

原 著

振動障害患者における心理的ストレスの尿中カテコールアミンとコルチゾール排泄量に及ぼす影響

岩本 美江子¹⁾ 米田 純子^{1,2)} 吉村 眞理^{1,2)}
 福田 敏宏^{1,2)} 森江 堯子^{1,3)} 原田 規章¹⁾

- 1) 山口大学医学部衛生学教室
 2) 山口大学医療技術短期大学部
 3) 香川学園環境技術センター

Response to acute psychological stressors on the autonomic nervous system and pituitary adrenal system in patients with hand-arm vibration syndrome

Mieko Iwamoto¹⁾ Junko Yoneda^{1,2)} Mari Yoshimura^{1,2)}
 Toshihiro Hukuda^{1,2)} Takako Morie^{1,3)} Noriaki Harada¹⁾

- 1) Department of Hygiene, Yamaguchi University School of Medicine
 2) Yamaguchi University School of Allied Health Sciences
 3) Kagawa Gakuen, Institute of Environmental Technology

要約

手腕系振動障害患者における心理的ストレス負荷に対する尿中カテコールアミンおよびコルチゾールの反応を調べた。被験者はレイノー症状がある振動障害患者20名、レイノー症状がない振動障害患者6名、健常対照者17名の男性で、平均年齢(標準偏差)は各々58.2(5.6)、58.2(4.7)、56.8(4.9)歳であった。鏡映描写試験(MDT)、ストレスフルなビデオ鑑賞および騒音暴露のもとでの計算を複合した心理的ストレスを1時間負荷し、負荷前後の変化を検討した。

振動障害患者は健常対照者に比べ心理的ストレス負荷に対する自覚的訴えが多かった。またレイノー症状がある振動障害患者の尿中ノルエピネフリン、エピネフリンは心理的ストレスに対して有意に上昇したが、コルチゾールについてはいずれのグループにおいても有意な変化はなかった。尿中のノルエピネフリン、エピネフリン、ドーパミン間の相関およびノルエピネフリン、エピネフリン、コルチゾール間の相関はそれぞれ高いものであった。心理的ストレス負荷に対する交感神経系の反応は、レイノー症状がある振動障害患者において特に大きいものであった。

我々は急性心理的ストレス刺激に対する交感神経副腎髄質系と視床下部下垂体副腎系の反応には違いがあることを推測した。

(臨床環境7:32~36,1998)

Abstract

We have demonstrated that cold exposure activates the sympathetic nervous system to a higher degree in subjects with hand-arm vibration syndrome than in controls. In this study, we investigated responses of urinary catecholamines and cortisol to acute psychological stress test in patients with hand-arm vibration syndrome.

Twenty patients with hand-arm vibration syndrome with Raynaud's phenomenon, 6 patients with hand-arm vibration syndrome without Raynaud's phenomenon and 17 healthy subjects were examined. All subjects were male and their average age(SD) was 58.2(5.6), 58.2(4.7) and 56.8(4.9), respectively. After an initial rest for 1 hour, acute psychological stress test with stressors (mirror drawing test, watching horror video and arithmetic under intermittent noise) was performed for 1 hour.

Subjective complaints to the stress test were observed in patients with hand-arm vibration syndrome but not observed in the healthy controls. The patient group with Raynaud's phenomenon had a significant increase of urinary catecholamines ($p < 0.05$); average values(SD) before and after the psychological stress test were 2.45(1.23) and 3.36(1.85) $\mu\text{g/hr}$ for norepinephrine, and 1.42(0.82) and 2.22(1.64) $\mu\text{g/hr}$ for epinephrine, respectively. Urinary catecholamines also tended to increase after the stress in two other groups, although the difference was not statistically significant. Urinary cortisol after the psychological stress tended to be higher than that before the stress, although the difference was not statistically significant. The high correlations were observed among urinary norepinephrine, epinephrine and dopamine. There were also high correlations among urinary norepinephrine, epinephrine and cortisol.

The sympathoadrenal medullary response to the psychological stressors increased especially in patients with hand-arm vibration syndrome with Raynaud's phenomenon.

