

小児におけるストレスの毛髪による生体評価と主観評価
Hair-based biological and subjective evaluation
of stress in children.

第37回石川記念賞受賞講演
心身医, 62: 482-489, 2022

芦谷道子・大平雅子（滋賀大学）
Michiko Ashitani, Masako Ohira（Shiga University）

第64回日本心身医学会 総会ならびに学術講演会 COI 開示

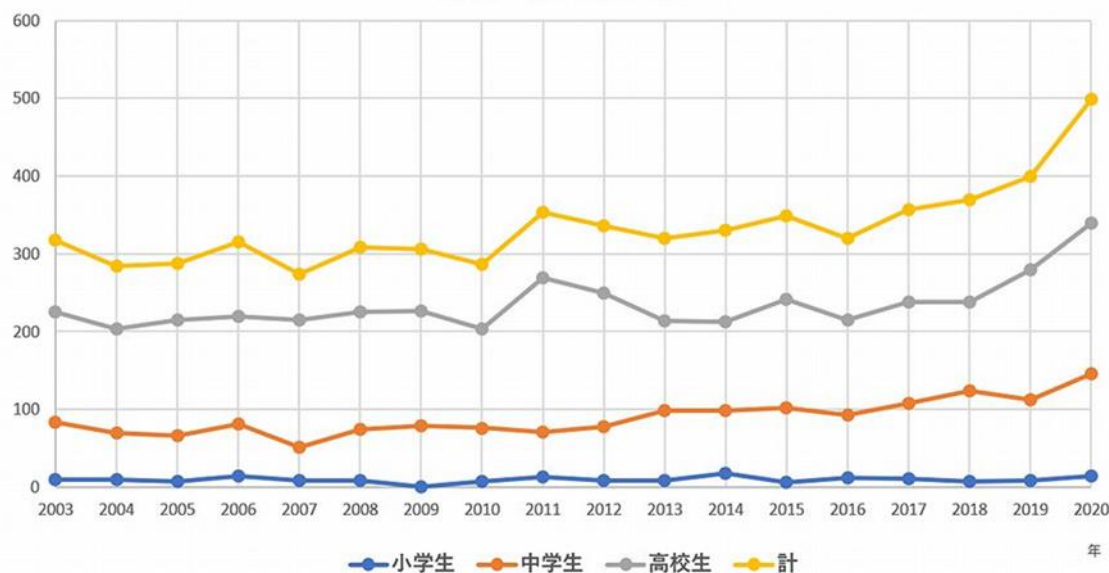
筆頭発表者名： 芦谷 道子

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

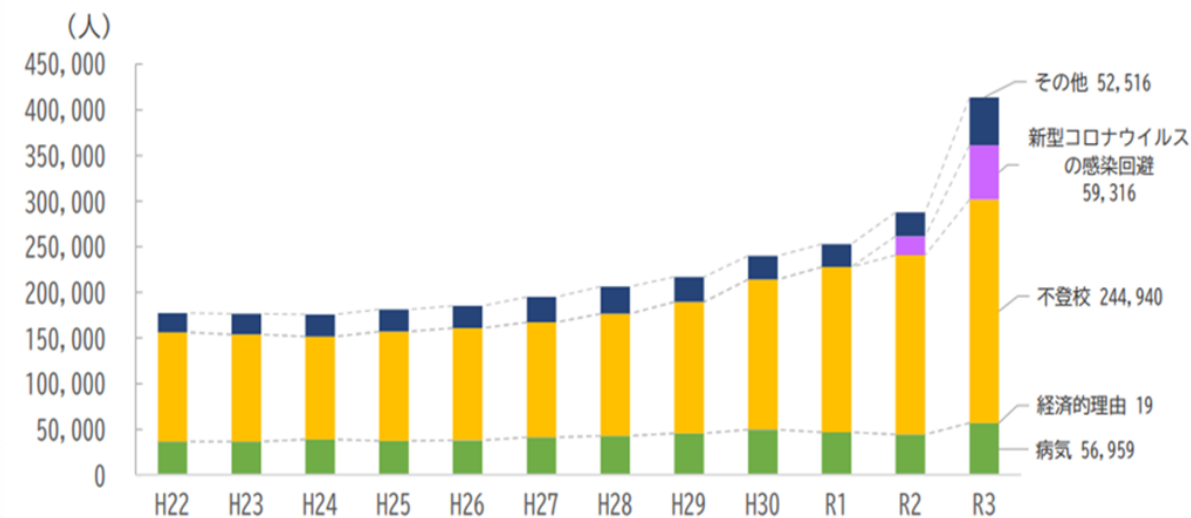
- ① 役員・顧問： なし
- ② 株保有・利益：株式会社イヴケア (株 式 22.5%保有・利益無)
- ③ 特許使用料： なし
- ④ 講演料： なし
- ⑤ 原稿料： なし
- ⑥ 受託研究・共同研究費： なし
- ⑦ 奨学寄付金：セコム科学技術振興財団
- ⑧ 寄附講座所属： なし
- ⑨ 贈答品などの報酬： なし

