

## OS1-2

## 救急医療における心身機能の可視化とその支援のもつ可能性について

## ～ストレスの可視化により身体不調を比較定量化することの意義～

## Potential of new visualization tools for stress responses in emergency medicine

中島 康 (東京都立広尾病院 救命救急センター)

Yasushi NAKAJIMA, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

**Abstract:** In emergency medicine, many patients have complained of vague symptoms. Because these symptoms are subjective, it is difficult to share it with others, including healthcare professionals. To create objective indicators of sharing the sense of mental and physical disorders, it would certainly change the whole process for medical care and contribute to the prevention of stress-related disorders and diseases by supporting screening and treatment decision-making. However, before we will be able to use “visualization tools for stress responses” in clinical practice, there are many issues to be resolved. Thus we hypothesized that analysis of the temporal changes in the salivary biomarkers patterns through work-related stress and recovery would clarify impact of chronic stress and collecting points for evaluating its effects. In conclusion, synchronous analyses of salivary alpha-amylase activity and salivary cortisol have the potential of improving recognition and interpretation of process of stress responses.

**Key Words:** Stress, Saliva, Amylase, Cortisol, Synchronous Analyses

## 1. はじめに

救急医療の患者の多くは、心身不調を主訴としており、疾病の前段階で受診している。心身不調の患者にとって自己の不明瞭な感覚を他者に伝えることは難しく、医療者にとっても患者の主観的評価のために、その解釈には困難を伴う。通常の検査では異常所見として捉えることができていないが、確かに存在する心身不調の感覚やストレス状態の共有化を支援する客観的な指標の創造は救急医療の分野に大きな変化を与えるだろう。さらには、健康と病気の間にある多くの患者に対する診療プロセス全体を変化させ、ストレス関連疾患の予防に寄与すると考える。しかし、「ストレスの可視化」が臨床現場で使用できるようになるには、解決すべき課題が多くある。

## 1-1 ストレスの可視化

ストレス反応を客観的指標によって測定し、その変化について評価することで「ストレスの可視化」が可能となる。可視化には、バイオマーカーを測定し、ストレスとの関連性を見だして知見を蓄積していくことが必要である。唾液中のコルチゾール<sup>(1)</sup>、アミラーゼ活性 (SAA : salivary alpha-amylase activity)<sup>(2)</sup> や IgA の測定技術が発達し、ストレス反応をより簡便に測定できるようになり可視化の第一歩が進んでいる。

## 1-2 ストレス反応

ストレスの心身負荷は、五感というセンサーで感知された後に、自律神経系と神経内分泌系の2つの経路を賦活する。前者は神経伝達物質であるノルアドレナリンやアドレナリンを介した素早い反応である。後者はストレスホルモンの代表であるコルチゾール分泌による緩やかな応答である。2つの経路は反応までの時間が異なるだけでなく、内臓器官に対する働きかけも異なっている。自律神経系は、心血管系を刺激する指令を伝え、「闘争か逃避」といった差し迫った危険への対処する交感神経系とエネルギー節約や貯蓄という身体を維持するために、消化管運動を促進させ、心臓を抑制する指令を伝える副交感神経系に分かれる。一

方で神経内分泌系は、免疫力を変化させ、エネルギーを供給するなどの反応を惹起していく。ヒトはこの2つの経路を組み合わせることでストレス対応を行っている。

## 1-3 唾液バイオマーカー

唾液バイオマーカーによるストレス測定には、(1)測定による新たなストレスを惹起せずに、(2)容易に頻回の検体採取が可能であるという優れた利点がある。唾液コルチゾールは血中コルチゾールと強い相関を持ち、既に多くの研究がある。また、SAAは自律神経系の反応と良い相関関係を持つことが知られている。この2つのバイオマーカーは、前述の自律神経系と神経内分泌系のマーカーであり、ストレスに対する異なる反応を測定することができる。つまり、2つのバイオマーカーを組み合わせることで、ヒトの持つ多面的なストレス反応を評価できるのではないかと考えている。

