

2013 年度博士論文（要旨）

高齢者の唾液コルチゾールの
日内変動と季節変動を考慮したストレス評価に関する研究

桜美林大学大学院 老年学研究科 老年学専攻

兔澤 恵子

【目次】

I. 緒言	1
II. 研究の背景	3
1. 高齢社会の現状と高齢者の健康づくり	
2. ストレスの定義と概念の変遷	
3. ストレス研究モデルと研究の多様化	
4. コルチゾールのストレス応答	
5. 唾液コルチゾール研究の推移	
6. 唾液コルチゾールの日内変動と季節変動に関する先行研究	
III. 研究の意義	21
IV. 研究の目的	21
V. 研究Ⅰ：老人ホーム入居高齢者の唾液コルチゾールの日内変動および季節変動	23
1. 目的	
2. 対象および方法	
3. 結果	
4. 考察	
VI. 研究Ⅱ：高齢者の唾液コルチゾールのストレス評価指標としての有用性の検討	34
研究Ⅱ-1：森林浴が唾液コルチゾールに及ぼす影響	34
1. 目的	
2. 対象および方法	
3. 結果	
4. 考察	
研究Ⅱ-2：運動の継続が運動負荷時の唾液コルチゾールの変化に及ぼす影響	41
1. 目的	
2. 対象および方法	
3. 結果	
4. 考察	
VII. 総合考察	47
1. 高齢者の唾液コルチゾールの変動要因	
2. 唾液コルチゾールの変動要因を考慮したストレス反応の評価	
3. 唾液コルチゾールをストレス評価指標とすることの意義	
4. 本研究の限界と課題および展望	
VIII. 終わりに	53
謝辞	54
図, 表	55
文献	65

I. 緒言

ストレスは神経精神疾患や循環器系疾患、感染症、生活習慣病などの疾病の引き金になると考えられている。「平成20年国民健康・栄養調査」結果によると、ストレスを感じている人の割合は61%に上る。特に高齢者は、老化やライフイベントに伴う心身および社会的体験により、ストレスを感じる割合が高いことが推察されている。このような背景のもと、ストレスの存在を簡便に測定する方法が求められている。現在よく用いられている質問紙による評価方法は主観的な症状を重視するものであり、認知機能低下などにより回答の信頼性が低下する場合も多い。そこで、ストレス反応を客観的・非侵襲的・定量的に測定する方法として、血清コルチゾールと相関の高い唾液コルチゾールが多く用いられている。コルチゾールの分泌には日内変動がみられるため、唾液コルチゾールをストレス指標として用いるためには、日内変動や季節変動を考慮したうえで、その濃度が示す意味を吟味する必要がある。しかし、わが国の高齢者の唾液コルチゾールの日内変動および季節変動はこれまで明らかになっていない。

そこで本研究は、高齢者の唾液コルチゾールの日内変動および季節変動などの基礎的変動要因を明らかにすることにより、ストレス評価指標としての有用性を確立することを目的とした。

II. 研究の背景

1. 高齢社会の現状と高齢者の健康づくり

わが国の高齢化率は2013年には25%を超え、高齢者の心身の健康づくりが大きな課題となっている。こころの健康については、2007年4月に発表された「健康日本21」中間評価報告書によると、「最近1ヶ月間にストレスを感じた人」の割合は62.2%と増加傾向にある。また、睡眠剤やアルコール使用者の割合も増加している。さらには1997年以降14年連続して年間自殺者数が3万人を超えており、その背景としてのうつ病の予防などのストレス対策が大きな課題となっている。

2. ストレスの定義と概念の変遷

Selye はストレスを、「生体に作用する外からのあらゆる刺激に対して生じる生体の非特異的反応の総称」と定義し、その際にストレスを生じさせる刺激をストレッサーとした。また、生体が連続的にストレッサーにより刺激される場合に全身に生じる現象を、警告反応期、抵抗期、疲弊期の3つの時期からなる全身適応症候群としている。その後、ストレスに関する研究は、Holmes, Lazarus, Alexander らにより、生理学、心理学、精神医学、社会学、疫学、精神神経免疫学などの学際的な領域を含む総合的なアプローチにより、基礎科学的な検討から心と健康との関連を統合して全人的な視点から科学的に解明する試みとして発展してきている。

3. ストレス研究モデルと研究方法の多様化

現在のストレス研究の基本的モデルは、Selye により体系化された概念をもとに、ストレッサーの量に応じた身体反応が出ることを仮定した生物医学モデルである。この反応には、Lazarus が指摘したように、日々の煩わしさなどさまざまな心理・社会的因子が複雑に絡み合っている。従って、ストレス反応を解釈する際には、生物医学モデルに加え、心理社会的要素を含めた全体としての相互作用や関係性を視野に入れて学際的に考察することが重要である。

ストレスに関する研究方法も多様化している。ストレスの評価のためによく用いられる指標としては、社会的再適応評価尺度や日常苛立ち度尺度など質問紙によるもの、心電図 R-R 間隔変動係数、指尖容積脈波や皮膚電気反射などの自律神経機能検査、眼球運動や、脳波、事象関連電位などの精神生理学的検査、生理・生化学的反応をみるものとして、血中・唾液中・尿中のコルチゾール、アミラーゼ、免疫グロブリンA、クラモグラニンA、リゾチーム、サイトカイン、カテコールアミン、アルドステロン、メラト

ニン、ラクtofelinなどがあげられる。中でもコルチゾールを用いた研究が最も多く、代表的なストレス評価指標となっている。

4. コルチゾールのストレス応答

コルチゾールは、視床下部から放出される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)の刺激により下垂体前葉で合成・分泌される副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の刺激を受け、副腎皮質の束状層で合成・分泌される。この神経内分泌系は、視床下部-下垂体-副腎系(hypothalamus-pituitary-adrenal axis: HPA系)と呼ばれる。ストレスが生体に負荷されると、交感神経系が活性化される一方、HPA系が活性化されコルチゾールの分泌が増加する。コルチゾールの分泌の増加は、血圧や血糖を高め、炎症反応の抑制、免疫機能の低下などをもたらす。また、近年の研究では、過剰なストレスにより多量に分泌された場合には、脳の海馬を萎縮させることが報告されている。

5. 唾液コルチゾール研究の推移

唾液中の副腎皮質ステロイド測定に関する研究は、シャノン・アイラ(Shannon et al. 1959) やカツラ(Katz and Shannon, 1964)により始められ、1959年のradio immuno assay (RIA)法の開発、1971年の酵素標識法(enzymelinked immunosorbent assay, ELISA; EIA)の開発を経て精度の高い測定が可能となった。1980年代には血清コルチゾールと唾液コルチゾールとの関連に関する研究が数多く行われ、両者の相関係数は非常に高いことが示されている⁴¹⁻⁴⁸⁾。唾液は血液と比較し、採取方法が簡便で非侵襲的であることから、さまざまな場面でのストレス反応の評価に用いられるようになってきている。わが国ではKubotaらが1972年に「Biochemical studies on human Salivary proteins」を報告したのを端緒として、1981年にはHiramatsuらがコルチゾールのRIA検査方法による臨床適用の妥当性について報告し、その後報告が急増している。

