原 著

振動障害患者における交感神経-副腎髄質系機能と 副腎皮質機能

寒冷負荷による血漿尿中カテコラミン，血漿コルチゾルの変動

近 藤 弘 一*

FUNCTIONS OF THE SYMPATHETIC-ADRENOMEDULLAR SYSTEM AND ADRENOCORTEX IN PATIENTS WITH VIBRATION SYNDROME

Investigations of Plasma and Urine Catecholamine and Plasma
Cortisol during Cold Exposure

Hirokazu KONDO*

Much discussion has been made as to whether vibration syndrome is a peripheral or systemic disorder. We studied plasma and urine norepinephrine and epinephrine, and plasma cortisol under resting and cold exposure conditions (7°C cold room for 30 min). The subjects were 20 patients with vibration syndrome and with a history of Raynaud's phenomenon, 20 patients with vibration syndrome without a history of Raynaud's phenomenon, and 20 healthy controls. They were all males and the three groups were matched by age.

The following results were obtained.

1. Mean temperatures of finger skin in the patient groups under resting and cold exposure conditions were lower than in the control group. Mean systolic and diastolic blood pressures in the patient groups under both conditions were higher than in the control group. Mean values of blood pressure change produced by cold exposure in the patient groups were lower than in the control group. Some of these differences were statistically significant ($p < 0.05$ or $p < 0.01$).

2. Mean levels of plasma norepinephrine in the patient groups under resting and cold exposure conditions were significantly higher ($p < 0.01$ or $p < 0.05$) than in the control group. This finding indicates that the patients with vibration syndrome had hyperfunction of the sympathetic nervous system. Mean levels of urine norepinephrine in the patient groups were not significantly different from the control group.

3. Mean levels of plasma epinephrine in the patient groups under resting and cold exposure conditions were lower than in the control group. The differences between the patient groups and the control group were significant ($p < 0.05$ or $p < 0.01$) in the cold exposure condition. This finding suggests that the patients with vibration syndrome had hypofunction of the adrenomedullary system. Urine epinephrine in the patient groups was not significantly different from the control group.

4. Mean levels of cortisol in the patient groups were higher than in the control group. The difference in cortisol level between the group of patients without Raynaud's phenomenon and the control group was significant ($p < 0.01$) in the resting condition. This finding may suggest that the patients with vibration syndrome had hyperfunction of the adrenocortex. The foregoing data support the hypothesis that vibration syndrome is a systemic dysfunction, which includes disorders

* 愛媛大学医学部公衆衛生学教室
昭和62年9月16日受付

* Department of Public Health, School of Medicine, Ehime University
Received for publication, September 16, 1987

of the sympathetic-adrenomedullary system and adrenocortex.

Key words: vibration syndrome; catecholamine; cortisol; sympathetic-adrenomedullary system; pituitary-adrenocortical system; cold exposure

I. はじめに

振動障害は上肢の振動暴露によって発生する職業性疾患である。今世紀はじめイタリアの Loriga により初めて振動障害が報告されて以来、振動工具の使用による障害として上肢に末梢循環障害が現れることが見いだされ¹⁾、特に手指の蒼白変化は白ろう指, “vibration-induced white finger”あるいは“dead finger”などと呼ばれてきた²⁾。以後、この振動障害には末梢神経系や骨関節系の障害も指摘されている³⁾。

わが国でもこの振動障害をめぐる多くの研究が行われ、単に末梢神経・末梢循環・骨運動器の障害のみでなく中枢神経系ことに自律神経系、内分泌系の障害を伴う全身性障害であることが示唆されてきた⁴⁾。的場ら⁵⁾は振動障害には中枢神経系の自覚症状である睡眠障害、いらいら感、手掌異常発汗、インポテンツなどの訴えが多いこと、また、レイノー現象の出現頻度の大きい患者では脳波に機能低下を示す所見がみられることを指摘している。Morita ら⁶⁾は睡眠脳波の観察から振動障害患者では NREM 睡眠のなかで 3, 4 stage が占める率が低下し、逆に 1 stage や覚醒 stage が増加しており、いわゆる、不眠の状態を示すことを指摘した。二塚ら⁷⁾は林業労働者のうち chain saw 使用者の脳波所見は chain saw 非使用者に比較して α 波の不規則化の頻度が高く、50 歳未満で diffuse な θ 波の混入、50 歳以上では低電位の α 波および速波の混入の頻度が有意に高く、また、覚醒機能水準の異常すなわち drowsy pattern を示すものの頻度が高いことを示した。さらに、人羅ら⁸⁾は脳波から脳の全般的な機能変化、筋電図から脊髄あるいはそれ以上のレベルの機能異常を、反復誘発筋電図から脳幹異常の所見を得、chain saw 使用による皮質・脊髄・脳幹への影響を示唆している。

この全身障害のうち自律神経系に関する研究としては岡田ら⁹⁾がレイノー現象発現者に自律神経緊張状態の異常がみられるかどうかを Wenger 変法を用いて調べているが他の群との間に有意の差異を認めていない。坂井¹⁰⁾は振動障害者 25 名について交感神経機能の指標とされる DBH (dopamine β -hydroxylase) 活性を測定し寒冷昇圧試験による上昇を報告している。