小児の心の問題の深刻化

小中高生の自殺死亡者数の推移



小中学校における長期欠席者数の推移



文部科学省統計より

- ◆ 社会的に脆弱な立場に置かれている子どもたちは心理的に困難な体験に晒されやすい
- ◆ 自記式質問紙による主観的把握では限界があり，早期発見介入に寄与しうる客観的指標の開発が望まれている

ストレスバイオマーカー

- **視床下部 – 下垂体前葉 – 副腎皮質系 (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal system : HPA系)**
- **生理学的経路由来の内分泌副腎皮質ホルモン指標 : ストレスバイオマーカー**

◆唾液と毛髪コルチゾール濃度 (HCC) に中程度の相関・4か月安定¹⁾

◆HCCとストレス, 精神疾患との関連レビュー. HCCは, **継続的ストレスライフイベント**と関連.
大うつ病で上昇, **PTSD**で低下²⁾

◆HCC包括的メタ分析. **慢性的ストレス**で22%上昇. **PTSDを含む不安障害**で17%低下³⁾

青少年の毛髪コルチゾール濃度 (HCC)

◆唾液CCとHCCとの関連性

- 正相関あり。短期評価は唾液CC，長期評価はHCCが望ましい⁴⁾

◆ライフイベント・ストレスとの関連

- 社会的地位の低さや困難な養育環境などに関連^{5, 6)}
- 主観的ストレスとは関連がない³⁾
 - ➔ 主観的評価より深刻なライフイベントと密接に関連^{7, 8)}

◆性差・発達差との関連

- 幼児や成人に比して思春期で低い傾向^{9, 10)}
- タナーステージ（男子）やBMIとも相関¹¹⁾
 - ➔ 性別，思春期，体格が交絡因子となる可能性。

HCCは、概念的、発達の、方法論的な問題が慎重に考慮されれば、弱い立場にある子どもたち、発達障害や貧困、慢性的ストレスの問題を抱える子どもたちの、**ストレスに基づく健康に影響を与える情報**を提供する可能性あり¹²⁾

HCC以外のホルモン物質

◆デヒドロエピアンドロステロン：DHEA (Dehydroepiandrosterone)

DHEA (S) ・ DHEA (S) /CC : CCと拮抗, 抗ストレス作用¹³⁻¹⁵⁾

- 高ストレス群低い. ストレスフルなライフイベントと負の関係¹⁶⁾
- 小児期のトラウマが CC, CC/DHEA (S) と有意に逆相関¹⁷⁾
- PTSDの心理療法後, 治療に反応した対象でDHEAが上昇¹⁸⁾
- 過敏性腸症候群とCC/DHEAが関連¹⁹⁾

- 小児のDHEA (S) に関する研究はほとんどなされていない.
- 心の状態を評価するうえで有効なバイオマーカーとなる可能性あり.

