

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460803

研究課題名(和文) 振動は血管を収縮するか？-25年前の凍結血漿の分析と急性振動負荷実験から-

研究課題名(英文) Vibration-induced direct effects and indirect effects: analysis of blood samples collected 25 years ago from patients and acute exposure of healthy subjects to vibration

研究代表者

原田 規章 (HARADA, Noriaki)

山口大学・その他部局等(医学)・名誉教授

研究者番号：70116747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：職業的な振動曝露による末梢血管への直接効果は血管拡張であり、自律神経系を介した間接効果により血管収縮が生じるという我々の仮説を検証することを目的とした。

25年前に振動障害患者と健常対照者から得られた凍結血漿の分析では、エンドセリン-1およびhs-CRPの測定により、振動障害患者の特徴が明らかになった。一方、サブスタンスP、CGRP、vWFについては所期の成績を得ることができなかった。健常被験者に対する急性振動負荷による手指の機械受容器と血流の相互影響に関する実験では、パチニ受容器の関与が示されたが、この反応はISO 5349-1で予測される変化には対応しないことが示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose was to investigate our hypothesis that among workers exposed to vibration, vasodilation of peripheral vessels is induced by vibration-induced direct effects and vasoconstriction, by its indirect effects mediated by autonomic nervous system. Analysis of frozen plasma samples collected 25 years ago from patients with typical vibration syndrome and age-matched healthy controls revealed characteristics of patients with vibration disorders for the biomarkers endothelin-1 and HS-CRP. However, we could not reveal desired results regarding Substance P, CGRP, and vWF due to insufficient precision and mutual interference of relevant ELISA kits. Our investigation on the concomitant changes and response patterns in finger vibrotactile perception and finger blood flow induced by acute exposure of healthy subjects to vibration revealed predominant role of Pacinian mechanoreceptors, and the responses did not follow the changes specified in the international standard ISO 5349-1 (2001).

研究分野：医歯薬学

キーワード：振動障害 凍結保存血漿 伝達物質 急性振動負荷 手指血流反応 皮膚機械受容器

## 1. 研究開始当初の背景

広範な産業分野において振動工具が使用されており、先進工業国では国民の2~3%が職業性振動曝露による健康障害のリスク下にあると推定されている。振動曝露による健康障害は手腕振動症候群(振動障害)と呼ばれ、業務上疾患として認定され治療中の患者はわが国で約6000名にのぼる。研究代表者が代表世話人を勤めた日本産業衛生学会振動障害研究会では4年半にわたる検討に基づいて、2013年5月に「振動障害診断ガイドライン2013年版」を策定したところである(日本産業衛生学雑誌、55(6):A1-18、2013年)。しかし、その根拠となる振動障害の病態については以下のようにまだ未解明の問題が残っている。

振動障害の症状は、上肢を主とする循環障害、神経障害、運動器障害であり、わが国においては、自律神経を介した全身調節系影響が修飾するとの考えが強い。しかし、多くの研究が蓄積されてきたが、循環障害、神経障害、運動器障害の相互関連を含めて、病態については未だ不明点が残されている。特に、振動曝露作業がどのような機序で末梢循環を障害するかについては、一致した研究結果が得られていない。

振動障害者の白指発作(レイノー現象)は、振動作業中に発生することは希であることは注目すべきである。白指発作は振動曝露中ではなく、冬季早朝の洗顔時や、川中に入っている釣りや海水浴など、全身の寒冷時に発生することが良く知られている。このことから、振動曝露作業においては保温対策が重視され、振動障害患者には特に寒冷を避けることが求められている。

我々は、40年にわたる現場調査、実験研究、疫学研究から、振動刺激の直接影響は血管拡張であり、交感神経を介した間接影響が血管収縮であり、その結果、過剰な交感神経反応(交感神経反射)が形成されるとの仮説を有している。また、白指現象の発作的な発生のトリガーとしては、副腎髄質系を介した機序が強く関わっているとの仮説を有している。すなわち、振動作業中には、直接に振動曝露を受ける末梢血管が拡張状況にあるのに対し、作業に伴う、騒音、振動、特に、寒冷のストレス刺激が交感神経系を介して末梢血管の収縮機序として作用するため、過剰な交感神経反応機序(交感神経反射)が形成され、その結果、振動作業中だけでなく、全身寒冷曝露時に血管収縮発作(白指発作、すなわちレイノー現象)が発生するとの仮説である。

この仮説について、我々は、多くの急性振動曝露実験や振動障害患者に対する調査を実施してきたが、未だ、明解な成績を得るに至っていない。急性振動刺激の直接効果が、末梢血管収縮であるか、拡張であるか、振動曝露作業により過剰な交感神経反応機序がどのように形成されるかは、上肢の機械刺激