## 1-4 個人差と個人内差

同じストレス負荷を与えても、ストレス反応には個人差が大きい。同時にいつも同じ反応にならず、個人内の差も見られる。この個人差と個人内差を評価できる客観性がストレスの可視化には必要となる。ストレスによる身体不調は、個体の持つ適応能力をストレス負荷が超えようとするときに現れてくるため、その個人の正常範囲からの逸脱の度合いを可視化することが必要と考える。

## 2. 実験

## 2-1 目的

夜間労働という継続するストレスが唾液マーカーの日内変動に及ぼす影響を、医療従事者の夜間労働の影響という観点から分析し、日内変動の変化を評価する客観的評価手法および機器の開発につなげることを目的とした。

## 2-2 対象および実験方法

14名の医療従事者(救急医7名、技師7名)を対象に検討した (Table 1)。

Table 1 Conditions of the subjects enrolled in this study (mean ± SD)

Condition	All (n = 14)	Physician (n = 7)	Physician Assistant (n = 7)	p value
Male : Female	9 : 5	5 : 2	4 : 3	
Age (years)	39.4 ± 5.9	37.6 ± 4.5	41.3 ± 6.8	0.250
Carrier (years)	16.1 ± 7.0	12.6 ± 8.0	19.7 ± 7.2	0.054

各自3回の唾液採取を24時間勤務日(W:Work-day)およびその翌日の休日(O:Day-off)の連続した48時間中の7点で行った(Fig. 1)。

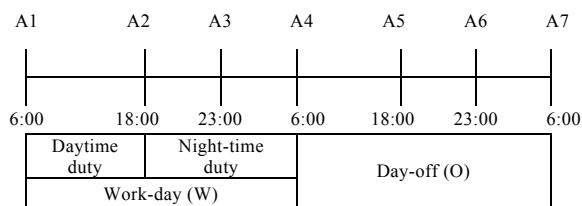


Fig. 1 Evaluation protocol to determine the diurnal variation of salivary cortisol of emergency critical medical staffs. A1: morning of work-day, A2: before an evening meal of work-day, A3: before sleeping of work-day, A4: next morning of work-day and morning of day-off, A5: before evening meal of day-off, A6: before sleeping of day-off, A7: next morning of day-off.

採取方法は、300 μl以上の唾液を口腔内に溜め、保存用のチューブに直接吐き出し、遠心分離の後に-20℃の冷凍保存とした。SAAは検査試薬(Espa AMY liquid II, ニプロ株)と自動分析器(Miracle Ace 919, ニプロ株)を用いて測定し、37℃において1分間に1 μmolのマルトースに相当する還元糖を生成する酵素量を1 Unitとして示した。コルチゾールはELISA法(1-3002, Salimetrics LLC, PA)とプレートリーダー(450 nm measurement wavelength, ARVO MX, Perkin Elmer Inc., MA)にて測定した。

同時に、自己記入式の活動記録表と携帯式の生活習慣記録機(Kenz ライフコーダ EX, 加速度センサー内蔵, スズケン株)を用いて、48時間の活動を記録した。活動記録表には、食事摂取時刻、休憩・仮眠と救急診療に従事した各々の開始および終了時刻を記録した。生活習慣記録機で消費カロリーと活動強度を計測し、唾液採取時の座位保持、仮眠および睡眠時間を確認した。

## 2-2 測定方法および統計解析

one-way ANOVA および Bonferroni 法(m=13)を用いて多重比較を検討した。p < 0.05をもって有意差ありとした。また日内変動曲線の位相および形状を比較するために、平均日内変動曲線と各個人の日内変動曲線を4点を結ぶ曲線で定義し、動的計画法(dynamic programming method)を用いて類似度を検討した。

## 2-3 実験結果

実験結果の要約を示す(Table 2)。

加速度センサーの結果より体の動きが静止状態であると判断した時間の合計を勤務日(W)では仮眠時間とし、休日(O)では睡眠時間とした。仮眠時間(W)は192±77分、睡眠時間(O)は433±73分であり、有意に勤務日において短い結果となった。

Table 2 Results of the test (mean ± SD)

