

# Experimental Studies on the Pathogenetic Mechanisms in Gastric Mucosal Lesions Induced by Whole-body Vibration

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8241">http://hdl.handle.net/2297/8241</a>

## 全身振動刺激による胃粘膜病変の発生機序に関する実験的研究

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任:岡田 晃教授)

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任:岩 喬教授)

加 藤 明 之

(平成2年12月27日受付)

全身振動刺激によってもたらされる胃潰瘍をはじめとする胃粘膜病変の発生機序を解明するため、ラットに3.0G, 10Hzの全身振動を90分間暴露し、電解式水素ガスクリアランス法による経時的な胃粘膜血流量および暴露後の胃潰瘍指数および暴露前後の血漿コルチコステロン (corticosterone, COR) とアドレナリン (adrenaline, AD), ノルアドレナリン (noradrenaline, NA) およびドーパミン (dopamine, DA) のカテコールアミン (catecholamines, CA) の応答を拘束水浸ストレスによるそれと比較した。なお、全身振動の振動周波数の相違による胃粘膜血流量の変化を調べる予備実験で10Hzの全身振動による応答が一番顕著であることが示された。全身振動は暴露開始30分および45分における胃粘膜血流量を有意に増加させたが、90分時から暴露終了後の30分時までの減少をもたらした (全身振動群)。一方、拘束水浸ストレスは負荷開始45分より負荷終了後30分時まで胃粘膜血流量を減少させた (拘束水浸群)。潰瘍指数を比較したとき、全身振動群および拘束水浸群の両群間には、有意差はなかったが、これら両群とも、まったく胃粘膜病変を示さなかった対象群との間には明かな差を認めた。下垂体-副腎皮質系の指標として用いた COR は全身振動群では上昇したが、その上昇度は拘束水浸群に比べ少ない傾向にあった。交感神経系の指標として用いた CA のうち、全身振動群および拘束水浸群の AD と NA についてはともに有意な上昇が認められた。全幹迷走神経切離 (迷切) 術を前もって施行した上での全身振動 (迷切+全身振動群) は、迷切を施行しない全身振動の場合と異なり、暴露開始直後の30分時からすでに胃粘膜血流量を低下させた。逆に、拘束水浸ストレス (迷切+拘束水浸群) では、負荷終了30分時においてはじめて有意な低下が観察された。これらの結果により迷切は、拘束水浸ストレス時の胃粘膜血流量の低下をかなり抑えることを、一方、全身振動時の胃粘膜血流量を低下に導くことが示された。迷切+全身振動群の潰瘍指数は全身振動群とほぼ同じ値を示したが、迷切+拘束水浸群のそれは顕著な減少を示した。以上の結果から、全身振動刺激による潰瘍発生には、精神的ストレスによって生じるいわゆるストレス潰瘍の際の成因すなわち中枢神経系を介した交感、副交感神経系および下垂体-副腎皮質系によって生じる機序に加えて、全身振動独自でしかもこの物理的刺激としての中枢を介さない直接的作用による部分も大きいと結論できた。

**Key words** blood flow, catecholamines, corticosterone, gastric mucosal lesion, whole-body vibration

産業の発展は、高度の技術の駆使により人の肉体的負荷を減少させてきたが、一方ではそれによって生じる環境の変化は新たな問題を引き起こしてきた。全身振動は産業職場において、トラクターや地ならし機の

作業、バスやヘリコプターの運転の際に、また生活環境では沿線交通による地盤振動の際に、頻繁に問題とされている物理的ストレスである。この全身振動に暴露される人は作業能率の低下や睡眠障害などの精神的

Abbreviations: AD, adrenaline; CA, catecholamines; COR, corticosterone; DA, dopamine; DHBA, 3,4-dihydroxybenzylamines; IP, isoproterenol; NA, noradrenaline; 迷切, 迷走神経切離

心理的な影響を訴えること以外にも、様々な身体的影響を被ることも近年、重要視されるようになった<sup>1)~3)</sup>。その1つが全身振動暴露による胃潰瘍をはじめとする胃粘膜病変である。

ところで、いわゆるストレス潰瘍とはストレスが中枢神経系に精神的および情動的に作用した結果、生じる非特異的病変の1つである<sup>4)</sup>。この点では、全身振動が精神的心理的な影響をもたらすといった事実や中村<sup>5)</sup>の詳細な実験的検討から、全身振動が非特異的ストレスの性格を有するは明らかであり、しがたって全身振動によって生じる潰瘍はストレス潰瘍の1つとして捉える見方もある。ところが、このような非特異的作用に加え、全身振動はたとえば脊柱に対し直接的に作用することによって腰痛などの障害を引き起こすといった物理的ストレスの要素も兼ね備えている<sup>6)</sup>。結局、胃粘膜病変に対して全身振動がどのように作用するのかについては、精神的ストレスが中枢神経系を介してだけ作用する経路と異なり、常にこれらの2つの要素を同時に考えなければならない。

胃潰瘍の成因についての従来の研究では、胃に対する攻撃因子と防御因子とに区別し、その発生機序を説明している<sup>7)</sup>。しかし、近年ではむしろ、胃粘膜血流量を中心とした防御因子が注目されている<sup>7)~9)</sup>。本研究においても、まず第一に全身振動刺激に暴露されたラットに生じた胃粘膜病変とその防御因子である胃粘膜血流量の経時的変化との関係を検討し、次にこれらと攻撃因子に作用する交感、副交感神経系あるいは下垂体-副腎皮質系との関係を調べた。この際、その機序が比較的、明確にされている精神的ストレスの1つとみなすことができる拘束水浸ストレスを負荷したラットにおける変化を全身振動刺激時の変化と同時に比較することにより、全身振動刺激による胃粘膜病変発生機序を解明することを試みた。

## 対象および方法

### 1. 実験対象

使用した動物は、10~11週齢、体重  $311 \pm 4.2$  g の Wistar 系雄性ラット (三協ラボ、富山) 51匹である。ラットは、実験開始前2週間、実験動物用固形飼料 MF (オリエンタル酵母工業、東京) および水の自由摂取が可能な飼育ケージで、3~4匹を一群として、12時間周期の明暗サイクルの飼育室 ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 50%) において飼育した。これらのラットの15匹を予備実験に36匹を本実験に対して用いた。いずれのラットに対しても実験開始前の24時間、水を摂取させる以外は絶食させた。

## II. 実験方法

予備実験、本実験のすべてのラットに対して、電解式水素ガスクリアランス法<sup>10)</sup>による経時的な血流量の測定を行なった。血流量測定装置には電解式水素ガスクリアランス組織血流量計 model RBF-1 (バイオメディカルサイエンス、以下 BMS と略記、金沢) にベーター解析装置 BDA-1 (BMS) を組合せて用いた。この経時的な血流量測定のため、すべてのラットには次の処置を施した。ペントバルビタール (大日本製薬、大阪) (40mg/kg) を腹腔内注入による麻酔下に、ラット背臥位に固定し、上腹部正中切開にて開腹、針型2本電極 BE-ND400-30 (BMS) をラット腺胃部漿膜側より、胃粘膜内に刺入縫着した。また、不関電極 BE-R10 (BMS) を剣状突起下に固定後、閉腹し、その30分後に各々の実験条件に供した。血流量測定は、負荷開始直前、負荷開始後30、45、60、75分時、負荷終了直前 (負荷開始後90分時)、および負荷終了後15分時 (負荷開始後105分時)、30分時 (負荷開始後120分時) の8つの時点で行なわれた。なお、針電極が正しい位置に刺入されていたかどうかは、実験終了時に行なう胃摘出の際、肉眼的に確かめられた。電解式水素ガスクリアランス法による血流量測定はすべて、通電時間50秒、通電電流 3mA という条件のもとで、通電後の10秒から20秒間のクリアランス曲線を用いて、前述のベーター解析装置により解析した。