Our study suggests that there is a difference in the response to the acute psychological stress between the sympathoadrenal medullary and hypothalamic pituitary adrenal systems.

(Jpn J Clin Ecol 7:32~36,1998)

《Key words》 hand-arm vibration syndrome, psychological stress, urine, catecholamine, cortisol

受付:平成9年6月6日 採用:平成9年10月1日

別刷請求宛先:岩本 美江子

〒755-8505 宇部市西区小串1144 山口大学医学部衛生学教室

Received: June 6, 1997 Accepted: October 1, 1997

Reprint Requests to Mieko Iwamoto, Department of Hygiene, Yamaguchi, University School of Medicine, Kogushi 1144, Nishiku, Ube, Yamaguchi, 755-8505 Japan

I. 緒言

これまで振動障害の全身病像に関して、血漿中カテコールアミンや環状ヌクレオチド濃度、心電図R-R間隔の変動などを用いた検討を行ってきた^{1,2)}。その1つとして手腕系振動障害患者を寒冷に暴露すると、対照群よりも交感神経系が活性化されたと報告した。それは上昇していた振動障害患者の尿中カテコールアミン値が入院によって低下し、退院後10日経過しても低下したままであったことから明らかである³⁾。また一方振動に暴露された労働者は対照労働者に比べ、頭痛や不眠、健忘等の高い愁訴をもつことも認められた⁴⁾。

我々は振動障害患者の寒冷ストレス負荷による感受性が、健常対照者に比べ増加するのと同様に、心理的ストレス負荷による感受性も健常対照者に比べて増加するだろうと推測した。一方我々は動物実験や、人を対象にしたストレス負荷実験により、物理的ストレスに心理的ストレスが加えられるとその影響も大きくなること等も報告した^{5,6)}。

人への心理的ストレス負荷実験としては、鏡映描写試験 (MDT)、ストレスフルなビデオ鑑賞、騒音暴露下での計算負荷等がよく用いられる。今回、振動障害患者における複合心理的ストレス負荷に対する感受性の検討を、尿中カテコールアミン〔ノルエピネフリン (NE)、エピネフリン (EP)、ドーパミン (DA)] およびコルチゾール (Cortisol) を指標に検討したので報告する。

II. 方法

実験は1994年7月、レイノー症状がある振動障害患者20名、レイノー症状がない振動障害患者6名、振動障害患者の年齢に近似した健常対照者17名 (平均年齢±標準偏差は各々58.2±5.6、58.2±4.7、56.8±4.9歳) を対象に行った。インフォームドコンセント後、実験開始前被験者にまず排尿させた。安静開始後約30分経過した時に冷えた缶ジュース1缶 (350ml) を飲ませ、1時間安静後採尿した。急性心理的ストレス負荷として、鏡映描写試験 (mirror drawing test, MDT) 8分間、恐怖ビデオ鑑賞23分間およびヘッドホンからの間欠騒音 [90dB(A)、ホワイトノイズ] 暴露下におけ