	SAA (kU/ml)	Cortisol (ng/ml)	Collecting clock time (h:m)	Sleeping clock time (min)
A1	64.8±54.6	4.31±2.94	6:34±0:41	
A2	100.3±80.7	1.17±0.71	17:39±0:45	
A3	64.8±34.0	0.91±0.83	1:22±1:48	192±77
A4	41.7±31.3	2.67±1.47	6:35±1:24	(A3-A4)
A5	113.2±90.1	1.30±0.98	18:23±0:52	
A6	85.3±50.0	0.81±1.09	23:03±1:21	433±73*
A7	54.0±32.1	3.68±1.55	6:54±0:59	(A6-A7)

\* p < 0.01 vs. A3-A4

SAAは既報<sup>(3,4)</sup>と同じく、起床時(A1,4)から夕食時(A2,3)にかけて上昇し、翌朝(A4,7)に向かって下降するコンベックス型の日内変動曲線を勤務日(W)および休日(O)の両方で示した。SAAの日内変動全体では勤務日(W)と休日(O)で有意差を認めなかった(Fig. 2)。性差や職種差もなかった。就寝直前(A3)のSAA値は、平日において夕食前(A2)より有意に低下し、休日においては起床時(A4)より有意に上昇していた。平均曲線と各個人の曲線の類似度は、勤務日(W)は0.34±0.57、休日(O)は0.43±0.50であった(Fig. 3)。

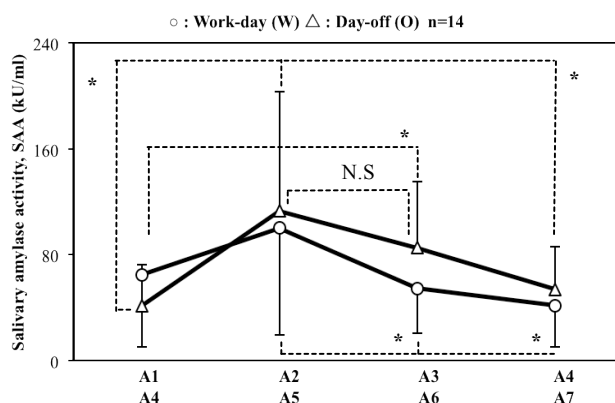


Fig. 2 Mean diurnal variations of SAA on both work-days and day-offs. The significant of differences between collecting points was determined by the two-tailed multiple t-test with Bonferroni correction following ANOVA. \* p < 0.01, N.S not significant

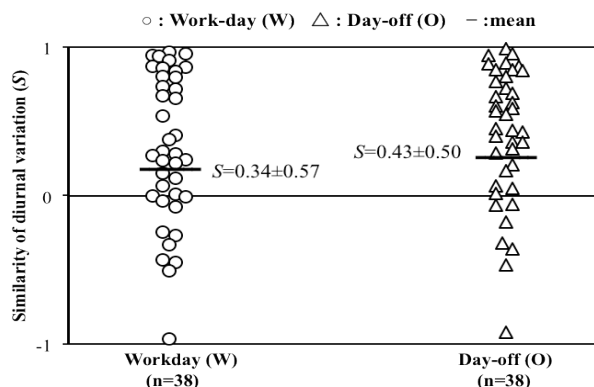


Fig. 3 Similarity of diurnal variations between mean curve and individual curve. The horizontal black lines represent the mean value in each group.

コルチゾールは既報<sup>(5)</sup>と同じく、起床時(A1)に最高値をもち、就寝前(A3)に向けて低下して最低値をとり、翌朝(A4)には回復するというバスタブ型の日内変動曲線を勤務日(W)および休日(O)の両方で示した(Fig. 4)。起床時(A1,4)のコルチゾール値は、勤務日(W)と休日(O)とも範囲が大きく個人差があった。コルチゾールの日内変動全体には性差があり、女性が男性より高かった。また、平日において職種差があり、医師が技師より高かった。勤務日(W)と休日(O)では有意差を認めなかった。一方で、各測定点のコルチゾール値を比較では、勤務終了時の起床時(A4)は、平日の起床時(A1)および休日終了時の起床時(A7)と比較して有意な低下を認めた。平均曲線と各個人の曲線の類似度は、勤務日(W)は $0.81 \pm 0.27$ 、休日(O)は $0.83 \pm 0.30$ であり、両者で高い類似性を示した (Fig. 5)。

