

## 関節リウマチ患者に対する慢性疾患セルフマネジメントプログラムの効果 — 唾液コルチゾール・RR間隔・DAS28・VAS指標を用いて —

江上千代美\* 田中美智子\*\* 松浦江美\*\*\* 安酸史子\*\*\*\*

## Effect of chronic disease self-management program for rheumatoid arthritis patients — Using salivary cortisol, RR interval, DAS28, VAS index —

Chiyomi Egami Michiko Tanaka Emi Matsuura Fumiko Yasukata

### 要 旨

**【緒言】** 関節リウマチ (RA) に罹患している人の主観的疼痛と自律神経系に対する慢性疾患ヘルスマネジメントプログラム (CDSMP) の効果を検討する。

**【方法】** RAの女性6人 (年齢55~65歳) がCDSMPに参加した。このプログラムの開始時 (受講前) と1か月後 (受講後) に、身体的および心理的尺度を測定した。測定項目は唾液中のコルチゾール、心拍間隔 (RR)、疾患活動性スコア指数 (DAS28)、および視覚的アナログ尺度 (VAS) であった。

**【結果】** DAS28はCDSMP受講前後の間に有意差を示さなかったが、VASは受講前より受講後に有意に減少した ( $p < 0.05$ )。コルチゾール覚醒反応 (CAR) は受講前より受講後に有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。受講後のL/T値は受講前より有意に低く ( $p < 0.05$ )、受講前のLog (L×T) は受講後に有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。

**【考察】** 参加したRA患者の主観的痛みが低下したのはCDSMPの受講によって病の体験が変容され、RAと上手くつきあう自己効力感を高めたことで精神的ストレスを軽減できたことによるものと考えた。この主観的痛みの軽減は視床下部—下垂体—副腎系 (HPA系) の活性化を軽減することにつながったと推測されるため、今後は病の体験の変化や精神的ストレスの変容と生理的反応をあわせて検討する必要がある。

キーワード: 関節リウマチ、主観的な痛み、CDSMP、自律神経系、コルチゾール覚醒反応

### 緒 言

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: 以下、RA) は寛解と再燃を繰り返しながら徐々に進行する慢性炎症性疾患である。RAの主症状は関節炎、関節の痛み、関節のこわばりである。これらの主症状は関節可動域の制限や筋力低下などの機能障害を生じ、日常生活動作 (activities of daily living: 以下、ADL) の著しい低下を引き起こし、ひいては、生活の質 (quality of life: 以下、QOL) の低下をもたらす。また、RAに罹患した人 (以下、RA者) にとって身体的な痛みやそれによる活動制限は社会参加にも支障をきたすことになる。人間の痛みは「感覚」と同時に「体験」と

しての要素をもっている。体験の要素をもつ痛みの認知は、その人の病態、生理、心理的特徴、置かれた状況や環境などが複雑に絡み知覚し、表現される。そのため、RA者の抱える精神的痛みや身体的痛みが負の連鎖を起こした場合、知覚された痛み (以下、主観的痛み) の増強を招くと考えられる。

身体的痛みと精神的痛みでは脳の賦活される経路が異なる<sup>1)</sup>。精神的痛みは脳皮質や辺縁系が興奮し、扁桃体中心核や分界条床核に伝わり、視床下部室傍核および視床下部—下垂体—副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: 以下、HPA系) を賦活させる。これら扁桃体中心核や分界条床核は脳幹の脳神経

\* 福岡県立大学  
Fukuoka Prefectural University

\*\* 宮崎県立看護大学  
Miyazaki Prefectural Nursing University

\*\*\* 長崎大学  
Nagasaki University

\*\*\*\* 関西医科大学  
Kansai Medical University

連絡先: 〒825-8585 福岡県田川市伊田4395番地  
福岡県立大学看護学部基盤看護学系  
江上千代美  
E-mail: egami@fukuoka-pu.ac.jp