加齢に関する唾液分泌速度については、長い間加齢に伴って唾液は減少すると考えられてきたが、15歳以上の場合は年齢と無関係であり、安静時でも刺激時でも加齢によって唾液の分泌速度に影響を及ぼすことはほとんどないことが示されている¹⁰⁸⁾。

6. 唾液コルチゾールの日内変動と季節変動に関する先行研究

唾液コルチゾールが早朝に最高値となり、夜間に最低値となる日内変動を示すことは、健康被験者を対象とした数多くの研究で確認されている³⁶⁾。とくに起床後1時間程度で高値となる反応は、起床時コルチゾール反応(Cortisol Awakening Response: CAR)とよばれ、心理社会的な要因との関連が多く報告されている。また、唾液コルチゾールの日内変動は、睡眠パターンや特定の疾患の存在の影響を受けることが知られている¹¹⁵⁻¹²¹⁾。このコルチゾールの日内変動は、視交叉上核にある時計中枢の影響を受けるACTHの日内変動の影響を受けることにより生じる。

季節変動については、寒冷や温熱、日照時間などが、HPA系を刺激し影響すると考えられている。Walkerらは健康な男性の冬季と夏季の唾液コルチゾール値に有意差があることを報告している⁶⁵⁾。また、Kingらは、春季に最も低く、冬季と秋季に最高濃度を示すことを報告している⁶⁶⁾。しかし、これらの研究の対象者は健康な若者や成人であり²⁰⁾、高齢者を対象とした研究はほとんどない。

年齢とコルチゾールの関係については、基礎的コルチゾール濃度は、加齢による変化は殆ど示さないとする研究が多い⁶⁷⁻⁷⁶⁾。しかし、加齢によって著しく低下するとした報告や⁷⁷⁻⁷⁹⁾、増加するとした報告もみられ⁸⁰⁻⁸⁴⁾、知見は一定していない。性差に関しては認められなかったとする報告が多い⁸⁴⁻⁸⁵⁾。

III. 研究の意義

今日、ストレスを感じている人が過半数を超え、ストレスに関連する心身の疾患や不調が大きな問題となっている。また、高齢者割合の急激な増加のなかで、伝達能力の低下している高齢者や伝達手段に課題をもつ対象者も増加しており、客観的かつ簡便な方法によりストレス状態を測定する方法が求められている。本研究は、簡便で非侵襲的に採取できる唾液を検体とし、そのコルチゾール濃度を測定することで、客観的かつ簡便にストレス状態の評価を可能にしようとするものである。また、コルチゾールには日内変動や季節変動が存在することが知られているが、わが国の高齢者の唾液コルチゾールの日内変動や季節変動はこれまで明らかにされていない。本研究は、高齢者の唾液コルチゾールの日内変動や季節変動を明らかにし、これらの時間的秩序との対比により、唾液コルチゾール濃度をストレス指標とすることを可能にしようとするものである。本研究により、唾液コルチゾールが簡便で非侵襲的なストレス指標となることが示されることにより、伝達能力の低下している高齢者や伝達手段に課題をもつ対象者の潜在的なストレス状態の把握、そして広く、心身状態の変化を知る手がかりになることに貢献できるようになり得るものと考えらる。

IV. 研究の目的

本研究は、高齢者の唾液コルチゾールの時間生物学的な基礎的変動要因を明らかにすることにより、ストレス評価指標としての有用性を確立することを目的とした。まず、研究Ⅰでは、高齢者の唾液コルチゾールの時間生物学的な基礎的変動要因を明らかにするために、有料老人ホーム入所者18名を対象として、唾液コルチゾールの日内変動および季節変動を明らかにすることを目的とした。次いで、高齢者の唾液コルチゾールのストレス評価指標としての有用性を検証することを目的として、研究Ⅱを実施した。研究Ⅱでは、森林浴による唾液コルチゾールの変化、および、運動を負荷した際の唾液コルチゾールの変化、さらに、運動を3ヵ月間継続することにより、運動を負荷した際の唾液コルチゾールの変化がどう変容するのかを明らかにする過程において、研究Ⅰにおいて明らかにした、唾液コルチゾールの日内変動および季節変動を考慮した検討を行った。

V. 研究Ⅰ：老人ホーム入居高齢者の唾液コルチゾールの日内変動および季節変動

1. 目的

唾液コルチゾールは、簡便で非侵襲的、かつ客観的なストレスマーカーとして知られていることから、近年多くの研究で用いられるようになってきている。しかしながら、先行研究においては高齢者を対象とした唾液コルチゾールの研究が少ない。また高齢者のストレス評価については日内変動および季節変動の影響を十分に考慮されていないものがほとんどである。従って、ストレス評価の妥当性を高めるために、唾液コルチゾールの特性について詳細に確認する必要がある。

本研究では、唾液コルチゾールを高齢者のストレス指標として用いるための基礎資料として、高齢者の唾液コルチゾールが日常生活においてどのような日内変動および季節変動を示すかについて明らかにすることを目的に実施した。

2. 対象および方法

1) 対象: 介護付き有料老人ホームに入居する高齢者150名中、公募に応募した、男性7名、年齢74.9±9.4歳(平均±標準偏差)、女性11名、年齢79.8±7.7歳の計18名を対象とした。対象は、日常生活動作が完全に自立し、かつ、老研式活動能力指標の下位尺度の手段的自立得点が満点の高次生活機能が保たれている者とした。

2) 方法:2009年9月から2010年8月にかけて、対象の唾液を、10~12月(秋季)、1~3月(冬季)、4~6月(春季)、7~9月(夏季)の、それぞれの時期の1日に、朝6時に3回、その後8, 9, 11, 14, 16, 19, 21時に採取した。6時の代表値は3回の平均値を用いた。唾液は、サリベットを用いて滅菌綿花に含ませ、専用のピンセットとシリンジで1~2ml採取した後、専用フリーザー(-20℃以下)に冷凍保存し、7日以内に酵素免疫抗体法(EIA)にて濃度を測定した⁴⁸⁾。唾液コルチゾールを従属変数とし、性別、年齢、季節、測定時刻を独立変数とした一般線形モデルにて日内変動と季節変動の影響を検討した。統計学的解析には、統計パッケージ IBM SPSS Statistics version 21 を用いた。本研究は桜美林大学研究倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

