ストレスの血中ノルエピネフリンに 及ぼす影響

吉田 淳一・吉野 邦俊・松永 亨*

古川 裕・田上 悦子**

Effects of Various Stress on Plasma Norepinephrine Level

Jun-ichi Yoshida, Kunitoshi Yoshino, Toru Matsunaga

(Osaka Univ.)

Yutaka Furukawa, Etsuko Tagami

(Osaka Koseinenkin Hosp.)

The effect of various stress on plasma norepinephrine(NE) level was investigated. Plasma NE was measured by gas chromatograph-mass spectrometer. The maximum increase of plasma NE occurred during an operation and this continued until following morning. Plasma NE increased significantly by both orthostasis and cold pressor test. Cold pressor test induced a greater increase of NE than orthostasis did. The injection of Phenylephrine, α adrenergic agent, caused an increase of blood pressure significantly, whereas it caused significant decrease of plasma NE.

I. 緒 言

メニエール病, 突発性難聴, 特発性鼻出血などの疾患においてはストレスと深い関係があるとは臨床上しばしば認められる事実である。これら疾患における交感神経系の状態を観察する上で, ストレスがどのように交感神経系に影響するかを検討することは興味深い。von Euler ら¹⁴⁾¹⁵⁾ Elmadjian ら⁶⁾ はストレス負荷時の尿中カテコラミンを指標とし, ストレスと交感神経系の関係を調べたが, 近年 Engelman ら⁷⁾ により開発された酵素アイソトープ法による血中カテコラミンの測定法の報告以来, 血中ノルエピネフリン (NE) を指標とした交感神経系の動態の微細な観察が可能となった²⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹¹⁾。著者らはガスクロマトグラフィー質量分析計を用いて比較的容易に血中NEを測定する方法を開発した。今回本法を用いて種々のストレスがどのように血中NEに影響をおよぼすかを観察したので報告する。

II. 方 法

1. ストレス負荷および採血の方法

ストレス負荷として次の4種類を行った。

*大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

**大阪厚生年金病院耳鼻咽喉科

- a) 起立負荷 b) 寒冷負荷 c) 手術侵襲
d) 薬剤 (フェニレフリン) 投与

これら負荷による血中NEの変動と同時に血圧, 脈拍もあわせ観察し, 検討を行った. 採血は手術侵襲を除いては, 全例共に疼痛刺激を避けるため, 採血部位を2%キシロカインで麻酔後, 静脈カテーテルを留置し, 血圧脈拍の安定をまって(通常15分間位)種々の負荷を行った. 実験時間は手術侵襲例を除いて原則として午後2時から4時の間で行った. 個々の負荷の方法は次の通りである.

a) 起立負荷

健康成人10名を対象とした. 静脈カテーテル留置後, 臥位にて安静にし, 血圧, 脈拍の安定するのをまって10分間の起立負荷を行った. 採血は臥位, 起立負荷5分, 同10分の計3回行った.

b) 寒冷負荷

対象には負荷内容を熟知した医師5名を選んで負荷を行った. 起立負荷と同様に臥位にて血圧, 脈拍の安定した後, Ogihata ら¹²⁾の方法と同様に, 前腕を氷水中に3分間浸した. 採血は負荷前, 負荷終了時, 負荷後5分, 計3回行った.

c) 手術侵襲

対象には臥位にて手術できる症例として, 局所麻酔下の副鼻腔手術患者6名を選び, 手術前手術中, 手術終了時, 翌朝, 計4回採血を行った. 採血の際は静脈留置針は使用せず, その都度静注針にて採血を行った.

d) 薬剤負荷

当科で行っている圧受容器反射検査時の患者6名を選んで, 負荷前後の血中NEを測定した. 薬剤として α 交感神経系に作用するフェニレフリン100 μ gを点滴の側管より静注し, 血圧の最大となる時点(通常2~3分後)で採血を行った.