すべてのストレス負荷時間は90分間とし、実験中は水、飼料のいずれも摂取させなかった。

### 1. 予備実験

予備実験として、全身振動刺激による胃粘膜血流量の応答を振動周波数ごとに調べた。15匹を各群の体重がほぼ等しくなるように5群に分け、後述の振動暴露装置から発振される5つの全身振動、すなわち振動加速度  $3.0\text{G}$  のもとでの周波数 1, 5, 10, 20, 40Hz の振動を各群のラットに暴露した。

### 2. 本実験

36匹のラットを各群の体重がほぼ等しくなるように無処置群 (対照群)、全身振動群、拘束水浸群の3群 (迷走神経非切離群) に加え、実験に際し前もって迷走神経切離 (迷切) 術を施した次の3群 (迷走神経切離群)、すなわち迷切+無処置群、迷切+全身振動群、迷切+拘束水浸群の計6群に分け、それぞれの処置を施した。本実験では、胃粘膜血流量のモニタリングに加え、負荷開始直前時および終了直前時に後述する手技にてヘパリン採血した。また、負荷終了後30分時に最後の血流量測定後、胃を摘出し胃粘膜病変を調べた。

#### 1) 全身振動暴露

振動暴露装置は、動電型振動試験機 EMIC, 513-A (新日本測器, 東京), 増幅器 TA-100 (TACHIKAWA, 東京), オシレーター NF-MODEL E-1011 (エヌエフ回路設計ブロック, 横浜), 振動計 EMIC 505-D (新日本測器) を組合わせて構成されている。振動板を振動試験機に固定し, 振動板に取り付けた加速度型ピックアップ EMIC 541-A (新日本測器) にて振動レベルを監視した。本実験ではこの装置から発振される振動数 10Hz, 振動加速度 3.0G の正弦波垂直振動をラットの脊柱のほぼ垂直方向に負荷した。なお, ラットは金網箱に入れ, 振動台上に固定し, 全身が等しく振動に暴露されるように配慮した (全身振動群)。

#### 2) 拘束水浸ストレス負荷

拘束水浸法は Takagi ら<sup>10)</sup>の方法に準じて行なった。すなわち, ラットを振動暴露用に作られた金網箱に拘束し, 22°Cの恒温槽に剣状突起まで水浸した (拘束水浸群)。なお, この金網箱に入れるが, 振動あるいは水浸のいずれも負荷しないラットを全身振動群および拘束水浸群に対する対照とした (対照群)。

#### 3) 迷走神経切離法

迷切を施す 3 群のラットに対しては, 電解式水素ガスクリアランス血流量計の電極を胃粘膜に刺入する際, 同時に横隔膜下で両側幹迷走神経を切離した。なお, 幽門形成術は行わなかった。

#### 4) 動脈血採血

本実験では各ラットに対し, 胃粘膜血流量測定用の電極を装着すると平行にカテーテル挿入手術を施行した。それには, 採血用カテーテル PE-10 (Clay Adams 社, Parsippany, 米国) (内径 0.28mm, 外径 0.61mm), 同 PE-50 (内径 0.58mm, 外径 0.965mm) ポリエチレンチューブに熱を加えて装着したものを用いた。内外径の細い PE-10 は左大腿動脈内に挿入し, 内外径の太い PE-50 は皮下を通してラットの頸部背側より引きだした。その後, 0.1%ヘパリン入り生理食塩水をカテーテルに封入し, ラットの頸部背側より引きだしたカテーテル端 (PE-50) を皮膚に固定し, 手術を終えた。

5) 血漿コルチコステロン (corticosterone, COR) およびカテコールアミン (catecholamines, CA) の測定

ストレス負荷開始直前および終了直前時に採取した血液から COR および CA を測定した。採取した血液は, 直ちに遠心分離 (3000rpm, 20min) して血漿を分離し, -80°Cで凍結保存した。COR の測定には, Silber ら<sup>12)</sup>の蛍光法を用いた。アドレナリン (adrenaline, AD), ノルアドレナリン (noradrenaline,

NA), ドーパミン (dopamine, DA) の測定については, 除蛋白済みの血漿を硼酸ゲルで前処置した後, 脱気装置が内蔵されている高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography, HPLC) L-4000W (Yanaco, 東京) と分光蛍光光度計 RF-540 (島津, 京都) にオートサンプラー Model 710B WISP (Waters 社, Milford, 米国) を組み合わせて構成されている自動カテコールアミン分析器によって測定された。蛍光強度について, 励起波長を 410nm, 蛍光波長を 520nm とし, 内部標準物質としてイソプロテレンール (Isoproterenol, IP) と 3,4-ジヒドロキシベンジルアミン (3,4-dihydroxybenzylamines, DHBA) を用いた。なお, 分離カラムには内径 4mm, 長さ 250mm の Yanapack カラム ODS-T (Yanaco) を使用した。

なお, 迷切を施した 3 群の血液からの COR および CA については本研究の結果から除外した。

#### 6) 胃粘膜病変の評価

すべてのラットを負荷開始後 120 分時の胃粘膜血流量測定後直ちに屠殺して開腹, 幽門結紮し, 噴門側より 1%ホルマリン 10ml を胃内に注入, 噴門結紮後, 30 分間固定した。その後胃を摘出し, 大彎側で切開し, 胃粘膜病変の有無を実体顕微鏡 (オリンパス, 東京) を用いて調べた。評価には, Bhargava ら<sup>13)</sup>の潰瘍指数を用いた。

### III. 統計処理

予備実験における周波数の効果および本実験の胃潰瘍指数の比較は単一要因分散分析により, 多重比較には Bonferroni<sup>14)</sup>の方法を用いた。本実験では全身振動刺激あるいは拘束水浸ストレスの影響を調べるために, 対照群, 全身振動群, 拘束水浸群の 3 群 (迷走神経非切離群), および迷切+無処置群, 迷切+全身振動群, 迷切+拘束水浸群の 3 群 (迷走神経切離群) を別々に表した。本実験での胃粘膜血流量および COR, CA の変化は前値と比較し, 対応のある t-検定を用い, 胃潰瘍指数については前述の単一要因分散分析と多重比較により群間比較した。さらに, COR, CA の変化についてはそれぞれの負荷による上昇度を負荷終了直前値の負荷直前値に対する百分率で表し, それらを同様の方法で群間比較した。なお, すべての統計処理では, 有意水準は危険率 5%水準 (両側検定) で有意差ありとした。

## 成 績

### I. 予備実験

全身振動の各周波数に対する胃粘膜血流量の応答を

調べた予備実験では、10Hzの振動を暴露されたラットの暴露開始後30分時の胃粘膜血流量が他のすべての周波数の暴露によるそれと比較して有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。暴露開始後45分から暴露終了後15分時

