

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業））
分担研究報告書

慢性疾患セルフマネジメントプログラム受講者の生理学的変化の検討

研究分担者：安酸史子（福岡県立大学看護学部 教授）

研究協力者

江上千代美（福岡県立大学看護学部 准教授）
松浦 江美（活水女子大学看護学部 講師）
田中美智子（福岡県立大学看護学部 教授）
長坂 猛（宮崎県立看護大学 准教授）
小野 美穂（川崎医療福祉大学医療福祉学部 講師）
北川 明（福岡県立大学看護学部 講師）
山住 康恵（福岡県立大学看護学部 助教）
生駒 千恵（福岡県立大学看護学部 助教）
石田智恵美（福岡県立大学看護学部 准教授）
松井 聡子（福岡県立大学大学院看護学研究科 修士課程）
山崎喜比古（日本福祉大学社会福祉学部 教授）
米倉 佑貴（東京大学社会科学研究所 助教）
湯川 慶子（東京大学大学院医学系研究科 博士後期課程）
朴 敏廷（東京大学大学院医学系研究科 博士後期課程）
香川 由美（社団法人 日本看護協会）
上野 治香（東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程）

研究要旨

本研究の目的はリウマチ疾患をもつ患者に対する自己管理学習支援プログラムである CDSMP の効果を生理学的視点から検討することであった。

2012年6月から7月の期間に CDSMP 受講の承諾が得られたリウマチ疾患（シェーングレーン 2名を含む）をもつ 8名を対象とした。CDSMP の効果を検討するために、対象は疾患活動性が低く、なおかつプレドニン 5mg 以下、閉経後の女性とした。対象にはプログラム受講前の 3日（落ち着いて過ごせる日）、プログラム受講中の 3日（2回目、4回目、6回目）に調査を行った。測定項目は自律神経系として RR 間隔は心拍数を経時的に測定できるハートレートモニター（Polar 社製、RS800CX）にて、内分泌系としてコルチゾル（唾液中）、免疫系として S-IgA（唾液中）、このほか、DAS28CRP（Disease Activity Score）、視覚的評価スケール：VAS（Visual Analog Scale）であった。RR 間隔はプログラム開催時間を選択し、13：30 から 16：00 まで継続的に測定した。唾液に関しては、プログラム開始時間 13：30 と終了時間 16：00 の 2 時点、および日内変動を検討するために前日の寝る前、起床時点、起床後 30 分の 3 時点を加え、合計 5 時点測定した。測定された RR 間隔のデータはローレンツプロット解析を行い（Toich et al 1997）、交感神経活性および副交感神経活性を算出した。本研究は福岡県立大学倫理委員会の承認を得て行った。

結果、CDSMP 受講中が受講前より、自律神経系における交感神経活性の低下や副交感神経活性の上昇を示した対象者が 8 名中 5 名、コルチゾルの低下や起床時反応、日内変動、正常範囲を示した対象者は 7 名中 3 名、S-IgA の上昇や正常範囲を示した対象者は 7 名中 7 名であった。

以上のことから、疾患活動性の低いリウマチ疾患をもつ患者に対する CDSMP の受講は自律神経系、内分泌系、免疫系を改善するメカニズムがあることおよび疾患活動性の悪化を防ぐことが示唆された。今後は CDSMP 受講した対象者の追跡調査（3 か月後、6 か月後、1 年後）を継続する予定である。

A. 研究背景

種々のストレスが加わるとヒトでは従来の視床下部・下垂体・副腎系（HPA-Axis）のみならず免疫系とのクロストーク（神経・内分泌・免疫系）を通じてホメオスタシスを維持するように働くが、このバランスが崩れると様々な症状や病態を引き起こすことがわかってきた。特に関節リウマチ（以下、RA）では、比較的軽度のストレスが病気の活動性に有意に関連すること（Tomason B,1992；Afflik G,1994；Potter P,1997）、多くのRA患者では神経・内分泌・免疫系のパラメータが異常を示しホメオスタシスの三角に歪みが生じている可能性が高いこと（Neeck G,1990;Gudbjorsson B 1996; Chikanza I,1992;Mukai E,2000）が報告されている。

近年、ストレスマネジメントの有用性がRA患者においても報告され（Rhee SH,2000）、痛みやうつ状態が改善し、それには自己効力感、ストレス対処法や無力感の変化が影響していたとされている。また、RA患者では“笑い”の効果が疼痛緩和だけでなく、病態に関連する血清の interleukin-6 濃度や神経ペプチド濃度低下をも引き起こすことが報告されており、“笑い”が神経・内分泌・免疫系の歪みを是正することが示唆されている（Yoshino S,1996）。このようにストレスマネジメントはRA患者に有効であることが報告されてきた。

慢性疾患セルフマネジメントプログラム（以下、CDSMP）は非専門家・患者主導、患者のエンパワメントを主眼においた介入という新しい形の認知行動療法を用いた介入プログラムである。CDSMP 自体、専門家主導の、行動の変容を目標にしてきた従来の患者教育プログラムと違い、非専門家ないし患者主導、ストレスマネジメント方法は勿論のこと、さまざまなスキルや能力の形成・向

