

## 総 説

# 唾液中クロモグラニンAを用いた臨床研究の動向

## The trend of clinical study using salivary chromograninA

井 上 正 隆 (Masataka F. Inoue)\* 池 田 光 徳 (Mitsunori Ikeda)\*

### 要 約

ストレス測定の方法として唾液中のストレスバイオマーカーである特にクロモグラニンA (ChromograninA, CgA) に着目し、その特徴とストレス測定を目的にした研究の動向について述べた。CgAは、ストレスへの生体反応において視床下部-交感神経-副腎髄質 (SAM axis) の作用を示すストレスバイオマーカーである。CgAは自律神経刺激により唾液中に放出されている。近年の研究では、同様にストレスバイオマーカーとして使用されているコルチゾールが、身体的ストレスに対して反応を示すのに対し、CgAは心理的ストレスに対して反応を示す特性があるとされている。またCgAは身体的ストレスに対しての反応性が乏しいことから、心理的ストレス反応に特化したバイオマーカーとしてCgAが有用である。ストレス評価に関する研究で、CgAはひろく使用されてきているが、周手術期のストレスに関するCgAを用いた研究はまだ無く、今後の研究が待たれる。CgAは、周術期の患者が体験する恐怖や不安、疼痛などによるストレスを測定する場合に特に有用であり、周術期看護ケアの計量的評価指標になると期待できる。

キーワード：クロモグラニンA ストレスバイオマーカー 唾液

### I. はじめに

手術を受ける患者は、心理的および身体的ストレスに直面しているため、看護師は心理的および身体的両面から患者を看護することが求められている。心理的ストレスについては、不安、危機などの概念とともに看護学分野における研究が多数なされてきた。岡本<sup>1)</sup>は、1983年から2009年に行われた手術患者の心理に関する国内の看護研究の動向をまとめ、「患者の心理に配慮した看護援助に視点をあてた研究が多かった」としており、研究者が手術を体験する患者の心理の解明のみならず、実際の援助に結び付けようとする意識が伺える。しかしながら、心理的变化と身体的変化を関連付けた研究は、十分に発展しているとは言い難い。日本学術会議における「高度実践看護師制度の確立に向けて」<sup>2)</sup>では、複雑高度化する医療現場の課題に対する諸外国の動向として「看護師がキュアに、より踏み込んだ役割を果たすことによって患者の健康回復に貢献しており、キュアとケアの融合を高度な知識と技術を持って具現化するAdvanced Practice Nurse が医療チームの一員として複雑

化する医療ニーズに対応している」とされ、日本の看護師も現状よりも疾患や治療分野の知識と技術を習得し、治療とケアの融合を図る必要性があると述べられている。本提言の実現には、看護師教育課程の充実および法整備とともに、看護学においても治療、疾患および身体的分野に関する学問的基盤の拡充が必要である。さらに、治療、疾患および身体に関する知識の拡充に加えて、患者の心理的側面と身体的変化とを融合することに主眼をおいた研究が必要である。

本稿では、ストレス測定の方法として唾液中のストレスバイオマーカーである特にクロモグラニンA (ChromograninA, CgA) に着目し、その特徴とストレス測定を目的にした研究の動向について述べ、同マーカーを用いた手術期のストレス測定方法についての示唆を得ることをこの総説の目的とする。

### II. ストレスによる生体反応

#### 1. ストレスによる内分泌反応

ストレスにより生体が刺激を受けると、内分泌反応は視床下部-脳下垂体-副腎皮質系

\*高知県立大学看護学部

(HPA axis) と視床下部-交感神経-副腎髓質 (SAM axis) の2つの反応に分けられ<sup>3)</sup>、それぞれのホルモンは、外科的侵襲の程度により変化する<sup>4)</sup>。

## 2. HPA axis

HPAとは、視床下部 (hypothalamus)、脳下垂体 (pituitary gland) および副腎 (adrenal gland) の各臓器の頭文字を取った略称である。この反応系は、まず大脳辺縁系から刺激が視床下部に伝達され、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone、CRH) が分泌される。CRHを受けた脳下垂体では、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone、ACTH) が放出される。ACTHの刺激を受けて、副腎は、副腎皮質ホルモンであるコルチゾール (corticosteroid) を分泌する。なお、コルチゾールは副腎皮質で生成分泌されるホルモンの総称であり、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、性ホルモンに大きく分類されている。