受容器の関わりを含めて、欧米からも相反する報告が錯綜し、議論が続いている。

## 2. 研究の目的

我々は、振動刺激が末梢血管を収縮し、手指の白指発作(レイノー現象)を生じるとのこれまでの一般的な議論と異なり、末梢血管における振動負荷の直接効果は血管拡張、作業時の寒冷等のストレス刺激による交感神経系を介した間接効果が血管収縮をもたらす、その結果、振動作業には全身寒冷負荷に対する過剰な交感神経反応機序が形成されるとの仮説を有している。

本研究の目的は、現在では得がたい、合併症を有しない典型的症状を有する振動障害者の25年前の凍結血漿を用いた解析と、健常被験者に対する新たな急性振動負荷実験により、議論の多い振動障害の末梢循環障害機序における我々の仮説を、末梢神経系への機械刺激に対する循環反応を含めて検討し検証することである。それにより、振動障害の新しい診断方法の確立、予防対策の推進に貢献することが期待できる。

## 3. 研究の方法

### (1) 25年前の凍結血漿を用いた解析

我々は1987年度冬季に、振動障害の病態を解明する目的で、西日本4県における大規模調査を実施した。現在と異なり、その当時は患者の高齢化が進んでおらず、また作業対策の不十分さから現在とは異なって、典型的な振動障害の症状を有し、加齢による合併症を有しない壮年層で、レイノー症状を有する振動障害患者約80名と、同症状を有しない患者約80名、さらに健常対象者約80名であり、各人から同意を得て調査の協力を得ることができた。なおこの3群においては個人ごとに年齢、振動曝露歴をマッチングさせた。

調査の内容は脳波や心電図R-R間隔を含む各種の電気生理学的分析と、全身関連負荷時の血中アドレナリンをはじめとする神経伝達物質、各種ホルモン類の血液学的分析であった。当時、まだ判明していない、あるいは測定法が確立していない種々の生理活性物質の測定法が将来明らかになった際に追加分析を試みるために、余剰の血漿を-80℃に凍結し長期保存することとした。本研究では、凍結血漿を用いて、エンドセリン-1、高感度CRP、サブスタンスP、CGRP(Calcitonin gene related peptide)、vWF(von Willebrand Factor)についてELISAキットによる分析を試みた。

### (2) 上肢に対する急性振動負荷実験

我々は上肢への急性(短時間)振動負荷に対する生体反応を測定するシステムを長年にわたって開発してきた。

上肢に急性振動負荷を行う場合、負荷振動の大きさだけでなく、負荷ハンドルの把持力や圧迫力、実験室内の温度環境などを一定に

維持する必要がある。また、生体反応を測定するために、ISO 基準に即して開発された機械受容器の閾値変化を測定する装置、新しく開発されたレーザースペックル血流分析装置などを従来からの測定機器に加えて整備してきた。これらのシステムを用いて、健常被験者に対する上肢への急性振動負荷と生体反応について実験的に解析した。

(3) 関連文献のシステマティックレビュー、及び熱帯地方における疫学調査の試み

血管収縮・拡張に関わる凍結血漿を用いた解析、急性振動負荷実験による成績との総合的な解析を予定して振動暴露の筋骨格系影響に関する文献レビューを行った。同様に、さらに、わが国や欧米とは異なり、振動作業中に寒冷曝露による交感神経系緊張がないと考えられる熱帯気候のバングラデシュにおける振動曝露作業者の調査について疫学調査を計画した。

4. 研究成果

(1) 25年前の凍結血漿を用いた解析

合併症を有せず典型的症状を有する振動障害者と年齢等をマッチさせた健常者25年前の凍結血漿の分析では、血管内皮における強力な血管収縮物質であるエンドセリン-1および、血管壁炎症マーカーであり血管内皮機能のマーカーである高感度CRPの測定により、振動障害患者の特徴が明らかになった。一方で、血管内皮における血管拡張系マーカーであるサブスタンス P と CGRP (Calcitonin gene related peptide)、内因性血小板凝固系傷害マーカーであるvWF (von Willebrand Factor) については、長期凍結保存による活性低下や、ELISA キットの相互干渉による不十分な精度により所期の成績を得ることができなかった。