上、さらには、患者のエンパワメントが目指されている点で新しく、かつ将来性や有望性の高い患者学習教育成長プログラムである。

RA患者にCDSMPの介入を行うと、痛みやうつ状態が有意に軽減し、自己効力感（病気とうまく付き合うことができるという自信）が高くなったなどの心理的尺度を用いた報告は多数ある（Kate L,1984-2003、Fu Dongbo,2003）。その一方、生理的变化を指標とした研究はみあたらない。また、ストレスがRA患者の疾患活動性に影響し、CDSMPの効果は認められつつあるものの、CDSMP受講によって神経・内分泌・免疫系がどのように変化し、効果が出現しているかは明らかにされていない。

以上のようなことから、RAを対象として、生理学的指標である神経・内分泌・免疫系からCDSMPの効果検証を目指している。

B. 研究目的

CDSMP受講するRA患者を対象として、CDSMP受講前および受講中の生理学的指標の変化から、RA患者に対するCDSMPの有効性について検討することを目的とした。

C. 研究方法

1. 対象者

CDSMP受講予定であり、研究協力の得られたRAの患者8名を対象とした。対象は疾患活動性が低く、プレドニン内服用量5mg以下で、ホルモンの影響を考慮し、閉経している55歳から65歳までの人を対象とした。

2. 測定項目

先行研究の知見に基づき、自律神経・内分泌・免疫系およびRAの疾患活動性指標を測定項目とした。なお、開始前の測定日は座る、立つ、トイレに行くなどの日常生活を過ごし、激しい

運動は避けるように説明した。

1)自律神経活性：RR 間隔を経時的に測定できるハートレートモニター(Polar 社製, RS800CX)にて測定した。

2)内分泌系および免疫系：内分泌系の反応として唾液中コルチゾル、免疫系の反応として唾液中 S-IgA を測定項目とした。

3)RA 疾患活動性指標：DAS28CRP (Disease Activity Score)、視覚的評価スケール：VAS (Visual Analog Scale)について測定項目とした。

3. 測定方法

調査は CDSMP 開始前 3 回(ゆっくりとした生活が過ごせる日)と開催中 3 回に依頼した。RR 間隔は CDSMP の時間に合わせ、13 時 30 分から 16 時に継続して測定した。唾液は日内変動を考慮し、前日寝る前、起床時、起床後 30 分、13 時 30 分、16 時にサリベットコットンを用いて採取した。採取は口の中に 2 分間綿を入れ、採取した唾液は直ぐに、氷冷保存し、その後、凍結保存した。

4. 解析方法

1)自律神経活性：測定された RR 間隔のデータはローレンツプロット解析を行った(Toich et al 1997)。L/T は交感神経活性、 $\text{Log}(L \times T)$ は副交感神経活性を表す。3 分毎に平均値を算出した。その後、その平均値を測定した 3 日の平均値で CDSMP 前および CDSMP 中ごとに算出した。その後 60 分間の平均値を CDSMP 前および CDSMP 中で算出した。

2)内分泌系：コルチゾル唾液解析キット (Salimetrics 社製)とマイクロプレートリーダー (Thermo Scientific 社製 Multiskan FC)を用いて、濃度の解析を行った。コルチゾル濃度解析では、EIA 法を行い、コルチゾルの場合は 450nm で吸光度を測定し、その後 620nm で吸光度を測定して校正を行った。測定後、標準液を元に検

量線を引き、唾液中のコルチゾル濃度を算出した

3)免疫系：唾液中、S-IgA について ELISA 解析を行った。

コルチゾルに関しては日内変動があり (Kirschbaum C,2004)、午前 0.149 ~ 0.739、午後 0.022 ~ 0.254 であり、S-IgA は 379.39 ± 261.47 (標準誤差)の値の範囲とされている。そのため、今回の結果はこの値と比較する。

5. CDSMP について

CDSMP は 1980 年代からアメリカのスタンフォード大学医学部患者教育研究センターで開発が始められた、病気をもつ人たちのための実践的教育プログラムである。内容は「自分の感情に対処する、日常的に運動する、くすりを正しく使う、周りの人とよい関係を作る、適切な食生活をする、治療についてよく理解する」などについて、週 1 回 150 分 6 週間で構成されている。

6. 倫理的配慮

対象者には調査の目的、研究の意義、調査方法、個人情報管理の方法に加え、調査への協力は任意であり、協力が得られない場合でも不利益が生じないこと、一度調査への協力を同意したあとでも撤回出来ることを説明した書面を配布し、同意書への記入をもって調査協力への同意とし、研究対象とした。なお、本研究は福岡県立大学倫理委員会の承認を得た。