糖質コルチコイドは、血圧上昇、糖新生の増加による血糖上昇、心収縮力の上昇、心拍出量の上昇、さらにはカテコールアミンの作用に対しては補助作用を示すなどの作用がある。ストレスに対するHPA axisの反応に関しては、糖質コルチゾールとそれに関連した物質の測定が有効である。唾液中のバイオマーカーは、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン、テストステロンなどがある<sup>5)</sup>。

## 3. SAM axis

SAMとは、交感 (Sympathetic)、副腎髓質 (Adrenal Medullary) の関連する器官の頭文字を取った略称である。青斑核 (Locus ceruleus) は、橋上部背側、第4脳室底の外側に位置しており、ストレスにより活性化され、ノルエピネフリンを分泌する。ノルエピネフリンの分泌により、HPAが活性化されるとともに、脳幹を経由して交感神経の活性を上げる役割を果たしている。また、副腎髓質を支配する交感神経が刺激し、副腎髓質からアドレナリンが血中に放出される。アドレナリンは、ストレス反応の中核的役割を果たすホルモンであり、心拍数の増加、血圧の

上昇、血糖値の増加に作用する。このため、SAM axisの反応に関しては、アドレナリンとそれに関連した物質の測定が有効である。SAM axisの変化に対応する唾液中のバイオマーカーは、クロモグラニンA (Chromogranin A、CgA)、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール、 $\alpha$ -アミラーゼなどがあり、免疫系物質として分泌型免疫グロブリンAなどがある<sup>5)</sup>。

## III. 唾液中ストレスバイオマーカーの特徴と比較

### 1. コルチゾールの特徴

コルチゾールは、副腎皮質から分泌される副腎皮質ホルモンの一種であり、糖質コルチコイドの一種である。糖質コルチコイドは、コルチゾール、コルチコステロン、コルチゾンの3種類に分類できるが、コルチゾールは、最も生体内量が多く、糖質コルチコイド活性の約95%を占めている。

コルチゾールの作用は、炭水化物、脂肪およびタンパク代謝の制御、免疫抑制などがある。コルチゾールは日内変動を示し、一般的に朝は高く、午後になると低い値を示す<sup>6)7)</sup>。近年の研究では、朝起きてから1時間の間にコルチゾールが50%~160%の範囲で急激に上昇することが報告されている<sup>8)9)</sup>。また、コルチゾールおよびその誘導体は、ショックや炎症に対する治療薬として使用されている。

精神的ストレスに対しては、仕事に関するストレスに反応して上昇する<sup>10)</sup>。その反応には、性差があった<sup>11)</sup>。一方、Friesらは、心的外傷後ストレス障害患者では、コルチゾールが低くなるとも報告しており<sup>12)13)</sup>、ストレスの強度や暴露時期により分泌量が変わると思われる。

### 2. クロモグラニンA (CgA)

CgAは、もともと副腎髓質のクロマフィン顆粒内から分離された酸性の糖タンパク質であり、ヒトCgAは439アミノ酸残基から構成されている。CgAは、内分泌・神経系に広く分布し、特に副腎髓質と下垂体において高濃度で検出される。

ストレスに関係するバイオマーカーとして注目すべきことは、CgAがカテコラミン類と共存し、共放出されることである。これにより、血

中のカテコラミン類の分泌を反映することから、SAM axisの活動を示す指標とすることができ、ストレスの測定には血中CgA免疫活性の測定が極めて重要になっている。

しかし、O'Connon<sup>14)</sup>は、交感神経末端と副腎髄質クロマフィン細胞の小胞内総タンパクに占めるCgAの割合について、交感神経終末で0.16%±0.015%、副腎髄質クロマトグラフィン細胞で35.2%±1.4%と交感神経終末の小胞内ではCgA量が総体的に少ないことを報告している。これは唾液中CgA濃度が運動負荷に対し他の交感神経系指標とは異なる挙動を示すとしており、中根<sup>15)</sup>も同様の報告をしている。このため、唾液中のCgAが直接的に血中のカテコラミン濃度を推測するものではないと言える。

一方、CgAは顎下腺導管部に存在し、自律神経刺激により唾液中に放出されることが明らかになり、唾液中CgAは精神的ストレスの新しい指標として注目されている<sup>17)</sup>。また、CgAは、精神的ストレス負荷時には、コルチゾールよりも先行して上昇し、ストレス解除後には早期に減少する<sup>15)</sup>とも報告されている。CgA濃度は、起床時に1日の最高値を示し、その後最も少ない点に近いレベル推移するため<sup>17)</sup>、測定時には日内変動に留意する必要がある。