また、内分泌系に関するものとして、高松ら¹¹⁾は TSH 負荷による血清 PBI 濃度の変化を経時的に追跡した結

果、振動障害患者では健康者に比較して血清 PBI の前値が低く負荷による増加も遅延し甲状腺機能低下を示す所見が得られたとしており、阿岸ら¹²⁾は振動障害患者において血中レニン活性が低いことを報告している。

諸外国では、特に、ソ連の Andreeva-Galanina をはじめとする研究者達が振動障害は高次中枢の障害であり全身病であるという立場をとっている¹³⁾。しかし、振動障害における全身障害の有無についてはなお国際的に論議があり振動障害を全身性疾患とするには根拠が不十分であるとの意見が強い¹⁴⁾。

以上のことをふまえ著者らは振動障害の全身病態を検討する目的で一連の調査を実施してきた¹⁵⁻¹⁷⁾。本稿では、振動障害患者と健康者に対し全身空冷負荷を加え、負荷前と寒冷負荷時の血漿あるいは尿中の Norepinephrine, Epinephrine, 血漿 Cortisol の変動を検討した成績について報告する。

II. 対 象

45 歳から 64 歳の男子 60 名で以下の 3 群に分かれる。

① 過去 1 年間に手指の白ろう様変化を認めた治療中の振動障害患者 20 名 (以下、白ろう (+) 群)

② 過去に全く手指の白ろう様変化を認めなかった、同じく治療中の振動障害患者 20 名 (以下、白ろう (-) 群)

③ 対照として主に現業労働に従事している健康者 20 名 (以下、対照群)

3 群とも年齢を 4 年の幅でマッチさせ、さらに白ろう (+) 群と白ろう (-) 群は治療期間を 3 年の幅でマッチさせた。被験者の選択に際しては、脳卒中の既往のあるもの、じん肺、糖尿病、高血圧、肝疾患等の疾患で治療中のものはその疾患自身または治療薬剤による全身への影響を考慮し除外した。

振動障害患者の使用していた振動工具の種類は白ろう (+) 群では削岩機 17 名、コールピック 12 名、チェーンソー 9 名、ブレーカー 5 名、サンダー 4 名であり、白ろう (-) 群では削岩機 14 名、コールピック 16 名、チェーンソー 10 名、ブレーカー 10 名、サンダー 3 名であった (いずれも重複使用あり)。

Table 1 に対象の人数、年齢、身長、体重、振動暴露年数、治療年数、離職後検査までの期間を示した。3 群とも年齢、身長、体重では有意な差はなく、また、振動

Table 1. Number, age, height, weight, vibration exposure years, treatment years and non-exposure years before examination of three groups.

	Patients with R.P.	Patients without R.P.	Healthy subjects
Number	20	20	20
Age	56.2±4.8	55.8±5.0	55.6±4.8
Height (cm)	162.4±4.6	162.2±4.0	163.6±5.9
Weight (kg)	58.2±6.5	58.5±7.8	61.0±5.8
Exposure years	20.1±8.0	18.0±7.3	
Treatment years	7.7±5.9	7.9±5.6	
Non-exposure years	8.0±6.3	8.1±5.2	

a) R.P.: Raynaud's phenomenon. b) mean±SD.

Fig.1. Schematic of experimental protocol. BP: Measurement of blood pressure, B: Collection of blood, U: Collection of urine, ▼: Measurement of skin temperature, UE: Urine excretions.

障害者の群である白ろう(+)群, 白ろう(-)群の2群は振動暴露年数, 治療年数, 離職後検査までの期間について有意の差はなかった。

Ⅲ. 方 法

検査は1984年11月に生体機能の日内変動を考慮して午前10時から12時にかけて行った。検査前の3日間は内服薬, 注射薬によるいっさいの治療を中止した。検査当日の服装は以下に述べる寒冷負荷の影響を一定にするため上下とも下着を含めて各2枚に統一した。

Fig.1に検査の進行表を示す。最初に排尿後500mlの水を摂取し, 室温25°Cの部屋で30分間坐位にて安静とし, 安静開始後20分に血圧測定, 25分に採血と採尿を行った。つづいて室温7°Cの寒冷室に移動し30分間坐位にて全身空冷の負荷を実施した。寒冷負荷開始後20分に血圧測定, 25分に採血と採尿を行った。採血はいずれも上腕の皮静脈(主に肘正中皮静脈)から行った。寒冷負荷終了後, 室温25°Cの部屋にもどり20分間安静とした。最初の安静開始後20分より5分ごとに右または左の第三手指中節背側の皮膚温を連続して測定した。