D. 研究結果および考察

心拍については 150 分の継続測定時間中、途中から測定できていないデータが含まれていたために、全てのデータ最短 60 分に合わせて解析を行った。

唾液に関しては対象者 8 名中、1 名の唾液量が少なく、7 名の唾液解析と 8 名の心拍につい

て結果を示す。なお、結果は個人差を考慮し、参加者ごとに No.1 から No.8 で結果を示す。

1. 参加者 No.1

プレドニン 1mg 隔日おきに内服中である。調査期間中の DAS28CRP と VAS に大きな変化は認められなかった (図 1)。

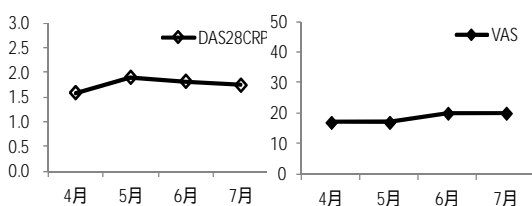


図 1. DAS28CRP (左) と VAS (右)

交感神経活性である L/T については CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 2.16、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 1.27 であり、受講前より受講中が低かった。副交感神経活性である Log(L × T) は CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 4.12、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 4.44 であった (図 2)。

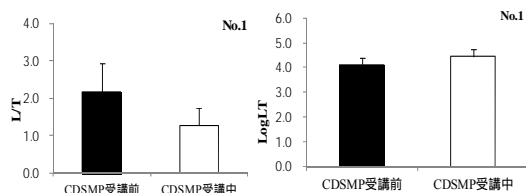


図 2 交感神経活性 (左) 副交感神経活性 (右)

コルチゾール日内反応は CDSMP 受講に関わらず、起床後 30 分及び起床時が他の時間帯より高く、受講前より受講後が高かった (図 3)。CDSMP 受講中が CDSMP 前より、起床時から起床後 30 分にかけてよりコルチゾール値が上昇する反応が認められた。

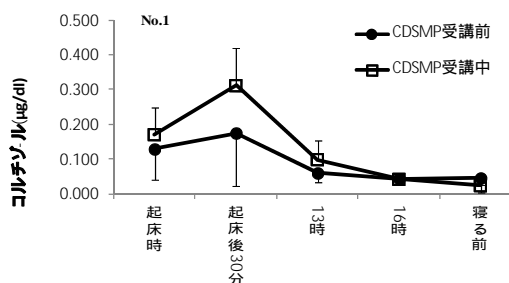


図 3. 唾液中コルチゾール

S-IgA の日内反応は CDSMP 受講に関わらず、起床時及び起床後 30 分が他の時間帯より高く、受講前より受講中が高かった (図 4)。

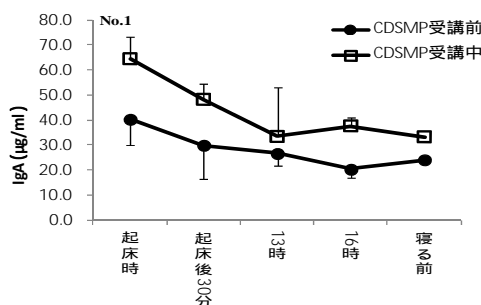


図 4. S-IgA

これらより、No.1 は受講前より受講中において、交感神経活性が低く、副交感神経活性が高く、コルチゾールは平均の範囲であり、コルチゾールの起床時反応も高かった。S-IgA も受講中の上昇がみられた。しかし、平均幅より低く推移していた。

2. 参加者 No.2

プレドニン 3mg 服用していたが、6 月より 2mg へ減量している。DAS28CRP の変動はほとんどない。VAS は 4、5 月の CDSMP 受講前より CDSMP 受講中の 6、7 月が 10 上昇している。

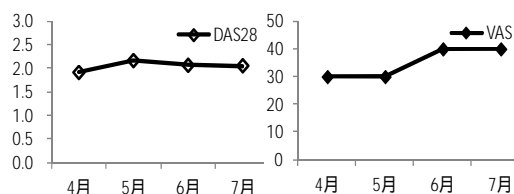


図 5. DAS28CRP (左) と VAS (右)

交感神経活性であるL/TについてはCDSMP受講前の60分間の平均は2.61、CDSMP受講中の60分間の平均は1.79であり、受講前より受講中が低かった。副交感神経活性であるLog(L×T)はCDSMP受講前の60分間の平均は3.99、CDSMP受講中の60分間の平均は4.40であり、CDSMP受講中が高かった(図6)。

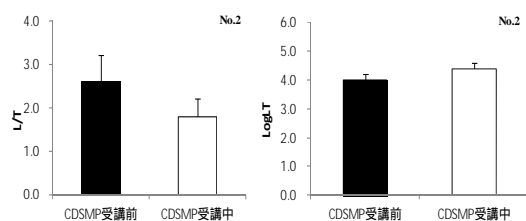


図6 交感神経活性(左)副交感神経活性(右)
 コルチゾル日内反応はCDSMP受講に関わらず、起床後30分及び起床時が他の時間帯より高く、受講前より受講中が高かった(図7)。CDSMP受講中がCDSMP前より、起床時から起床後30分にかけてよりコルチゾル値が上昇する反応が認められた。