において2つの特徴がある。特徴の1つは、進行役となる2名は共にCDSMPプログラムの教育を受け、その2名のうちの1名は非専門家の患者や患者家族である。非専門家をリーダーとしている理由は参加者にとって受け入れやすく、受講者のロールモデルとなる。もう一つは、受講者同士の相互交流が活発に行われることである。これにより、観察学習の機会が得られ、自己を振り返る機会や病への向き合い方、生活の送り方、よい人間関係の形成等に関する気づきを得られる。プログラムでは「1. 自分の感情に対処する」「2. 日常的に運動する」「3. くすりを正しく使う」「4. 周りの人とよい関係を作る」「5. 適切な食生活をする」「6. 治療についてよく理解する」の6つのテーマにそった内容をワークショップ形式で学ぶ。

#### 4. 測定項目

測定項目はHPA系指標として唾液内コルチゾールと自律神経活性指標としてRR間隔、RAの疾患活動性の指標として28カ所の関節を調べて疾患の活動性や症状をみるDAS28 (Disease Activity Score)、痛みの指標として主観的痛み評価VAS (Visual Analog Scale) を測定項目とした。唾液とRR間隔の測定において、受講前は受講4週間前(以下、受講前)、受講後1か月(以下、受講後)の2時点で行い、各時点で2日採取した。受講前後の時期の設定は対象者の受診時期に合わせた。DAS28およびVASに関しては同時期の受診時のデータを本人が手持ちしている検査データから同意のもとに転記した。なお、唾液と心拍の測定に際しては、前日のアルコールを避け、仕事や特別なイベントがない日に測定した。データ収集は参加者の自宅で行い、事前に渡しておいた返信用冷凍バックに唾液を、RRに関しては事前に渡しておいた箱にハートレートモニターを入れ、研究者に返送された。

1) 唾液中コルチゾール：内分泌系の指標として唾液中のコルチゾールを測定した。唾液は日内変動を考慮し、前日の寝る前、起床時(布団の中)、起床後30分、13時、16時の5回採取した。唾液の採取は、綿状樹脂を口内に3分間挿入し、唾液を吸着することで行なった。採取後、フィルターを唾液採取専用スピッツ(SALIVATTE)に入れ、遠心分離器(EIX-135, TOMY)によって遠心分離(3100rpm、5min)を行ない、底面に分離した唾液を分析試料とした。なお、唾液は試料分析まで $-80^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存した。

2) RR間隔：自律神経の指標として心臓の自律神経活性を用いた。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、13時30分から16時に持続的に測定した。

3) RAの疾患活動性：血液検査データDAS28 (Disease Activity Score) 参加者が手持ちしている検査結果から同意を得て転記した。

4) 痛みの評価：視覚的評価スケール(Visual Analog Scale: 以下、VAS)「0」を「痛みはない」状態、「100」を「これ以上の痛みはないくらい痛い」状態として、現在の痛みが10cmの直線上のどの位置にあるか尋ねた。

#### 5. 解析方法

1) 内分泌系：コルチゾール唾液解析キット(Salimetrics社製)とマイクロプレートリーダー(Thermo Scientific社製MultiskanFC)を用いて、濃度の解析EIA法を行った。コルチゾールに関しては日内変動だけでなく、年齢差が認められており<sup>9)</sup>、午前0.149~0.739 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、午後0.022~0.254 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 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した。また、コルチゾールは起床後20分~40分に上昇する起床時コルチゾール反応(cortisol awakening response: 以下、CAR)<sup>10)</sup>についても検討した。CARは起床後30分から起床時を引いた値とした。

2) 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<sup>11)</sup>。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。データは3分毎に平均値を算出した。参加者のデータは開始60分以降からデータがとれていない者がいたため、参加者の自律神経活性のデータは開始60分間のデータを対象として、その平均値を算出した。各時点で2日測定されたデータの平均値を算出し、受講前後の値とした。

#### 6. 統計解析

CDSMP受講前後のコルチゾール、自律神経活性、DAS28、VASについて、preとpostの比較には対応のあるノンパラメトリック検定wilcoxon符号順位検定を用いた。コルチゾール分泌の変化(時間)はfriedmanの検定を行い、有意差が認められた場合の多重比較には符号検定を行った。なお、5%有意水準とした。