### 3. コルチゾールとCgAの比較

既述の中根<sup>15)</sup>は、唾液中と血中のCgA濃度とコルチゾール濃度、カテコラミンを併せて測定している。この研究では、心理的ストレスとして人前での口頭発表と自動車の運転による負荷を行い、運動によるストレス負荷との相違を測定している。研究の結果、心理的ストレスに対しては、唾液中CgA濃度が同コルチゾール濃度よりも早期に上昇した。また運動負荷に対しては、血中カテコラミン濃度が直ぐに上昇したのに対し、唾液中CgA濃度は顕著な変化を示さなかったとしている。この結果をもとに中根は、唾液中CgA濃度の変動特性として、精神的ストレス負荷時にはコルチゾールよりCgAが先行して上昇し、負荷後には早期に減少することとCgAは身体的ストレスへの反応性が乏しいとしている。

米山<sup>18)</sup>は、慢性疼痛と急性疼痛という身体

的ストレスを加えたラットの唾液中CgA濃度の変化を測定した。慢性疼痛はCgAが有意に上昇したのに対して、急性疼痛では有意に上昇しなかった。この違いに対して米山は、慢性痛と急性痛の違いに着目し、急性痛は精神的ストレスよりも身体的ストレスの要素が大きいと、急性痛では唾液中CgAは増加しなかったと考察している。

また、CgAと質問紙を用いた心理的ストレス測定との関連に関しては、小木<sup>19)</sup>が恐怖感情に対して唾液中CgA濃度とSTAI、POMSの関連について研究を行っている。この研究では、研究協力者に恐怖感情を与える映像を視聴させる介入を行い、視聴後に唾液中CgA濃度と状態—特性不安尺度 (STAI)、気分プロフィール検査 (POMS) がそれぞれ上昇し、唾液中CgA濃度と質問紙得点に関連があったとしている。

一方、Gauter-Fleckenstein<sup>20)</sup>は、全身麻酔下で婦人科手術を受ける52人の患者を対象として主観的ストレスと客観的ストレス指標との関係を調査した。研究は、本人のストレス認知を状態不安尺度 (STAI-X1) を用いて術前と術後で測定し、血行動態とコルチゾール濃度の比較を行ったものであり、調査の結果STAI-X1とコルチゾールの変動には関連が無かったとしている。このため、コルチゾールの測定のみでは、心理的ストレスによる生体反応が十分に測定できないと考えられる。

これらの先行研究をまとめると、コルチゾールが身体的ストレスに対して反応を示すのに対し、CgAは心理的ストレスに対して反応を示す特性があり、またCgAは身体的ストレスに対しての反応性が乏しいことから、心理的ストレス反応に特化したバイオマーカーとしてCgAが有用である。

## IV. 研究の動向

### 1. CgAに関する健康問題を有する人々に対する研究

血清中CgA濃度と各種疾患に関しては、多くの研究がされている。まず、腫瘍に関しては、神経内分泌腫瘍によってCgAの血清レベルが上昇すると報告している<sup>21)</sup>。また、神経に直接関

係しない疾患について、腎臓と肝不全、心拍停止と本能性高血圧症で患者では血清CgA濃度が上昇し<sup>22)</sup>、心不全と関節リウマチといった全身での炎症反応が上昇する疾患で同じく患者の血液で生じる<sup>23)24)</sup>。また慢性心不全の患者では、血清CgAレベルが、病態の重症度に関連して500-1000ng/ml上昇し、死亡率とも関連しているという研究がある<sup>24)</sup>。

一方、全身炎症状態や神経過敏状態のマーカーであるsTNFRsレベルとCgAレベルとの間には関連があるが、うっ血性心不全で上昇する副腎皮質ホルモンと関連しない<sup>23)</sup>。さらに、Hellea<sup>24)</sup>は、このsTNFRsレベルとCgAレベルの関連は、神経内分泌賦活化よりうっ血性心不全の状態をより反映するとしている。

## 2. 心理的ストレスに対するストレス軽減の指標にCgAを用いた研究

ストレス軽減の指標に用いた研究では、温泉地への滞在によるストレス軽減を唾液中のCgA濃度を用いて測定した研究がなされている。Toda<sup>25)</sup>らの研究では、長期滞在した女性のCgAを調査し、日常ストレス暴露が多い人では、有意にCgA濃度が低下したとし、短期滞在でも同様の結果が得られているとしている<sup>26)</sup>。