3. 結果

唾液コルチゾールに有意に関連した要因は、主効果では、時刻(朝>夜;21時に対する6時の $B=9.26$)、性別(男性>女性;女性に対する男性の $B=3.78$)、年齢($B=0.115$)、時期(秋>夏;夏季に対する秋季の $B=2.03$)であった。さらに、時刻と性別との間に有意な交互作用がみられ、女性では6時の唾液コルチゾール濃度は男性より高く、その後濃度が漸減し大きな日内変動を示したのに対し、男性では6~11時の低下の度合いは小さく、その後漸減した。性別と季節、季節と時刻の交互作用はみられなかった。

4. 考察

唾液コルチゾールによる高齢者の日内変動は、四季を通じて早朝に高く、夜間にかけて漸次下降を示し、ストレス評価を行う際には測定時刻帯を考慮する必要がある。また、秋季に最も高く、夏季に最も低い季節変動を示したことから、ストレス評価を行う際には季節の変動も考慮する必要がある。また、年齢が上がる程高くなる傾向を示したことから、ストレス評価を行うにあたっては年齢にも考慮する必要がある。女性は早朝に高く、日中は男性が高濃度を示す交互作用を認めたが、その背景として、朝の整容や家事など女性に多くみられる生活行動の関与などが考えられた。

VI. 研究Ⅱ:高齢者の唾液コルチゾールのストレス評価指標としての有用性の検討

研究Ⅰにより、高齢者においても唾液コルチゾールの明確な日内変動が認められ、また、秋季に最も高く、夏季に最も低い季節変動があることが明らかになった。そこで、高齢者に森林浴や運動を负荷した際に生じる唾液コルチゾールの変化を、時間的秩序と対比することにより、唾液コルチゾールをストレス指標として用いることの有用性を検討した。

研究Ⅱ-1:森林浴が唾液コルチゾールに及ぼす影響

1. 目的

森林浴とは、1982年林野庁によって「健康・保養に国内の森林を活用しよう」と提唱された際に用いられた造語である。これまで、森林浴が健康に影響を及ぼす効果として、軽運動による筋力・心肺機能の強化、前頭前野活動の鎮静化や自律神経機能の改善、免疫力の改善などが知られている。しかし、ストレス指標の変化を時間生物学的観点から客観的に評価した研究はほとんどない。そこで本研究は、中高年者の唾液および血清コルチゾールに森林浴がどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とした。

2. 対象および方法

1) 対象:群馬県K村に在住する19名(男性14名、女性5名)、年齢 58.3 ± 22.5 歳(平均±標準偏差)を対象とした。年齢別に成人群、年齢 32.7 ± 14.6 歳、高齢者群、年齢 75.0 ± 3.7 歳に分類した。

2) 方法:2009年8月中旬から下旬にかけて本研究を実施した。対象に対し、森林浴日には、午前11時

から標高約 100m の小高い丘へ散策し、山頂で約 10 分の休憩をとり下山する約1時間の行程からなる森林浴を行わせた。森林浴日の天候は晴れ、気温 30~32℃、湿度 58~60%、風速 0~4m/sec であった。また、1週間後の非森林浴日には、対象には森林浴を実施した時刻帯を、公民館内にてテレビ鑑賞などによりくつろいだ状態で過ごさせた。唾液の採取および測定は研究 I と同様の方法で実施した。また、唾液の採取後血液を採血し、血清コルチゾールの測定も行った。森林浴前後および非森林浴日の森林浴前後に相当する時刻のコルチゾール濃度の差を paired-t test にて検定した。また、唾液コルチゾールと血清コルチゾールの相関係数を求めた。本研究は、群馬パース大学の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

3. 結果

唾液と血清のコルチゾール濃度の相関係数は 0.58 ($p < .01$) であった。森林浴により唾液コルチゾールは有意に下降した ($p < .01$)。非森林浴日の森林浴前後と同時刻の濃度も下降傾向を示したが有意ではなかった。また、森林浴の実施前の女性の唾液コルチゾールは男性より高値を示したが、森林浴後には女性が男性より低値となり、変動幅は女性の方が大であった。成人群と高齢者群の有意差はみられなかった。

4. 考察

高齢者においても唾液と血清のコルチゾール濃度は比較的高い相関を示し、唾液コルチゾールは血清コルチゾールを反映するものと考えられた。森林浴日の森林浴前(11 時)の唾液コルチゾール濃度(19.2ng/mL)は、非森林浴日の 11 時の水準および研究 I で示された 11 時の水準(8.8±4.2ng/mL)より高値を示した。唾液コルチゾールが最も低い夏季のデータであることを考慮すると、大きなストレス反応を生じていることが考えられた。森林浴前に唾液コルチゾールが高濃度を示した背景としては、森林浴に期待する楽しみや嬉しさといった気分などの心理状態や案内人の同行などの影響が推察された。一方、森林浴後は、唾液コルチゾールは大きく低下し、その下降の程度は日内変動の影響よりも大きかったことから、森林浴は中高年者のストレス反応を緩和させるものと考えられた。

研究 II-2: 運動の継続が運動負荷時の唾液コルチゾールの変化に及ぼす影響

1. 目的

運動負荷によるコルチゾールの変化については数多くの研究が行われているが、運動負荷前後のコルチゾールの変化に及ぼすコルチゾールの日内変動の影響を考慮したものは少ない。また、運動を継続した場合に、運動によるストレス反応がどう変容するのかを検討した研究はみられない。そこで本研究は、運動によるストレス反応が、3 ヶ月間の運動の継続によりどう変容するのかを、高齢者の唾液コルチゾールをストレス指標として用いることにより明らかにすることを目的に実施した。

2. 対象および方法

1) 対象: 埼玉県の越生町、鳩山町、毛呂山町の広報による公募に応募した 162 名のうち、運動のみを継続して実施した、男性 3 名、女性 13 名の計 16 名、年齢 67.5±6.9 歳(平均±標準偏差)を対象とした。

2) 方法: 対象に対し、準備体操および自重やセラバンドを用いた運動を、1 回 90 分間、週 2 回、2010 年の 7 月から 3 ヶ月間行わせた。運動は無作為に午前と午後に分けて行われた。

唾液は、運動介入前(ベースライン時)と 3 ヶ月の運動介入後のそれぞれについて、午前中の運動前(10 時半頃)、運動後(12 時頃)と、午後の運動前(14 時頃)、運動後(15 時半頃)に採取した。また、ベースライン時の運動を行わない日(コントロール日)についても運動実施時刻に相当する時刻帯に唾