目 的

1. **前思春期～思春期の時期にある一般的な小児を対象に、毛髪に蓄積したHCC及びDHEA、DHEA/HCC比を測定し、性差や発達差について検討する。**
 - HCC：ストレス指標
 - DHEA：抗ストレス指標
 - DHEA/HCC：レジリエンス指標
2. **記述式質問紙によって主観的ストレスを測定し、生体指標と主観指標の関連性を調べ、生体指標の意義を分析する。**

1. **研究対象者：一般小児58名**（9～15歳：男22名，女36名）
 - 小学生中学年（男8名，女10名）
 - 小学生高学年（男6名，女11名）
 - 中学生（男8名，女15名）
2. **研究期間**：2019年11月～12月
3. **研究手続き**：十数名ずつ集団で毛髪採取と自己記述式質問紙記入を実施。
4. **評価指標**：
 - ① **毛髪検体を用いた生体ストレス評価指標**：HCC, DHEA, DHEA/HCC比
 - ② **主観ストレス評価指標**：PSI：パブリックヘルスリサーチセンター版ストレスインベントリー
5. **分析方法**：

毛髪分析方法は大平ら（2017）²⁰⁾による
ノンパラメトリック手法による統計分析（Kolmogorov-Smirnov 正規性の検定にて正規性棄却）
有意水準は5%未満
6. **倫理的配慮**：大学研究倫理委員会の承認を得て実施し，本人及び保護者より同意取得