(暴露開始後105分時)のいずれの時点においても各周波数の応答に有意な差は認められなかった。逆に暴露終了後の30分時(暴露開始後120分時)では10Hzの振動負荷による胃粘膜血流量が有意な低値を示すこと

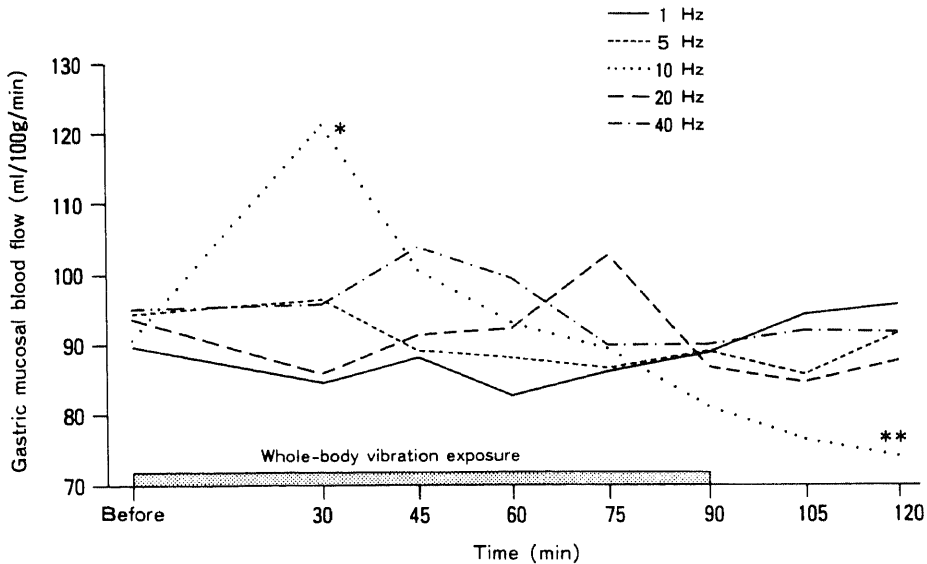


Fig. 1. Changes of gastric mucosal blood flow (ml/100g/min) induced by the whole-body vibration (WBV) with a constant acceleration (3.0G) at the frequency of 1Hz, 5Hz, 10Hz, 20Hz and 40Hz in the rats. Each value represents a mean obtained from 3 rats. Significant difference of the value at 10 Hz from the others; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

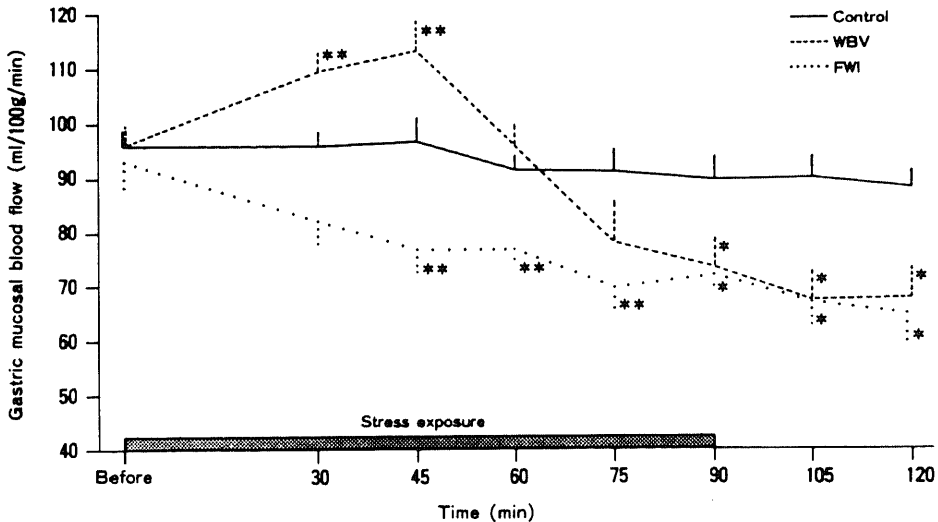


Fig. 2. Changes of gastric mucosal blood flow (ml/100g/min) induced by the whole-body vibration (WBV), the forced water immersion (FWI) and no stress exposure (Control) in the rats. Each value represents a mean  $\pm$  a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the value before stress; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

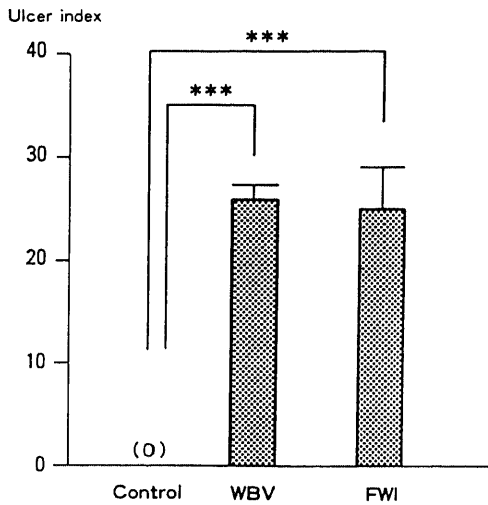


Fig. 3. Ulcer indices in the rats subjected to the whole-body vibration (WBV) and the forced water immersion (FWI) as compared with no stress exposure (Control). Ulcer index was analyzed by the method of Bhargava et al.<sup>13)</sup>(1980). Each value represents a mean  $\pm$  a standard error obtained from 6 rats. Significant difference; \*\*\* $p < 0.001$ .

( $p < 0.01$ ) が認められた (図1).

## II. 本実験

### 1. 迷走神経非切断群

#### 1) 胃粘膜血流量

対照群の胃粘膜血流量は、実験開始後60分よりわずかの減少はみられるも経時的変化に有意差は認められなかった。全身振動群の暴露開始後30分および45分時における胃粘膜血流量はその前値のそれと比較したとき、有意な高値を示した ( $p < 0.01$ ) が、暴露開始後90分時から暴露終了後30分時 (暴露開始後120分時) における胃粘膜血流量は有意な低値を示した ( $p < 0.05$ )。一方、拘束水浸群では、負荷開始後45分より負荷終了後30分時 (負荷開始後120分時) までの測定時点において胃粘膜血流量の有意な低値を示した ( $p < 0.05$  または  $p < 0.01$ ) (図2)。

#### 2) 胃潰瘍指数

全身振動群の潰瘍指数の平均値では25.8で、拘束水浸群の25.0に比べ有意な差は認められなかった。一方、対照群の胃粘膜には、潰瘍はもちろん、びらんや粘膜出血などの変化をも全く認めず、その潰瘍指数は0であった。この対照群の胃潰瘍指数は全身振動群および拘束水浸群のそれらに比べ明かな差を認めた ( $p < 0.001$ ) (図3)。