液を採取した。唾液の採取および測定は研究 I と同様の方法で行った。唾液コルチゾール濃度について、年齢区分別の比較および性別の比較は t 検定を用いて平均値の差を検定した。また、ベースライン時および 3 ヶ月後の運動負荷前の比較、ベースライン時の運動前後の比較、3 ヶ月後の運動前後の平均値の差の比較は paired-t test を用いた。それぞれ、午前の運動、午後の運動別に比較した。本研究は東京都健康長寿医療センター研究所倫理委員会の倫理審査の承認を得たうえで実施した。

3. 結果

唾液コルチゾールの総平均濃度は、成人群(54~64 歳)より高齢者群(65~82 歳)が有意に高値を示した($7.6 \pm 1.9 \text{ ng/mL}$ v.s. $10.8 \pm 4.8 \text{ ng/mL}$, $p < .001$)。性別では、女性より男性が有意に高値を示した($9.5 \pm 3.6 \text{ ng/mL}$ v.s. $14.0 \pm 5.9 \text{ ng/mL}$, $p < .05$)。また、午前の総平均は午後の総平均より有意に高値を示した($11.8 \pm 5.4 \text{ ng/mL}$ v.s. $8.9 \pm 3.6 \text{ ng/mL}$, $p < .01$)。

運動負荷による唾液コルチゾールの変化をみると、ベースライン時の午前の運動では $10.3 \pm 3.9 \text{ ng/mL}$ から $13.2 \pm 6.7 \text{ ng/mL}$ と有意に増加したのに対し、午後の運動では変化はみられなかった。また 3 ヶ月間の運動介入後には、午前の運動、午後の運動とも運動負荷前後の唾液コルチゾールの平均値に有意差はみられなくなっていた。

3 ヶ月間の運動介入後の、運動前の唾液コルチゾール濃度は、ベースライン時より有意に高い水準となった(午前の運動前:ベースライン時 $10.3 \pm 3.9 \text{ ng/mL}$ v.s. 介入後 $15.8 \pm 5.5 \text{ ng/mL}$, 午後の運動前:ベースライン時 $8.45 \pm 3.19 \text{ ng/mL}$ v.s. 介入後 $12.8 \pm 4.1 \text{ ng/mL}$)。

4. 考察

ベースライン時の午前の運動は、日内変動に逆行し大きく唾液コルチゾールを上昇させたことから、大きなストレス負荷となっていたと考えられた。一方、ベースライン時の午後の運動では、唾液コルチゾールは変化しなかったことから、ベースライン時の午後の運動は日内変動を打ち消す程度のストレス負荷であったと考えられた。

3 ヶ月間の運動の継続により、午前・午後とも運動による唾液コルチゾールの変化は有意ではなくなったことから、運動の継続により、運動によるストレス反応が小さくなったものと考えられた。

3 ヶ月間の運動の継続により、運動前の唾液コルチゾールは $4 \sim 6 \text{ ng/mL}$ の高濃度を示したが、この高水準は、夏季から秋季にかけての変動(約 2 ng/mL)よりもやや大きく、運動の継続はストレス負荷となる可能性が示された。

VII. 総合考察

1. 高齢者の唾液コルチゾールの変動要因

研究 I では、高齢者においても唾液コルチゾールは他の年齢層の対象と同様に、早朝に最も高く夜に向かい漸次下降する日内変動を示すこと、また、この日内変動は四季をとおしてみられるが、秋季に高く、夏季に低い季節変動を示すことを明らかにした。唾液コルチゾールが漸次下降する日内変動を示したことから、平常の日常生活行動は、唾液コルチゾールに大きな影響を与えないものと考えられた。したがってこの平常時の唾液コルチゾールの日内変動・季節変動との比較によりストレス負荷の度合いを評価できるものと考えられた。また、研究 I では、女性は早朝に高濃度を示した後急激に下降し、男性より低濃度で漸減する時刻と性の交互作用があることも明らかになった。女性の早朝の高濃度の背景としては家事などの役割などの負担による影響が考えられた。さらに、唾液コルチゾールは年齢があるほど高濃度を示す傾向がみられた。この背景としては、老化によるコルチゾールの反応性の低下による二次的なものである可能性も考えられた。

2. 唾液コルチゾールの変動要因を考慮したストレス反応の評価

研究Ⅱ-1 では、森林浴前の唾液コルチゾールが非森林浴日の同時刻の水準より高値を示した。先行研究では、森林浴に対する楽しみの「わくわくした気持ち」や満足感、安心感がコルチゾール濃度の上昇を生じさせるとした報告がある。また、森林浴前の濃度の上昇には案内人の存在が影響するとした報告がある。本研究においても案内人がおり、ストレス反応に影響した可能性が考えられた。一方、森林浴により唾液コルチゾールは大きく低下し、その下降の程度は研究Ⅰで明らかとなった日内変動よりも大きかったことから、森林浴はストレス反応を大きく緩和させるものと考えられた。また、森林浴実施前は女性の方が男性より高濃度を示し、森林浴後は男性より低下する変動を示したが、これは研究Ⅰで示された時刻と性の交互作用に合致する。森林浴のような短期的ストレス反応の評価の際には、とくに時刻帯を考慮した分析が有効であると考えられた。

運動の継続が唾液コルチゾールの変動に及ぼす影響を検討した研究Ⅱ-2の結果では、ベースライン時では、とくに午前運動が大きなストレス反応を引き起こすことが推察された。また、3ヶ月間の運動の継続により、運動実施前の唾液コルチゾール濃度が、季節変動の影響を考慮しても高くなったことから、運動の継続は、ストレス負荷になるものと考えられた。運動の継続がストレス負荷となった背景としては、能動的に取り組まなければならないこと、介入という義務的な運動ということなどが原因となることが考えられた。一方、3ヶ月間の運動の継続によって、運動による唾液コルチゾールの変化はなくなったことから、運動の継続はストレス耐性を高めるものと考えられた。

これらの研究により、ストレス反応として唾液コルチゾールの変動を検討する際には、単にストレスサー一負荷前後の比較だけではなく、とくに日内変動および季節変動の影響を考慮し評価することで、ストレス反応の程度をより詳細に評価できることが示された。

3. 唾液コルチゾールをストレス評価指標とすることの意義

研究Ⅱ-1により、高齢者においても唾液コルチゾールと血清コルチゾールの濃度は比較的高い相関を示し、唾液コルチゾールは血清コルチゾールを反映するものと考えられた。高齢者のストレス指標としての唾液コルチゾールは、検査方法が簡便で非侵襲的な客観的な指標であり、とくに、伝達能力の低下している高齢者または伝達手段に課題をもつ対象者、あるいは自ら体調の変化に気付けない対象者の潜在的なストレス状態の把握にとって有用で意義あるものと考えられる。

