症状をより積極的にコントロールするために有用であると考えられる。しかしながら、これまでのところAD患者に対して応用されている客観的ストレスバイオマーカーは存在しない。一方で唾液コルチゾールレベルが心理的ストレス要因により変化することが知られており、慢性のストレスを評価するための有用な指標であると考えられている。さらに、唾液の採取は、複数回の採取も容易であり、非侵襲的であるという利点を有する。

本研究で三澤恵君は、AD患者における唾液中コルチゾール濃度を検討し、健常者との比較を行った。また、唾液中コルチゾールとADの重症度および皮膚疾患特異的QOL尺度との関連について検討した。

【方法】

対象はAD患者30名(男性15名、女性15名;15-62歳(平均29.6歳))および健常人42名(男性27名、女性15名;31-54歳(平均39.4歳))。対象者から唾液の採取を行い、Cortisol ELISA KITを用いて唾液中コルチゾール値を測定した。唾液の採取は日内変動の影響を排除するため、午前9時から11時の間に採取した。AD患者の臨床症状は自己覚症状を反映するSCORAD index および血清TARC値、血清IgE値、血清LDH値、血中好酸球数を用いて評価した。また、皮膚疾患特異的QOL尺度としてSkindex-16を評価した。Skindex-16は症状、感情、機能の3つの尺度に分類される16項目からなる質問票である。以上のデータを収集し、下記の統計学的検討を加えた。

①AD患者と健常人における唾液中コルチゾール値の比較(Mann-Whitney's U test)。

②AD患者の唾液中コルチゾール値と臨床症状の相関の検討(Pearsonの相関係数もしくはSpearmanの順位相関係数)。

③AD患者の唾液中コルチゾール値とSkindex-16の相関の検討(Pearsonの相関係数)。

【結果及び考察】

AD 患者の SCORAD index は 46.7 ± 3.2 であり、重症患者が中心であった。SCORAD index は血清 TARC 値 ($r = 0.57, p < 0.01$) および血清 LDH 値 ($r = 0.46, p < 0.05$) と正の相関を認めた。Skindex-16 の結果では AD の症状が QOL に及ぼす影響は感情(精神的側面)で最も高かった。AD 患者と健常人における唾液中コルチゾール値の比較では、健常人 (0.11 ± 0.01 ng/ml) に比べ、AD 患者 (1.97 ± 0.22 ng/m) で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。AD 患者は健常人に比較し、より強い慢性ストレス下にあることが示唆された。また、AD 患者の重症度を示す SCORAD index と唾液中コルチゾール値に正の相関を認めた ($r = 0.42, p < 0.05$)。AD が重症であるほどより強い慢性ストレス下にあることが推測された。唾液中コルチゾール値と Skindex-16 の検討では両者に相関はみられなかった。しかし Skindex-16 では感情スコア(精神的側面)が重症度に関わらず高値であり、これは AD 患者の心理的ストレスの自覚を反映していると考えられた。しかし、唾液中コルチゾール値との統計学的に有意な相関関係は得られず、客観的マーカーでの評価と解離がみられた。

【総括】

本研究により、AD 患者が慢性ストレス下にあり、重症度が高いほど強いストレスがかかっていることが明らかとなった。一方、自覚的ストレス評価と唾液中コルチゾールによる他覚的ストレス評価との間には解離がみられ、他覚的なストレス評価の必要性が示された。

本研究は、これまで自覚症状によって行われてきた AD 患者のストレス評価を、非侵襲的に複数回の検査が可能である唾液検査によるストレスマーカーを用いて客観的に評価した点に新規性がある。また、AD の臨床症状とストレスの関連を客観的に示した点は医学的的重要性が高く、さらに治療介入による唾液中コルチゾール値の変化や、他の炎症性疾患患者への応用など臨床的発展が期待できる。

以上より本審査委員会は、本論文を博士(医学)の学位に十分値すると判断した。