図4に対照群、全身振動群、拘束水浸群の腺胃部粘

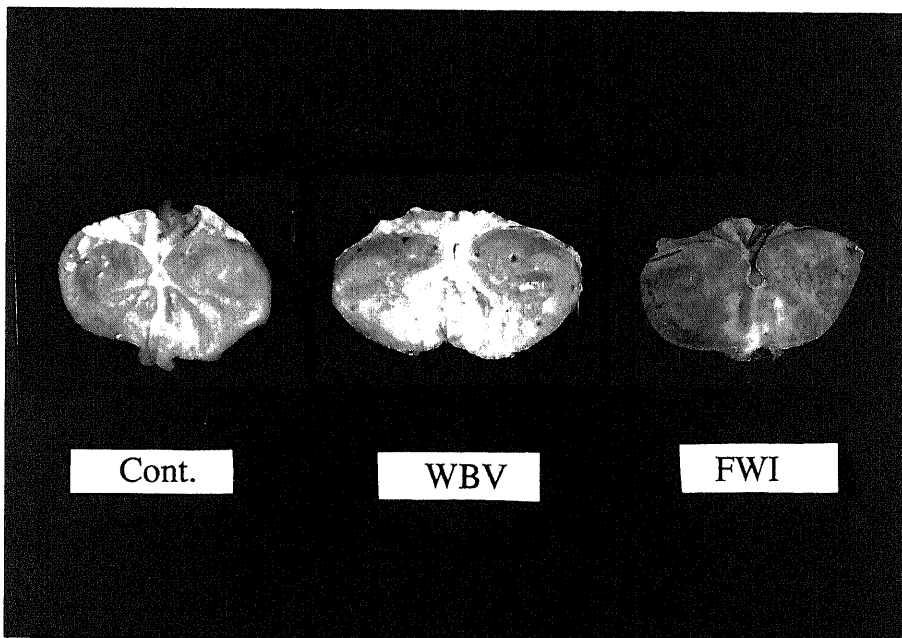


Fig. 4. Gastric mucosal lesions of the fundic gland areas induced by the whole-body vibration (WBV) and the forced water immersion (FWI) in contrast with no ulcerative change in no stress exposure (Cont.).

膜を各々1例ずつ示した。対照群の例では胃粘膜の変化を全く認めていないが、全身振動群の例では、小彎側から大彎側にかけて胃潰瘍が認められ、拘束水浸群の例でも同様に胃潰瘍がみられる(図4)。

### 3) 血漿コルチコステロンおよびカテコールアミン濃度

各群の負荷開始直前の測定値を基準として負荷終了直前値を比較したところ、対照群では有意な変化はなかったが、全身振動群および拘束水浸群のCORは有意な上昇を示すことが認められた(それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) (図5)。また、前値を100としたときの上昇度については、図表には示さないが、全身振動群の126.5%は拘束水浸群の167.7%に比べ低い傾向を認めた ( $p = 0.53$ )。

AD, NA および DA の変化を図6に示す。全身振動群および拘束水浸群のADとNAはそれぞれの負荷による有意な上昇が認められたが、DAについては、その有意差は認められなかった(図6)。

## 2. 迷走神経切離群

### 1) 胃粘膜血流量

迷切+無処置群の胃粘膜血流量の経時的变化は認められなかった。一方、迷切+全身振動群では、暴露開

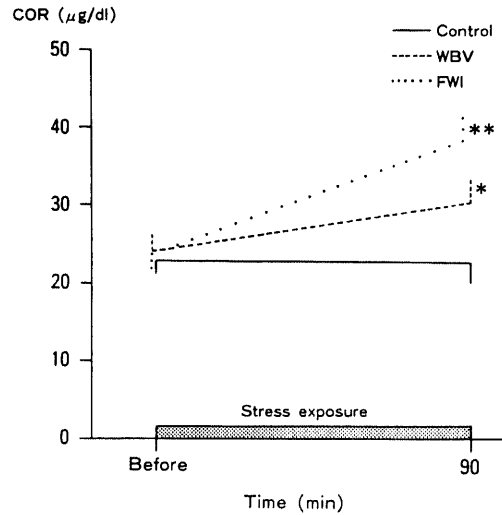


Fig. 5. Effects of the whole-body vibration (WBV) and the forced water immersion (FWI) on plasma corticosterone levels (COR) ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) in the rats as compared with no stress exposure (Control). Each value represents a mean  $\pm$  a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the value before stress; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

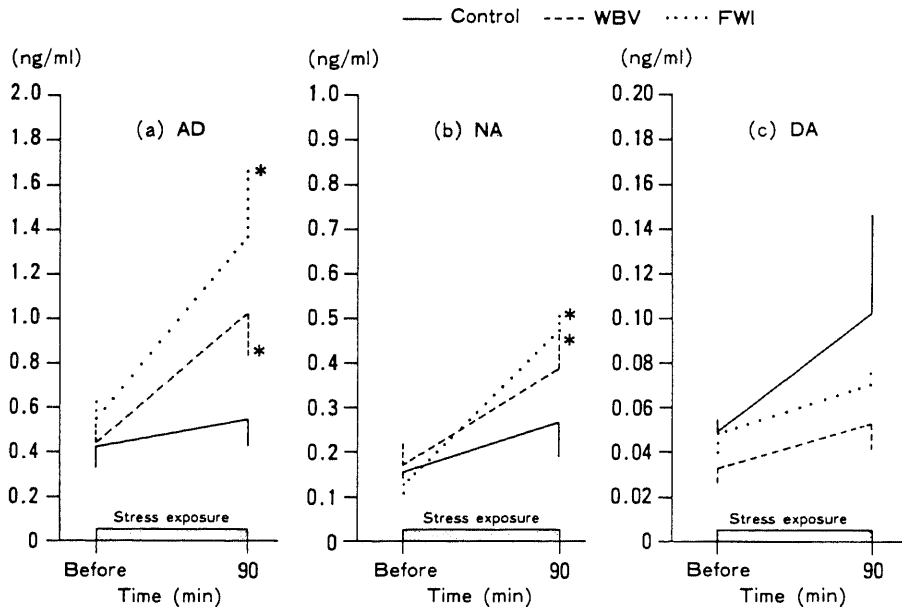


Fig. 6. Effects of the whole-body vibration (WBV) and the forced water immersion (FWI) on plasma catecholamines levels (adrenaline (AD), noradrenaline (NA) and dopamine (DA)) (ng/ml) in the rats as compared with no stress exposure (Control). Each value represents a mean  $\pm$  a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the value before stress; \* $p < 0.05$ .

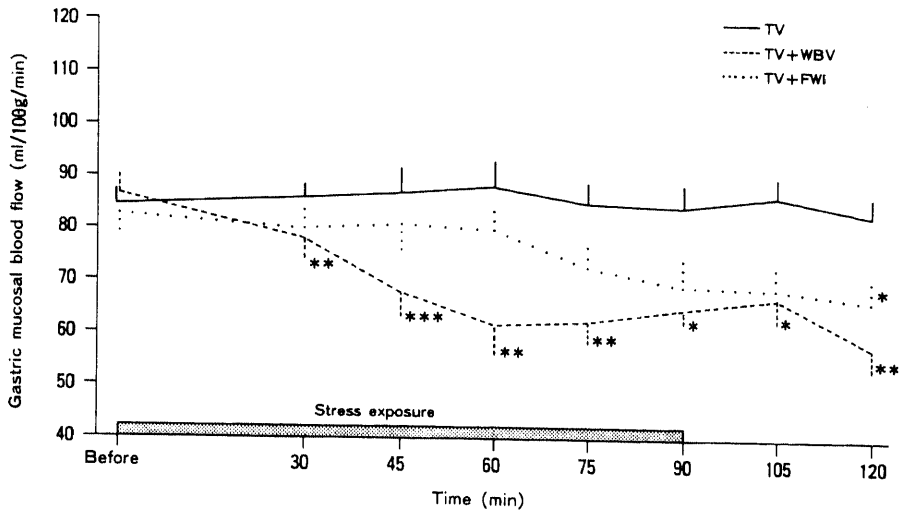


Fig. 7. Changes of gastric mucosal blood flow (ml/100g/min) induced by the whole-body vibration (WBV), the forced water immersion (FWI) and no exposure in the truncal vagotomized (TV) rats. Each value represents a mean  $\pm$  a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the value before stress; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

