

<服薬調査報告>

4. 唾液中ストレス関連性物質の検討

Study On Stress-Related Substance In Saliva

Cortisol and Chromogranin A (CgA) in saliva are regarded as biochemical markers of emotional stress. 741 saliva samples collected from the patients who visited the dental offices were measured the amount of the substance to specify the normal range of them in saliva of healthy individuals. Assuming that the normal range includes 95% of the measured distribution, the normal range of Chromogranin A is 0-46pmol/ml. Subsequently, other study was conducted in Tsurumi University Dental Hospital to examine if such measured can be of value as a maker of clinical diagnosis. The saliva samples collected from the outpatients who presented the symptom of the dry mouth but were not identified the etiology of dry mouth (presumably associated with emotional stress) were measured the amount of Cortisol and Chromogranin A. And, with matching the age and gender, both measurand of Cortisol and Chromogranin A in the two studies were compared. In consequence, the patients with dry mouth have substantially higher values especially for Chromogranin A.

J Health Care Dent. 2005; 7: 55-57.

野村 義明 Yoshiaki NOMURA, DDS

鶴見大学歯学部予防歯科学講座講師
Assistant Professor, Department of
Preventive Dentistry and Public Health,
School of Dental Medicine, Tsurumi
University

斎藤 一郎 Ichiro SAITO, DDS, PhD

鶴見大学教授
鶴見大学歯学部口腔病理学講座
Professor, Department of Pathology,
School of Dental Medicine, Tsurumi
University

神奈川県横浜市鶴見区鶴見2-1-3

2-1-3, Tsurumi, Tsurumi-ku,
Yokohama, Kanagawa, 230-8501, Japan

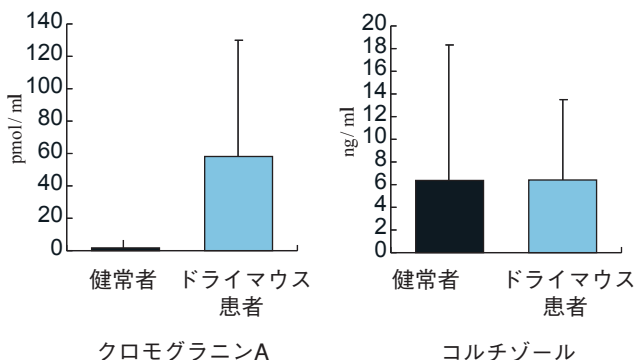
キーワード : stress-related substance
Chromogranin A
Cortisol

動物にストレスを与えると、唾液中のクロモグラニンA(Chromogranin A)が増加することがわかっている。ヒトでも車の運転時などのストレス状態でこのような物質が認められるが、その客観的な基準値はまだない。一方、血中コルチゾールとストレスとの関連が明らかにされており、唾液中のコルチゾールもストレスとの関連が示唆されている。

ドライマウスは多因子性の疾患であり、その原因としては、様々な原因による唾液腺の損傷、シェーグレン症候群、加齢、服薬、ストレスなどにより生じるとされている。人口の約17～29%がドライマウスのある種の徴候を示したということが報告も見られる¹⁾。口腔乾燥症は口腔感染に対する抵抗性を減少させるのみではなく、吸飲性肺炎などとの関連も指摘されており、生活の質(QOL)にも大きく関連がある^{2,3)}。鶴見大学歯学部病院は2002年にドライ

マウス外来を開設し、現在までに1,000名以上の患者が来院している。これらの患者の中には明確な診断ができない患者も少なくはない。これらの患者においてはストレスがその原因の一つになっている可能性があるものの、その客観的な診断方法、診断基準は明示されていない。ストレスの診断方法として質問紙による方法があるが、各質問紙での質問項目が多く日常臨床で容易に使用できるものではない。例をあげると、Beck Depression Inventoryで30項目⁴⁾、State - Trait Anxiety Inventoryで20項目⁵⁾、General Perceived Stress Questionnaireで30項目⁶⁾である。さらに、これらの質問紙に対する回答は、患者の主観性によって変わる可能性もある。