表1 唾液中コルチゾールの日内推移

唾液 コルチゾール ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	寝る前		起床時		起床後30分		13:00		16:00		p value
	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	
受講前	0.41	0.68	0.53	0.52	0.48	0.72	0.13	0.09	0.25	0.41	p=0.126
受講後	0.07	0.06	0.32	0.18	0.50	0.27	0.23	0.20	0.23	0.25	p=0.007**

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_
   
 \* p=0.031
   
 \_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_
   
 \* p=0.031
   
 \_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_
   
 \* p=0.031

Friedmanの検定

n = 6  
\*p<.05  
\*\*p<.01

## 7. 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。本研究は、福岡県立大学研究倫理委員会の承認(H23-18)を得て行った。

## 結果

### 1. 唾液中コルチゾール：受講前後の変化

#### 1) 唾液中コルチゾールの日内推移 (表1)

受講前の寝る前のコルチゾールの平均値は  $0.41 \pm 0.68 \mu\text{g}/\text{dl}$  であり、正常範囲 (午後  $0.022 \sim 0.254 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) から逸脱した状況にあったが、受講後は  $0.07 \pm 0.06 \mu\text{g}/\text{dl}$  となり、正常範囲となった。受講前と受講後における各時点のコルチゾールの比較では (寝る前：受講前  $0.41 \pm 0.68 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、受講後  $0.07 \pm 0.06 \mu\text{g}/\text{dl}$ ；起床時：受講前  $0.53 \pm 0.52 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、受講後  $0.32 \pm 0.18 \mu\text{g}/\text{dl}$ ；起床後30分：受講前  $0.48 \pm 0.72 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、受講後  $0.50 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{dl}$ ；13時：受講前  $0.13 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、受講後  $0.23 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{dl}$ ；16時：受講前  $0.25 \pm 0.41 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、受講後  $0.23 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) 有意な差は認められなかった。時間による主効果において受講前は (寝る前  $0.41 \pm 0.68 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、起床時  $0.53 \pm 0.52 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、起床後30分  $0.48 \pm 0.72 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、13時  $0.13 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、16時  $0.25 \pm 0.41 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) 有意差がなく (p=0.126)、受講後で有意差が認められた (p<0.01)。受講後の寝る前  $0.07 \pm 0.06 \mu\text{g}/\text{dl}$  は起床時  $0.32 \pm 0.18 \mu\text{g}/\text{dl}$  および起床後30分  $0.50 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{dl}$  より

有意に少なく (p<0.05)、起床時  $0.32 \pm 0.18 \mu\text{g}/\text{dl}$  は起床後30分  $0.50 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{dl}$  より有意に少なかった (p<0.05)。

#### 2) CAR：受講前後の比較 (表2)

参加者のCARの平均値において、受講前のCAR  $-0.05 \pm 0.27$  より受講後のCAR  $0.20 \pm 0.12$  は有意に高かった (p<0.05)。

表2 CAR

CAR	Mean	sd	p value
受講前	-0.05	0.27	p=0.028*
受講後	0.20	0.12	

Wilcoxon符号順位検定

n = 6  
\*p<.05

### 2. RR間隔：受講前後の比較

#### 1) L/T (表3)

参加者のL/Tの平均値において、受講前  $2.41 \pm 0.22$  より受講後  $2.12 \pm 0.16$  が有意に低かった (p<0.05)。

#### 2) LogLT (表3)

参加者のLogLTの平均値において、受講前  $4.20 \pm 0.23$  より受講後  $4.35 \pm 0.23$  は有意に高かった (p<0.05)。

表3 自律神経活性の指標 (RR間隔)

L/T	Mean	sd	p value
受講前	2.41	0.22	p=0.028*
受講後	2.12	0.16	

  

