動揺病発症過程における血中および尿中ホルモン動態

小林 毅¹⁾・石井 正則²⁾・金田 健作¹⁾
八代 利伸¹⁾・森山 寛¹⁾・須藤 正道³⁾
関口 千春⁴⁾・五十嵐 眞⁵⁾

Blood and Urinary Hormone Changes in Motion Sickness

Takeshi Kobayashi¹⁾, Masanori Ishii²⁾, Kensaku Kaneda¹⁾
Toshinobu Yashiro¹⁾, Hiroshi Moriyama¹⁾, Masamichi Sudoh³⁾
Chiharu Sekiguchi⁴⁾, Makoto Igarashi⁵⁾

¹⁾ *Department of Otorhinolaryngology, Jikei University School of medicine*

²⁾ *Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Kosei-Nenkin Hospital*

³⁾ *Laboratory of Space Medicine, Jikei University School of medicine*

⁴⁾ *National Aerospace Development Agency of Japan*

⁵⁾ *Universal Research Center, Nihon University*

In an effort to determine the mechanism causing motion sickness, various studies have been conducted on the autonomic and central nervous systems. Recently, it was reported that the level of antidiuretic hormone (ADH) rises when motion sickness appears, and the possible involvement of hormones in the manifestation of motion sickness has become a focus of attention.

We induced motion sickness by Colioris stimulation in healthy adult volunteers, and examined hypothalamus-pituitary-adrenal hormones and neuropeptides before and after stimulation and during the recovery process.

In the high susceptibility group blood levels of ADH, ACTH, prolactin, cortisol, β -endorphin and MET-enkephalin and urinary levels of ADH immediately after stimulation were significantly higher than those in the low susceptibility group. These levels returned to normal after 30 minutes of rest. In the high susceptibility group the motion sickness score immediately after stimulation showed a significant correlations with the blood levels of ADH, ACTH and β -endorphin.

These results indicate that ADH, ACTH, β -endorphin and MET-enkephalin are involved in the nausea and vomiting of motion sickness. Moreover, it seems that the mechanism and effects of these hormones may differ from each other. Since the urinary level of ADH is very closely correlated with its blood level, the use of urinary ADH testing is advocated as a simple method with no discomfort.

Key words: motion sickness, hormones, ADH, β -endorphin, MET-enkephalin

¹⁾ 東京慈恵医科大学耳鼻咽喉科学教室

³⁾ 東京慈恵医科大学宇宙医学研究室

⁵⁾ 日本大学総合科学研究所

²⁾ 東京厚生年金病院耳鼻咽喉科

⁴⁾ 宇宙開発事業団

はじめに

動揺病の発症機序として、前庭刺激、視覚、深部知覚などの平衡を維持する感覚入力情報が混乱をきたすことにより、悪心、嘔吐、冷汗、顔面蒼白などの自律神経症状が発現するという説（感覚混乱説）が現在広く支持されている。また、同時に自律神経系の不安定な活動や空間識の混乱をきたすという報告¹⁾もある。これらの動揺病の発症する経路は、従来前庭―自律神経反射を中心として関与する自律神経系および中枢神経系まで様々な検討がなされてきたが、未だ全ては解明されていない。しかし、動揺病の際に抗利尿ホルモン（ADH）が上昇する事が報告²⁾され、動揺病における嘔吐などの自律神経症状やその順応の過程においてホルモンが介在した液性調整の関与の可能性が指摘されてきている。

今回、我々は動揺病の発症過程とその回復期における視床下部―下垂体系ホルモンおよびneuro-peptideの動態とその作用の解明を目的として健康成人を対象とした実験的研究をおこなった。