4. 本研究の限界と課題および展望

研究Ⅰの対象は施設利用中の高齢者で対象数も少なかった。また、研究Ⅱでは、ストレスサー一負荷終了後の回復過程については検討していない。今後、他の対象集団において本研究で明らかとなった知見の普遍性の検討をする必要がある。また、さまざまな負荷とその後の唾液コルチゾール濃度の変動を明らかにし、高齢者のストレス負荷の実態解明と対策樹立に取り組んでいきたい。

1 引用文献

- 1) 渡辺修一郎: 高齢者の健康と生活の質, 健康長寿をめざす取り組み, 老年学要論, 東京 : 112-122 (2007).
- 2) Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L, Kiloh LG, Penny R.: Depressed lymphocyte function after bereavement, *Lancet*, 1:834-836(1977).
- 3) McVie R, Levine L, New MI: The biological significance of the aldosterone concentration. *Pediatr Res*, 13: 755-759(1979).
- 4) Steven J, Schleifer, Steven E. Keller, Maria Camerino, John C. Thornton, Marvin Stein : Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement, *JAMA*, 250: 374(1983).
- 5) Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP: Psychological stress and susceptibility to the common cold, *N.Engl. J. Med*, 325: 606(1991).
- 6) Cohen S, Frank E, Doyle WJ, Skoner DP, Rabin BS, Gwaltney JM Jr : Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults, *Health Psychol*, 17: 214(1998).
- 7) McEwen, B.S: Allostasis and allostatic load; implications for neuropsychopharmacology, *Neuropsychopharmacology*, 22: 108-124(2000).
- 8) Chandola T, Britton A, Brunauer E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimaki M, Marmot M: Work stress and coronary heart disease; what are the mechanisms? *Eur. Heart J*, 29: 640-648(2008).
- 9) Bonde JP: Psychosocial factors at work and risk of depression, a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med*, 65: 438-445(2008).
- 10) Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, et al: Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease, a systematic review. *Cardiol Rev*, 17: 83-97(2009).
- 11) Kahn SE, Maxwell JU, Barron JL: Salivary cortisol assessment in the evaluation of hypothamic-pituitary-adrenal function. *S Afr Med J*, 65: 843-846(1984).
- 12) Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T: Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum, *Clinica Chimica Acta*, 110:245-253(1981).
- 13) Kirschbaum C, Hellhammer DH: Salivary cortisol in psychobiological research; an overview, *Neuropsychobiology*, 22: 150-169(1989).
- 14) Luthold WW, Marcondes JA M, Wajchenberg BL: Salivary cortisol for the determination of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta*, 151:33-39(1985).
- 15) Francis SJ, Walker RF, Riad-Fahmy D, et al: Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinations. *J Pediatr*, 111:129-133(1987).
- 16) Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, vonauer K, Jobst S, et al: Free cortisol levels after awakening; a reliable biological marker for the assessment of

- adrenocortical activity, *Life Sci*, 61; 2539-2549 (1997).
- 17) Weibel L: Methodological guidelines for the use of salivary cortisol as biological marker of stress. *Presse Med*, 32: 845-851(2003).
 - 18) Buijs RM, Fleur SE, Wortel J, Van Heyningen C, Zuiddam L, Thomas C, et al: The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurology*, 8; 464:36-48(2003).
 - 19) 棚橋祐典, 本間さと, 本間研一: 生物時計と神経内分泌リズム. *脳と神経*, 58(5): 390-399(2006).
 - 20) 本間研一: 健康指標としての生体リズム, *人間工学と健康指標*, 30(5): 275-280(1994).
 - 21) 一條秀憲: ストレスと生活, ASK ファミリーによるストレス応答, 細胞がストレスを感じる仕組みと疾患, *日本薬理学学会誌(Folia pharmacol.Jpn.)*, 129: 89-93(2007).
 - 22) 河野友信, 田中正敏: 現代生活とストレス-現代社会のストレスとストレスケアの意義-, *ストレスの科学と健康*, 朝倉書店, 東京: 2-6(1986).
 - 23) 田中正敏, 河野友信, 石川俊男編集: セリエのストレス理論; ストレスの事典. 朝倉書店 10:21-23 (2005).
 - 24) Selye H: A syndrome produced by diverse nocuous agents *Nature*; 138. 32 (1936).
 - 25) 竹宮隆, 竹中晃二, 下光輝一編: 運動とストレス科学. 杏林書店. 東京:125-130 (2002).
 - 26) 林峻一郎, 河野友信, 石川俊男編集: ストレス研究の歴史と展望, 現象から原理へ; ストレスの事典. 朝倉書店 10.5-28(2005).
 - 27) Lazarus RS, Folkman S: *Stress, Appraisal, and Coping*. 445, Springer, New York(1984). (本明寛, 春木豊, 織田正美 監訳: ストレスの心理学. 401, 実務教育出版, 東京(1991).)
 - 28) 木村和正, 河野友信, 石川俊男編集: アレキサンダーの理論; ストレスの事典. 朝倉書店 10.10-12 (2005).
 - 29) 日本ストレス学会, 財団法人パブリックヘルスリサーチセンター監修: ストレス科学事典, 実務教育出版(2011).
 - 30) 宮岡等, 河野友信, 石川俊男編集: 精神障害, ストレスとは何か; ストレスの事典. 朝倉書店 10.116-117 (2005).
 - 31) 城佳子. 生命科学とストレスに関する研究の動向. *ストレス科学研究*, (20):2-5 (2005).
 - 32) 日本比較内分泌学会編: ホルモン実験ハンドブック I ~ III, 学会出版センター, (1991).
 - 33) 寺内康夫, 鯉淵典之, 後藤英司他: Principle and Practice 内分泌・代謝. 11-21(2011).
 - 34) 近藤保彦, 小川園子, 菊水健史, 山田一夫, 富原一哉: 脳とホルモンの行動学, 行動神経内分泌学への招待, 東京, 西村書店: 1-10(2010).
 - 35) Ben, Greenstein, Diana, Wood, 高野幸路監訳: 目でわかる内分泌学第二版. *メディカル・サイエンス・インターナショナル*. 206-217(2008).
 - 36) 石田直理雄, 本間研一編集: 時間生物学. 東京. 朝倉書店. 2-9(2008).
 - 37) De Mairan: *Histoire de L'Academie Royale des Sciences*, :35-36(1729).