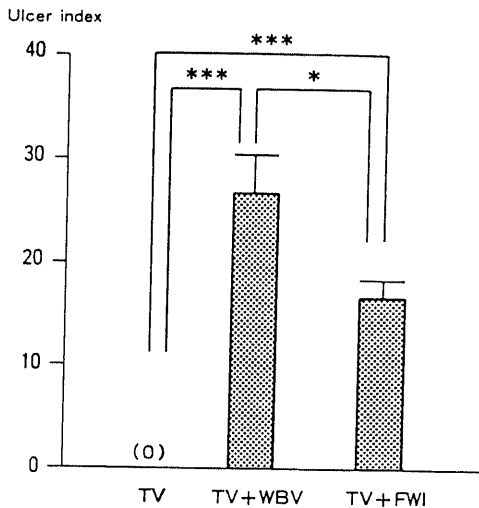


Fig. 8. Ulcer indices in the truncal vagotomized (TV) rats subjected to the whole-body vibration (WBV) and the forced water immersion (FWI) as compared with no exposure. Ulcer index was analyzed by the method of Bhargava et al<sup>19</sup>(1980). Each value represents a mean  $\pm$  a standard error obtained from 6 rats. Significant difference; \* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

始後30分時から120分時(暴露終了後30分時)のすべての時点で、前値と比べ胃粘膜血流量の低値が認められた( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ または $p < 0.001$ )。迷切+拘束水浸群の胃粘膜血流量は、負荷終了後30分時において、

はじめて有意な低下が観察された( $p < 0.05$ ) (図7)。なお、迷切術によって胃粘膜血流量は迷切を施さない無処置群(対照群)より11.2ml/100g/minの減少を認めた( $p < 0.05$ )。

## 2) 潰瘍指数

迷切を施行した3群の潰瘍指数を比較した結果を図8に示す。迷切+無処置群では、非迷切時の無処置群と同様に潰瘍は全く認められず、その潰瘍指数は0であった。迷切+全身振動群の潰瘍指数は平均26.7を示し、迷切+無処置群に比べ、有意な高値を示したが( $p < 0.001$ )、その値は非迷切時とほとんど同じであった。また、迷切+拘束水浸群の潰瘍指数の16.7は迷切+全身振動群の潰瘍指数に比し有意に低かった( $p < 0.05$ ) (図8)。

## 考 察

長期間に渡り全身振動に暴露された人は、一般に胃および消化器系の愁訴を示すことが観察されている<sup>8</sup>。特にトラクター<sup>19(16)</sup>や、地ならし機<sup>17</sup>で作業する労働者あるいは重量トラック<sup>18</sup>やバスの運転手<sup>19</sup>を対象とした研究では、レントゲン的方法などにより潰瘍病変が多く見いだされている。急性暴露でも、胃出血を認めた報告<sup>20</sup>もある。垂直振動の急性暴露の際の人の胃における共振振動数は4~5Hzの間で最大になることがDupuisら<sup>22(1)</sup>の一連の研究によって示されている。



しかし、冒頭で述べたように胃粘膜病変の発生機序は、第一に中枢神経系での役割を考慮しなければならない。その中枢神経系は、人体全域から情報を受け入れることから、振動に対する人体各部位の共振振動数が胃粘膜病変発生の問題になるかもしれない。人体の主要な臓器あるいは部位、すなわち心、肺、消化器、脊柱、四肢あるいは頭部などに対する、垂直全身振動の共振振動数として3~20Hz<sup>29)</sup>の周波数が何らかの胃に対する直接的影響および間接的影響を与える。

本研究の予備実験の結果では10Hzの周波数の振動が最も胃粘膜血流量を変化させた。この周波数は人体全般の共振振動数である4~20Hzのほぼ中間にあたる。しかし、人とラットの体構造には大きな違いがあるため、人での共振振動数の結果がそのままラットに当てはまると考えることはできない。すなわち、全身振動と胃粘膜病変の関係については、人体全般から受けた中枢神経系の応答によってのみ、胃粘膜病変が発生するとする推論は特に慎重でなければならない。むしろ、予備実験の結果は、最も胃粘膜病変を発生せしめる振動数として本研究の主題である胃粘膜病変発生機序の解明にあたり、10Hzを使う有効性を示すものであった。

本実験での全身振動群あるいは拘束水浸群で認められた結果については、それぞれ全身振動刺激あるいは拘束水浸の影響と考えた。その理由として、1つには無処置群である対照群においても全身振動刺激あるいは拘束水浸以外は全く同じ条件を施した上での結果ということもあるが、対照群では測定したすべての項目で全く変化が認められなかったことも大きな理由である。特に、拘束水浸群に対する対照群のラットは実際には拘束はされているが、その拘束は生体に影響を与える程ではないために拘束水浸群での結果を水浸ストレスによるものとした。しかし、拘束水浸ストレス時の非特異的反応のかなりの部分が、その水浸によるものであるということをサポートする報告<sup>29)</sup>や水浸ストレスが明らかに情動面で影響を与えるということから、本研究での水浸ストレスによる生体反応を精神的ストレスによるものとして、諸家のいわゆるストレス潰瘍モデルと同一とみなすことができる。

ところで、精神的ストレスが胃粘膜病変を引き起こす主なメカニズムとして中枢神経系を介する3つのルートが広く支持されている<sup>29,30)</sup>。すなわち、交感神経系の興奮は胃部の毛細血管動脈の収縮などにより胃粘膜血流量減少をもたらす。一方、副交感神経系は迷走神経を介して、胃酸やペプシンなどの胃粘液分泌を促し、あるいはその際、胃の運動緊張亢進を引き起こ

し、これらがそれぞれ胃粘膜病変の原因となる。特にその胃の運動緊張亢進は交感神経系における働きと同様に胃粘膜血流量減少を引き起こすことにより潰瘍を生じせしめる。さらにはこのストレスによる下垂体-副腎皮質系の賦活化は、副交感神経系と同様、胃酸やペプシンの分泌を促進し、胃粘膜病変につながることも知られている<sup>29,30)</sup>。このように精神的ストレスの際の中枢神経系の働きが、各助長因子を通してストレス潰瘍につながる機序はかなり明らかにされてきた。したがって、その機序がほとんど知られていない全身振動刺激時の胃粘膜病変については、このように比較的明確にされている精神的ストレスである拘束水浸ストレスの各因子の役割を全身振動刺激によるそれと比較することが有効な手段となる。この2つのストレスによって生じた胃粘膜病変の程度は、非迷切時の本実験における胃潰瘍指数が示したようにほぼ等しかった。ところが、全身振動刺激と拘束水浸ストレスとは、胃粘膜血流量の経時的変化には大きな違いが認められた。すなわち、拘束水浸ストレスにより胃粘膜血流量は負荷開始後45分より低下を認めたのに対し、全身振動刺激では、暴露直後に上昇を暴露開始後90分から低下を来たした。精神的ストレスの場合、潰瘍形成に先だって胃粘膜血流量低下による胃粘膜部位の虚血が起こることは一般に広く認められている<sup>29,30)</sup>が、さらにその低下の程度と低下の期間が潰瘍の程度とよく相関することも実験的に示されている<sup>9,27,28)</sup>。この胃粘膜血流量低下の積算量の点から本研究での経時的な相違を検討すれば非常に興味深い。すなわち、拘束水浸ストレスでは負荷開始後45分からモニタリング終了時の120分の75分間におよぶ胃粘膜血流量の低下が認められたのに対し、全身振動刺激では30分間に過ぎなかった。このことは全身振動刺激による胃粘膜病変発生における胃粘膜血流障害の役割が拘束水浸ストレスよりも小さいことを示唆している。