方 法

実験は宇宙開発事業団筑波宇宙センター内に設

置されている特殊回転椅子を使用した。回転椅子には、頭部が正確な位置で屈曲されるように頭部位置固定装置が装着されている。

対象は健康男性成人ボランティア11名（年齢19歳から22歳）であり、現症および既往歴に耳疾患を持たないものである。

測定手順は、まず被験者に問診、血圧測定等を行った後に30分間安静とした。負荷開始直前に採血および採尿を行い、コリオリ刺激負荷による動揺病誘発を開始した。

コリオリ刺激負荷の条件は、被験者をゴーグル装着による暗所開眼で回転椅子に固定し、初速を4 RPM、回転時間は5分間とした。回転が停止したのちに30秒間の症状聴取をおこない、動揺病スコア（Graybiel 動揺病評価法に準拠³⁾、図1）を算定した。その後、回転速度をさらに2 RPM 増速し、5分間の負荷を行った。以後、同様にして5分間の負荷が終了する毎に回転数を増加し、総負荷時間30分間まで反復負荷を行った。椅子の回転中、被験者はテープの指示に従い、頭部を前後左右に4秒間に1回、無作為に屈曲させ、被験者の前庭系にコリオリ刺激負荷が加わるようにした。

DIAGNOSTIC CATEGORIZATION OF DIFFERENT LEVELS OF SEVERITY OF ACUTE MOTION SICKNESS (Graybiel, 1968)

Category	Pathognomonic 16 points	Major 6 points	Minor 4 points	Minimal 2 points	A Q S * 1 points
Nausea syndrome	Vomiting or retching	Nausea + II, III	Nausea I	Epigastric discomfort	Epigastric awareness
skin color		Pallor III	Pallor II	Pallor I	Flushing
Cold sweating		III	II	I	
Increased salivation		III	II	I	
Drowsiness		III	II	I	
Pain					Headache
Central nervous system					Dizziness : Eyes closed ≥ II Eyes open III
Levels of Severity Identified by Total Points Scored					
Frank Sickness (S)	Severe Malaise (M III)	Moderate Malaise A (M II A)	Moderate Malaise B (M II B)	Slight Malaise (M I)	
≥16 points	8-15 points	5-7 points	3-4 points	1-2 points	

* A Q S = Additional qualifying symptoms + III = severe or marked II = moderate I = slight

図1 動揺病スコア算定基準
(Graybiel の Diagnostic score に準拠)

負荷の中止条件としては

- 1) 被験者から中止の訴えがあった場合
- 2) 動揺病スコアにて8点以上になった場合
- 3) 嘔吐をおこした場合
- 4) 実験担当医師が中止すべきと判断した場合

のいずれかとした。

これらの中止条件を満たすか、総負荷時間が30分となった被験者は負荷を終了とし、その直後の血圧測定、採血、採尿および動揺病スコア算定をおこなった。その後、30分間被験者を安静としたのちに、血圧測定、採血およびスコア算定をおこなって実験を終了した(図2)。

測定した血中および尿中ホルモンは以下の項目を選択し、同時に血清浸透圧および尿浸透圧を測定した。

血中：副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)
 抗利尿ホルモン (ADH)
 プロラクチン
 ガストリン
 セロトニン
 β -エンドルフィン

MET-エンケファリン

LEU-エンケファリン

ドーパミン

セクレチン

アドレナリン

ノルアドレナリン

尿中：抗利尿ホルモン (ADH)

17-KS

17-OHCS

11-DEO-17K

11-OXY-17K

動揺病スコアによって数値化された被験者の症状の程度に従って、各被験者を動揺病の易罹患性(susceptibility)が高度から中等度の群(High susceptibility 以後 HS 群)と低度の群(Low susceptibility 以後 LS 群)とに分類した。各群の基準は以下の如くとした。

HS 群：負荷終了時のスコアが8点以上もしくは負荷時間30分未満

LS 群：負荷終了時のスコアが8点未満かつ負荷時間30分

今回 HS 群は8名、LS 群は3名であった。

結 果

a) 負荷前後におけるホルモン値の変動

血中 ACTH 濃度は HS 群で負荷後有意に上昇し、負荷後30分で急速に低下したが、LS 群では有意な変化を認めなかった。また、血中コルチゾール濃度は HS 群 LS 群ともに負荷直後に有意な上昇を示したが、HS 群では負荷後30分でも高い濃度を維持した(図3)。

血中カテコールアミン濃度は、アドレナリンは HS 群において負荷直後に有意な上昇を示し、負荷後30分においても高値を認めたが、LS 群では負荷直後に軽度の高値を示したものの負荷後30分では負荷前のレベルに戻った。一方、ノルアドレナリンは HS, LS 群ともに大きな変化を認めず、特に HS 群では低下傾向を示した(図4)。