生体指標相互の関連性

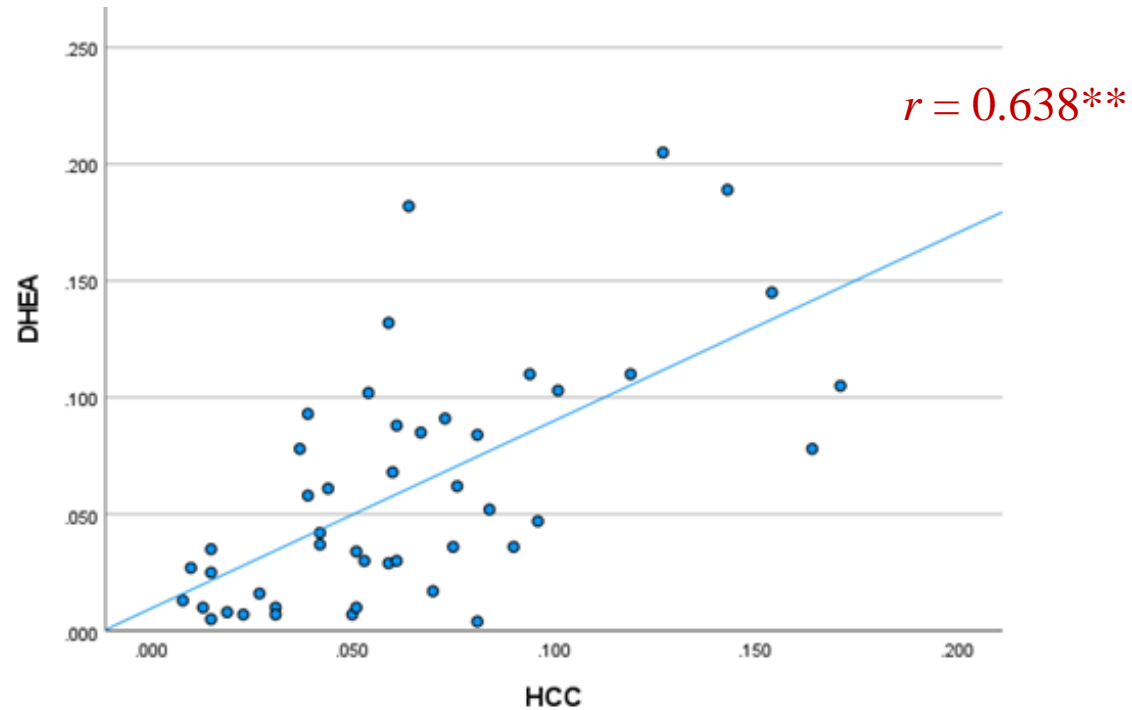


Figure 1 HCCとDHEAの散布図

HCCとDHEAは中程度の正相関

→DHEAも心の状態を評価するうえで有効なバイオマーカーとなる可能性あり

生体指標の性差・発達段階差

Table 1 生体指標の記述統計と発達段階差

	n	HCC	DHEA	DHEA/HCC
小学生中学年	18	0.0480 (0.0290-0.0735)	0.1225 (0.0490-0.1315)	1.2576 (0.3807-2.1772)
小学生高学年	17	0.0730 (0.0560-0.1245)	0.1320 (0.0645-0.3755)	1.4426 (0.9708-3.2482)
中学生	23	0.0750 (0.0310-0.1010)	0.0415 (0.0145-0.1035)	0.5422 (0.4620-1.3631)
全体	58	0.0625 (0.0390-0.0973)	0.0680 (0.0280-0.1385)	1.0370 (0.0490-2.1727)
Kruskal-Wallis検定		$p=.045$	$p=.006$	$p=.007$
多重比較 (Mann Whitney U検定)		小学中<小学高 ($p=.015, r=0.41$) 小学中<中学生 ($p=.083, r=0.29$)	小学中<小学高 ($p=.015, r=0.41$) 中学生<小学高 ($p=.002, r=0.48$)	中学生<小学高 ($p=.002, r=0.49$)

※単位：pmpl/mg, 中央値（四分位範囲）

- いずれの指標も性差なし（主観指標でも性差なし）
 - いずれの指標も発達差あり（主観指標では発達差なし）
 - ◆ HCC：小学校中学年が最も低い→思春期心理的危機を客観的に示す可能性
 - ◆ DHEA：小学校高学年が最も高い・DHEA/HCC：中学生<小学高
- 中学生でHCCが上昇するにもかかわらず抗ストレス指標，レジリエンス指標が低い
→主観指標で把握できなかった思春期心理的危機を客観的に示す可能性示唆**

生体指標と主観指標との相関 (Spiaman ρ)

Table 2 生体指標と主観指標との相関 (* $p < .05$, ** $p < .01$)

		HCC			DHEA			DHEA/HCC		
		全体	男子	女子	全体	男子	女子	全体	男子	女子
ストレス反応		.141	.277	.145	.234	.646**	-.010	.180	.665**	-.181
ストレッサー		-.061	-.036	-.044	.107	.349	-.030	.211	.479*	.021
ソーシャルサポート		.140	.363	.042	.035	.475*	-.057	.010	.277	-.162
ストレス 反応	身体的反応	.117	.098	.162	.135	.432*	-.004	.075	.441*	-.171
	抑うつ・不安	.071	.064	.077	.251	.547*	.018	.208	.741**	-.167
	不機嫌・怒り	.086	.212	.036	.124	.493*	-.118	.085	.447*	-.217
	無力感	.082	.318	-.020	.093	.534*	-.189	.128	.486*	-.156
ストレッサー	教師との関係	.078	-.273	.312	.008	-.121	.175	.001	-.048	.000
	友人関係	-.074	-.034	-.060	-.016	.231	-.143	.034	.315	-.178
	学業	-.063	-.135	-.021	.136	.289	.045	.277*	.537*	.120
ソーシャル サポート	父親	-.090	.152	-.219	.111	.455*	-.157	.187	.433	.009
	母親	.021	.028	.054	.084	.282	-.020	.066	.187	-.029
	担任	.161	.354	.037	.141	.264	-.015	.025	.115	-.022
	友人	.245	.465*	.028	.185	.527*	.051	-.002	.325	-.215

- ◆ HCCと主観指標との間には殆ど相関が見られない
- ◆ 男子においてDHEA, DHEA/HCCと主観指標との間に正の関連あり
→ **ストレス自覚が生体の抗ストレス作用に繋がる可能性**
- ◆ 女子は生体指標と主観指標との関連が全く見られない
→ **生体指標による評価が何らかの意義をもつ可能性示唆**