SAA とコルチゾールの類似度は、勤務日(W)では相関関係が見られなかったが (Fig.6)、休日(O)は弱い相関関係が見られた (Fig.7)。

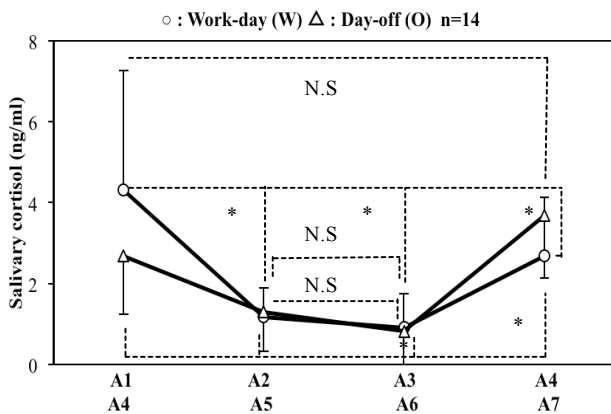


Fig. 4 Mean diurnal variations of cortisol on both work-days and day-offs. The significant of differences between collecting points was determined by the two-tailed multiple  $t$ -test with Bonferroni correction following ANOVA. \*  $p < 0.01$ , N.S not significant

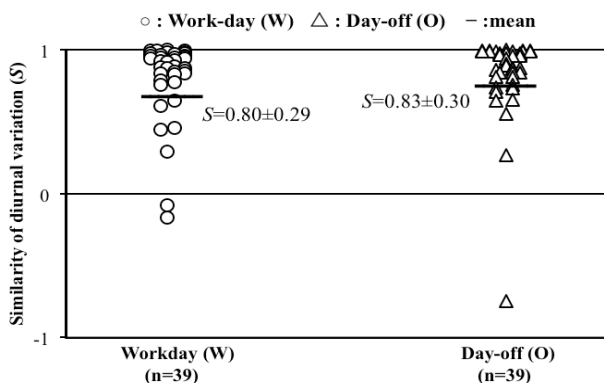


Fig. 5 Similarity of diurnal variations between mean curve and individual curve. The horizontal black lines represent the mean value in each group.

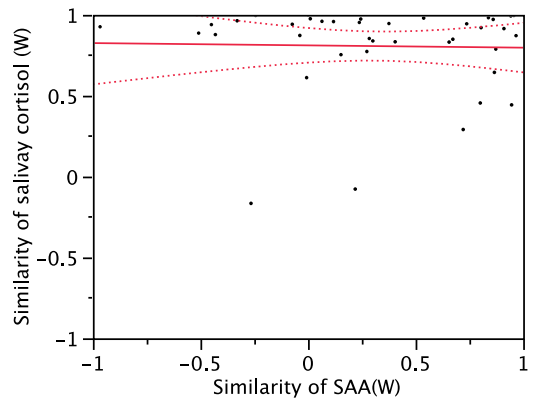


Fig. 6 The scatter plots with the 95% equal probability lines for the similarity of SAA and salivary cortisol during a work-day (W). Correlation coefficient is  $-0.026$ ,  $p=0.87$ . Solid line shows the regression line between two similarities, whose regression equation is  $y=0.811-0.014*x$ .

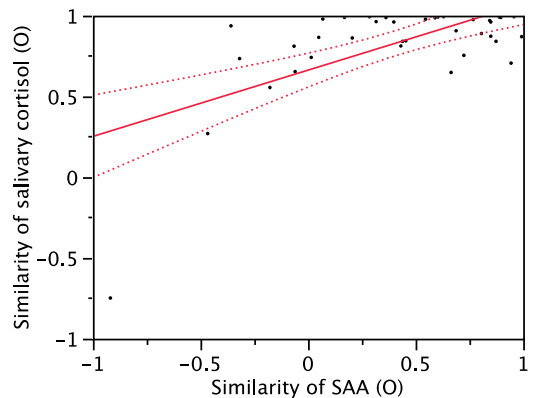


Fig. 7 The scatter plots with the 95% equal probability lines for the similarity of SAA and salivary cortisol on the day-off (O). Correlation coefficient is  $0.37$ ,  $p<0.001$ . Solid line shows the regression line between two similarities, whose regression equation is  $y=0.662+0.410*x$ .