ところで、全身振動刺激による一過性の胃粘膜血流量の増加は、これまであまり言及されなかった。全身振動による末梢皮膚血流量の低下を示す所見は幾たびもこれまで報告されているが<sup>29,30)</sup>、この原因を諸家は<sup>31,32,33)</sup>全身振動による末梢交感神経系への作用によるものと説明している。ストレス負荷の際に、胃粘膜血流量を制御する自律神経系のうち交感神経系優位が生じたとき、胃粘膜血流量が低下するとされてきたが<sup>31,32)</sup>、一部の研究ではむしろ副交感神経系とのバランスにより、その胃粘膜血流量の増加も起こりうることを報告している<sup>33)</sup>。その点では、後述する迷切による胃粘膜血流量の消長についての検討からも、その可

能性を否定できない。あるいは交感神経系および副交感神経系だけでこの一過性胃粘膜血流量増加を説明するより、他の因子、すなわち全身振動刺激が引き起こす特異的作用と考えたほうがよいかもしれない。局所振動と全身振動との違いはあるものの、振動による皮膚血流量の増加を振動直接的作用とみなした Nakamura ら<sup>30)</sup>の研究は、本研究での一過性の胃粘膜血流量増加を振動による直接的作用とする想定を支持するものである。

精神的ストレスの際に賦活化される下垂体-副腎皮質系は、胃粘膜血流量に対する作用を介せずに胃粘膜病変発生に寄与することがみだされている<sup>29)</sup>。したがって、胃粘膜病変発生における胃粘膜血流量低下以外の因子として、下垂体-副腎皮質系の賦活化の程度を同程度の胃潰瘍発生をもたらした全身振動刺激および拘束水浸ストレス間で比較検討することは、この系の潰瘍発生の関与の程度を明らかにする点で非常に重要である。その系の指標として用いた COR は、全身振動刺激および拘束水浸ストレスのいずれの負荷によっても上昇が認められた。しかし、拘束水浸ストレスによる COR の上昇度は全身振動刺激に比較し、大きいことが示唆された。結局、この系が胃粘膜病変発生にはたす役割は拘束水浸ストレスのほうが大きいことが窺い知れた。

副腎髓質系の機能を反映する CA は、ストレスの程度の指標として下垂体-副腎皮質系とならび評されてきた<sup>35)36)</sup>。本研究では CA のうち、全身振動刺激および拘束水浸ストレスによる AD と NA の反応は COR のそれとよく似た結果を示した。腺胃部を支配する交感神経系が賦活化された際、放出される CA の量は副腎髓質に由来する AD や NA と密接な関係を有することも認められており<sup>37)</sup>、したがって本研究における CA の結果は各ストレスによる胃粘膜病変に対する交感神経系の役割を計り知る上で重要である。しかも、この系は胃粘膜血流量調節因子でもあること<sup>23)24)</sup>から、この系の賦活化の程度と胃粘膜血流量の関係を見いだすことも可能である。本研究における全身振動刺激による AD および NA が上昇した時点と同時期に、胃粘膜血流量低下が引き起こされたという結果により、全身振動刺激の際においても交感神経系が胃粘膜血流量の低下を引き起こし、それが胃粘膜病変の原因となるという図式は拘束水浸ストレスと同様であると推定できる。この推定はさらに詳細な CA の経時的変化を調べることにより、一層明らかになると考えられる。

迷切は精神的ストレスによる胃粘膜病変発生に防御作用を有することは確立された事実である<sup>38)39)</sup>。本研

究においても拘束水浸ストレスによる胃潰瘍指数は迷切により減少した。これに対し、全身振動刺激では潰瘍指数にほとんど変化を認めなかった。このことは全身振動刺激による胃粘膜病変発生に対する迷走神経の役割が拘束水浸ストレスに比べて小さいことを示唆している。一方、迷走神経は、精神的ストレスにより胃粘膜病変発生に至る経路の1つである副交感神経系の比重のほとんどを占める。迷切はその副交感神経系の支配下でもある胃粘膜血流量の、ストレスによる減少を抑えることにより、潰瘍発生を防御するとされている<sup>40)41)</sup>。本研究においても、負荷開始後105分までその低下が抑えられた。このように精神的ストレスにおける迷切時の胃粘膜血流量と胃粘膜病変発生は、極めて密接な関係が成り立っていた。ところが、迷切時の全身振動刺激に対しては、暴露開始後30分からモニタリング終了時の120分時まで一貫して低下が認められており、この結果は非迷切時の経時的変化との明らかな相違を示していた。迷切時には非迷切時と同程度の胃粘膜病変を形成したことを考慮に入れば、この相違に対する説明には迷走神経が関与する胃粘膜血流量以外の他の因子の役割を考える必要がある。すなわち、精神的ストレス時には迷走神経が胃の蠕動運動あるいは緊張亢進を助長し、胃粘膜血流量低下を引き起こすことが知られているが<sup>42)</sup>、逆に全身振動刺激のもとでは全身振動によってもたらされる過伸展による胃の異常運動を迷走神経が抑制していると仮定すれば、迷切時の全身振動刺激による過度の胃運動異常が本研究でみられた胃粘膜血流量の低下を引き起こすと考えることができる。このように、迷切時の全身振動刺激による血流量低下を、前述の非迷切時の一過性胃粘膜血流量の増加を含めて、迷走神経および胃の運動との関係で考えれば理解しやすい。この仮定に関して全身振動刺激時の胃運動と胃粘膜血流量および胃粘膜病変の関係にはかなり複雑な機序が推測されるため、今後詳細な研究が必要である。

以上の非迷切時および迷切時の潰瘍指数に対する胃粘膜血流量、COR および CA の結果は、全身振動刺激による潰瘍発生には中枢神経系を介した交感、副交感神経系および下垂体-副腎皮質系はさほど大きい役割をはたさないことを示した。しかし交感神経系について検討したように、全身振動刺激によってもこれらの経路の関与は多少なりとも存在すると考えられる。したがって、全身振動刺激による潰瘍発生には、精神的ストレスによって生じるいわゆるストレス潰瘍によるこのような機序に加えて、全身振動独自でしかもこの物理的刺激としての中枢神経系を介さない機械的、

直接的作用による部分も大きいと考えられた。非迷切時および迷切時の血流量と潰瘍指数の関係が示したように、全身振動刺激による胃に対するこのような直接的作用は、多くは胃粘膜血流量の減少を引き起こすことなしに胃粘膜病変発生に至ると推定できた。

ところで、全身振動に暴露された人に胃病変が多発する原因を、勤務の交代制度、密室で作業する作業条件や非生理的飲食条件などの全身振動以外の他の労働条件に求める研究も一部にはあるが<sup>44,45</sup>、全身振動の胃に直接的に働く物理的作用を潰瘍発生の主成因と結論した本研究は、同時に全身振動と胃粘膜病変の直接的因果関係を強く支持するものである。