採血はすべてヘパリン血として採取し, 採取後ただちに4℃ 3,000 r.p.m. 10分間遠心分離し, 血漿を得た. 得られた血漿は sodium meta-bisulfite (0.5mg/ml)を加え, -20℃で冷凍保存した.

2. 血中NEの測定方法

著者らの開発した GC-MS装置を用いた血中NEの測定法¹⁶⁾に関してはすでに報告したので詳細は省くが, 血漿1mlに内標準物質として重水素標識のNE α D₂ β D₁, 10ngを加え硼酸ゲルカラム, アルミナにてNEを抽出し, 乾燥後, PFP誘導体とし, GS-MSにて定量を行った.

III. 結

1. 起立負荷

起立負荷による血圧・脈拍および血中NEの変動を表1, 図1, および図2に示した. 安静時臥位での血圧および脈拍は122/66, 70/分であるが, 起立負荷により5分後 133/84, 79/分, 10分後 128/84, 79/分と血圧, 脈拍共に有意の増加が認められた. いっぽう血中NEは安静時臥位300pg/mlより起立5分後, 440pg/ml, 10分後500pg/mlと約50%の有意の上昇がみられた.

2. 寒冷負荷

寒冷負荷による血圧, 脈拍および血中NEの変動を表2, 図3および図4に示した. 寒冷負

果

荷により血圧は131/73より147/87と有意の上昇がみられたが, 脈拍にはほとんど変化はみられなかった. いっぽう血中NEは負荷前160pg/mlより負荷後 400pg/mlへと87%の有意の上昇がみられた. この寒冷負荷時の血圧の上昇とNEの増加との間には比較的強い相関関係 ($r=0.47$) がみられたが有意ではなかった.

3. 手術侵襲

手術侵襲による血圧, 脈拍および血中NEの変動を表3および図5に示した. 血中NEは症例3を除いて全例に術中, 術後に著明なNEの上昇が認められた. とくに術中NEの上昇は110%と, 起立負荷, 寒冷負荷と比較して最も

表1 起立負荷による血圧・脈拍・血中NEの変動

症 例	性	年 令	血 圧・脈 拍						NE pg/ml		
			0 分		5 分		10分		0 分	5 分	10分
1	♂	29	124/54	84	140/50	96	136/60	96	450	650	780
2	♂	37	120/64	56	114/80	83	106/75	67	120	270	340
3	♂	43	125/78	55	137/96	64	130/86	59	300	420	460
4	♀	23	114/67	72	112/75	79	110/65	91	270	340	460
5	♀	19	97/47	73	114/66	78	110/68	86	320	540	500
6	♀	37	142/75	80	164/114	58	161/119	78	410	540	560
7	♂	23	135/66	77	146/95	77	145/87	79	220	380	460
8	♂	21	128/59	79	140/76	78	137/82	77	320	500	560
9	♂	20	121/78	61	140/97	77	124/100	79	330	530	540
10	♂	37	114/76	—	122/92	—	122/98	—	230	350	340
mean			122/66	70	133/84**	79*	128/84*	79*	300	440**	500**
S D			12/11	11	17/17	8	171/18	11	94	130	126

*P<0.01

**P<0.001

表2 寒冷負荷による血圧・脈拍・血中NEの変動

症 例	性	年 令	血 圧・脈 拍						NE pg/ml		
			負 荷 前		負荷終了時		負荷後 5 分		負荷前	負荷終了時	負荷後 5 分
1	♂	27	130/72	68	142/91	68	134/68	74	150	530	190
2	♂	32	117/64	61	129/73	68	107/64	57	120	290	180
3	♂	29	142/86	73	157/107	68	134/76	72	150	230	110
4	♂	29	141/76	85	167/77	73	147/73	77	150	350	170
5	♂	32	127/65	83	141/87	79	126/64	73	250	600	290
mean			131/73	74	147/87**	71	129/69	71	164	400*	188
S D			10/9	10	15/13	5	15/5	8	50	158	65