血中プロラクチン濃度は HS 群で負荷直後にピークを持つ有意な上昇を認めたが、LS 群では変化を認めなかった(図5)。

Opioid-peptide である β -エンドルフィンと MET-エンケファリンの血中濃度はいずれも HS 群において負荷後有意に上昇し、LS 群は大きな変化を認めなかった(図6)。一方、LEU-エン

図2 測定手順

動揺病スコアは30秒間の負荷休止時間毎および負荷終了直後に、症状を視診および問診し算定する。

図3 ACTH およびコルチゾール血中濃度変化

HS 群 : High Susceptibility 群
LS 群 : Low Susceptibility 群

図4 カテコールアミンの血中濃度変化

ケファリンは HS, LS 群ともに変化を認めなかった。

血中 ADH 濃度は、負荷直後に HS 群において LS 群の約20倍という著しい高値を示し、尿中 ADH も HS 群で LS 群の約16倍の高値を示したが、LS 群ではいずれもほとんど変化を示さなかった。また、血中 ADH 濃度は、負荷終了後30分ですみやかに正常範囲内に低下した (図7)。ADH の分泌に影響を与える血清浸透圧および尿浸透圧は HS 群と LS 群の両者で全く変化を認め

なかった。

その他の測定項目であるセロトニン、ガストリンとドーパミンの各血中濃度と尿中ステロイド代謝産物である 17-KS, 17-OHCS, 11-DEO-17K および 11-OXY-17K の各尿中濃度は HS, LS 群ともに有意な変化を認めなかった。

b) 血中ホルモン濃度と susceptibility の相関

コリオリ負荷直後の各被験者における動揺病スコア値と血中 ACTH, ADH および β -エンドルフィン濃度の相関係数を検討した。その結果、

図5 プロラクチン血中濃度変化

図6 opioid-peptide の血中濃度変化

ADH は相関係数 $r=0.69$ ($p<0.01$) とやや高い相関を認め、 β -エンドルフィン は $r=0.67$ ($p<0.01$)、ACTH は $r=0.65$ ($p<0.05$) の相関を認めた (図8, 9)。

一方、負荷前における安静時の血中 ACTH、ADH および β -エンドルフィン濃度と負荷直後の動揺病スコア値は有意な相関を認めなかった。

考 察

動揺病の発症機序として、末梢前庭情報および視覚情報が混乱をきたすことにより、悪心、嘔吐、冷汗、顔面蒼白などの自律神経症状が発現するという感覚混乱説は現在広く支持されている。一方、感覚情報の混乱が自律神経症状として発症する経路は、従来前庭—自律神経反射を代表とする反射

図7 ADH の血中および尿中濃度変化

図8 負荷直後の ADH および β -エンドルフィン血中濃度と動揺病スコアの相関

弓の存在の検討を始めとして、末梢から中枢神経系の様々なニューロンの検索が行われてきた。これら各種の反射弓や促進的および抑制的ニューロンの発見により動揺病の発症機序にかなりの解明がもたらされてはきたが、動揺病の易罹患性(susceptability)の個人差、訓練による慣れおよび精神的な影響などに十分な説明を与えるには困難な面をいまだ残している。

近年、各種ホルモンの定量検査の進歩とともに、手術侵襲や運動負荷によってステロイドをはじめとする視床下部—脳下垂体—副腎系ホルモンの血

中濃度が上昇することが指摘され、これらのホルモン上昇と生体におけるストレスへの適応との関連が注目されてきている。さらに、Eversmannらが動揺病の際に ADH の血中濃度が上昇する事を報告²⁾し、動揺病において ADH を含む視床下部—脳下垂体—副腎系ホルモンが何らかの役割を演じている可能性が示唆された。当教室の八代⁴⁾は、今回我々がおこなった実験と同じプロトコールで健康成人15名に対して動揺病誘発を行い、動揺病スコアにおける HS 群において ADH, ACTH, PRL の血中濃度が動揺病誘発直後に高