LogLT	Mean	sd	p value
受講前	4.20	0.23	p=0.028*
受講後	4.35	0.23	

Wilcoxon符号順位検定

n = 6  
\*p<.05

### 3. RAの疾患活動性DAS28: 受講前後の比較 (表4)

参加者のDAS28の平均値において、受講前2.30±0.54と受講後1.96±0.11に有意な差は認められなかった(p=0.141)。

表4 関節リウマチ疾患活動性 : DAS28

DAS28	Mean	sd	p value
受講前	2.30	0.54	p=0.141
受講後	1.96	0.11	

Wilcoxon符号順位検定

n = 6

DAS28 (CRP)寛解>2.3

DAS28(CRP)の算出 =  $0.56 \times \sqrt{(TJC)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC)} + 0.36 \times \text{LN}((\text{CRP}) \times 10 + 1) + 0.014 \times (\text{VAS}) + 0.96$

LN: 自然対数、CRP (mg/dl)、VAS (患者による全般評価: 0-100mm)

### 4. 痛みの評価: 受講前後の比較 (表5)

参加者のVASの平均値において、受講後11.6±11.6は受講前22.2±10.3より有意に低下した(p<0.05)。

表5 痛みの評価 : VAS

VAS	Mean	sd	p value
受講前	22.2	10.3	p=0.028*
受講後	11.6	11.6	

Wilcoxon符号順位検定

n = 6  
\*p<.05

## 考 察

CDSMPを受講した人の受講前時点では、寝る前の唾液中のコルチゾールの値が高かった。コルチゾー

ルは午後0.022~0.254μg/dLであり、この範囲を超えていた。これまでの知見では、朝や夜のコルチゾールの上昇は慢性のストレスとの関連性が示されている<sup>12-14)</sup>。次に、起床時コルチゾール反応であるCARについて検討した。CARは起床後30分から40分に急激に上昇し(50-160%)、その後60分から75分以内にベースラインに戻る<sup>10)</sup>。CDSMP受講前の各時点におけるコルチゾールの値に有意な差は認められなかったが、CDSMP後の起床後コルチゾールは起床時に65%の上昇が認められた。これまでのCARとストレスに関する報告では、日常生活におけるストレスの高い状態にある人や労働時間が長く、仕事の悩みが多い人ほどCARは著しく高いことが明らかにされてきた<sup>15-17)</sup>。さらに、仕事との関係を検討した報告によると、就労者のCARは休日よりも勤務日である平日で高いことも明らかにされてきた<sup>18)</sup>。その一方、慢性ストレス状態や慢性疲労状態ではむしろCARの減弱が生じる<sup>19-21)</sup>。感情との関係を検討した研究では主観的幸福感が高い人ほどCARが低いことが明らかにされている<sup>22)</sup>。つまり、CARの反応は単純なものでなくダイナミックな反応であると推測できる。今回のコルチゾールの反応から受講前の受講者は慢性のストレス状態にあったと考えられるものの、仕事、休日、感情等を考慮した唾液採取を行っておらず、これまでのCARの報告を考慮すると解釈は難しい。

ところで、CARは、アロスタシス反応の一つとされ、休息状態から活動状態への切り替えを反映している。ストレスに対するHPA系活性の鋭敏な指標とされている<sup>23)</sup>。ホメオスタシスは定常状態の維持に主眼が置かれているのに対して、アロスタシスおよびアロスタティック負荷はストレスに対して生体機能が適応する過程や破綻していく変動過程を理解しようとする概念である<sup>23)</sup>。例えば、同じようなストレスに直面した場合、身体に不調がないアロスタシスの範囲で反応する人もいれば、心身に不調が生じるアロスタティック負荷で身体の不調をきたす人もいる<sup>23)</sup>。

RAなどの慢性疾患をもった人は医学的な問題に加え、病の経験<sup>24)</sup>をすることにより役割の混乱や家族関係の混乱などの社会的側面も問題になる<sup>25)</sup>。また、RA者にとってRAという病の経験は人生の混乱を引き起こすこと、病の意味はネガティブなものであり、病に適応するための方略にも困難を伴う<sup>26)</sup>。これまでの報告によると、アロスタティック負荷とな