*P<0.02

**P<0.01

表3 手術による血圧・脈拍・血中NEの変動

症例	性	年令	血 圧・脈 拍								NE pg/ml			
			術 前		術 中		術 後		翌 朝		術前	術中	術後	翌朝
1	♂	68	124/78	84	148/80	96	140/90	90	—	—	440	470	690	290
2	♂	35	118/76	84	160/90	84	150/90	77	—	—	180	1100	260	—
3	♂	23	120/80	—	116/66	—	144/90	66	—	85	500	570	540	570
4	♂	25	108/72	96	130/68	91	128/60	78	114/56	72	340	1100	730	960
5	♂	25	128/90	84	144/102	84	156/100	72	110/68	72	480	1200	1200	650
6	♂	30	156/90	108	160/80	102	164/92	68	—	—	560	560	1100	730
mean			126/81	91	143/81*	91	147/87*	75	112/62	76	420	880*	760**	730
S D			16/81	11	17/13	8	13/14	9			140	330	350	170

*P<0.1

**P<0.05

図1 起立負荷による平均動脈圧の変動

図2 起立負荷による血中NEの変動

図3 寒冷負荷による平均動脈圧の変動

図4 寒冷負荷による血中NEの変動

図5 手術による血中NEの変動

図6 フェニレフリン負荷による平均動脈圧の変動

表4 フェニレフリン負荷による血圧・脈拍・血中NEの変動

症 例	性 別	年 令	血 圧 ・ 脈 拍				N E pg/ml	
			負 荷 前		負 荷 後		負 荷 前	負 荷 後
1	♂	51	118/90	72	110/96	63	690	390
2	♂	35	120/78	72	122/84	66	410	340
3	♂	45	124/72	78	126/70	69	550	420
4	♂	34	98/44	60	108/56	48	320	240
5	♀	41	92/58	63	110/66	54	420	360
6	♀	56	112/72	72	146/86	54	540	480
mean			92/69	70	120/76*	59***	490	370*
S D			24/16	7	15/15	8	130	80

* P<0.1

** P<0.05

*** P<0.01

強かった。またこのNEの上昇は症例4, 5, 6においては翌朝でも認められた。いっぽう血中NEの上昇に伴って血圧の有意の上昇がみられたが, NEとの間には相関関係はみられなかった。

4. 薬剤負荷

α 交感神経系に作用するフェニレフリンを投与すると血圧は負荷前92/69より負荷後 120/76と有意の上昇がみられた。また脈拍は負荷前70/分より59/分と有意の減少がみられた。いっぽう血中NEは負荷前430pg/ml より負荷後 370 pg/ml へと, 24% の有意の減少が認められた(表4, 図6, 図7)。

図7 フェニレフリン負荷による血中NEの変動

IV. 考

NEは末梢では主として交感神経末端より分泌され, その一部は血中に放出される。それゆえ血中NEは交感神経系の指標と考えられている⁴⁾。Engelman ら⁷⁾ による血中NEの定量法の開発以来, 本態性高血圧症⁵⁾⁸⁾¹¹⁾ 糖尿病²⁾, 起立性低血圧症²⁰⁾などの疾患において血中NEが測定され, これら疾患における交感神経系の関与が論議されている。著者らもまた, めまい患者の血中NEを測定し, これら疾患における交感神経系の状態を解明しようと試みており, 血中NEの測定法, 耳鼻咽喉科疾患のNE値, 年

按

令, 血圧との関係などについて述べてきた¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

今回著者らは種々のストレスが血中NEにおよぼす影響について調べたが, めまい患者におけるストレスの関与, ひいては交感神経系の関与を調べる上で興味のある点である。今回行った負荷のうち, 安静時NE値は起立負荷 300pg/ml, 寒冷負荷164pg/ml, 手術 420pg/ml, 薬剤負荷490pg/ml であり, その値には大きな差がみられた。これには大きく分けて被検者の問題と採血時の状況が影響したものと考えられ