採取した血液にはEDTA 1mg/血液1mlを加え, 速やかに低温下にて3,000rpmで遠沈し, Cortisol用

として-70°Cにて凍結保存した。さらに, 分離された血漿に60%PCAと還元型グルタチオンを加え, カテコラミン用として除蛋白後-70°Cにて凍結保存した¹⁸⁾。尿は採取後塩酸を加え-70°Cにて凍結保存した。Norepinephrine, Epinephrineの測定は島津製作所の高速度液体クロマトグラフィーLC-4A, カラムはZipax SCX (2.1mm I.D.×1m)を併用し蛍光検出器RF-500 LCAを用いたTHI法にて測定した。CortisolはCortisol: CISのAssaykit, Aloka製オートウェルガンマシステムARC-600を用いて測定した。

統計的検定は対応のある場合のt検定による。

Ⅳ. 結 果

Table 2に手指皮膚温の変化を示した。安静時には白ろう(+)群の皮膚温が30.6±3.1°Cと最も低く白ろう(-)群31.9±1.9°C, 対照群33.3±1.2°Cの順であり, 対照群との間に統計的有意差がみられた。負荷開始後30分でも白ろう(+)群が14.6±1.5°Cと最も低く白ろう(-)群15.3±2.7°C, 対照群15.8±1.5°Cの順であり白ろう(+)群と対照群の間に有意差を認めた。負荷終了後20分では3群の間に有意差を認めなかった。

Table 3に安静時, 負荷時の血圧と昇圧値を示した。安静時, 負荷時ともに白ろう(+), 白ろう(-)群が対照

Table 2. Effects of cold exposure on skin temperature (°C).

	Patients with R.P.	Patients without R.P.	Healthy subjects
Resting	30.6±3.1**	31.9±1.9*	33.3±1.2
During cold exposure	14.6±1.5*	15.3±2.7	15.8±1.5
After cold exposure	24.0±5.0	24.6±3.6	24.6±3.3

a) R.P. : Raynaud's phenomenon. b) During exposure : 30 min point at room temperature of 7°C. After exposure : 20 min point at room temperature of 25°C. c) mean±SD. d) * Significantly different from control, $p<0.05$, ** Significantly different from control, $p<0.01$.

Table 3. Effects of cold exposure on blood pressure (mmHg).

	Patients with R.P.	Patients without R.P.	Healthy subjects
Resting			
Systolic B.P.	126.1±16.4	122.9±15.3	115.3±17.4
Diastolic B.P.	81.9±10.8	81.7±9.3	77.3±10.2
Cold exposure			
Systolic B.P.	135.3±19.8	136.3±13.3	133.3±20.1
Diastolic B.P.	85.0±9.1	90.4±11.3	87.6±12.1
Changes of values			
Systolic B.P.	9.2±16.3*	13.4±11.5	18.0±12.1
Diastolic B.P.	3.1±6.8	8.7±9.5	10.4±10.5

a) R.P. : Raynaud's phenomenon. b) mean±SD. c) * Significantly different from control, $p<0.05$.

群より血圧が高い傾向がみられたが有意差はみられなかった。昇圧値は収縮期、拡張期血圧とも白ろう(+)群が最も低く(収縮期 9.2±16.3 mmHg, 拡張期 3.1±6.8 mmHg) 白ろう(-)群(収縮期 13.4±11.5 mmHg, 拡張期 8.7±9.5 mmHg), 対照群(収縮期 18.0±12.1 mmHg, 拡張期 10.4±10.5 mmHg)の順であった。

Table 4 に血漿および尿中の Norepinephrine の測定結果を示した。また、Fig. 2 には血漿 Norepinephrine の分布を示した。

寒冷負荷前後の血漿 Norepinephrine は、白ろう(+)群で 238.6±61.8 pg/ml から 693.9±186.7 pg/ml, 白ろう(-)群では 196.2±37.5 pg/ml から 561.7±296.2 pg/ml, 対照群で 141.6±30.5 pg/ml から 338.8±88.4 pg/ml と3群とも寒冷負荷により有意の増加を示した。3群の比較では負荷の前後の Norepinephrine 値および増加量とも白ろう(+)群で最も高く白ろう(-)群, 対照群の順であった。

尿中 Norepinephrine は、寒冷負荷により対照群のみ 65.4±20.5 μg/g・クレアチニンから 75.6±23.5 μg/g・

クレアチニンと有意の増加を示した。3群の比較では白ろう(+)群が負荷前後ともに最も高かったが有意な差ではなかった。

Fig. 3 に白ろう(+)群を、寒冷負荷中に白ろう様変化が明確に出現したもの:r(+)群, 明確ではないが手指の白変傾向が認められたもの:r(±)群, 白ろう様変化の全く出現しなかったもの:r(-)群の3群に分け、寒冷負荷時の血漿 Norepinephrine を白ろう(-)群, 対照群と比較して示した。その結果、白ろう(+)群の中でも容易に白ろう様変化が出現するものほど血漿 Norepinephrine が高い傾向が認められた。

Table 5 に血漿および尿中の Epinephrine の測定結果を、また、Fig. 4 には血漿 Epinephrine の分布を示した。

寒冷負荷により血漿 Epinephrine は、白ろう(+)群では 44.2±26.1 pg/ml から 48.0±26.4 pg/ml, 対照群では 59.6±19.4 pg/ml から 68.7±24.8 pg/ml へ増加したが、白ろう(-)群では 55.8±14.2 pg/ml から 48.5±17.2 pg/ml へと逆に減少した。負荷前後ともに

Table 4. Effects of cold exposure on plasma and urine norepinephrine (Plasma pg/ml, urine $\mu\text{g/g}$ -creatinin).