また、海洋療法によるリラクセーション効果に関する木村ら<sup>27)</sup>の研究では、リラクセーション効果測定を唾液中CgA濃度と併せて心臓自律神経系活動と心理的評価STAI を評価指標を用いて行っている。

## 3. 患者を対象としたストレスに関連した研究

心理的ストレスに関連が強いとされる消化器疾患に関する研究を齋藤ら<sup>29)</sup>とHamaguchi<sup>28)</sup>らがしている。齋藤ら<sup>29)</sup>の研究では、不安障害を併発した難治性潰瘍性大腸炎患者に対して、心療内科受診時に唾液中CgA濃度が最も高く、不安の軽減と潰瘍性大腸炎の治癒に伴い、CgA濃度が低下したとしている。この研究では、唾液中CgA濃度の測定に併せて質問紙法による不安の測定も行っているが、質問紙には有意な変化を認めなかった。これに関して齋藤らは主観的な方法で適切に評価されない場合でも、唾液中CgAを用いることで、客観的に不安などの心理

因子を評価できるとしている。

この研究は、症例数に起因する研究の限界があるが、Hamaguchi<sup>28)</sup>らの研究でも齋藤らと同様の結果を得ている。Hamaguchiらの研究では、過敏性腸管症候群患者に対し筋肉のストレッチ運動の介入を行い、唾液中CgA濃度を測定指標として、介入前後での比較と健常人を対照群とした比較を行っている。研究結果は、介入後に唾液中CgA濃度が有意に低下し、対照群と同程度になったとしている。

また、遠藤ら<sup>29)</sup>の研究では、術前に前投薬としてミタゾラムとアトロピンの投与群と対照群とを比較し、前投薬により主観的には不安が軽減されたが、CgA濃度の測定により客観的には精神的ストレスが軽減されていないことがわかったとしており、唾液中のCgAを測定することで研究協力者が認識しないようなストレス反応を測定できると期待できる。

## 4. 周手術期のストレス測定に関する研究

唾液中のCgAを用い周手術期患者を対象とした研究は無いが、術後に関する研究ではNakamura<sup>30)</sup>らの乳房温存術後に放射線療法を受けた患者を対象に研究を行っている。この研究では、放射線治療開始時、終了時、終了後1か月と3か月で測定を行い、唾液中のCgA濃度と状態—特性不安尺度 (STAI) は、どのポイントでも有意な相関が無かった。また、侵襲を伴う治療に関するLeeら<sup>31)</sup>の研究では、入院中の小児患者を対象とし、静脈穿刺の前後と60分後に唾液中のCgAとコルチゾールの測定を行い、万華鏡を用いてストレスの緩和を図った群と対照群を比較している。結果、唾液中のCgAは穿刺直後に上昇し、60分後に低下したのに対し、コルチゾールは3つの測定ポイント間に有意な差が無かった。また、介入群と対照群に有意な差は無かった。

一方、周手術期におけるコルチゾールを用いた研究では、Melloら<sup>32)</sup>が、敗血症患者27人と20人の血行動態が安定した術後患者、対象群として19人の健康人の唾液中及び血清中のコルチゾールを比較した研究を行っている。唾液の採取は、コルチゾールの日内変動を考慮し、敗血症患者では敗血症と診断された時、安定した術後患者

は術後1日目の朝、対照群は午前8時に行っている。結果、唾液中のコルチゾール濃度は、敗血症患者が7.0 $\mu$ g/dl、安定した術後患者が2.7 $\mu$ g/dl、対照群が0.5 $\mu$ g/dlであり、敗血症患者および術後患者において統計的に有意な上昇を認めている。また、敗血症患者が7.2 $\mu$ g/dl以上の患者の死亡率は80%であったとしている。

また、Rasmussenら<sup>33)</sup>は、周手術期におけるコルチゾール濃度の変化と認知機能に関する研究を行っている。研究協力施設は、7カ国の10施設である。研究対象者は、60歳以上の男女で、全身麻酔もしくは局所麻酔で予定手術を受けた129人である。採取のタイミングは、手術前日、術後1日目、術後1週間目、術後3カ月目の4点のそれぞれ午前7時と午後4時に採取された。また、午前と午後の比率を算出し、am/pm比としている。またこの研究では、認知機能の測定については、術後認知機能障 (Postoperative cognitive dysfunction POCD) の評価として記憶力と反応性のテストを行っている。POCDの評価に関しては、術前からの個人差を考慮し、術前得点を基準に術後1週間、術後3か月の値と比較している。研究の結果、コルチゾール濃度は手術後に著明な上昇が認められ、POCDは、術後1週間目で18.8%、術後3か月目で15.2%の患者に症状を認めた。また、POCDとコルチゾールのam/pm比に有意な関係があった。この結果に関しては、Newcomerら<sup>34)</sup>が、糖質コルチコイドと記憶力に関係があるとし、McEwenら<sup>35)</sup>もストレスと認知障害に関係があると既にしておりこれらの研究を裏付けるものである。しかしながら、精神的ストレス反応を顕著に示す唾液中のCgAに関しての周手術期の研究は無く、今後の研究が待たれる。