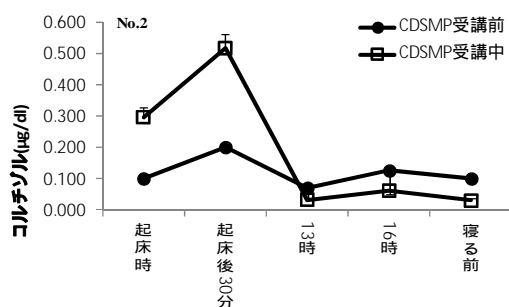


図7. 唾液中コルチゾル

S-IgAの日内反応はCDSMP受講前より受講中において、S-IgAの反応が高く、起床時及び起床後30分が他の時間帯より高かった(図8)。

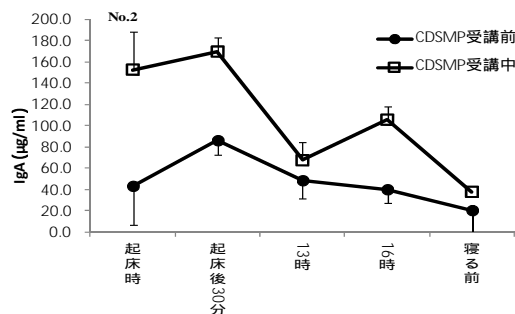


図8. S-IgA

これらより、No2は受講前より受講中において、交感神経活性が低く、副交感神経活性が高かった。コルチゾルは平均の範囲であり、コルチゾルの起床時反応も高かった。S-IgAは受講前は平均幅より低く推移したが、受講中は上昇がみられ、平均幅を推移した。

3. 参加者 No.3

活動性滑膜炎は認められていない。6月にVASの値が20となっているが、その前後は0であった。

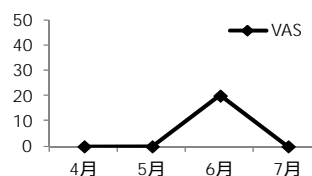


図9. VAS

交感神経活性であるL/TについてはCDSMP受講前の60分間の平均は2.26、CDSMP受講中の60分間の平均は1.43であり、受講前より受講中が低かった。副交感神経活性は受講前の60分間の平均は4.29、CDSMP受講中の60分間の平均は4.50であった(図10)。

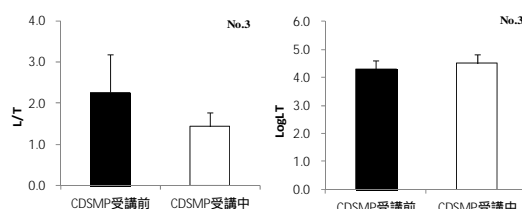


図10. 交感神経活性(左)副交感神経活性(右)

コルチゾルの朝方にかけて上昇する反応は CDSMP 前と CDSMP 受講中には認められた。一方、起床時から起床後 30 分にかけてよりコルチゾル値が上昇する反応は CDSMP 受講前には認められず、受講中に認められた(図 11)。

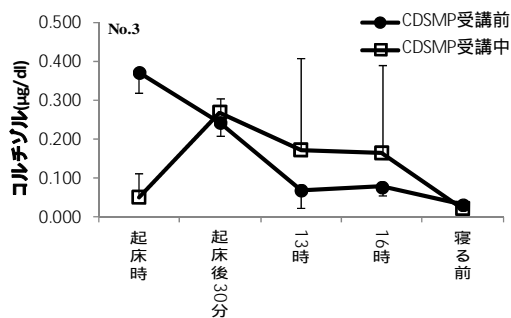


図 11 . 唾液中コルチゾル

S-IgA の日内反応は CDSMP 受講前より受講後が S-IgA の反応が高く、起床時及び起床後 30 分が他の時間帯より高かった (図 12)。

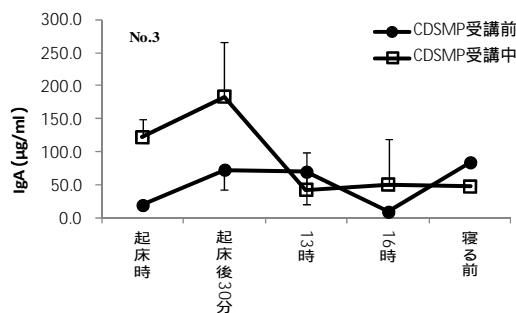


図 12 . S-IgA

これらより、No3 は受講前より受講中において、交感神経活性が低く、副交感神経活性が高かった。コルチゾルは平均の範囲であったものの、夜から朝にかけて高くなるコルチゾルの反応はみられなかった。コルチゾル起床時反応は受講中に認められた。S-IgA は受講前は平均幅より低く推移したが、受講中は上昇がみられ、平均幅を推移した。

4 . 参加者 No.4

プレドニンの内服はない。調査期間中の DAS28CRP は 4 月に 1.49 であったが 5 月に 2.56 と上昇し、6 月 2.28、7 月 2.42 であった。VAS も同じような動きが認められた (図 13)。