	Patients with R.P.	Patients without R.P.	Healthy subjects
Plasma			
Resting	238.6 $\pm$ 61.8**	196.2 $\pm$ 37.5**	141.6 $\pm$ 30.5
Cold exposure	693.9 $\pm$ 186.7**	561.7 $\pm$ 296.2**	338.8 $\pm$ 88.4
Changes of values	455.4 $\pm$ 198.0**	365.6 $\pm$ 263.4*	197.2 $\pm$ 105.3
Urine			
Resting	77.4 $\pm$ 24.3	66.9 $\pm$ 22.0	65.4 $\pm$ 20.5
Cold exposure	79.9 $\pm$ 31.5	63.4 $\pm$ 22.8	75.6 $\pm$ 23.5
Changes of values	2.4 $\pm$ 23.3	-3.4 $\pm$ 20.2	10.2 $\pm$ 21.3

a) R.P.: Raynaud's phenomenon. b) mean $\pm$ SD. c) * Significantly different from control, $p < 0.05$, ** Significantly different from control, $p < 0.001$.

Fig. 2. Comparison of plasma norepinephrine levels. R: Resting, C: Cold exposure, 1) — mean value, 2) ** $p < 0.01$.

白ろう(+), 白ろう(-)群が対照群より低い値を示し, とくに負荷時には統計的に有意の差を認めた. 尿中 Epinephrine には負荷前後の変化がみられず, また3群の間にも明確な差はみられなかった.

Table 6 に血漿 Cortisol の測定結果を示した. 寒冷負荷により3群とも増加を示し, 白ろう(+)-群では負荷前 75.1 $\pm$ 22.7 ng/ml から 86.6 $\pm$ 33.0 ng/ml, 対照群では 69.3 $\pm$ 14.2 ng/ml から 78.9 $\pm$ 20.6 ng/ml へと統計的に有意に増加した. 安静時, 負荷時ともに白ろう(+)-群, 白ろう(-)群の2群が対照群よりも高い傾向が

Fig. 3. Comparison of plasma norepinephrine under cold exposure condition. r(+), r(±), r(-): typical "white finger", atypical "white finger" and no "white finger" under cold exposure condition, respectively.

みられ, 安静時の白ろう(-)群 90.0 $\pm$ 24.0 ng/ml と対照群 69.3 $\pm$ 14.2 ng/ml で有意の差を認めた.

V. 考 察

1. 冷却負荷の方法について

振動障害の診断のために種々の局所あるいは全身の寒冷負荷テストが用いられる. これは, 常温下では把握できない潜在的な機能障害を早期に発見することを目的としており, 日本では 5°C または 10°C の冷水中へ 10 分間, 一側手を浸漬する局所への負荷方法が一般的である^{19,20)}. 一方, 振動障害における手指の白ろう様変化が全身の寒冷負荷時に発生しやすいことから, 振動障害の診断や病態の研究を目的として, 全身冷却負荷を用いた

Table 5. Effects of cold exposure on plasma and urine epinephrine (Plasma pg/ml, urine $\mu\text{g/g}\cdot\text{creatinin}$).

	Patients with R.P.	Patients without R.P.	Healthy subjects
Plasma			
Resting	44.2 $\pm$ 26.1	55.8 $\pm$ 14.2	59.6 $\pm$ 19.4
Cold exposure	48.0 $\pm$ 26.4*	48.5 $\pm$ 17.2**	68.7 $\pm$ 24.8
Changes of values	3.8 $\pm$ 23.1	-7.3 $\pm$ 14.9*	9.1 $\pm$ 18.7
Urine			
Resting	14.4 $\pm$ 10.1	12.9 $\pm$ 5.5	13.2 $\pm$ 6.8
Cold exposure	15.2 $\pm$ 12.3	12.6 $\pm$ 5.5	13.1 $\pm$ 6.5
Changes of values	0.7 $\pm$ 5.0	-0.4 $\pm$ 4.7	-0.1 $\pm$ 5.7

a) R.P. : Raynaud's phenomenon. b) mean $\pm$ SD. c) * Significantly different from control, $p<0.05$, ** Significantly different from control, $p<0.01$.

Table 6. Effects of cold exposure on plasma cortisol (ng/ml).

	Patients with R.P.	Patients without R.P.	Healthy subjects
Resting	75.1 $\pm$ 22.7	90.0 $\pm$ 24.0**	69.3 $\pm$ 14.2
Cold exposure	86.6 $\pm$ 33.0	91.8 $\pm$ 24.3	78.9 $\pm$ 20.6
Changes of values	11.5 $\pm$ 23.8	1.8 $\pm$ 18.1	9.6 $\pm$ 15.2

a) R.P. : Raynaud's phenomenon. b) mean $\pm$ SD. c) ** Significantly different from control, $p<0.01$.

Fig. 4. Comparison of plasma epinephrine levels. R: Resting, C: Cold exposure, 1) — mean value, 2) * $p<0.05$.