## V. 看護学研究への応用

ストレス測定に関する研究は、さまざまな分野でなされてきたが、周手術期のストレスを測定する場合、さまざまな課題が考えられる。まず、術中の麻酔やその後の鎮静剤、疾患により研究協力者の意識が無い場合や通常のコミュニケーションが図れないことが想定され、質問紙法を用いた調査には限界がある。また、疼痛や

倦怠感が強いことが予想される研究協力者に対して、いかに研究による負担を最小限に止められるかという研究倫理的側面からの課題がある。また、これらが何らかの方策によって克服された場合でも、ストレスを測定する研究では、研究によって身体的精神的ストレスを与えずに測定することが必須であり、採血など侵襲を伴う生化学的データの収集は不適切である。このため、研究協力者の意識レベルに関わらず、非侵襲的に検体を採取できる唾液中のストレスバイオマーカーを研究に用いることは非常に有用である。

また、本稿で取り上げたCgAは、既述のように精神的ストレスを顕著に示す物質であり、周手術期の患者が体験する恐怖や不安、疼痛などによるストレスを測定する場合に特に有用である。さらに苦痛緩和や疼痛コントロールに関する看護ケアの指標としてCgAを用いることで、看護ケアの計量的評価が行えると期待できる。

## <引用・参考文献>

- 1) 岡本佐智子：手術患者の心理に関する看護研究の動向－1983～2009年－、埼玉県立大学紀要、12、7-15、2010。
- 2) 南裕子、太田喜久子、内布敦子ら：高度実践看護師制度の確立に向けて－グローバルスタンダードからの提言－、日本学術会議健康日本学術会議 健康・生活科学委員会看護学分科会、1-19、2011。
- 3) Selye H: The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation, *Journal of Clinical Endocrinology*, 6, 117-231, 1946.
- 4) Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC et al: Hormonal responses to graded surgical stress, *Arch Intern Med*, 147: 1273-1278, 1987.
- 5) 井澤修平、城月健太郎、菅谷渚ら：唾液を用いたストレス評価－採取手順と各唾液中物質の特徴－、*日本補完代替医療学会誌*、4(3)、91-101、2007。
- 6) Schulz P, Kirschbaum C, Prussner J, Hellhammer D: Increased free cortisol