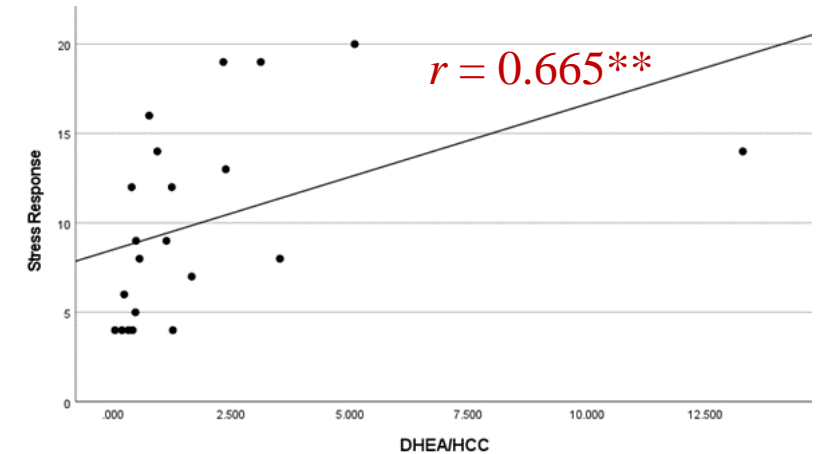


Figure 2 DHEA/HCCとストレス反応との散布図 (男子)

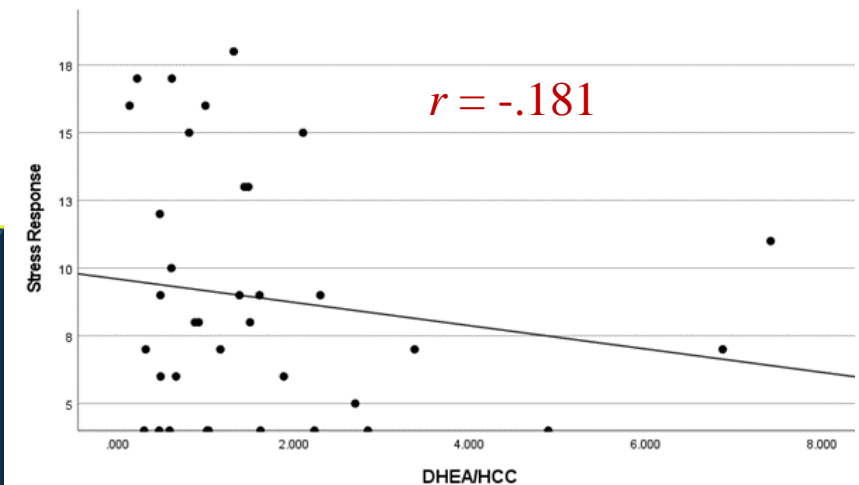


Figure 3 DHEA/HCCとストレス反応との散布図 (女子)

結論

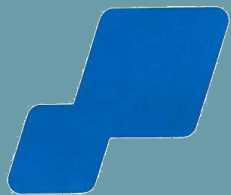
- 毛髪によるストレスホルモンの生体指標によって、**思春期的な心理的危機の一端**が示され、**生体指標が小児のストレス把握に貢献する可能性**が示唆された。
- **HCCとDHEAとの相関**が高く、**男子において主観指標とDHEA、DHEA/HCCとの関連**が高かった。ストレスバイオマーカーとして、**HCCのみならずDHEAへの着目**にも意義があることが示唆された。
- 女子は生体指標と主観指標との関連が見られず、他の指標を用いたさらなる検討必要。
- 今後対象数を増やして検証を重ねる必要あり。
- 対象の年齢の幅を広げ、幅広い発達的变化を検討する必要あり。
- 体格との関連を検討し、交絡因子として調整する必要があるかどうか検討。
- ポジティブな心理的状态をはじめとする様々な主観指標、精神病理との関連性検討必要。