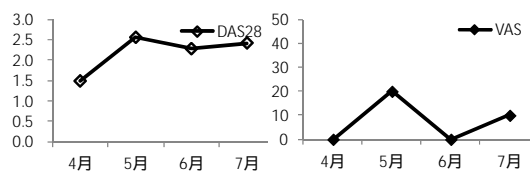


図 13 . DAS28CRP (左) と VAS (右)

交感神経活性である L/T および副交感神経活性である Log(L × T) は CDSMP 受講前と受講中でほとんど変化が認められなかった(図 14)。

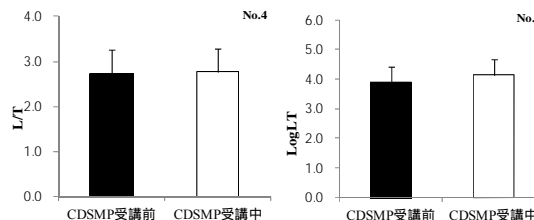


図 14 . 交感神経活性(左)副交感神経活性(右)

コルチゾル日内反応は CDSMP 受講前は起床時 1.53、起床後 30 分 1.93 と高く、受講中のコルチゾル反応は 0.16 . 0.39 であった (図 15) . コルチゾルの値が低下した。

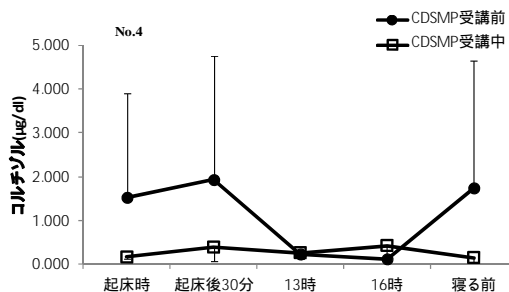


図 15 . 唾液中コルチゾル

S-IgA の日内反応は CDSMP 受講前より受講

後が S-IgA の反応が高く、起床時及び起床後 30 分が他の時間帯より高かった (図 16)。

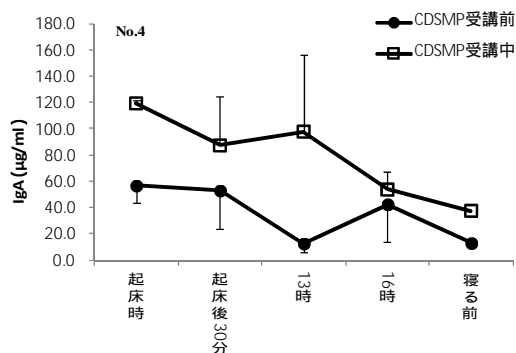


図 16 . S-IgA

これらより、No4 は受講前と受講中において、交感神経活性および副交感神経活性に変化は認められなかった。コルチゾルは CDSMP 受講前の値が高かったが、受講中に平均幅を推移した。しかし、日内リズムはみられなかった。S-IgA は受講前は平均幅より低く推移したが、受講中は上昇がみられ、平均幅を推移した。

5 . 参加者 No.5

プレドニンの服用はなかった。DAS28CRP に変化は認められなかった。VAS は 5 月と 6 月に上昇したものの 7 月には低下した (図 17)。

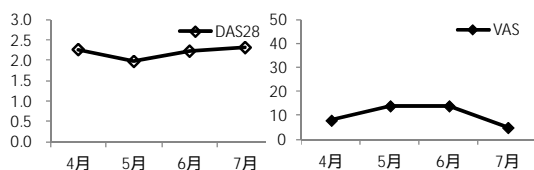


図 17 . DAS28CRP (左) と VAS (右)

交感神経活性である L/T については CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 2.26、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 1.79 であり、受講前より受講中が低かった。副交感神経活性である

Log(L × T) は CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 4.29、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 4.40 であった (図 18)。

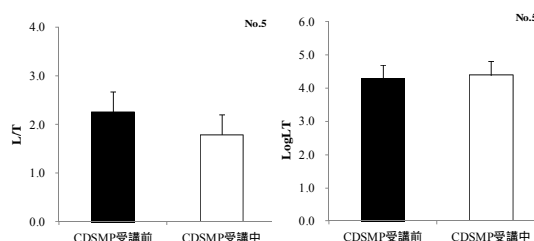


図 18 . 交感神経活性(左)副交感神経活性(右)

コルチゾル日内反応は CDSMP 受講に関わらず、午前中が午後より高い。コルチゾルの朝方にかけて上昇する反応は CDSMP 前と CDSMP 受講中に認められた。コルチゾルの起床時反応は起床後 30 分が起床時より 1.5 倍ほど高くなる反応がみられるが、CDSMP 受講前および受講中に 5 から 7 倍の反応が認められた (図 19)。