図9 負荷直後の ACTH 血中濃度と動揺病スコアの相関

値を示すことを指摘し、動揺病の発症における ADH の関与を示唆した。

今回我々は、これらの報告をふまえ、ADH, ACTH に加えて Opioid-peptide である β -エンドルフィン、MET-エンケファリン、LEU-エンケファリンの血中濃度測定をおこなった。その結果、動揺病誘発直後に血中の ADH, ACTH は著しい上昇を示し、30分の安静によって急速に低下した。ADH が嘔気や嘔吐と強い関連を持つことが近年指摘され、それに関連する報告も多い。従来は、ADH は嘔気や嘔吐による反応として二次的に血中濃度が上昇すると考えられていたが、ラットの chemoreceptor trigger zone (CTZ) に ADH のレセプターが存在し、ADH が嘔吐の発現に直接的に関与している可能性があるとする報告⁵⁾や、さらに動揺病やめまい疾患の発症自体に関与している可能性を示す報告⁶⁾もみられる。動揺病の susceptibility に関しても、安静時の血中 ADH, ACTH 濃度が動揺病の susceptibility と相関するという報告^{2) 7)}がある。今回の結果では、安静時の血中 ADH および ACTH 濃度は動揺病誘発時の動揺病スコアとの相関は認められず、誘発直後の血中 ADH, ACTH および β -エンドルフィン濃

度と動揺病誘発直後の動揺病スコアは有意な相関を認めた。この結果からは ADH, ACTH および β -エンドルフィンが動揺病の症状である嘔気、嘔吐により二次的に血中濃度が上昇するのか、あるいはその発症自体に関与するのかは結論づけられなかった。しかし、動揺病の自律神経症状と ADH および ACTH の強い相関関係は示唆された。また、ACTH に刺激され、血中コルチゾールは負荷直後より上昇するが、ACTH の半減期は ADH よりやや長く、負荷終了後30分においても高値を維持した。ACTH はコルチゾールを介して動揺病に関与しているとするれば、ACTH と ADH はその主に機能する時点や作用が異なることが考えられる。

また、ADH はその半減期が約8分と短く、ほぼ尿中に排泄されるため尿中 ADH 濃度は血中 ADH 濃度と強い相関を示し、動揺病やめまい患者の血中 ADH 濃度定量検査に対する非侵襲的かつ簡便な簡易検査として有用と思われた。

Opioid-peptide のうち β -エンドルフィンおよび MET-エンケファリンは負荷直後にピークを持つ著しい上昇を認め、負荷直後の血中 β -エンドルフィン濃度と負荷直後の動揺病スコアにおいても1%の危険率で有意な相関関係を認めた。脳内にはモルヒネと結合する受容体があり、これらの麻薬受容体と結合するペプチドがエンケファリンであり MET-エンケファリンと LEU-エンケファリンがある。これらより大きな2種類のペプチドが α -エンドルフィンと β -エンドルフィンであり、これらはいずれも脳内麻薬様物質として、出産、手術、運動などの負荷によって血中濃度が上昇することが知られている。また、嘔吐中枢である CTZ や Vomiting center にエンケファリンのレセプターが存在するという報告⁸⁾や、blocker としてナロキソンを投与すると動揺病が増強するという報告⁹⁾もあり、悪心や嘔吐に対するこれらのホルモンの直接的な作用も考えられる。一方で、運動における β -エンドルフィンの血中濃度は、運動負荷の初期に上昇し、その運動プログラムに順応すると低下するが、運動負荷前の血中濃度よりは高いレベルに維持される¹⁰⁾。このことは、 β -エンドルフィンが順応のプロセスに関与しているものと考えられる。これらのことから、 β -エンドルフィンと MET-エンケファリ

ンの動揺病誘発における血中濃度の上昇は動揺病に対する生体の順応に関与している可能性があると思われる。

また、最近化学療法に伴う悪心、嘔吐に対して末梢性セロトニン拮抗薬である 5-HT₃ blocker が臨床的に広く使用されているが、動揺病には無効とする報告⁸⁾もある。今回の実験でセロトニンの血中濃度は HS, LS 群のいずれも変化しなかった事は、末梢性にセロトニンを拮抗しても動揺病発症に影響を与えないということの傍証になると考えられる。