以上の問題点を解決するためには生化学検査によりストレスを客観的に評価できることが望ましい。唾液中のストレス関連物質に関しては、2種類の



	基準値	感度	特異度
クロモグラニンA (pmol/ml)	17.49	0.92	0.94
コルチゾール (ng/ml)	2.78	0.62	0.61

図1 唾液中のクロモグラニンAとコルチゾール

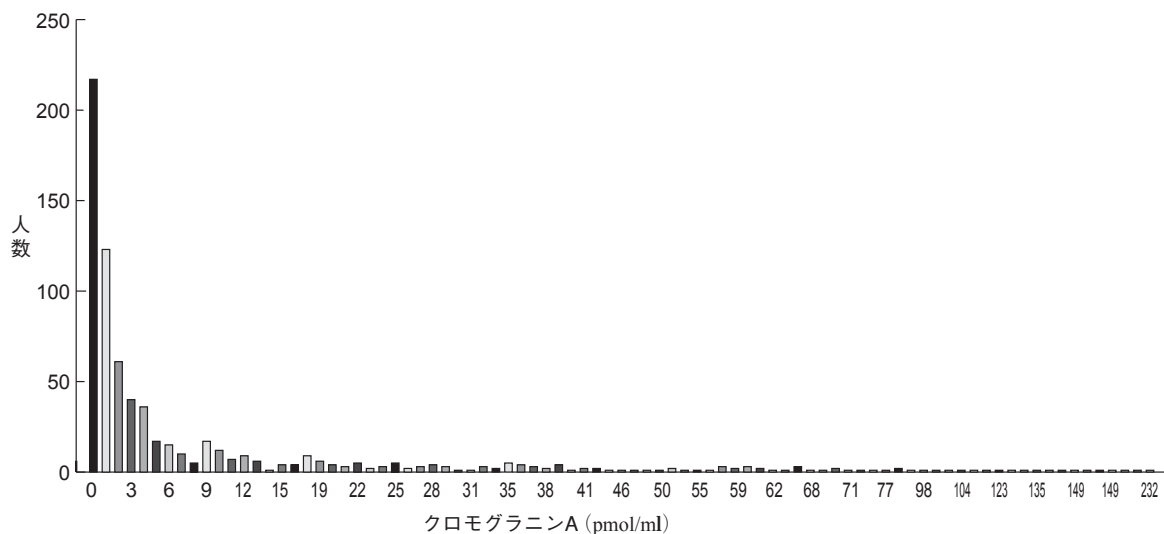


図2 健常者における唾液中クロモグラニンAの分布

生物学的マーカーがストレス下で唾液中に現れてくることが知られている。血液中のコルチゾールはヒトにおけるストレスのマーカーとして古くから認知されているが、歯科臨床において、ストレス計測のため、患者から採血することは現実的ではない。唾液中のコルチゾールは主観的口腔乾燥(口渇)、刺激唾液量と相関があることが知られている。また、Chromogranin A(CgA)は、副腎の骨髄に多く存在する糖タンパクでストレスに反応して唾液中に放出されることが知られている⁸⁾。そこで今回採取できた唾液をサンプルとしてこれら二つの物質の測定を試みた。

まず、これらの物質の臨床診断マーカーとしての有用性を検討するため、症例・対象研究を行った。方法は、鶴見大学歯学部ドライマウス外来に来院した患者で明確な原因が特定で

きなかった患者とその患者に対して、年齢、性別をマッチングさせた健常者(今回提供頂いたサンプル)の唾液中のコルチゾール、クロモグラニンAを計測した。結果は、図1に示すように唾液中のクロモグラニンAではドライマウス患者で明らかに健常者と比較して高い値を示した。この結果からクロモグラニンの臨床診断としての有用性が示された。さらにその診断基準値をROC曲線を用いて検討した。表1に示すように高い感度と特異度をもって診断基準値の設定が行えた。

以上の結果をもとに今回提供頂いた唾液前例のクロモグラニンAの測定を行った。今回提供頂いた唾液から健常者の唾液中クロモグラニンAの正常範囲の設定を試みた。今回の計測結果の度数分布を図2に示す。この分布の95%の人が含まれる範囲

を正常範囲とするとクロモグラニン A の正常範囲は 0 ~ 46 pmol/ml と設定できる。

現在様々な唾液中の生化学マーカーの研究が行われているが、臨床上での有用性が確かなものは少ない。今回のように多くのサンプルを分析することによって診断基準値や正常範囲の設定が可能となり、今後も臨床上有用となるマーカーの検索とともにその臨床上での有用性を蓄積してゆ

く予定である。また、今回のサンプルには粘膜の剥離細胞も含まれておりそこから遺伝子の検索も可能である。しかし、その細胞数は少なく今回のサンプルからは一つの遺伝子しか検討することができない。現在のところ、ドライマウスの診断に有用な遺伝子は確定されておらず、この遺伝子が確定された段階で遺伝子の検索を行う予定である。

参考文献

1. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc*, 134(1): 61-9, 2003 Jan.
2. Fisher J, Scott C, Scarantino CW, Leveque FG, White RL, Rotman M, Hodson DI, Meredith RF, Foote R, Bachman DG, Lee N: Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer--RTOG 97-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(3):832-6, 2003 Jul 1.
3. Rostron J, Rogers S, Longman L, Kaney S, Field EA: Health-related quality of life in patients with primary Sjogren's syndrome and xerostomia: a comparative study. *Gerodontology*, 19(1): 53-9, 2002 Jul.
4. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H: On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, 31(3): 160-8, 1998.
5. Kendall PC, Finch AJ Jr, Auerbach SM, Hooke JF, Mikulka PJ: The State-Trait Anxiety Inventory: a systematic evaluation. *J Consult Clin Psychol*, 44(3): 406-12, 1976 Jun.
6. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C, Andreoli A. Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *J Psychosom Res*, (1):19-32 1993 Jan; 37.
7. Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y: Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch Oral Biol*, 49(12): 963-8, 2004 Dec.
8. Kanno T, Asada N, Yanase H, Iwanaga T, Ozaki T, Nishikawa Y, Iguchi K, Mochizuki T, Hoshino M, Yanaihara N: Salivary secretion of highly concentrated chromogranin a in response to noradrenaline and acetylcholine in isolated and perfused rat submandibular glands. *Exp Physiol*, 84(6): 1073-83, 1999 Nov.