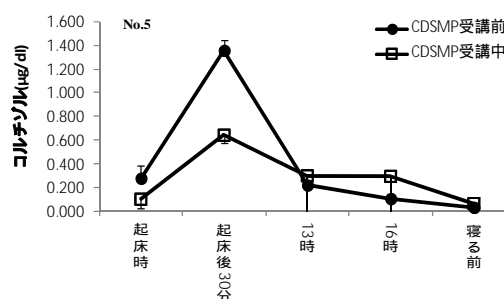


図 19 . 唾液中コルチゾル

S-IgA の日内反応は CDSMP 受講前および受講後ともに午前中が午後より高く推移した (図 20)。

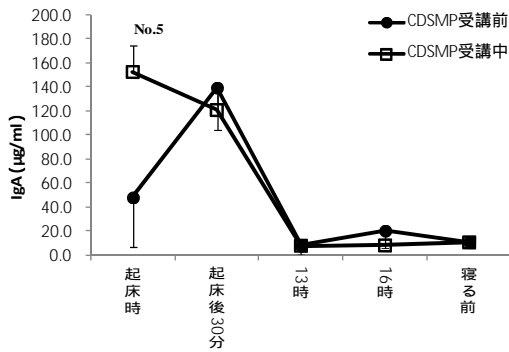


図 20 . S-IgA

これらより、No5 は受講前より受講中において、交感神経活性が低く推移し、副交感神経活性に変化は認められなかった。コルチゾルは CDSMP 受講前および受講中の日内変動に大きな変化は認められず、平均幅を推移した。S-IgA は受講前より受講中において、起床時の値が高かった。

6 . 参加者 No.6

プレドニンの内服はない。調査期間中の DAS28CRP は 4 月に 2.80 であったが 6 月に 3.44 と上昇し、7 月 2.01 であった。VAS も同じような動きが認められ、7 月に減少した (図 21)

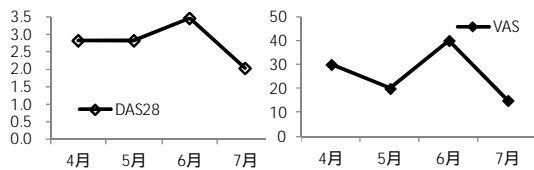


図 21 . DAS28CRP (左) と VAS (右)

交感神経活性である L/T については CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 1.43、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 1.75 であり、受講中より受講前が低かった。副交感神経活性である Log(L × T) は CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 4.50、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 4.73 であった (図 22)

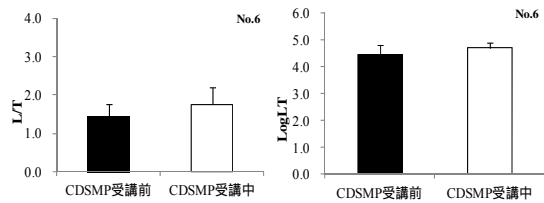


図 22 . 交感神経活性(左) 副交感神経活性(右)

コルチゾル日内反応は CDSMP 受講に関わらず、午前中が午後より高かった。起床時から起床後 30 分にかけてよりコルチゾル値が上昇する反応は CDSMP 受講前および受講中ともに認められたが、受講中の反応より受講前の反応がよかった (図 23)

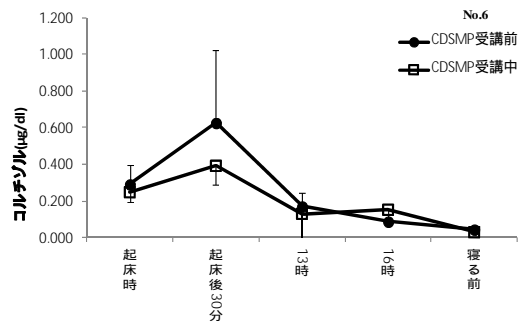


図 23 . 唾液中コルチゾル

IgA の日内反応は CDSMP 受講前は横ばいであったが、CDSMP 中は午前中が高く、午後低下する日内変動を示した (図 24)

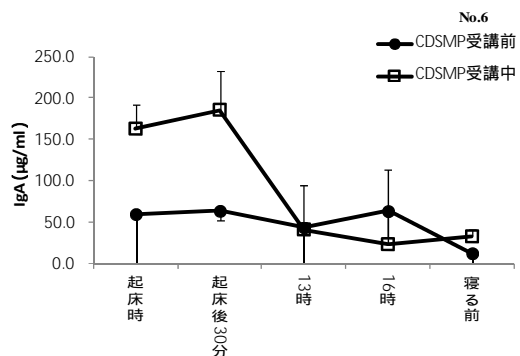


図 24 . S-IgA

これらより、No6 は受講中より受講前において、交感神経活性が低く推移し、副交感神経活性に変化は認められなかった。コルチゾルは

CDSMP 受講前および受講中の日内変動に大きな変化は認められず、平均幅を推移した。S-IgA は受講前より受講中において、起床時の値が高かった。

7. 参加者 No.7

プレドニンの服用はない。交感神経活性である L/T については CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 2.96、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 2.41 であり、受講前が受講中より高かった。副交感神経活性である $\text{Log}(L \times T)$ は CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 4.35、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 4.49 であり、CDSMP 受講前のばらつきがおおきかった (図 25)