本実験の結果から、動揺病における悪心、嘔吐などの自律神経症状の発現と代償のいずれかの過程において、視床下部一下垂体—副腎系ホルモン、特に急性のストレス反応で上昇するといわれる ADH, ACTH および Opioid-peptide が深く関与している可能性が高いことが示された。これらの変化の主な中枢は、一般に上位中枢であるとされる大脳辺縁系が想起され、各知覚系情報の混乱や空間識の混乱¹⁾が大脳辺縁系を刺激し、視床下部一下垂体系ホルモンの著しい分泌亢進を引き起こした可能性が考えられる。しかし、その関与する動揺病発症の段階や、その作用機序に関して明確な回答を得ることは本実験の結果からだけでは困難である。今後、これらのホルモンの作用とその機序をより深く検討することは動揺病発症経路の解明や向精神薬と異なる抗動揺病薬の開発の一助となることが期待される。

ま と め

1) 動揺病における視床下部一下垂体—副腎系ホルモンの血中および尿中動態を解明する目的で、健康成人男性に対しコリオリ加速度負荷による動揺病誘発を行い、その負荷前後および負荷後 30 分の血中および尿中の視床下部一下垂体—副腎系ホルモン、 β -エンドルフィンおよびエンケファリン濃度を測定した。

2) HS 群において負荷直後に血中の ADH, ACTH, PRL, コルチゾール、 β -エンドルフィン、MET-エンケファリンおよび尿中の ADH の有意な上昇を認めたが、血中ガストリン、セロトニン、ドーパミン、セクレチン、LEU-エンケファリンおよび尿中ステロイド代謝産物濃度に変化を認めなかった。

3) HS 群の負荷直後の動揺病スコアと ADH,

ACTH および β -エンドルフィンの血中濃度には有意な相関関係を認めた。

4) これらの結果から、動揺病における悪心、嘔吐の発現に ADH, ACTH, β -エンドルフィンおよび MET-エンケファリンが関与していることが示唆され、またその機序や作用は各々異なる可能性があることが推測された。

5) 尿中の ADH 濃度は血中濃度とよく相関し、非侵襲的かつ簡便な検査として有用と思われた。

本論文の要旨は第 51 回日本平衡神経科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 石井正則, 八代利伸, 小林 毅, 他: 航空機搭乗員の空酔い対策—具体的プログラムとその結果について—. 耳展 37: 95-100, 1994
- 2) Eversmann T, Gottsmann M, et al: Increased secretion of growth hormone, prolactin, antidiuretic hormone, and cortisol induced by the stress of motion sickness. *Aviat Space Environ Med* 49: 53-57, 1978
- 3) Graybiel A, Wood CD, Miller EF, et al: Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerospace Med* 39: 453-455, 1968
- 4) 八代利伸: コリオリ加速度負荷による動揺病誘発時の血中ホルモンの変動について. 耳展 34 補 5: 383-396, 1991
- 5) I. Merchenthaler, S Vigh, P Petrusz, et al: Immunocytochemical localization of corticotropin-releasing factor (CRF) in the rat brain. *Am J Ana* 165: 385-396, 1982
- 6) 石井正則, 八代利伸, 白沢昭弘, 他: メニエール病と ADH について. *Equilibrium Res* 50: 62, 1991
- 7) Rl Kohl: Endocrine correlates of susceptibility to motion sickness. *Aviat Space Environ Med*: 1158-1165, 1985
- 8) Rl Kohl, S MacDonald: New pharmacological approaches to the prevention of Space/motion sickness. *J Clin Pharmacol* 31: 934-946, 1991
- 9) ME Allen, C MaKay, DM Eaves, et al: Naloxone enhances motion sickness: Endorphins

implicated. Aviat Space Environ Med: 647-653, 1986

- 10) JC Prior: Endocrine "conditioning" with endurance training: a preliminary review. Can J Appl Sport Sci 7: 148-157, 1982

（原稿到着：平成6年8月12日
別刷請求先：小林 毅
〒105 東京都港区新橋3-25-8
東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学教室）