る要因には、「自分の人生は自分でコントロールできる」というパーソナルコントロールの自覚がない」「家族や友人など重要な他者からの支援（ソーシャルサポート）がなく、地域社会から孤立している」「睡眠不足、運動不足、不健康な食事など望ましくないライフスタイル」のような知見が得られている<sup>14)</sup>。つまり、RAという長期化する病の体験<sup>26)</sup>はアロスタシス反応を起こし、HPA系を活性化させたり、抑制させたりすることを繰り返し、身体の変調を来し易いものと推測される。CDSMP受講前後のCARのデータは正常な適応的アロスタティック反応なのか、アロスタティック負荷状態なのか<sup>27)</sup>を判断することは難しく、継続してCARの反応をとらえる必要がある。また、心臓の自律神経活性の指標であるL/Tの平均値は受講前より受講後が有意に低下し、LogLTの平均値は受講前より受講後が有意に高かった。正常なヒトの関節滑膜は、交感神経および求心神経線維が豊かに分布する<sup>28)</sup>。リウマチ性疾患の重要な交感神経構成要素は反射性交感神経性ジストロフィーおよびRAにおける局所の交感神経節摘出の後に軽減される可能性がある<sup>29-31)</sup>。つまり、リウマチ性疾患は交感神経に関連していることが報告されている。CDSMPに参加する前は、身体的な痛みと精神的な痛みが重なり、参加者の主観的な痛みが増していた可能性があり、CDSMP参加前にHPA系が活性化されていたのではないかと推測された。

CDSMPでは、「自分らしい病ある生活・人生を送れるようにする」ことを目標とし<sup>32)</sup>、治療の管理に加え、社会生活や感情の管理といったライフ次元も内容に含む。これまでの報告にあるように、CDSMP受講によって、RA者の病に対する認識の変化や自己効力感（病気とうまく付き合うことができるという自信）が高くなり<sup>6,7)</sup>、アロスタシス反応に変化が起きた可能性がある。つまり、RA者はCDSMP受講によって、病の経験の認知に変容を起こし、HPA系を活性化させたり、抑制させたりしながら、慢性疾患という長期化する病に適応していると考えられた。

CDSMP受講前後の期間に、参加者の薬物療法およびDAS28に変化は認められなかったものの、VASの平均値は受講前より受講後に有意に低下している。慢性疾患患者にCDSMPの介入を行うと、自己効力感や痛みが有意に軽減すると報告されている<sup>33-37)</sup>。本研究においても、RA者のCDSMP受講前後のDAS28の値に有意差はないものの、VASの値は低下しており、

CDSMPの受講によって主観的痛みは軽減されたと考える。これまでの痛みと認知行動療法の研究によると、集団認知行動療法を行うと、腰痛の程度や腰痛により障害されていた日常生活動作が統計的に有意に改善するという結果が認められており<sup>38)</sup>、痛みに対する認知行動療法の有効性が認められている<sup>39)</sup>。受講者の主観的痛みの変化はCDSMPの受講によって病の体験が変容され、自己コントロール感を高め、RAと上手くつきあう自己効力感を高めたことで精神的ストレスを軽減できることによるものと考えられた。加えて、これら主観的痛みの軽減はHPA系の活性化を軽減することにつながったと推測した。今回のデータから、HPA系の活性化の軽減にはCDSMPの受講も直接影響している可能性も考えられるため、今後の検討課題とする。

本研究はこれまで質問紙調査から得られたCDSMPの効果について、生理的指標の側面から検討した基礎研究と位置づけている。RAという慢性疾患の病の体験はその人のアイデンティティに大きな影響を与え、身体的苦痛ばかりでなく、心理的社会的にも大きな苦痛を受ける。また、患者の抱えるさまざまな心理的社会的な苦痛はさらに身体的苦痛を増強させ、疼痛コントロールを困難するだけでなく、QOLの低下を招きかねない。

今後はRA者を対象に、病の体験、アロスタシスに影響する認知的側面を合わせて検討する必要がある。また、CDSMPの効果を検討するには、受講前の個人個人のストレスを感じているときとそうでないときのコルチゾール反応や自律神経指標や身体的痛みについて検討しておく必要がある。