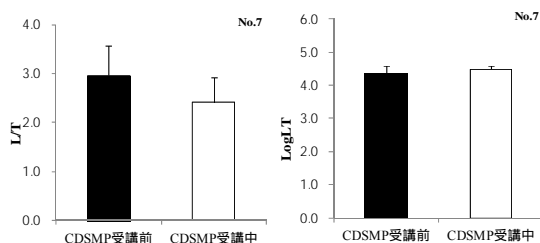


図 25 .交感神経活性(左)副交感神経活性(右)

コルチゾル日内反応は CDSMP 受講に関わらず、午前中が午後より高かった。起床時から起床後 30 分にかけてよりコルチゾル値が上昇する反応は CDSMP 受講前が CDSMP 受講中より高かった (図 26)

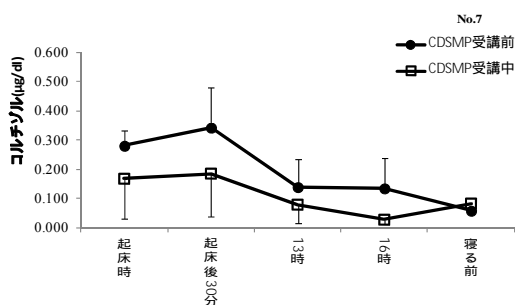


図 26 . 唾液中コルチゾル

S-IgA は CDSMP 前より CDSMP 中が高く、ともに平均幅を推移した (図 27)

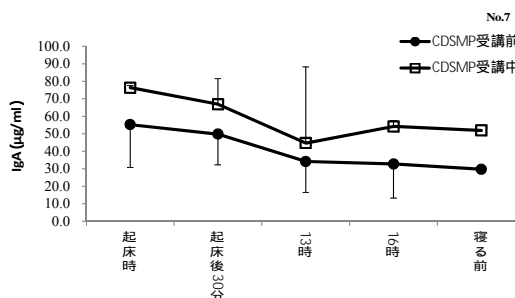


図 27 . S-IgA

これらより、No7 は受講中より受講前において、交感神経活性が低く推移し、副交感神経活性に変化は認められなかった。コルチゾルおよび S-IgA は CDSMP 受講前および受講中に大きな変化は認められず、平均幅を推移した。

8. 参加者 No.8

プレドニンの服用はない。交感神経活性である L/T については CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 2.27、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 2.27 であった。副交感神経活性である $\text{Log}(L \times T)$ は CDSMP 受講前の 60 分間の平均は 4.29、CDSMP 受講中の 60 分間の平均は 4.46 であった (図 28)。CDSMP 前および CDSMP 中に変化は認められなかった (図 28)

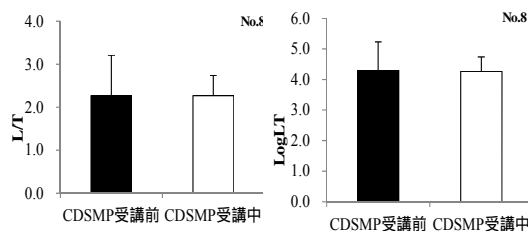


図 28 .交感神経活性(左)副交感神経活性(右)

今回、CDSMP 受講する RA 患者を対象として、CDSMP 受講前および受講中の生理学的指標の変化から、RA 患者に対する CDSMP の有効性について検討することを目的とした。RA 患者では神経・内分泌・免疫系のパラメータが異常を示しホメオスタシスの三角に歪みが生じている可能性が高いこと (Neeck G,1990; Gudbjorsson B 1996; Chikanza I,1992; Mukai

E,2000)が報告されている。今回対象となったRAのCDSMP受講前のデータからNo4.のコルチゾルが高く、No.1からNo.4のS-IgAが低いものの、大きく逸脱するデータはなかった。これは参加者の条件を絞ったことが影響していると推測された。今回受講した対象者はCDSMP受講により自律神経系、内分泌系、免疫系のどこかに改善傾向を示す変化が認められた。

山崎らはCDSMP受講前後において、「気持ち楽になった」「少しずつでよい無理しなくてよいと考えられるようになった」「何事も良い方向で考えられるようになった」と報告している。今回、改善を示すデータがえられた結果は、CDSMPを受講することにより精神的な負担が軽減され、それが交感神経活性の下降や副交感神経活性の上昇をもたらしたと考える。情動を司る大脳辺縁系の活動は免疫系に影響を与える。生体がストレスを受けた反応は、受動的なストレスに対してS-IgA濃度が減少、能動的なストレスはS-IgA濃度が増加する。つまり、情動反応は免疫系に影響し、快の情動はS-IgAを上昇させる(17,18)。今回の自律神経系の反応のみならず、S-IgAの上昇はCDSMPに対して、能動的に取り組む快情動が生じていると考えられた。

以上のことから、疾患活動性の低いリウマチ疾患をもつ患者に対するCDSMPの受講は自律神経系、内分泌系、免疫系を改善するメカニズムがあることおよび疾患活動性の悪化を防ぐことが示唆された。

E.今後の課題

CDSMPは認知行動療法であり、中長期的な生活の中での自己統制が期待されている。そのため、受講中だけではなく、受講したことによって自律神経系 - 内分泌系 - 免疫系にどのような影響しているか、日々の生活や将来にわたって追