る1桁の加算計算15分間を図1の実験手順で行った。室温は25±1℃に制御した。組み合わせ心理

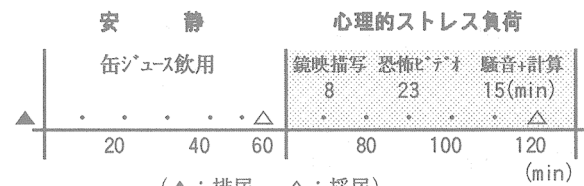


図1 実験手順

的ストレス負荷1時間後再度採尿した。尿は採取後直ちに尿量を測定し、その20mlに6規定塩酸1滴を加え、さらに10%EDTA-Naと4%チオグリコール酸を150 μ lずつ入れた容器に移し入れ、カテコールアミン測定のための試料として直ちに冷凍保存した。また、別に尿約5mlを冷凍保存し、Cortisol測定のための試料とした。尿中遊離カテコールアミン (NE、EP、DA) 測定は、ムロマックカラム、アルミナ処理後、その酢酸溶出液を高速液体クロマトグラフィー電気化学検出器 (HPLC-ECD) 法で測定した。尿中遊離型Cortisol測定は、ジクロロメタン抽出後、チューブ固相法ラジオイムノアッセイキット (日本DPCコーポレーション) を用いて測定した。尿中ホルモン量はいずれも1時間量 (μ g/hr) で求めた。またストレス負荷後、3種類のそれぞれのストレス負荷に対する感想を1:何ともなかった 2:少しきつかった 3:きつかった 4:大変きつかった 5:二度としたくないの5段階で求め、その総合計で1時間の心理的ストレス負荷に対する自覚的訴えの評価とした。

統計分析は対応のあるt検定、 χ^2 検定を用い、因子分析はSASのPROCFACORを用いた。

III. 結果

表1に心理的ストレス負荷前後の尿中カテコールアミンとCortisolの結果を、健常対照者群、レイノー症状がない振動障害患者群、レイノー症状がある振動障害患者群別に示した。NEとEPはレイノー症状がある振動障害患者群で有意な上昇を認めた ($p < 0.05$) が、レイノー症状がない群や健常者群では認めることが出来なかった。DAに

ついてはいずれの群においても変化はなかった。Cortisolについては負荷前の値が特別高かったレイノー症状を有する振動障害患者1名をスミルノフの棄却検定により棄却し、19名のデータについて解析した。その結果いずれの群でもCortisolの有意な変化はみられなかった。また各群における負荷前の値は、NE、EP、DA、Cortisolのいずれの指標においても有意な差はなかった。

表1 心理的ストレス負荷に対する尿中カテコールアミンおよびコルチゾールの変化 (Mean±SD)

	n	NE (µg/hr)	
		負荷前	ストレス後
健常対照者	17	2.19±1.25	2.55±1.77 (NS)
患者(レイノー(-)群)	6	3.03±1.38	3.32±1.56 (NS)
患者(レイノー(+))群)	20	2.45±1.23	3.36±1.85 (*)

	n	EP (µg/hr)	
		負荷前	ストレス後
健常対照者	17	1.16±0.91	1.50±1.53 (NS)
患者(レイノー(-)群)	6	1.56±1.49	1.39±1.20 (NS)
患者(レイノー(+))群)	20	1.42±0.82	2.22±1.64 (*)

	n	DA (µg/hr)	
		負荷前	ストレス後
健常対照者	17	18.58±11.49	18.05±14.01 (NS)
患者(レイノー(-)群)	6	18.98± 9.72	19.10±12.60 (NS)
患者(レイノー(+))群)	20	18.14± 8.69	19.10± 7.52 (NS)

	n	Cortisol (µg/hr)	
		負荷前	ストレス後
健常対照者	17	2.54±2.95	2.72±3.74 (NS)
患者(レイノー(-)群)	6	4.59±3.86	5.49±4.54 (NS)
患者(レイノー(+))群)	19	2.15±0.99	2.49±1.14 (NS)

(*) : p<0.05(paired t-test)、NS : not significant

表2 尿中カテコールアミンとコルチゾールの相関行列 (n=84)

	NE	EP	DA
EP	0.78***		
DA	0.63***	0.41***	
Cortisol	0.39***	0.52***	0.09

*** : p<0.001

尿中カテコールアミン (NE、EP、DA) とCortisolの負荷前と負荷後の42名の84個のデータの相関行列を表2に示す。DAとCortisol間以外は

有意な相関を示した。さらに尿量を加えた5指標につき因子分析し、Varimax回転後の因子負荷量を表3に示す。第1因子にNE、EP、DAに大きな因子負荷量をもつ交感神経系の因子と、第2因子にCortisolとEPに大きな因子負荷量をもつ下垂体副腎系の因子が抽出された。また尿量は各種ホルモンとは関係のない第3因子であることが確認された。

表3 因子分析結果 (Varimax回転後) (n=84)