る。寒冷負荷における血中NEの低値は被検者が内容を熟知した医師であるため心理的不安が少なかったことを反映していると考えられる。手術負荷、薬剤負荷における血中NEの高値は、採血場所が手術室あるいは研究室であり、点滴をうけながら、特殊な器具を装着した状態で行ったため、心理的不安が強かったことを反映していると考えられる。Bühler ら¹⁾ はラットを用いた実験において種々の状態での血中カテコラミンを測定しており、ラットに触れた状態、監禁した状態などでは、自由に動くことのできる状態に比較して血中NEはそれぞれ300%、600%の上昇がみられたと報告している。これらの事実は患者の検査においては検査すること自体がストレスとなっているものと考えられ、血中NEの測定においては常に一定の条件下で、充分の説明のもとに行う必要がある。

今回行ったストレス負荷のうちで、手術侵襲によるストレスが最も高い血中NE値の上昇をみた。このことは手術時の疼痛、手術に対する不安、恐怖などが強い交感神経系の興奮状態をひきおこしているものと考えられる。Halter ら⁹⁾ は全身麻酔下に行った腹部手術の際の血中NEの著明な上昇を報告し、全身麻酔下での血中NEの上昇は、麻酔でブロックされない求心性の疼痛刺激が交感神経系の興奮状態をひきおこしたと結論している。血中NEの上昇からみると、耳鼻咽喉科でよく行われる局所麻酔下の副鼻腔手術は腹部の大手術と同程度の交感神経系の興奮状態をひきおこし、さらに症例によっては翌朝までも持続する強いストレスといえる。

いっぽう起立負荷は簡便な方法であるが、交感神経系の興奮状態を十分に引き出し得る点で、すでに Christensen²⁾³⁾ De Quattro ら⁵⁾

Ziegler ら²⁰⁾ によって臨床的に応用され、血圧、脈拍、血中NEの分泌の関係が論議されている。起立負荷時の血中NEの上昇は起立によってひきおこされる血液の下降により生じる下肢の血管収縮と心臓に対する脈拍増加作用と考えられている。この際おきる血圧の上昇、脈拍の増加と血中NEの関係は報告者によりまちまちであり、一定の報告はなされていない。著者らが今回行った測定ではNEの増加に伴い、血圧脈拍の増加はみられたが、NEとの間には有意の相関関係はみられなかった。

また寒冷負荷では血中NEは約90%の増加がみられ、起立負荷に比してより強い交感神経系の興奮状態をひきおこした。この交感神経系の興奮の機序は、寒冷刺激による末梢血管の収縮によるものとされている¹⁰⁾。今回著者らが測定した症例でも有意の血圧の上昇がみられた。この血圧の上昇と血中NEの増加との間には中等度の相関がみられたが、有意ではなかった。

いっぽう α 交感神経系に作用する薬剤であるフェニレフリンの投与は血圧の著明な上昇をもたらしたが、血中NEは25%の有意の下降を示した。一般に血圧上昇時には圧受容器反射を介して、迷走神経には興奮性の、交感神経遠心路に対しては抑制の作用が働き、心拍数の減少、血圧の低下を来すと考えられている¹³⁾。フェニレフリン投与時の血中NEの低下は、フェニレフリンが α 受容器に働き、血圧が上昇し、上記の圧受容器反射が生じた結果、交感神経系に対する抑制作用が働いたために起きた交感神経系の低下と考えられる。

以上4種類のストレス下における血中NEの変動を測定したが、交感神経系に対する刺激の強さの点では、手術侵襲、寒冷負荷、起立負荷の順であった。

V. ま と め

ストレスの交感神経系に対する反応をみるため、血中NEを指標として種々のストレス負荷による血中NEの変動を観察した。

手術侵襲による血中NEの上昇は最も大きく、手術翌朝まで持続していた。起立負荷では50%の有意の血中NEの上昇がみられ、血圧、脈拍とも有意に増加した。寒冷負荷では起立負荷に比し、より強い血中NEの上昇がみられ(約90%)、有意の血圧の上昇がみられた。いっぽう α 交感神経系刺激剤フェニレフリンの静注では、血圧は有意に上昇したが、血中NEは有意の減少を示した。