研究も少なくない²¹⁻²³⁾。

今回我々は局所ではなく全身への寒冷負荷を用いて、振動障害患者の自律神経-内分泌機能の変化を観察した。これは振動障害患者は健常者に比して全身寒冷に敏感であること²⁴⁾、寒冷に対する全身の内分泌系の反応を検討する場合、局所に対する負荷よりも全身に対する負荷のほうがより適切であると考えたからである。寒冷負荷温度としては、Scriven ら²⁵⁾が4~5°Cのcold roomで行っているが、我々が行った予備実験であまりにも寒冷感が強いので7°Cとし、負荷時間としては30分を設定した。その結果、今回測定した生体機能の指標のいくつかにおいて、明らかな変動を認め、また、その変動が振動障害患者と対照者と異なった様相を示したことから、今回の寒冷負荷方法は有効であったと判断される。

2. 日内変動と加齢影響

急性寒冷負荷による血中のホルモンの変動を検討する場合、日内変動による影響を考慮しなければならない。血漿カテコラミン値は、昼間に高く夜間に低くなる²⁶⁾。また、血漿Cortisolは、朝高く午後から夕方にかけて低

くなる²⁷⁾。このような日内変動の影響を除外するために今回の測定は午前10時から12時に時間を統一して実施した。この時間帯内であれば測定値に対する日内変動の影響は小さいことが期待できる。

また、血圧や血漿 Norepinephrine 値は年齢により影響を受けることが指摘されている^{28,29)}。振動障害の病態に関する従来の研究では、対象とする振動障害患者と比較対照者の年齢が必ずしも一致しておらず、調査成績の信頼性を妨げるひとつの要因となっていた。今回の調査では個別マッチング法にて対象者を選択することによって加齢の影響を除去することができた。

3. 血漿カテコラミンの測定意義

カテコラミンは生体の自律神経調節機能に依拠して瞬間的に大量に分泌されるほか、安静時にも少量ずつ分泌されている。分泌されたカテコラミンは神経末端、標的細胞で迅速に不活化されるがさらに主要代謝臓器である肝臓を通して血液内の量はきわめて微量である。従来カテコラミンの測定は主に尿中で行われてきたものこのような理由による。しかし、近年、高速液体クロマトグラフィー法や酵素アイソトープ法など測定技術が進歩し、血中の微量のカテコラミンの測定が比較的容易になりかつ安定したものになっている。今回の研究で得られた血漿と尿中の Norepinephrine, Epinephrine の成績を比べると、寒冷負荷前の値および寒冷負荷中の値とも血中の測定値のほうが尿中の測定値よりも、振動障害患者と健常者の生体機能の差および寒冷負荷による反応をよりよく反映していた。これは尿中のカテコラミン値はクレアチニンによる補正を行っても尿量の影響を受けること、また、血中のカテコラミンは多くが代謝され尿中には主に VMA, メタネフリン, ノルメタネフリンとして存在することなどによると考えられる。よって、今回のように寒冷負荷による短時間の交感神経-副腎髄質系機能の指標としてカテコラミンを測定する場合、尿中ではなく血中のカテコラミンを測定する必要があると思われる。

4. 手指皮膚温と血圧の変動について

振動障害患者は健常者に比較して常温時、冷水浸漬時ともに皮膚温が低く、負荷終了後の皮膚温の回復が遅延することが指摘されている^{30,31)}。今回の研究でも振動障害患者の2群は対照群と比較して安静時、寒冷負荷時、において皮膚温が低い傾向がみられた。このことは、振動障害患者は振動と寒冷の反復暴露による血管収縮反射の増強があることを示唆しているのかもしれない。

Heines³²⁾ 以来身体の一部を寒冷に暴露させることによる血圧の上昇は自律神経機能検査法として用いられて

きた。すなわち、寒冷負荷による昇圧の程度が高いものほど交感神経系が亢進状態にあるとするものである。実際、今回も健常者である対照群の昇圧値は大きかった。しかし、交感神経緊張状態にあると考えられた振動障害の2群は逆に対照群に比して小さな昇圧値を示した。この理由については後で考察する。

振動障害者における皮膚温と血圧との関係を検討したものととして、潮見ら³³⁾がチェンソー取扱者に手指を10°Cの水に10分間浸漬すると冷水浸漬中皮膚温の低いものほど負荷開始後2分の収縮期血圧の増分が大きいことを報告している。今回の調査では皮膚温が常に低かった振動障害患者群のほうが収縮期・拡張期血圧とも寒冷負荷による上昇が小であった。今回は負荷開始後25分経過した時点での血圧値を測定しており寒冷負荷開始直後の循環動態とは異なっている可能性があるが、そのほかに対象の年齢の違い、負荷内容の違いがあり今後の検討が必要である。