- 38) 本間研一: 時間生物学の歴史-世界編. 時間生物学, Vol 18(1): 36-39(2012).
- 39) Halberg.F, Biological Clocks: Temporal coordination of physiologic function. Cold Spring Harb Symp, Quant Biol, 25: 289-310(1960).
- 40) Halberg.F, Carandente.F, Cornelissen, G: Glossary of chronobiology. Chronobiologia 4, Supplement (1977).
- 41) Ferguson DB, Price DA, Wallace S: Effects of physiological variables on the concentrations of cortisol in human saliva. Adv Physiol Sci, 28: 301-312 (1980).
- 42) Atkinson JH Jr, Kremer EF, Ward HW, Risch SC, Hopper BR, Yen SS: Pre-and post-dexamethasone saliva cortisol determination in chronic pain patients. Biol Psychiatry, 19:1155-1159(1984).
- 43) Burke PM, Richler RJ, Smith E, et al: Correlation between serum and salivary cortisol levels in depressed and nondepressed children and adolescents. Am J Psychiatry, 142: 1065-1067(1985).
- 44) Fell LR, Shutt DA, Bentley CJ: Development of a salivary cortisol method for detecting changes in plasma 'free' cortisol arising from acute stress in sheep. Aust Vet J, 62: 403-406(1985).
- 45) Hanada K, Yamada N, Shimoda K, Takahashi K, Takahashi S: Direct radioimmunoassay of cortisol in saliva and its application to the dexamethasone suppression test in affective disorders. Psychoneuroendocrinology, 10: 193-201(1985).
- 46) Cook NJ, Harris B, Walker RF, et al: Clinical utility of the dexamethasone suppression test assessed by plasma and salivary cortisol determinations. Psychiatry Res, 18: 143-150(1986).
- 47) Shannon IL, Prigmore JR, Brooks RA, et al: Parotid saliva, serum, and urine 17-hydroxycorticosteroids following a two-hour intravenous infusion of adrenocorticotropin. J Dent Res, 38: 1237(1959).
- 48) Kahn J-P, Rubinow DR, Davis CL, et al: Salivary cortisol: A practical method for evaluation of adrenal function. Biol Psychiatry, 23: 335-349(1988).
- 49) Katz FH, Shannon IL: Identification and significance of parotid fluid corticosteroids. Acta Endocrinol, 46: 393-404(1964).
- 50) Mason JW: A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. Psychosm Med, 30: 576-607(1968).
- 51) Kubota Y, Ueki H, Hirakawa N, Shoji S: Biochemical studies on human salivary proteins. IX. Cleavage and modification of saliva-parotin-A by chemical reagents and their effects on the biological activities. Yakugaku Zasshi, 92(7): 801-807(1972).
- 52) Hiramatsu R: Direct assay of cortisol in human saliva by solid phase radioimmunoassay and its clinical applications. Clin Chim Acta, 17: 239-249(1981).

- 53) Kirschbaum C, Hellhammer DH: Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research, recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19: 313-333(1994).
- 54) Walker RF, Joyce BG, Dyas J, et al: Salivary cortisol: 1. Monitoring changes in normal adrenal activity; in Read GF, Riad-Fahmy D, Walker RF, et al (eds): *Immunoassay of Steroids in saliva*. Cardiff, Alpha Omega : 308-316(1984).
- 55) Guechot J, Lepine JP, Cohen C, Fiet J, Lempérière T, Dreux C : Simple laboratory test of neuroendocrine disturbance in depression: 11 p.m. saliva cortisol. *Neuropsychobiology*, 18: 1-4(1987).
- 56) Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impact of sleep dept on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354:1435-1439(1995).
- 57) 横山富士男, 高萩健二, 村田繁雄他:健康小児における唾液中 Cortisol 値の日内変動と Dexamethasone Suppression Test. *脳研究会会誌*,12(2): 92-93(1986).
- 58) 津田郎子, 木村礼, 鮫島道和他:子どもの生活習慣と生体リズム(第1報)-体温リズムとコルチゾールリズムへの影響-*金大医保つるま保健学会誌*,1(30): 95-103(2006).
- 59) Price DA, Close GC, Fielding BA: Age of appearance of circadian rhythm in salivary cortisol values in infancy. *Arch Dis Child*, 58: 454-456(1983).
- 60) 園田浩一朗, 坂本竜一, 渡辺哲博ら:唾液コルチゾール測定の有用性及び内分泌疾患患者への応用, *日本内分泌学会*, 82(2): 416(2006).
- 61) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP:Light suppresses melatonin secretion in humans.*Science*, 210: 1267-1269(1980).
- 62) 横山富士男橋本慎一古関雅章ら:慢性精神分裂病における唾液中コルチゾール値の日内変動とデキサメサゾン抑制試験, 116: 325-330(1988).
- 63) Guechot J, Fiet J, Passa P, Villette JM, Gourmel B, Tabuteau F, Cathelineau G, Dreux C: Physiological and pathological variations in saliva cortisol. *Horm Res*, 16: 357-364(1982).
- 64) Lasikiewicz N, Hendrickx H, Talbot D, Dye L: Exploration of basal diurnal salivary cortisol profiles in middle-agedadults: associations with sleep quality and metabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology*, 33(2): 143-151(2008).
- 65) Walker RF, Riad-Fahmy D, Read GF: Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clin Chem*, 24: 1460-1463(1978).
- 66) King JA, Milagros CR, Yunsheng MM, et al: Sequence and Seasonal Effects of Salivary Cortisol. *Behavioral Medicine*, Summer, 26: 67-73(2000).
- 67) Waltman C, Blackman MK, Chrousos GP, Riemann C, Harman SM: Spontaneous and glucocorticoid-inhibited adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion are similar in healthy young and old men. *J Clin Endocrinol Metab*, 73: 495-502(1991).
- 68) Barton RN, Horan MA, Weijers JWM, Sakkee AN, Roberts NA, van Bezooijen CFA: Cortisol production rate and the urinary excretioin of 17-hydroxycorticosteroids, free