## 結 論

全身振動刺激によってもたらされる胃潰瘍をはじめとする胃粘膜病変の発生機序を解明するため、ラットに3.0G, 10Hzの全身振動を90分間暴露し、電解式水素ガスクリアランス法による経時的な胃粘膜血流量および暴露後の胃潰瘍指数および暴露前後のCORとCAの応答を拘束水浸ストレスによるそれと比較し、以下の結果を得た。

1. 全身振動の振動周波数の相違による胃粘膜血流量の変化を調べる予備実験では10Hzの全身振動による応答が一番顕著であることが示された。

2. 全身振動群では、暴露開始後30分時および45分時における胃粘膜血流量の有意な増加が、逆に90分時から暴露終了後の30分時までの減少が認められた。一方、拘束水浸群については負荷開始後45分時より負荷終了後30分時までの時点での胃粘膜血流量の減少が観察された。

3. 潰瘍指数を比較したとき、全身振動群および拘束水浸群の両群間には有意差はなかったが、これら両群とも、まったく胃粘膜病変を示さなかった対照群との間には明かな差を認めた。

4. 下垂体-副腎皮質系の指標として用いたCORは全身振動群では上昇したが、その上昇度は拘束水浸群に比べ少ない傾向にあった。

5. 交感神経系の指標として用いたCAのうち、全身振動群および拘束水浸群のADとNAはともに有意な上昇を示した。

6. 迷切術を前もって施行した迷切+全身振動群の胃粘膜血流量については、迷切を施行しない全身振動群と異なり、すでに暴露開始後の30分時からの低下が認められた。逆に、迷切+拘束水浸群では、負荷終了後30分時においてはじめて有意な低下が観察された。これらの結果により迷切は、拘束水浸ストレス時の胃

粘膜血流量の低下をかなり抑えることを、一方、全身振動時の胃粘膜血流量を低下に導くことが示された。

7. 迷切+全身振動群の潰瘍指数は全身振動群とほぼ同じ値を示したが、迷切+拘束水浸群のそれは顕著な減少を示した。

以上の結果から、全身振動刺激による潰瘍発生には、精神的ストレスによって生じるいわゆるストレス潰瘍の際の成因すなわち中枢神経系を介した交感、副交感神経系および下垂体-副腎皮質系によって生じる機序に加えて、全身振動独自でしかもこの物理的刺激としての中枢を介さない直接的作用による部分も大きいと結論できた。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、終始懇篤な御指導と御校閲を賜りました金沢大学医学部公衆衛生学講座岡田晃教授、同外科学第一講座岩 喬教授に深甚なる謝意を表します。さらに終始御指導を賜りました中村裕之博士をはじめ金沢大学医学部公衆衛生学講座、ならびに同外科学第一講座の諸先生方に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第33回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会(1990, 松本)および第77回日本消化器病学会総会(1991, 東京)において発表した。

## 文 献

- 1) 岡田 晃: 全身振動による影響-障害-。労働科学, 41, 9-18 (1965).
- 2) 岡田 晃: 騒音, 振動. 内科, 27, 864-869 (1971).
- 3) Dupuis, H. & Zerlett, G.; Beanspruchung des Menschen durch mechanische Schwingungen, 1st ed., p7-147, Westkreuz-Druckerei Berlin/Bonn, Berlin, 1984.
- 4) Selye, H.: Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. Br. J. Exp. Pathol., 17, 234-248 (1936).
- 5) 中村 裕之: 全身振動刺激に対するラット脳内ドーパミン代謝およびドーパミン関連ペプチドの応答. 日衛誌, 43, 872-886 (1988).
- 6) Shay, H.: The pathologic physiology of gastric and duodenal ulcer. Bull. NY. Acad. Med., 20, 264-291 (1944).
- 7) Guth, P. H.: Gastric blood flow in restraint stress. Am. J. Dig. Dis., 17, 807-813 (1972).
- 8) Kitajima, M., Wolfe, R. D. & Trelstad, R. L.: Gastric mucosal lesions after burn injury: Relationship to H<sup>+</sup>back diffusion and the microcirculation. J. Trauma, 18, 644-650 (1978).

- 9) 中村紀夫, 坂口友次郎, 長州堯雄, 田村茂樹, 小山厚, 原真一, 小野敏孝, 長尾房大: 急性胃病変と胃粘膜血流. *Prog. Med.*, 2, 289-296 (1982).
- 10) Koshu, K., Kamiyama, K., Oka, N., Endo, S., Takaku, A. & Saito, T.: Measurement of regional blood flow using hydrogen gas generated by electrolysis. *Stroke*, 13, 483-487 (1982).
- 11) Takagi, K. & Okabe, S.: The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn. J. Pharmacol.*, 18, 9-18 (1968).
- 12) Silber, R. H., Busch, R. D. & Oslapas, R.: Practical procedure for estimation of corticosterone or hydrocortisone. *Clin. Chem.*, 4, 278-285 (1958).
- 13) Bhargava, K. P., Daas, M., Gupta, G. P. & Gupta, M. B.: Study of central neurotransmitters in stress-induced gastric ulceration in albino rats. *Br. J. Pharmacol.*, 68, 765-772 (1980).
- 14) 丹後俊朗: Bonferroniの方法. 臨床への統計学, 第一版, 47頁, 朝倉書店, 東京, 1986.
- 15) Rentsch, H. J.: *Ulcuskrankheit und Landarbeit*, 1st ed., p1-133, University of Berlin, Berlin, 1960.
- 16) Rosegger, R. & Rosegger, S.: Arbeitsmedizinische Erkenntnisse beim Schleppeerfahren. *Arch. Landtechn.*, 2, 3-65 (1960).
- 17) Schmidt, U.: Vergleichende Untersuchungen an Schwerlast-wagenfahrern und Büroangestellten zur Frage der berufsbedingten Verschleißschäden an der Wirbelsäule und den Gelenken der oberen Extremitäten, 1st ed., p1-57, Humboldt University, Berlin, 1969.
- 18) Heide, R.: Zur Wirkung langzeitiger beruflicher Ganzkörpervibrationsexposition, 1st ed., p1-136, University of Berlin, Berlin, 1978.
- 19) Köhne, G., Zerlett, G. & Duntze, H.: Ganzkörperschwingungen auf Erdbaumaschinen. Humanisierung des Arbeitslebens. VDI Verlag, Düsseldorf, 32, 1-366 (1982).
- 20) 岡田 晃, 鈴木勝己: 振動障害—研究動向と診療の実際—. 第1版, 55-64頁, 篠原出版, 東京, 1982.
- 21) Dupuis, H. & Christ, W.: Über das Schwingverhalten des Magens unter dem Einfluß sinusförmiger und stochastischer Schwingungen. *Int. Z. Angew. Physiol. Einschl. Arbeitsphysiol.*, 22, 149-166 (1966).
- 22) Takagi, K., Katuya, Y. & Watanabe, K.: Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats. *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 465-475 (1964).
- 23) 並木正義: ストレス潰瘍. 臨床と研究, 65, 1447-1451 (1988).
- 24) Yabana, T. & Yachi, A.: Stress-induced vascular damage and ulcer. *Dig. Dis. Sci.*, 33, 751-761 (1988).
- 25) Menguy, R., Desbaillets, L. & Masters, Y. F.: Mechanism of stress ulcer: Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. *Gastroenterology*, 66, 46-55 (1974).
- 26) Szabo, S., Pihan, G. & Trier, J. S.: Alterations in blood vessels during gastric injury and protection. *Scand. J. Gastroenterol.*, 21, 92-96 (1986).
- 27) 平山洋二, 丹羽寛文, 赤塚宣治, 三木一正, 木村正儀, 帳景明, 永井正俊, 黄士哲: 水浸拘束潰瘍の発生における胃粘膜血流動態の検討. *Gastroenterol. Endosc.*, 26, 492-502 (1984).
- 28) Kitajima, M., Shimizu, A., Torii, H., Ikeda, Y. & Oshima, A.: Gastric microcirculatory change and development of acute gastric mucosal lesions (stress ulcer). *Acta. Physiol. Hung.*, 73, 137-148 (1989).
- 29) Coermann, R., Okada, A. & Frieling, I.: Vegetative Reaktionen des Menschen bei niederfrequenter Schwingungsbelastung. *Int. Z. Angew. Physiol. Einschl. Arbeitsphysiol.*, 21, 150-168 (1965).
- 30) Yonekawa, Y.: Evaluation of whole body transient vibration by finger-tip plethysmogram. *Ind. Health*, 16, 55-71 (1978).
- 31) Peter, E. T., Nicoloff, D. M., Leonald, A. S., Walder, A. I. & Wangenstein, O. H.: Effect of vagal and sympathetic stimulation and ablation on gastric blood flow. *JAMA.*, 183, 1003-1005 (1963).
- 32) Guth, P. H. & Smith E.: Neural control of gastric mucosal blood flow in the rat. *Gastroenterology*, 69, 935-940 (1975).
- 33) 土屋雅春, 織田正也, 中村正彦, 渡辺勲史, 永田博司, 柏崎一男, 大家友二: ラット胃粘膜微小循環の自律神経統御について—特に実験的ストレス潰瘍発生