5. 血漿 Norepinephrine 値と交感神経機能

Norepinephrine は副腎髄質および交感神経末端から分泌されるが、副腎を摘出しても血中 Norepinephrine は一般に不変であることより³⁴⁾、その割合は後者のほうが多く血漿 Norepinephrine および尿中 Norepinephrine は交感神経機能の指標と考えられる。今回の研究では血漿 Norepinephrine は3群とも全身寒冷負荷によって有意の増加を示した。ラットに対する拘束寒冷負荷やヒトに対する冷水中への手指の浸水負荷によって血漿中の Norepinephrine が増加することは従来より指摘されている^{35,36)}。また、Scriven らによるとヒトで4~5°Cの cold room に30分在室し全身寒冷負荷を与え5分ごとに血漿カテコラミンを測定すると、cold room 在室中 Norepinephrine はいずれも負荷前より有意に増加し、特に負荷開始後30分が最も高い値を示した。さらに Keatinge ら³⁷⁾はヒトへの ice-cold shower 負荷により血中の Norepinephrine が増加することを示している。同様の成績は O'Malley ら³⁸⁾も得ている。これらの成績は寒冷負荷による交感神経機能の亢進を血漿 Norepinephrine レベルが反映していることを示すものである。

今回の研究では、血漿 Norepinephrine は安静時、負荷時の量、増加量とも振動障害患者の2群が対照群よりも有意に高く、振動障害患者は安静時より交感神経系が亢進状態にあり、さらに、全身寒冷負荷により交感神経系が過剰に反応することが示された。また、振動障害患者の2群を比較すると安静時および寒冷負荷時の血漿 Norepinephrine 値および寒冷負荷による変動値は白ろう(+)群が白ろう(-)群よりも高く、同じ白ろう(+)群

でも容易に白ろうの出現するものほど負荷時の Norepinephrine が高値であった。このことは、白ろう現象の出現の容易さと交感神経緊張の強さとの間には関連があることを示している。

血漿 Norepinephrine 値は全身の交感神経機能の平均を示し、その分解、排泄、あるいは reuptake という代謝の影響を受ける³⁹⁾。今回みられた振動障害患者での血漿 Norepinephrine 値の増加は振動障害患者の交感神経活動の亢進を示すものと考えられるが、Norepinephrine の分解、排泄あるいは reuptake の低下による可能性も残されている。

Norepinephrine の生体におよぼす薬理的作用のひとつに血圧を上昇させる作用がある。今回の研究では安静時には血漿 Norepinephrine が振動障害の2群で高値であったことと、統計的な有意差はないものの収縮期、拡張期血圧が振動障害の2群で高い傾向にあったことは矛盾しない。しかし、寒冷負荷時の血漿 Norepinephrine の増加量が振動障害の2群で対照群よりも明らかに高かったことに対して昇圧値が逆に対照群よりも低かったことは一見矛盾することのようにみえる。この理由としては、もともと振動障害患者では Norepinephrine の分泌が亢進しているため寒冷負荷による Norepinephrine 分泌の増加に対する反応性が低下している可能性が考えられる。

6. 血漿 Epinephrine 値と副腎髄質機能

Epinephrine はヒトでは主に副腎髄質で産生されるものであり副腎髄質機能のひとつの指標とされている。

前述の Scriven ら²⁵⁾の寒冷負荷実験によっても血漿 Epinephrine の増加はみられていない。今回の研究においては寒冷負荷前後とも振動障害の2群が対照群より低い値を示し、特に負荷時には統計的に有意の差を認めた。Cannon ら⁴⁰⁾は寒冷刺激が副腎髄質機能を亢進させることを観察している。また、副腎髄質ホルモンの分泌を抑制すると寒冷時にはふるえが著明となり副腎髄質が温熱発生の仕事を果たせないときはふるえの機構を使って代謝を亢進させるとして、寒冷ストレスに対して副腎髄質が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

振動障害患者は健常者に比して全身寒冷に敏感である²⁴⁾。また、Futatsuka ら²²⁾は振動障害患者では耐寒能が低下していることを皮膚温、代謝率を用いて示している。今回の研究で寒冷負荷時に振動障害患者の Epinephrine 値が健常者と比較して有意に低かったことは振動障害患者の副腎髄質機能が低下しており、副腎髄質による耐寒性が低下していることを示唆するものである。すなわち、振動障害患者では交感神経系は安静時より亢進状

態にあり寒冷刺激に過剰に反応するが、その反応は副腎髄質に反映されず振動障害患者の耐寒能が低下していると考えられる。

7. Cortisol と副腎皮質機能

Cortisol は corticosterone とともに副腎皮質から分泌される糖質 corticoid の一種でありヒトにおいては糖質 corticoid のうち最も多く分泌されかつ活性も高いものである。寒冷に対するヒトの反応では 25.5°C の水中への全身の浸漬でも増加がみられなかったという Wehl ら⁴¹⁾の報告があるが、4°C の全身空冷による寒冷暴露⁴²⁾や寒冷昇圧テスト⁴³⁾で Cortisol の増加がみられたという報告もある。

寒冷も含めた各種ストレスに対して下垂体よりの ACTH 分泌が増加しその結果糖質 corticoid の分泌が促進される。今回の研究において振動障害の2群が寒冷負荷時において血漿 Cortisol が高い値を示したことは、振動障害において副腎皮質機能が亢進傾向にあることを示している可能性がある。