- cortisol, and 6 β -hydroxycortisol in healthy elderly men and women. *J Gerontol Med Sci*, 48: M213-218(1993).
- 69) Olsson T, Viitanen M, Hagg E, Asplund K, Grankvist K, Eriksson S, Gustafson Y: Hormones in “young” and “old” elderly: Pituitary–thyroid and pituitary–adrenal axes. *Gerontology*, 35: 144–152(1989).
 - 70) Ekins R: Measurement of free hormones in blood. *Endocrine Reviews*, 11: 5–46(1990).
 - 71) Jensen HK, Blichert-Toft M. Serum corticotrophin, plasma cortisol and urinary excretion of 17-ketogenic steroids in the elderly (age group: 66–94 year) *Acta Endocrinol*, 66: 25–34(1971).
 - 72) Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry*, 38: 15–22(1981).
 - 73) Van Cauter E: Pulsatile ACTH secretion ; in Wagner T, Filicori M (eds): *Episodic hormone secretion: From basic science to clinical application*. Hameln, TM-Verlag :65–75(1987).
 - 74) Kugler J, Kalveram KT: Is salivary cortisol related to mood states and psychosomatic symptoms in Weiner H, Florin I, Murison R, et al (eds): *Frontiers of Stress Research*. Toronto, Huber: 388–391(1989).
 - 75) Guechot J, Fiet J, Passa P, et al: Clinical evaluation of saliva cortisol. *J Clin Chem Clin Biochem*, 19: 685–686(1981).
 - 76) Hellhammer DH, Kirschbaum C, Belkien L: Measurement of salivary cortisol under psychological stimulation; in Hingtgen JN, Hellhammer D, Huppmann G (eds): *Advanced Methods in Psychobiology*. Toronto, Hogrefe,: 281–289(1987).
 - 77) Brandenberger G, Follenius M, Muzet A: Interactions between spontaneous and provoked cortisol secretory episodes in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 59:406–411(1984).
 - 78) Maes M, Calabrese J, Lee M, Meltzer HY: Effects of age on spontaneous cortisolaemia of normal volunteers and depressed patients, *Psychoneuroendocrinology*, 19: 79–84(1994).
 - 79) Drafta D, Schindler AE, Stroe E, Neacsu E, Age-related changes of plasma steroids in normal adult males. *J Steroid Biochem*, 17: 683–687(1982).
 - 80) Rozenberg S, Bosson D, Peretz A, Caufriez A, Robyn C: Serum levels of gonadotrophins and steroid hormones in the post–menopause and later life. *Maturitas*, 10: 215–224(1988).
 - 81) Copinschi G, Van Cauter E: Effects of ageing on modulation of hormonal secretions by sleep and circadian rhythmicity, *Horm Res*, 43: 20–24(1995).
 - 82) Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, et al: Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging, *Biol Psychiat*, 25: 305–319(1989).
 - 83) Armanini D: Corticosteroid receptors in lymphocytes: a possible marker of brain involution. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 49: 429–434(1994).
 - 84) Nicolson. N, Storms. C, R. Rudolf and Sulon.J: Salivary Cortisol Levels and Stress

- Reactivity in Human Aging. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 52 (2) (1997).
- 85) Kirschbaum C, Wust S, Hellhammer D: Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress, *Psychosom Med*, 54: 648-657(1992).
 - 86) Laudat MH, Cerdas s, Fournier C, et al: Salivary cortisol measurement: A practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab*, 66:343-348(1988).
 - 87) Wagner JA, Horvath SM, Kitagawa K, Bolduan NW: Comparisons of blood and urinary responses to cold exposures in young and older men and women, *J Gerontol*, 42: 173-179(1987).
 - 88) Greenspan SL, Rowe JW, Maitland LA, McAloon-Dyke M, Elahi D: The pituitary-adrenal glucocorticoid response is altered by gender and disease, *J Gerontol Med Sci*, 48: 72-77(1993).
 - 89) Heuser IJ, Gotthardt U, Schweiger U, et al: Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans; importance of gender, *Neurobiol Aging*, 15: 227-231(1994).
 - 90) Seeman TE, Berkman LF, Gulanski BI, et al: Self-esteem and neuroendocrine response to challenge, *MacArthur studies of successful aging*, *J Psychosom Res*, 39: 69-84(1995).
 - 91) Stahl. F, Dorner. G: Response of salivary Cortisol levels to stress situation. *Endokrinologie*, 80: 158-162(1982).
 - 92) Cook NJ, Read GF, Walker RF, et al: Changes in adrenal and testicular activity monitored by salivary sampling in males throughout marathon runs. *Eur J Appl Physiol*, 55: 634-638(1986).
 - 93) Hubert W, de Jong-Meyer R: Emotional stress and saliva cortisol response. *J Clin Chem Clin Biochem*, 27: 221-222(1989).
 - 94) Munck A, Guyre PM, Holbrook NM: Physiological functions of glucocorticoids. *Endocr Rev*, 5: 25-44(1984).
 - 95) Jones KV, Copolev DL, Outch KH: Type A, test performance and salivary cortisol. *J Psychosom Res*, 30: 699-7 (1986).
 - 96) Vining RF, McGinley RA: The measurement of hormones in Saliva: Possibilities and pitfalls. *J Steroid Biochem*, 27: 81-95(1987).
 - 97) Ferguson D B. *Oral Bioscience*. Churchill Livingstone: 136(1999).
 - 98) 市原清志: *臨床検査*, 45(6) :617-631(2001).
 - 99) Meulenberg PM, Ross HA, Swinkels LM, et al: The effect of oral contraceptives on plasma-free and salivary cortisol and cortisone. *Clin Chim Acta*, 165:379-385(1987).
 - 100) 新開省二, 藤原志郎, 渡辺修一郎, 渡辺猛: 交替制勤務が生体の概日リズムに及ぼす影響(1) 体温, 血液・唾液・唾液中コルチゾールおよび血液・尿中カテコールアミン. *産業医学* 32. *Jpn J Ind Health*,: 401(1990).

- 101) 沖隆:コルチゾールの微量測定の問題点-副腎皮質疾患とメタボリック症候群-, 医学のあゆみ, 232(9):892-896(2010).
- 102) Dawes C: Rhythmus in salivary flow rate and composition. *Internat J Chronobiol*, 2: 253-279(1972).
- 103) 岡部鉦明: 高齢化社会の臨床検査. *Lab. Clin. Pract*, 20(2): 102-109(2002).
- 104) Michael Edgar, Colin Dawes, Denis O'Mullane: *Saliva and oral health*. London (2004).
- 105) Hector M P, Linden R W A: Reflexes of salivary secretion. In: *Neural Mechanisms of Salivary Gland Secretion* (Garrett J R, Ekstrom J, Anderson L C eds), Karger, Basel, 196-217(1999).
- 106) Turner R J, Sugiya H: Understanding salivary fluid and protein secretion. *Oral Dis*, 8: 3-11(2002).
- 107) Watanabe S, Dawes C: The effects of different foods and concentrations of citric acid on the flow rate of whole saliva in man. *Arch Oral Biol*, 33: 1-5(1988).
- 108) Peter M S: *Saliva and oral health-Mechanisms of salivary secretion-*. *British Dental Journal*, 2: 11-26(2004).
- 109) Ship JA, Nolan N, Puckett S: Longitudinal analysis of parotid and submandibular salivary flow rates in healthy, different-aged adults. *J Gerontol Med Sci*, 50A: M285-289(1995).
- 110) Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Ketabi M: The occurrence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a population-based sample of older South Australians. *Spec Care Dent*, 19: 20-23(1999).
- 111) 柳瀬敏彦: 内分泌学的検査, C.副腎皮質関係, コルチゾール, コルチゾン, 尿中遊離コルチゾール, 日本臨床(63)8: 303-306(2005).
- 112) 野村収作, 水野統太, 野澤昭雄, 浅野裕俊, 井出英人: 唾液コルチゾールによる軽度な精神作業負荷の生理評価. 日本社会バイオフィードバック研究, 36(1): 23-32(2009).
- 113) 本間研一, 本間さと, 香坂雅子, 福田紀子: ヒト生体リズムの季節変動. 日本内分泌学会. 65(9): 882(1989).
- 114) 織田弥生, 中村実, 龍田周, 小泉祐貴子, 阿部恒之: 就労者の唾液中・尿中コルチゾール標準値作成の試みとその有用性の検討, 高速液体クロマトグラフィーを用いて. 人間工学, 36(6):287-298(2000).
- 115) Leproult R, Colecchia EF, L'Hermette-Baleriaux M, Van CE: Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(1):151-157(2001).
- 116) Chida Y, Steptoe A: Cortisol awakening response and psychosocial factors, A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, 80: 265-278(2009).
- 117) King AC, Oman RE, Brassington GS, et al: Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adult: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*, 277:

- 32-37(1997).
- 118) 井澤修平, 松浦桂, 原谷隆史: 職場環境における心理社会的ストレスとコルチゾールの関連-系統的レビューによる検討-, 産業ストレス研究 (Job Stress Res.), 18: 161-172(2011).
 - 119) Kunz-Ebrecht, S.R., Kirschbaum, C., Steptoe, A.: Work stress, socioeconomic status and neuroendocrine activation over the working day, Soc. Sci. Med., 58:1523-1530(2004).
 - 120) Maina G, Bovenzi M, Palma A, Larese Filon F: Associations between two job stress models and measures of salivary cortisol, Int. Arch. Occup. Environ. Health, 82: 1141-1150(2009).
 - 121) Heuser IJ, Gotthardt U, Schweiger U, et al: Age-associated changes of pituitary-adreno-cortical hormone regulation in humans: importance of gender, Neurobiol Aging, 15: 227-231 (1994).
 - 122) Eva Friesa, Lucia Dettenboma, Clemens Kirschbaum: The cortisol awakening response (CAR) Facts and future directions. International Journal of Psychophysiology, 72: 67-73(2009).
 - 123) Lehnert H, Beyer J, Walger P, et al: Salivary cortisol in normal men. Effects of corticotropin releasing factor and different psychological stimuli; in Weiner H, Florin L, Hellhammer DH(eds); Frontiers in Stress Research. Toronto, Huber : 392-394(1989).
 - 124) Vining RF, Maksyitis JJ, Ho KY: Salivary cortisol. A better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. Ann Clin Biochem 20: 329-335 (1983).
 - 125) 小山泰弘, 高山範理, 朴範鎮ら: 森林浴における唾液中コルチゾール濃度と主観評価の関係, 日本生理人類学会誌, 14(1): 21-24(2009).
 - 126) 高柳和江: 都市空間における緑陰の効果-生理的, 心理的, 身体的分析-. 日本補完代替医療学会誌, 5(2):145-152(2008).
 - 127) 林透子, 岩崎寛, 三島孔明, 藤井英二郎: 森林内の園路における光環境の違いが人の生理及び心理に与える影響. 日本緑工学会誌, 34(1): 307-310(2008).
 - 128) Laumann K, Garling T, Stormark KM: Selective attention and heart rate responses to natural and urban environments. J Environ Psychol, 23: 125-134(2003).
 - 129) Korpela KM, Hartig T, Kaiser FG, Fuhrer U: Restorative experience and self-regulation in favorite places. Environ Behav, 33: 572-589(2001).
 - 130) Mitchell R, Popham F: Effect of exposure to natural environment on health inequalities: an observational population study. The Lancet, 372:1655-1660(2008).
 - 131) Harting T, Mang M, Evans GW: Restorative effects of natural environments experience. Environ Behav, 24:3-26(1991)

- 132) Ulrich RS, Simons RF, Losito BD, Fiorito E, Miles MA, Zelson M: Stress recovery during exposure to natural and urban environments. *J Environ Psychol*, 11: 201-230(1991).
- 133) Ulrich RS: View through a window may influence recovery from surgery. *Science*, 224: 420-421(1984).
- 134) 新井弘和, 岡浩一郎, 竹中晃二: 一過性の有酸素運動が唾液中コルチゾールの分泌に与える影響に関する予備的検討. *行動医学研究*, 14(1):30-35(2008).
- 135) 井川原弘一, 香川隆英, 高山範理, 朴範鎮: 森林散歩における案内人がもたらす効果に関する研究. *ランドスケープ研究*, 70(5): 597-600(2007).
- 136) 朴範鎮, 恒次祐子, 認谷珠美, 高山範理他: 森林浴の生理的効果-唾液中コルチゾールならびに脳活動(TRS)を目指して-. *日本生理人類学会誌*, 9(2):44(2004).
- 137) Bandura, A : Self-efficacy. -Toward a unifying theory of behavior change-. *Psychological Review*, 84: 191-215(1977).
- 138) 赤津嘉樹, 田島文博, 美津島隆, 緒方甫, 山内克哉: 車いすマラソンが唾液中コルチゾール濃度および唾液中IgA濃度に及ぼす影響. *リハビリテーション医学*. 42: 272(2005).
- 139) Rudolph DL, McAuley E : Self-efficacy and salivary cortisol responses to acute exercise in physically active and less active adults. *J Sport Exerc Psychol*, 17: 206-213(1995).
- 140) Sothmann MS: Catecholamines, behavioral stress, and exercise. Introduction to the symposium. *Med Sci Sports Exerc*, 23: 836-838(1991).
- 141) Khatri P, Blumenthal JA: Exercise. 98-102, (Fing G(Ed. :Encyclopedia of stress Vol.2. London, Academic Press) (2000).
- 142) 相澤勝治: 唾液中ストレスマーカーを用いた新たな高齢者の運動効果指導の探索, 筑波大学体育科学系紀要, 32, 197-199 (2009).
- 143) 宇野秀夫: 霊長類海馬とストレス応答, *神経進歩*, 42, 666-667 (1998).
- 144) Sapolsky RM, Zola-Morgan S, Squire LR: Inhibition of glucocorticoid secretion by the hippocampal formation in the primate. *J Neurosci* 11: 3695- 3704 (1991).
- 145) Morgan WP, Brown DR, Raglin JS: Psychological monitoring of overtraining and staleness. *BrJ Sports Med*, 21: 107-114 (1987).
- 146) Odagiri Y, Shimomitsu T, Iwane H: Relationship between exhaustive mood state and changes in stress hormones during ultraendurance race. *Int J Sports Med*, 17: 325-331(1996).