### 3. 考察

#### 3-1 唾液アミラーゼ活性

(1) 勤務日と休日の日内変動の差は、夕食前と就寝前のSAA値に反映されている可能性があること、(2) 就寝前のSAA値の低下は、交感神経系 (SAM system) の反応低下を反映し、労働ストレスに対する交感神経系の反応低下を反映している可能性があること、(3) SAAの日内変動曲線には個人差が大きいことが示唆された。

#### 3-2 唾液コルチゾール濃度

(1) 勤務日と休日の日内変動の変化は、24時間勤務による疲労と睡眠不足の影響の可能性があること、(2) 日内変動の形状の違い、特に起床時のコルチゾール値は、視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) の反応に対する労働ストレスおよび睡眠不足の影響を示唆している可能性があること、(3) コルチゾールの日内変動は個人差が少ないため、類似度によってストレス反応の違いを見いだせる可能性

があることが示唆された。

### 3-3 2つのバイオマーカーの関連性

休日(O)では、コルチゾールとSAAの間に弱い相関性があるが、勤務日(W)では相関性が見られなかった。負荷に対するストレス反応は、各々が独立して振る舞うことを示している可能性がある。このことは、同じ24時間勤務といっても、実際の勤務内容は異なっており、各自各回の負荷は一樣ではなかったことを客観的に示唆しているのかもしれない。一方で、休日の過ごし方はしっかり休息・睡眠を取ることで共通していた。身体負荷は最小限であるときには、ストレス反応は似通っていること示唆しているのかもしれない。このようにストレス反応の機構の異なる2つの唾液マーカーの分泌パターンを同時に比較検討することにより、個人差の大きいストレス反応を客観的に評価することが可能になると考える。

### 4. 今後の可能性

疲れている、元気が出ないといった訴えの患者に、日常の救急診療ではよく遭遇する。漠然とした訴えの段階では、通常の検査での異常所見が捉えられることはほとんどない。この漠然とした症状は、過度なストレスや繰り返されるストレスに対応するために、身体の適応能力が消耗したり、逆に過適応になりすぎたりした結果の可能性もある。当事者もはっきりと認知できていない段階の心身不調の感覚やストレス状態を、客観的指標を用いてリアルタイムに診察現場で評価することがストレスの可視化の最初のゴールと考えている。

予測式の体温計測器が当たり前用いられるように、ストレスによる身体変化を評価・予測できる指標を創造するには、測定機器の開発と指標の解釈が同時に進歩しながら、お互いが切磋琢磨しなければならない。簡易で即時的な唾液マーカー測定機器の開発<sup>(6,7)</sup>は、「ストレスの可視化」にとっては重要なステップである。それらは、ストレス関連疾患のスクリーニングや治療方針決定のための有益な客観的手段となり、健康と病気の間にいる患者に対する診療プロセス全体を大きく変化させ、ストレス関連疾患の予防に寄与すると考える。

### 参考文献

- (1) Speirs R.L., Herring E., et al., The influence of sympathetic activity and isoprenaline on the secretion of amylase from the human parotid gland, Arch Oral Biol. vol. 19, pp. 747-752, 1974.
- (2) Kirschbaum C., Hellhammer D.H., Salivary Cortisol in Psychobiological Research: An Overview, Neuropsychobiology, vol 22, pp. 150-169, 1989.
- (3) Sreebny L.M., Johnson D.A., et al., Functional regulation of protein synthesis in the rat parotid gland, J Biol Chem., vol. 246, pp. 3879-3884, 1971.
- (4) Chatterton R.T. Jr., Vogelsong K.M., et al., Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity, Clin Physiol., vol. 16, pp. 433-448, 1996.
- (5) Vining R.F., McGinley R.A., et al., Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol, Ann Clin Biochem, vol. 20, pp. 329-335, 1983.
- (6) Yamaguchi M., Kanemori T., et al., Performance evaluation of salivary amylase activity monitor, Biosensors Bioelectronics, vol. 20, pp. 491-497, 2004.

- (7) Yamaguchi M., Deguchi M., et al., Hand-held monitor of sympathetic nervous system using salivary amylase activity and driver fatigue assessment, Biosens. Bioelectron., vol. 21, pp. 1007-1014, 2006.