IV. ま と め

振動障害患者 40 名（手指の白ろう様変化を示すもの 20 名、示さないもの 20 名）と健常対照者 20 名に対して全身空冷負荷を行い、皮膚温、血圧、血漿および尿中の Norepinephrine、Epinephrine および Cortisol の変化を観察し、次のような結果を得た。

1) 皮膚温は安静時、寒冷負荷時とも、対照群に比し振動障害患者群で低い傾向を示した。血圧は安静時から振動障害患者群が対照群に比して高くこの傾向は寒冷負荷時にもみられた。しかし、寒冷負荷による昇圧値は振動障害患者群で小さく対照群で大であった。

2) 血漿 Norepinephrine 値は安静時、寒冷負荷時とも振動障害患者群が対照群に比して有意に高く寒冷負荷による増加も振動障害患者群が有意に高い値を示し、振動障害患者では交感神経機能が亢進していることが示唆された。

3) 血漿 Epinephrine 値は安静時、負荷時とも振動障害患者群が対照群に比して低い傾向がみられ、特に寒冷負荷時には対照群より振動障害患者群は有意に低い値を示した。振動障害患者では副腎髄質機能が低下しており、寒冷に対する反応性が低下していると考えられた。

4) 尿中 Norepinephrine、Epinephrine では、血漿中でみられたような振動障害患者群と対照群の差は明確でなかった。したがって、今回のように寒冷負荷による短時間の交感神経-副腎髄質系機能の変化を観察するためには、尿中ではなく血漿中の Norepinephrine、

Epinephrine を測定する必要があると考えられた。

5) 血漿 Cortisol は、安静時、寒冷負荷時とも、対照群に比し振動障害患者群で高い傾向を示し、振動障害患者では副腎皮質機能が亢進している可能性が示唆された。

6) 以上のことより振動障害は振動暴露された局所の異常のみではなく、交感神経-副腎髄質系機能、副腎皮質機能など全身の調節系の機能異常を伴う疾患であることが示唆された。