	因子負荷量			共通性
	第1因子	第2因子	第3因子	
尿量	-0.06	0.17	0.98	0.99
NE	0.85	0.38	0.06	0.88
EP	0.65	0.61	0.10	0.81
DA	0.89	-0.07	-0.18	0.83
Cortisol	0.08	0.92	0.18	0.89
寄与率(%)	39.3	28.3	20.8	

振動障害患者26名と健常対照者17名の3つのストレス負荷に対する訴え点数の合計の平均値(標準偏差)はそれぞれ10.2(2.8)、6.6(2.0)で振動障害患者の方が有意に高かった(p<0.001)。図2はそのストレス負荷に対する合計訴え点数の分布を図示したもので、振動障害患者群は健常対照者群に比べ有意に高い訴え率を示した(p<0.01)。なお振動障害患者におけるストレス負荷に対する尿中NEまたはEPの増加量と訴え点数との間には、いずれにおいても有意な関係はみられなかった。

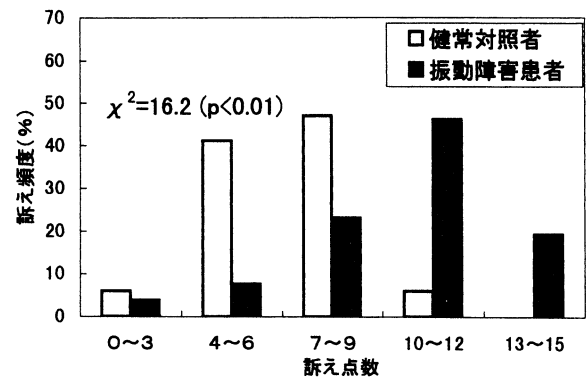


図2 心理的ストレス負荷に対する自覚的訴え頻度

IV. 考按

急性の心理的ストレスによる人への影響を研究するために、鏡映描写試験、公衆の前での演説や計算、Stroop Color Wordテスト、ストレスフルなビデオによるタイプAインタビューなどが用いられている⁷⁻⁹⁾。この研究では、心理的ストレス負荷として鏡映描写試験と恐怖ビデオ鑑賞およびヘッドホンからの間欠騒音暴露下における1桁の加算計算の3つを組み合わせた。我々は計算負荷だけではホルモン変化の影響をもたらさないことを明らかにしている⁶⁾、この実験に於ける計算負荷には騒音暴露を組み合わせた。

我々は血中カテコールアミン値を指標にして振動障害患者に対する寒冷刺激による交感神経系の反応を検討してきた²⁾。さらに健康者に対する騒音、振動および寒冷負荷による影響も検討してきた¹⁰⁾。血中カテコールアミンは交感神経副腎髄質系の敏感な指標であるが、血液を試料とするには、血液採取や測定手順において非常な困難を要する。この研究ではより容易に採取できる尿を試料として用いた。尿を試料とするもう一つのメリットは、暴露期間を通じての影響が尿中カテコールアミン量に表せるという点である。さらに下垂体副腎皮質系活性を測定する項目として尿中Cortisolもあわせて測定した。

振動障害患者群は健常対照者群に比べて、心理的ストレス負荷に対してより大きな自覚的訴えをもった。この研究で用いられたストレス負荷は心理的反応を示すに十分であったと考えられる。しかし、心理的ストレス負荷に対する尿中NE量とEP量の反応は、レイノー症状がある振動障害患者群でのみ有意に上昇したが、尿中DA量およびCortisol量の反応は被験者全てにおいて有意な変化は示さなかった。またそれら尿中物質の増加と自覚的訴えの関係は有意な関係ではなかった。自覚的愁訴と生理学的変化の一致性は以前の我々の実験⁶⁾と同様に今回の実験でも認められなかった。

レイノー症状がある振動障害患者群は尿中NEとEPの有意な上昇を示したが、レイノー症状がない振動障害患者では有意な変化はなかった。このことはレイノー症状がある振動障害患者群は、心理的ストレス負荷に対する交感神経系の感受性

が他の群に比べより高くなっていることを示しているものと思われる。この高い感受性が自然に生ずるのかまたは長期間振動工具使用に従事したためなのかは明確でない。しかしレイノー症状のある手腕系振動障害患者の診察にあたっては、心理的ストレスに対する感受性が高まっている可能性を考慮しなければならない。