#### 本研究の限界と今後の課題

本研究はCDSMP受講前後での病の体験内容やアロスタシス負荷となる要因の変化については検討を行っていない。そのため、CDSMP受講によってどのような認知の変化が起き、それらがHPA系にどのような影響を及ぼしたかの検討には至らなかった。また、参加者6名と少なく、その参加者のRA疾患活動性は低く、プレドニン内服は5mg以下の人であった。そのため、一般化するには限界がある。しかし、CDSMPの受講によるRA者の主観的痛みを反映する内分泌の指標である唾液中のコルチゾールや自律神経指標を用いて、生理的視点から検討したことは意味ある研究成果と考える。

## 結 論

関節リウマチ (RA) に罹患している人の主観的疼痛と自律神経系に対する慢性疾患ヘルスマネジメントプログラム (CDSMP) の効果について、唾液コルチゾール・RR間隔・DAS28・VAS指標を用いて検討した。その結果、以下のことが明らかとなった。

1. RA者はCDSMPを受講することで主観的痛みは軽減した。
2. RA者はCDSMPを受講することで交感神経系の活動が抑制され、副交感神経系の活動が亢進した。
3. RA者はCDSMPを受講することで寝る前のコルチゾールの分泌低下、起床時コルチゾール反応は50-160%範囲で上昇した。

RA者の主観的痛みの軽減にはCDSMPの受講が大きく関与しており、受講過程において病の体験が変容され、自己コントロール感を高め、RAと上手につきあう自己効力感を高めたことで精神的ストレスを軽減できたことによるものと推測された。

## 謝 辞

本研究の遂行にあたり、ご協力をいただきました坂田リウマチ内科、日本慢性疾患ヘルスマネジメント協会に感謝申し上げます。この研究は、厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー・疾患予防・治療研究事業）の助成によって行われた。

本研究において開示すべき利益相反ない。

## 引用文献

- 1) Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 1997; 20(2): 78-84.
- 2) Senba E, Ueyama T. Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat. *Neurosci Res* 1977; 29(3): 183-207.
- 3) Rhee SH, Parker JC, Smarr KL, et al. Stress management in rheumatoid arthritis: what is the underlying mechanism? *Arthritis Care Res* 2000; 13(6): 435-442.
- 4) Yoshino S, Fujimori J, Kohda M. Effects of mirthful laughter on neuroendocrine and immune systems in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23(4): 793-794.
- 5) Lorig K, Feigenbaum P, Regan C, et al. A comparison of lay-taught and professional-taught arthritis self-management courses. *J Rheumatol* 1986; 13(4): 763-767.
- 6) Lorig K, Seleznick M, Lubeck D, et al. The beneficial outcomes of the arthritis self-management course are not adequately explained by behavior change. *Arthritis Care Res* 1989; 32(1): 91-95.
- 7) Han KS, Lee SJ, Park ES, et al. Structural model for quality of life of patients with chronic cardiovascular disease in Korea. *Nurs Res* 2005; 54(2): 85-96.
- 8) Lorig KR, Sobel DS, Stewart AL, et al. Evidence suggesting that a chronic disease self-management program can improve health status while reducing hospitalization: a randomized trial. *Med Care* 1999; 37(1): 5-14.
- 9) Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, et al. 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.
- 10) Clow A, Thorn L, Evans P, et al. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress* 2004; 7(1): 29-37.
- 11) Toichi M, Sugiura T, Murai T, et al. 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* 1997; 62(1-2): 79-84.
- 12) Steptoe A, Hamer M, Lin J, et al. The Longitudinal Relationship Between Cortisol Responses to Mental Stress and Leukocyte Telomere Attrition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3): 962-969.
- 13) Smyth J, Ockenfels MC, Porter L, et al. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology.* 1998; 23(4): 353-370.
- 14) Powell LH, Lovallo WR, Matthews KA, et al. Physiologic markers of chronic stress in premenopausal, middle-aged women. *Psychosom Med* 2002; 64(3): 502-509.