文 献

- 1) 的場恒孝. 振動病に関する最近の知見. 日本医事新報 1983; 3096: 3-8.
- 2) Pyykkö I, Hyvarinen J, Farkkila M. Studies on the etiological mechanism of the vasospastic component of the vibration syndrome. In: Taylor W, Brammer AJ, eds. *Vibration effects on the hand and arm in industry*. New York: Wiley-Interscience, 1982: 13-24.
- 3) Taylor W, Brammer AJ. Vibration effects on the hand and arm in industry: an introduction and review. In: Taylor W, Brammer AJ, eds. *Vibration effects on the hand and arm in industry*. New York: Wiley-Interscience, 1982: 1-12.
- 4) 山田信也, 高城 晋. いわゆる白ろう病(振動障害). 新内科学大系, 第59巻B. 東京: 中山書店 1976: 248-280.
- 5) 的場恒孝, 楠本尚夫, 桑原 寛, ほか. 振動病の病態生理学的研究. 産業医学 1975; 17: 11-18.
- 6) Morita Y, Ishikawa N, et al. Polygraphic study of vibration disease during sleep with special reference to skin temperature and penile tumescence. *Tokushima J Exp Med* 1977; 24: 41-48.
- 7) 二塚 信, 照屋博行, 原田正純, 後藤琢也. 振動工具使用者の脳波所見. 産業医学 1973; 15: 537.
- 8) 人羅俊雄, 上農哲朗, 岩 肇, ほか. 白ろう病の病態に関する研究: 中枢神経系の機能障害を中心として. 日災害医誌 1976; 24: 118-119.
- 9) 岡田 晃, 山下貴正. 職業性レイノー現象に関する研究 II. 自律神経機能及び寒冷昇圧試験. 産業医学 1967; 9: 51-67.
- 10) 坂井文彦. 白ろう病患者における血清 dopamine β -hydroxylase 活性値. 脈管学 1975; 15: 577.
- 11) 高松 誠, 二塚 信. 全身性疾患としての白ろう病・その思考と研究の覚書. 労働科学 1969; 24: 10-15.
- 12) 阿岸祐幸, 佐藤武憲, 佐藤美智子, ほか. 白ろう患者における Furosemide 負荷および温浴による血中レニン活性値の変動について. 日温気物医誌 1975; 39: 37.
- 13) レタベータ AA, ドロギチナ ER 監修. 産業における振動-物理, 労働衛生および労働生理, 臨床, 病態生理, 予防に関する諸問題について. モスクワ: メディチナ出版. 1971 (日本語版, 渡部真也監訳/伊藤史子訳. 東京: 労働科学研究所, 労働科学叢書 38, 1975)
- 14) Dupuis H, Gemme G. Hand-arm vibration and the central nervous system. *Int Arch Occup Environ Health* 1985; 55: 185-189.
- 15) 原田規章, 近藤弘一, 田中盛重, 木村 慶. 振動障害患者の自律神経機能-寒冷負荷による血漿環状ヌクレオチドの変動. 医学のあゆみ 1985; 135: 659-660.
- 16) 原田規章, 近藤弘一. 母指球筋上 Microvibration による振動障害患者の自律神経機能の検討. 自律神経 1986; 23: 490-495.
- 17) 原田規章, 近藤弘一, 木村 慶. 振動障害患者における自律神経機能-一心電図 R-R 間隔と母指球筋上 Microvibration による検討. 産業医学 1987; 29: 152-153.
- 18) Carruthers M, Taggart P, Conway N, et al. Validity of plasma-catecholamine estimations. *Lancet* 1970; July 11: 62-67.
- 19) 斎藤和雄, 新岡 正, 藤本 俊, 柴野信夫. 振動障害患者に対する 5°C および 10°C 冷水浸漬法の比較. 産業医学 1981; 23: 33-41.
- 20) Harada N, Matsumoto T. Validity of various function tests performed in Japan as a screening test for vibration syndrome. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 54: 283-293.
- 21) 山田信也, 鈴木秀吉, 前田勝義, 竹内康浩. 種々なる環境条件のもとでの振動障害者の手指皮膚温と爪圧迫テスト. 労働科学 1974; 50: 439-450.
- 22) Futatsuka M, Ueda T. Quantitative observations on thermal and metabolic responses to cold of workers using vibrating tools. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 49: 213-221.
- 23) Olsen N, Nielsen SL, Voss P. Cold response of digital arteries in chain saw operators. *Br J Ind Med* 1981; 38: 82-88.
- 24) 松本健治, 井藤典彦, 笠松隆洋, 岩田弘敏. チェンソーの総取扱い時間でのみ自覚症状. 産業医学 1977; 19: 22-28.
- 25) Scriven AJI, Brown MJ, Murphy MB, Dollery CT. Changes in blood pressure and plasma catecholamines caused by tyramine and cold exposure. *J Cardio-vascular Pharmacol* 1984; 6: 954-960.
- 26) Wisser H, Breuer H. Circadian changes of clinical chemical and endocrinological parameters. *J Clin Chem Clin Biochem* 1981; 19: 323-337.
- 27) 武部和夫, 大滝幸哉. 内因性の内分泌リズム. 遺伝 1979; 33: 24-26.
- 28) Miura Y, Kobayashi K, Sakuma H, et al. Plasma norepinephrine levels and hemodynamics in young patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 1978; 42: 609-612.
- 29) Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ. Plasma noradrenaline increases with age. *Nature* 1976; 261: 333-335.
- 30) 山田信也. チェンソーの振動による白ろう病. 労働科学 1965; 20: 20-26.
- 31) Harada N, Matsumoto T. Various function tests on the upper extremities and the vibration syndrome. In: Taylor W, Brammer AJ, eds. *Vibration effects on the hand and arm in industry*. New York: Wiley-Interscience, 1982: 71-76.
- 32) Heines EA Jr. The significance of vascular hyperreaction as measured by the cold-pressor test. *Am Heart J* 1940; 19: 408-416.
- 33) 潮見重毅, 宮下和久, 笠松隆洋, ほか. チェンソー取扱者における末梢循環機能と寒冷昇圧反応. 産業医学 1980; 22: 163-168.
- 34) Ganong WF. Review of medical physiology. 10th ed. California: Lange Medical Publication,

- 1981: 286.
- 35) Beattie D. Physiological changes in rats exposed to cold/restraint stress. *Life Sciences* 1978; 23: 2307-2314.
- 36) Aslan S, Nelson L, Carruthers M, Lader M. Stress and age effects on catecholamines in normal subjects. *J Psychosomat Res* 1981; 25: 33-41.
- 37) Keatinge WR, Mcilroy MB, Goldfien A. Cardiovascular responses to ice cold showers. *J Appl Physiol* 1964; 19: 1145-1150.
- 38) O' Malley BP, Cook N, Richardson A, et al. Circulating catecholamine, thyrotrophin, thyroid hormone and prolactin responses of normal subjects to acute cold exposure. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 285-291.
- 39) 田中信行, 川平和美. 循環器系自律神経機能の定量的分析法. *脳と神経* 1984; 36: 415-421.
- 40) Cannon WB, Newton HF, Bright EM, et al. Some aspects of the physiology of animals surviving complete exclusion of sympathetic nerve impulses. *Am J Physiol* 1929; 89: 84-107.
- 41) Wehl AC, Langworthy HC, Manalaysay AR, Layton RP. Metabolic responses of resting man immersed in 25.5°C and 33°C water. *Aviat Space Environ Med* 1981; 52: 88-91.
- 42) Bullinger M, Naber D, Pickar D, et al. Endocrine effects of the cold pressor test: relationships to subjective pain appraisal and coping. *Psychiatr Res* 1984; 12: 227-233.
- 43) Hiramatsu K, Yamada T, Katakura M. Acute effects of cold on blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamines and adrenal steroids in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1984; 11: 171-179.

著者への通信先：近藤弘一，〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川 愛媛大学医学部公衆衛生学教室
 Reprint requests to Department of Public Health, School of Medicine, Ehime University,
 Shigenobu, Ehime, 791-02 Japan (H. Kondo)