他方Cortisolはいずれの群でも有意な変化は認められなかった。レイノー症状がある振動障害患者群における今回の心理的ストレス負荷実験に対して、尿中NEとEPの変化は認められたが、尿中Cortisolの変化は認められなかった。このことはNE、EPを指標とする交感神経系と、Cortisolを指標とする下垂体副腎系の2つの神経経路の感受性の差が表れたのではないかと推測した。血液を試料にしてACTHを測定したならば、より正確な情報が得られたかもしれない。NE、EP、DA、Cortisol値の関係をみるとNE、EP、DAおよびNE、EP、Cortisolの各々3者間で有意な相関関係が認められた。また因子分析した結果、NE、EP、DAに大きな因子負荷量を持つ自律神経交感神経系の因子と、EPとCortisolに大きな因子負荷量をもつ下垂体副腎系の因子が抽出された。このことはストレス刺激に対する交感神経副腎髄質系と視床下部下垂体副腎系の神経経路には違いがあるという報告¹¹⁾や、過敏性腸症候をもつ患者とそうでないもののNE、EPおよびCortisol値の変化が同一結果を示さないという報告¹²⁾等とほぼ一致する見解である。

V. 結論

これまで、我々は振動障害患者では全身寒冷負荷に対する交感神経系の反応が亢進していることを報告してきた。今回の調査では、レイノー症状がある振動障害患者は、健常対照者に比べ、心理的ストレス負荷に対して交感神経系の反応および自覚的訴えが増加していることを認めた。すなわち、これら心理的ストレス負荷に対する感受性が高まっていることも推測された。また心理的ストレス刺激に対する交感神経副腎系と視床下部下垂体副腎系の神経経路は異なっていることが推測さ

れた。

文献

- 1) Harada N, Kondo K, et al: Assessment of autonomic nervous function in patients with vibration syndrome using heart rate variation and plasma cyclic nucleotides. *Brit J Ind Med* 47:263-268, 1990
- 2) Nakamoto M, Kohno H, et al: Changes of plasma catecholamine levels induced by cold exposure in vibration syndrome subjects and age-matched healthy controls. Okada A, et al (eds): *Hand-Arm vibration*, Kyoei Press, Kanazawa, 1990, pp273-278
- 3) Iwamoto M, Hirosawa I, et al: Effect of hospitalization on urinary catecholamine excretions in patients with hand-arm vibration syndrome. *Jpn J Ind Hlth* 36:s489, 1994 (In Japanese)
- 4) Harada N: Autonomic nervous function of hand-arm vibration syndrome patients. *Nagoya J. Med Sci* 57(suppl):77-85, 1994
- 5) 岩本美江子: 二つのストレス因子 (騒音と断食) に対する視床下部下垂体副腎系の反応、*医学と生物学* 97:451-453, 1978
- 6) Iwamoto M, Ishii F, et al: A physiological response (plasma cyclic AMP) and a psychological response (STAI-A-State) to noise exposure and/or calculation task. *J Sound Vibration* 186:599-605, 1995
- 7) Lundberg U, Mclain B, et al: Comparison of neuroendocrine measurements under laboratory and naturalistic conditions. *Pharmacol Biochem Behav* 37:697-702, 1990
- 8) Kirschbaum C, Wust S, et al: Heritability of cortisol response to hCRH, ergometry and psychological stress in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1526-1530, 1992
- 9) Sgoutas-Emch SA, Cacioppo JT, et al: The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response: a prospective study of individuals high and low in heart rate reactivity. *Psychophysiology* 31:264-271, 1994
- 10) 岩本美江子、広沢巖夫、他: 物理的ストレスサーの負荷に対する自律神経系の反応. *臨床環境医学* 6:85-90, 1997
- 11) Malarkey WB, Lipkus IM, et al: The dissociation of catecholamine and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to daily stressors using dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2458-2463, 1995
- 12) Heitkemper M, Jarrett M, et al: Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterology* 91:906-913, 1996