跡する必要がある。今後は3カ月、6か月、1年後の追跡調査予定である。

F.研究発表

1.論文発表

既発表のものはなし

2.学会発表

- (1) 小野美穂, 安酸史子:「慢性疾患セルフマネジメントプログラム」の効果に関する研究, 第38回日本看護研究学会学術集会(2012.7 沖縄)
- (2) 安酸史子, 北川明, 山住康恵, 小野美穂, 松浦江美, 山崎喜比古, 米倉佑貴, 上野治香, 石田智恵美, 生駒千恵, 松井聡子, 武田飛呂城:慢性疾患患者の自己管理支援について考える~慢性疾患セルフマネジメントプログラムの評価研究~, 第32日本看護科学学会学術集会(2012.12 東京)
- (3) 北川明, 山住康恵, 小野美穂, 江上千代美, 松浦江美, 生駒千恵, 石田智恵美, 松井聡子, 山崎喜比古, 米倉佑貴, 上野治香, 安酸史子:慢性疾患セルフマネジメントプログラム参加者のベースラインデータによる不安抑うつ状態に関する研究第32日本看護科学学会学術集会(2012.12 東京)
- (4) 山住康恵, 北川明, 小野美穂, 江上千代美, 松浦江美, 生駒千恵, 石田智恵美, 松井聡子, 山崎喜比古, 米倉佑貴, 上野治香, 安酸史子:セルフマネジメントプログラム参加者のベースラインデータによるストレス対処能力(SOC)に関する研究,(2012.12 東京)

G.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

H. 参考文献

- [1] Thomason, B., Brantley, P., Jones, G., Dyer, H., & Morris, J. (1992). The relation between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Behav Med*, 15(2), 215-220.
- [2] Affleck, G., Tennen, H., Urrows, S., & Higgins, P. (1994). Person and contextual features of daily stress reactivity: individual differences in relations of undesirable daily events with mood disturbance and chronic pain intensity. *J Pers Soc Psychol*, 66(2), 329-340.
- [3] Potter, P.T., & Zautra, A.J. (1997). Stressful life events on rheumatoid arthritis disease activity. *J Consult Clin Psychol*, 65(2), 319-323.
- [4] Neeck, G., Federlin, K., Graef, V., Rusch, D., & Schmidt, K. (1990). Adrenal secretion of cortisol in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 17(1), 24-29.
- [5] Gudbjornsson, B., Skogseid, B., Oberg, K., Wide, L., & Hallgren, R. (1996). Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis: effect of glucocorticoids. *J Rheumatol*, 23(4), 596-602.
- [6] Chikanza, I., Petrou, P., Kingsley, G., Chrousos, G., & Panayi, G. (1992). Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 35(11), 1281-1288.
- [7] Mukai, E., Nagashima, M., Hirano, D., & Yoshino, S. (2000). Comparative study of symptoms and neuroendocrine-immune network mediator levels between rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Clin Exp Rheumatol*, 18, 585-590.
- [8] Rhee SH, Parker JC, Amarr KL, Petroski GF, Johnson JG, Hewett JE, Wright GE, Multon KD, Walker SE: Stress management in rheumatoid arthritis: What is the underlying mechanism? *Arthritis Care Res* 2000; 13: 435-442.
- [9] Yoshino S, Fujimori J, Kohda M: Effects of Mirthful Laughter on Neuroendocrine and Immune Systems in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 793-795.
- [10] Kate L, David S, Ritter P, Laurent D, Hobbs M: Effect of a self-management program on patients with chronic disease. *Effective Clinical Practice* 2001; 4:256-262.
- [11] Kate L, Sobel D, Steward A, Brown B: Evidence suggesting that a Chronic Disease self-management Program can improve health status while reducing hospitalization: A randomized trial. *Medical Care* 1999; 37: 5-14.
- [12] Kate L, Ritter P, Gonzalez V: Hispanic chronic disease self-management. *Nursing Research* 2003; 52: 361-369.
- [13] Fu Dongbo, Fu Hua, Patrick McGowan, Shen Yi-E, Zhu Lizhen, Yang Huiqin, Mao Jianguo, Zhu Shitai, Ding Yongming, Wei Zhihua: Implementation and quantitative evaluation of chronic disease self-managementent programme in shanghai, China: Randomized controlled trial. *Bulletin of the World Health Organization* 2003; 81:174-182.

[14]Toichi, M., Sugiura, T., Murai, T., et al.(1997):A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval, J Auton Nerv Syst,12(62),79-84.

[15] Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med.* 1999;61:154-62.

[16] Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology.* 2004 ;29(1):83-98.

[17] Ring C, Harrison LK, Winzer A, Carroll D, Drayson M, Kendall M. :Secretory immunoglobulin A and cardiovascular reactions to mental arithmetic, cold pressor, and exercise: effects of alpha-adrenergic blockade. *Psychophysiology.* 2000 ;37(5):634-43.

[18] Spangler G. Psychological and physiological responses during an exam and their relation to personality characteristics. *Psychoneuroendocrinology.* 1997 ;22(6):423-41.