- secret alion after awakening in chronically stressed individuals duet alo work overload, *Stress Med*, 14, 91-97, 1998.
- 7) Lundberg U, Hellstrom B. : Workload and morning salivary cortisol in women, *Work Stress*. 16, 356-363, 2002.
- 8) Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, et al : Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity, *Life Sci*, 61, 2539-2549, 1997.
- 9) Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. : The awakening cortisol response: met alhodological issues and significance. *Stress*, 7, 29-37, 2004.
- 10) Steptoe A, CropleyM, Grififith J et al : Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol, *Psychosom Med*, 62(2), 286-292, 2000.
- 11) Kunz-Ebrecht SR, Kirschbaum C, Steptoe A : Work stress, socioeconomic status and neuroendocrine activation over the working day. *Soc Sci Med*. 58, 1523-1530. (2004).
- 12) Fries E, Hesse J, Hellhammer J et al : A new view on hypocortisolism, *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010-1016, 2005.
- 13) Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C : Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder, *Biol Psychiatry*, 55745-55751, 2004.
- 14) O'Connor DT, Klein RL, Thureson-Klein AK, et al : localization and stoichiometry in large dence core catecholamine storage vesicles from sympathet alic nerve, *Brain Res*, 567(2), 188-196, 1991.
- 15) 中根英樹 : 新規精神的ストレス指標としての唾液クロモグラニンA、豊田中央研究所R&Dレビュー、34(3)、1999.
- 16) Nakane H, Asami O, Yamada Y, Harada T et al : Salivary chromogranin A as an index of psychosomatic stress response, *Biomed Res*, 19, 401-406, 1998.
- 17) Den R, Toda M, Nagasawa S et al : Circadian rhythm of human salivary chromogranin A, *Biomed Res*, 28(1), 57-60, 2007.
- 18) 米山早苗、砂川正隆、本田豊 : 急性および慢性痛発現時のストレスマーカーとしての唾液クロモグラニンAの分泌動態、*昭和学士会誌*、3(2)、85-90, 2013.
- 19) 小木美恵子、金光滉一 : 唾液中Chromogranin Aのストレスマーカーとしての有用性、*映像情報メディア学会技術報告* 36(52)、25-28、2012.
- 20) Gauter-Fleckenstein B, Kaviani R, Weiss C et al : Perioperative patient management. Evaluation of subjective stress and demands of patients undergoing elective gynaecological surgery, *Anaesthetist*, 56(6), 562-70, 2007.
- 21) O'Connor, D. T. , Bernstein, K. N. : Radioimmunoassay of chromograninA in plasma as a measure of exocytotic sympathoadrenal activity in normal subjects and patients with pheochromocytoma, *N. Engl. J. Med*, 311, 764 - 770, 1984.
- 22) Taupenot, L., Harper, K. L. , O'Connor, D. T. : Mechanisms of disease: the chromogranin-secretogranin family, *N. Engl. J. Med*, 348, 1134-1149, 2003.
- 23) Corti, A., Ferrari, R., Ceconi, C. : Chromogranin A and tumor necrosis factor-a (TNF) in chronic heart failure, *Adv. Exp. Med. Biol*, 482, 351-359, 2000.
- 24) Hellea KB., Cortib A., Metz-Boutiguec MH et al : The endocrine role for chromogranin A: A prohormone forpeptides with regulatory properties, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64, 2863-2886, 2007.
- 25) Toda Masahiro, Makino Hiroaki, Kobayashi Hidetoshi et al : Health Effects of a Long-Term Stay in a Spa Resort, *Archives of Environmental & Occupational Health*, 61(13), 131-137, 2006.

- 26) Toda Masahiro, Makino Hiroaki, Kobayashi Hidetoshi et al : Medical Assessment of the Health Effects of Short Leisure Trips, Archives of Environmental Health, 59(12), 717-724, 2004.
- 27) 本村純、荒川雅志、豊里竹彦：海水フローティングの心身のリラクゼーション効果に関する無作為割付比較試験、心身医学、49(1)、1101-1109、2009.
- 28) Toyohiro Hamaguchi, Shin Fukudo, Motoyori Kanazawa et al : Changes in salivary physiological stress markers induced by muscle stretching in patients with irritable bowel syndrome, BioPsychoSocial Medicine, 2(20), 1-8, 2008.
- 29) 齋藤小豊、秋山真親、新沼志津子：合併した不安障害の治療により寛解した難治性潰瘍性大腸炎の1例－ストレス関連物質：クロモグラニンAの測定意義－消化器心身医学、18(1)、70-76、2011.
- 30) 遠藤千恵、入船正浩、清水慶隆ら：唾液中 Chromogranin A 測定の前術における不安評価への応用、臨床麻酔、29(5)、825-830、2005.
- 31) Kaori Seki-Nakamura, Katsuya Maebayashi, Sachiko Natu-Izumi et al : Evaluation of Anxiety and Salivary Chromogranin A Secretion in Women Receiving Breast Conserving Surgery Followed by Radiation Therapy, Journal of Radiation Research, 52(3), 351-359, 2011
- 32) Tsubasa Lee, Toshiaki Shimizu, Megumi Iijima et al : Evaluation of psychosomatic stress in children by measuring salivary chromogranin A, Acta Paediatr, 95(8), 935-939, 2006.
- 33) Mello RC, Sad EF, Andrade BC, et al : Serum and salivary cortisol in the diagnosis of adrenal insufficiency and as a predictor of the outcome in patients with severe sepsis, Arq Bras Endocrinol Metabol, 55(7), 455-9, 2011.
- 34) Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH et al : Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction?, Acta Anaesthesiol Scand. 49(9), 1225-1231, 2005.
- 35) Newcomer JW, Craft S, Hershey T, Askins K et al : Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans, J Neurosci, 14, 2047-2053, 1994.
- 36) McEwen BS, Sapolsky RM : Stress and cognitive function, Curr Opin Neurobiol, 5, 205-216, 1995.