- 機序に関連して。日消誌, 78, 1000-1014 (1981).
- 34) Nakamura, H., Nohara, S., Nakamura, H. & Okada, A.: Combined effects of local vibration and noise on peripheral circulatory function. *In* A. Okada & O. Manninen (eds.), Recent Advances on the Combined Effects of Environmental Factors, 1st ed., p762-781, Kyoei Co. Ltd., Kanazawa, 1987.
- 35) Livezey, G. T., Miller, J. M. & Vogel, W. H.: Plasma norepinephrine, epinephrine and corticosterone stress responses to restraint in individual male and female rats, and their correlations. *Neurosci. Lett.*, 62, 51-56 (1985).
- 36) Natelson, B. H., Tapp, W. N., Adamus, J. E., Mittler, J. C. & Levin, B. E.: Humoral indices of stress in rats. *Physiol. Behav.*, 26, 1049-1054 (1981).
- 37) 山本英昭, 中村紀夫, 藤森 努: カテコールアミンとレニン・アンジオテンシン系の胃粘膜血流に及ぼす影響. *Prog. Med.*, 7, 411-417 (1987).
- 38) Brodie, D. A. & Hanson, H. M.: A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology*, 38, 353-360 (1960).
- 39) Sullivan, R. C. & Waddell, W. R.: Accumulated experience with vagotomy and pyloroplasty for surgical control of hemorrhagic gastritis. *Am. J. Surg.*, 116, 745-749 (1968).
- 40) 裏川公章, 堀 公行, 松永雄一, 内藤伸三, 大坪泰彦, 高瀬信明, 河合澄夫, 八田 敏, 西村和夫, 斉藤洋一: 急性胃潰瘍の発生機序とその予防に対するシメチジンと迷切の効果についての実験的研究. *日消誌*, 78, 1370-1379 (1981).
- 41) Watanabe, Y., Kudo, T. & Sakakibara, N.: The preventive and therapeutic effects of vagotomy for stress ulcer—Experimental studies on the aspects of gastric submucosal blood flow and ulcer index—. *Jpn. J. Surg.*, 18, 447-454 (1988).
- 42) 八田 敏: ストレス潰瘍発生時の自律神経に関する実験的研究—胃壁血流量および胃運動量の測定より—. *日外会誌*, 82, 1212-1223 (1981).
- 43) Cho, C. H., Ogle, C. W. & Dai, S.: Acute gastric ulcer formation in response to electrical vagal stimulation in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 35, 215-219 (1976).
- 44) Helmkamp, J. C., Talbott, E. O. & Marsh, G. M.: Whole body vibration—A critical review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 45, 162-167 (1984).
- 45) Seidel, H. & Heide, R.: Long-term effects of whole-body vibration: a critical survey of the literature. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 58, 1-26 (1986).

**Experimental Studies on the Pathogenetic Mechanisms in Gastric Mucosal Lesions Induced by Whole-body Vibration** Akiyuki Katoh, Department of Public Health, and Department of Surgery (1), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, 100, 1—13 (1991)

**Key words** blood flow, catecholamines, corticosterone, gastric mucosal lesion, whole-body vibration

**Abstract**

To clarify the pathogenetic mechanisms in gastric mucosal lesions including ulceration induced by whole-body vibration (WBV), changes in gastric mucosal blood flow (MBF) over a period of time were examined in rats exposed to WBV of 3.0 at 10 Hz for 90 min, using the clearance of electrolyzed hydrogen gas. In addition to the MBF, ulcer index after exposure, plasma corticosterone (COR) and catecholamines (CA), e.g. adrenaline (AD), noradrenaline (NA) and dopamine (DA) were compared, before the start and just before the end of the exposure, with those for forced water immersion stress (FWI). In a preliminary study examining the changes in MBF according to the vibration frequencies, the most remarkable response of the MBF to WBV was demonstrated at a fre-

quency of 10 Hz. WBV increased the MBF significantly at 30 and 45 min after the start of the exposure (WBV group). In contrast, FWI decreased it, from 90 min after the start to 30 min after the end of the stress (FWI group). There were evident differences in the ulcer indices in the WBV and FWI groups from those in the no exposure group, but the difference was not observed between the WBV and FWI groups. The COR, which was examined as an indicator of the pituitary-adrenocortical system, in the WBV group was increased, but the degree of the increase produced by WBV tended to be less than that by FWI. Concerning CA, which is the indicator of sympathetic nervous system, AD and NA were significantly increased after both exposures. In those rats which had undergone truncal vagotomy (TV) in advance (TV+WBV group), WBV decreased the MBF from 45 min after the start to 30 min after the end of the exposure; this was different from the findings in rats who had not undergone vagotomy. However in the TV+FWI group, the decrease in MBF was observed only at 30 min after the end of the stress. These findings show that TV prevents the MBF from decreasing in the FWI exposure, but promotes the decrease in the WBV. The ulcer index in the TV+WBV group was about the same as that in the WBV group, but the ulcer index in the TV+FWI group was remarkably decreased as compared that in the FWI group. In conclusion, these results show that WBV precipitates the development of ulceration by its direct, physical and specific actions and not through the central nervous system (CNS), in addition to the pathogenesis of the so-called "stress ulcer of mental stress", i.e. involvement of the sympathetic and parasympathetic nervous systems and pituitary-adrenocortical system via the actions of CNS.