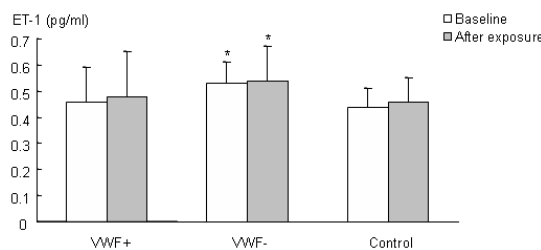


Figure 1 Plasma ET-1 levels at baseline and after cold challenge (n=12 in each group). Values are shown as mean±SD. Significantly different from the corresponding control value: \*P<0.05

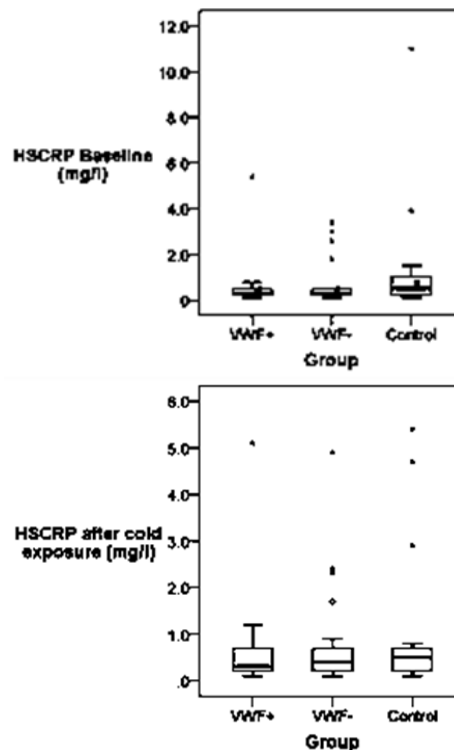


Figure 2 HSCRP of baseline and after cold exposure among VWF+, VWF- and control groups (n=19 in each group). These boxplots show interquartile range and heavy line are median.

(2) 上肢に対する急性振動負荷実験

複数の健常被験者において、まず、右手示指および小指の3周波数の振動感覚閾値(4 Hz、31.5 Hz、125 Hz、以下: VPT)、拇指を除く右手背側の4指の血流(以下: FBF)の基礎値(負荷前値)が測定された。次いで、各被験者に木製の振動負荷プラットフォームを拇指を除く右手4指を用いて2 Nの力で5分間押さえさせ、2種類の振動条件(31.5 Hzと125 Hz、周波数補正振動加速度5.5 m/s<sup>2</sup> rms)と、振動の無い対照条件、あわせて3条件の負荷をランダムな順で行った。その後、負荷後のFBFとVPT負荷の測定が行われた。

VPTに関しては、31.5 Hzと125 Hzの振動負荷により、4 Hz、31.5 Hz、125 Hzのうち31.5 Hz、125 HzのVPTにおいて有意な上昇が認められた(P < .01 to .001)。FBFに関しては、31.5 Hzと125 Hzの振動負荷により血管拡張、振動負荷の無い対照条件では逆に血管収縮が、それぞれ有意に認められた(P < .05 to .01)。同レベルの生体影響を有す(ISO 5349-1)と考えられる周波数補正加速度が同値の異なる2種類の周波数の振動負荷によるVPTとFBFの連動した変化は高い周波数(125 Hz)負荷の方が大きいことが示された。より強い振動負荷によるVPT反応は主としてパチニ機械受容器が関わっていると考えられる。今回観察された反応はISO 5349-1で予測される変化に対応しなかった。

従って、現段階として、健常被験者に対する急性振動負荷実験による手指の機械受容器と血流の相互影響に関する研究では、31.5 Hzと125 Hzの振動負荷により血管拡張、振動負荷のない対照条件では逆に血管収縮が有意に認められ、強い振動負荷による振動感覚閾値反応は主としてパチニ機械受容器が関わっていると考えられること、この反応はISO 5349-1で予測される変化に対応しないことが示された。

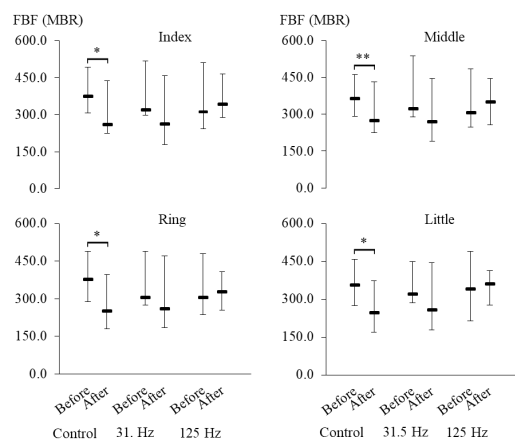


Figure 3 FBF (MBR) in the exposed fingers obtained under three exposure conditions. Values are presented as median and IQR (shown as error bars) for ten subjects. Significantly different (Wilcoxon signed-ranks test) from the corresponding before-exposure values: \* $P < .05$ , and \*\* $P < .01$ .