- 15) Pilger A, Haslacher H, Meyer BM, et al. Midday and nadir salivary cortisol appear superior to cortisol awakening response in burnout assessment and monitoring. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 9151. doi: 10.1038/s41598-018-27386-1.
- 16) Schlotz W. Investigating associations between momentary stress and cortisol in daily life: What have we learned so far?. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 105: 105-116.
- 17) Steptoe A, Siegrist J, Kirschbaum C, et al. Effort-reward imbalance, overcommitment, and measure of cortisol and blood pressure over the working day. *Psychosom Med* 2004; 66: 323-329.
- 18) Maina G, Bovenzi M, Palmas A, et al. Associations between two job stress models and measures of salivary cortisol. *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82(9): 1141-1150.
- 19) Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* 2007; 133(1): 25-45.
- 20) Lindeberg SI, Eek F, Lindbladh E, et al. Exhaustion measured by the SF-36 vitality scale is associated with a flattened diurnal cortisol profile. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33(4): 471-477.
- 21) O'Connor DB, Hendrickx H, Dadd T, et al. Cortisol awakening rise in middle-aged women in relation to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(10): 1486-1494.
- 22) Stalder T, Evans P, Hucklebridge F, et al. Associations between psychosocial state variables and the cortisol awakening response in a single case study. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35(2): 209-214.
- 23) McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006; 8(4): 367-381.
- 24) Lawton J. Lay experiences of health and illness: past research and future agendas. *Sociol Health Illn* 2003; 25: 23-40.
- 25) Benkel I, Ljungqvist E, Arnby M, et al. "Not Thinking that This Means the End When You Are Seriously Ill but Doing Something Positive about It"-A Qualitative Study of Living with a Life-Changing Disease. *Diseases.* 2019; 7(3). doi: 10.3390/disease 7030053.
- 26) Bury M. Chronic illness as biographical disruption. *Sociol Health Illn* 1982; 4(2): 167-182.
- 27) McEwen BS. Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 33-44.
- 28) Kidd BL, Mapp PI, Blake DR, et al. Neurogenic influences in arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(8): 649-652.
- 29) Hannington-Kiff J G. Relief of Sudeck's atrophy by regional intravenous guanethidine. *Lancet* 1977; 1(8022): 1132-1133.
- 30) Hannington-Kiff J G. Rheumatoid arthritis-interventional treatment with regionally applied drugs and the use of sympathetic modulation: discussion paper. *JR Soc Med* 1990; 83(6): 373-376.
- 31) Levine JD, Fye K, Heller P, et al. Clinical response to regional intravenous guanethidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13(6): 1040-1043.
- 32) Barlow J, Wright C, Sheasby J, et al. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns* 2002; 48(2): 177-187.
- 33) Dongbo F, Ding Y, McGowan P, et al. Qualitative evaluation of chronic disease Self Management Program (CDSMP) in Shanghai. *Patient Educ Couns* 2006; 61(3): 389-396.
- 34) Foster G, Taylor SJ, Eldridge SE, et al. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005108.
- 35) Gitlin LN, Chernett NL, Harris LF, et al. Harvest health: translation of the chronic disease self-management program for older African Americans in a senior setting. *Gerontologist* 2008; 48(5): 698-705.
- 36) Siu AM, Chan CC, Poon PK, et al. Evaluation of the chronic disease self-management program in a Chinese population. *Patient Educ Couns* 2007; 65(1): 42-50.
- 37) Kennedy A, Reeves D, Bower P, et al. The effectiveness and cost effectiveness of a national

lay-led self care support programme for patients with long-term conditions: a pragmatic randomised controlled trial. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61(3): 254-261.

38) Vermaak V, Briffa NK, Langlands B, et al. Evaluation of a disease specific rheumatoid arthritis self-management education program, a single group repeated measures study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 214. doi: 10.1186/s12891-015-0663-6.

39) Richmond H, Hall AM, Hansen Z, et al. Using

mixed methods evaluation to assess the feasibility of online clinical training in evidence based interventions: a case study of cognitive behavioural treatment for low back pain. *BMC Med Educ*. 2016; 16: 163. doi: 10.1186/s12909-016-0683-4.

受付 2019. 8. 29

採用 2019. 12. 12