稿を終るにあたり、本研究に御協力、御指導頂きました本学第三内科比嘉定吉医学士、鈴木 友和 博士、林昭博士に深謝致します。なお論文の一部は第80回日本耳鼻咽喉科学会総会において発表した。

文

献

- 1) Bühler, H. U., Da Prada, M., Haefely, W., Picotti, G. B.: Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in man and different animal species. *J. Physiol.* 276: 331~320, 1978.
- 2) Christensen, N. J.: Plasma catecholamines in long-term diabetics with and without neuropathy and hypophysectomized subjects. *J. Clin. Invest.* 51: 779~787, 1972.
- 3) Christensen, N. J., Brandsborg, O.: The relationship between plasma catecholamine concentration and pulse rate during exercise and standing. *Europ. J. Clin. Invest.* 3: 299~306, 1973.
- 4) Cryer, P. E., Louis, S.: Isotope-derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. *Diabetes* 25: 1071~1082, 1976.
- 5) De Quattro, V., Chan, S.: Raised plasma-catecholamines in some patients with primary hypertension. *Lancet* 1: 806~809, 1972.
- 6) Elmadjian, F., Hope, J. H., Lamson, E. T.: Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional stress. *J. Clin. Endocr. Metab.* 17: 608~620, 1957.
- 7) Engelman, K., Portnoy, B., Lovenberg, W.: A sensitive and specific double isotope derivative method for the determination of catecholamines in biological specimens. *Am. J. Med. Sci.* 255: 259~268, 1968.
- 8) Engelman, K., Portnoy, B., Sjoerdma, A.: Plasma catechol amine concentrations in patient with hypertension. *Circulation Research* 27 (Suppl 1): 141~145, 1970.
- 9) Halter, J. B., Pflug, A. E., Rorte, D. Jr.: Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 936~944, 1977.
- 10) Hines, E. A., Jr., Brown, G. E.: The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *Am. Heart J.* 11: 1~9, 1936.
- 11) Louis, W. J., Doyle, A. E., Anavekar, S.: Plasma norepinephrine levels in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 288: 599 ~ 601, 1973.
- 12) Ogihata, T., Nugent, C. A.: Serum DBH in three forms of acute stress. *Life Sciences* 15: 923~930, 1974.
- 13) Pickering, T. G., Sleight, P.: Baroreceptor and hypertension. *Progress in Brain Research* 47: 43~60, Elsevier 1977.
- 14) von Euler, U. S., Hellner, S.: Noradrenaline excretion in muscular work. *Acta physiol. Scandinav.* 26: 183~191, 1952.
- 15) von Euler, U. S.: Quantitation of stress by catecholamine analysis. *Clin. Phar. Therap.* 5: 398~404, 1964.
- 16) 吉田淳一, 吉野邦俊, 松永亨: 耳鼻咽喉科領域疾患とカテコラミン(第1報)ガスクロマトグラフィー質量分析計による血中ノルエピネフリンの定量. *日耳鼻* 82: 541~546, 1979.
- 17) 吉田淳一, 吉野邦俊, 松永亨: めまい患者における血中ノルエピネフリン値. *Equilibrium Research.* 38: 108, 1979.
- 18) 吉田淳一, 吉野邦俊, 松永亨, 比嘉定吉, 鈴木友和, 林昭, 山村雄一: GC-MS による血中ノル

- エピネフリンの定量: 第 3 回医用マス研究会講演集 223~230, 1978.
- 19) 松永亨, 吉田淳一, 吉野邦俊: メニエル病と血中ノルエピネフリン値. 第32回日本自律神経学会総会において講演.
- 20) Ziegler, M. G., Lake, C. R., Kopin, I. J.: The sympathetic-nervous-system defect in primary orthostatic hypotention. N. Engl. J. Med. 296: 293~297, 1977.