### (3) 関連文献のシステマティックレビュー、及び熱帯地方における疫学調査の試み

上肢の血管収縮・拡張に関わる、凍結血漿を用いた解析、急性振動負荷実験による成績との総合的な解析を予定して振動暴露の筋骨格系影響に関するシステマティックレビュー結果を報告するとともに、振動作業中に寒冷曝露による交感神経系緊張がないと考えられる熱帯気候のバングラデシュにおける振動曝露作業者の調査について追加調査・検討を計画し、現地研究者と打ち合わせを重ねたが、現地の不安定な状況があり、まだ準備中の段階が続いている。

### (4) 研究結果の報告

以上の研究結果は国際学会において討議に付すとともに、英文論文として公表した。本研究では1年間の研究期間の延長を得たが、研究はまだ進行中であり、纏まり次第、さらに報告・公表する予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4件)

MH Mahbub, Ryosuke Hase, Natsuo Yamaguchi, Hidekazu Takahashi, Yoshinao Kawano, Keiichi Hiroshige,

Tsuyoshi Tanabe, Noriaki Harada, Concomitant Changes and Response Patterns in Finger Vibrotactile Perception and Blood Flow Induced by Acute Exposure to Hand-Arm Vibration, Bulletin of Yamaguchi Medical School、査読あり、65巻、2018、(in press) DOIなし

[http://petit.lib.yamaguchi-u.ac.jp/G000006y2j2/NestListByField.e?chain\\_kiyuu=The+bulletin+of+the+Yamaguchi+Medical+School](http://petit.lib.yamaguchi-u.ac.jp/G000006y2j2/NestListByField.e?chain_kiyuu=The+bulletin+of+the+Yamaguchi+Medical+School)

M.H. Mahbub, Y. Kurozawa, T. Ishitake, Y. Kume, K. Miyashita, H. Sakakibara, S. Sato, N. Toibana, N. Harada, A systematic review of diagnostic performance of quantitative tests to assess musculoskeletal disorders in hand-arm vibration syndrome, Ind Health、査読あり、53巻、2015、391-397 DOI 10.2486/indhealth.2014-0221

[http://www.jniosh.go.jp/en/indu\\_hel/](http://www.jniosh.go.jp/en/indu_hel/)

M.H. Mahbub, T. Ishitake, Y. Kurozawa, T. Takahashi, N. Toibana, R. Hase, Y. Kawano, N. Harada, Vibration-induced peripheral neuropathy: involvement of fingers and diagnostic performance of vibrotactile perception measurement revisited, Proceedings of the 13th international conference on hand-arm vibration, Beijing, China、査読なし、2015、28-29

DOIなし

Yoshinao Kawano, Hossain Md. Mahbub, Ryosuke Hase, Tatsuo Sakamoto, Noriaki Harada, Analysis of long-term stored plasma samples for investigation into the pathophysiology of vibration induced white finger: preliminary results, Ind Health、査読あり、52巻、2014、548-551

DOI 10.2486/indhealth.2014-0221

[http://www.jniosh.go.jp/en/indu\\_hel/](http://www.jniosh.go.jp/en/indu_hel/)

[学会発表](計 2件)

Yoshinao Kawano, Hossain Md. Mahbub, Ryosuke Hase, Mieko Iwamoto, Tatsuo Sakamoto, Noriaki Harada, An investigation into the pathophysiology of vascular injuries in hand-arm vibration syndrome using long-term stored plasma, 49th UK Conference on Human Responses to Vibration, 2014年09月、UK Buxton Ryosuke Hase, Hossain Md. Mahbub, Yoshinao Kawano, Tatsuo Sakamoto, Noriaki Harada, Investigation into the relationship between hand-arm vibration syndrome and tissue inflammation by analyzing plasma c-reactive protein, 49th UK Conference

on Human Responses to Vibration, 2014  
年 09 月、UK Buxton  
〔図書〕(計 0 件)  
〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：  
取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：  
〔その他〕  
ホームページ等  
なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

原田 規章 (HARADA, Noriaki)  
山口大学・名誉教授  
研究者番号：70116747

##### (2) 研究分担者

ホセイン マハブブ (MAHBUB, Hossain)  
山口大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：80535336

長谷 亮佑 (HASE, Ryouzuke)  
山口大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：30711262

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

河野 義直 (KAWANO, Yoshinao)  
山口大学・大学院医学系研究科・技術補佐員