参考文献

1. 菅谷渚・井澤修平・野村収作：新しいストレス評価手法としての毛髪・コルチゾールの妥当性. 心身医 61 : 496-505, 2021
2. Herane Vives A, De Angel V, Papadopoulos A, et al : The relationship between cortisol, stress and psychiatric illness: New insights using hair analysis. J Psychiatr Res 70 : 38-49, 2015
3. Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, Alexander N, et al : Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 77 : 261-274, 2017
4. Vanaelst B, Huybrechts I, Bammann K, et al : Intercorrelations between serum, salivary, and hair cortisol and child-reported estimates of stress in elementary school girls. Psychophysiology 49 : 1072-1081, 2012
5. Bates R, Salsberry P, Ford J : Measuring Stress in Young Children Using Hair Cortisol: The State of the Science. Biol Res Nurs 19 : 499-510, 2017
6. Clemens V, Bürgin D, Eckert A, et al : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in a high-risk sample of children, adolescents and young adults in residential youth care – Associations with adverse childhood experiences and mental health problems. Psychiatry Res 284 : 112778, 2020
7. Karlén J, Ludvigsson J, Frostell A, et al : Cortisol in hair measured in young adults - a biomarker of major life stressors? BMC Clin Pathol 11 : 12, 2011
8. Simmons JG, Badcock PB, Whittle SL, et al : The lifetime experience of traumatic events is associated with hair cortisol concentrations in community-based children. Psychoneuroendocrinology 63 : 276-281, 2016
9. Binz TM, Rietschel L, Streit F, et al : Endogenous cortisol in keratinized matrices: Systematic determination of baseline cortisol levels in hair and the influence of sex, age and hair color. Forensic Science 284 : 33-38, 2018
10. Genitsaridi SM, Karampatsou S, Papageorgiou I, et al : Hair Cortisol Concentrations in Overweight and Obese Children and Adolescents. Horm Res Paediatr 92 : 229-236, 2019

参考文献

11. Wagner M, Kratzsch J, Vogel M, et al : Hair Cortisol Concentration in Healthy Children and Adolescents Is Related to Puberty, Age, Gender, and Body Mass Index. *Horm Res Paediatr* 92 : 237-244, 2019
12. Liu CH, Doan SN : Innovations in biological assessments of chronic stress through hair and nail cortisol: Conceptual, developmental, and methodological issues. *Dev Psychobiol* 61 : 465–476, 2019
13. Grillon C, Pine Ds, Baas Jm, et al : Cortisol and DHEA-S Are Associated with Startle Potentiation during Aversive Conditioning in Humans. *Psychopharmacology* 186 : 434–41, 2005
14. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, et al : DHEA and DHEA-S: A Review. *The Journal of Clinical Pharmacology* 39 : 327-348, 1999
15. Morgan CA, Southwick S, Hazlett G, et al : Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 819-825, 2004
16. Qiao S, Li X, Zilioli S, et al : Hair Measurements of Cortisol, DHEA, and DHEA to Cortisol Ratio as Biomarkers of Chronic Stress among People Living with HIV in China: Known-Group Validation. *PLoS One* 12 : e0169827, 2017
17. Van Voorhees EE, Dennis MF, Calhoun PS, et al : Association of DHEA, DHEAS, and cortisol with childhood trauma exposure and posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 29 : 56-62, 2014
18. Olf M, de Vries GJ, Güzelcan Y : Changes in cortisol and DHEA plasma levels after psychotherapy for PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 32 : 619-626, 2007
19. Sugaya N, Izawa S, Saito K, et al : Effect of prolonged stress on the adrenal hormones of individuals with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med* 9 : 4, 2015
20. 大平雅子,吉田怜楠,山口歩,井澤修平,本多元,野村収作. (2017). 毛髪に含まれるストレスバイオマーカー抽出量に及ぼす抽出時間および粉碎手法の影響. *日本生理人類学会誌*, 22(3), 153–159.



SHIGA UNIV.

ご清聴ありがとうございました。



©Shiga Univ.