

総説

ストレス指標～非侵襲的方法～

Stress measurement by non-invasive methods

小西 正良¹⁾ 岡 健司¹⁾

Abstract: The salivary amylase method and electrocardiography (ECG) wave pattern analysis are useful for stress evaluation because they are both noninvasive approaches. The salivary amylase method assumes a change in the control of the sympatho-adrenal medullary (SAM) system. α -Amylase, which is a glucide degrading enzyme, is present in saliva secreted by the three major oral glands. Because the quantity of secretion and the amylase content of saliva from these glands are aggravated by the sympathetic system, the salivary amylase method can be used to determine a stress load index in place of measuring cortisol production by the adrenal cortex. On the other hand, ECG patterns assume a change in the control of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Extraction of digital data from consecutive delicate signals has enabled ECG pattern analysis. The R-R interval and the change in the R wave height multiplication level are primary factors in ECG analyses. In addition, the maximum entropy method, which is a component of high-speed Fourier analysis, and the self-regression model method have been developed for stress measurement. Stress evaluation by the above-mentioned methods revealed a reaction time lag between the HPA axis and the SAM system as well as variability in the values measured by the salivary amylase method.

Key Words: stress measurement, electrocardiogram, R-R interval, saliva amylase

要約: 非侵襲的方法によるストレス指標の計測法として、唾液アミラーゼ法と心電計による波形分析について述べる。唾液アミラーゼ法は、SAM系の制御の変化を指標とする。SAM系とは、Sympathetic nervous- Adrenal Medullary systemで視床下部-交感神経-副腎髄質系を介して心拍などに現われる自律神経調節系である。三大口腔腺から分泌される唾液中には α -アミラーゼが含まれている。この唾液の分泌量とアミラーゼ含有量は交感神経系の作用を介して促進されることから、副腎皮質からの血中コルチゾールの代用として利用できる。一方、心電波形分析法は、HPA系の制御の変化を指標とする。HPA系とは、Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axisで視床下部-下垂体前葉-副腎皮質系を介して生体反応として現われる。心電計の精度が発達し、連続した微妙なシグナル情報をデジタルデータとして取り出せることにより、波形分析が可能となった。波形分析法には、主にR-R間隔変動とR波高積算値の変化が利用される。また、高速フーリエ分析、最大エントピー法、自己回帰モデル法など各種の方法が開発されている。両法によるストレス評価は、非侵襲的方法である点で歓迎される。しかし、反応時間のずれが生じる。また唾液アミラーゼ法の計測値には変動幅が大きいという課題が残ることが明らかとなった。

キーワード: ストレス指標、心電図、波形解析、唾液、アミラーゼ、非侵襲

Masayoshi Konishi
大阪河崎リハビリテーション大学
リハビリテーション学部 理学療法専攻
E-mail : konishim@kawasakigakuen.ac.jp
1) リハビリテーション学部 理学療法専攻

1 はじめに

日常生活におけるストレスは、身体的にも精神的にも悪い影響を及ぼしている。身体へのストレスは精神を疲弊させ、精神へのストレスは身体を疲弊させる。両者は心身相関を示し長期間のストレス曝露は慢性疲労の原因とされる。疾患の前段階である未病において、日常生活において晒されているさまざまなストレスの種類とその影響の大きさを客観的に科学的に把握することは、慢性疲労症候群や鬱などの神経精神疾患の軽減や治療を図るうえで重要である。

また適度なストレスは、ヒトの精神活動にとって快適さや抵抗力を増強させるために必要とされることもある。これらストレスは、心拍などの循環器系、呼吸器系などを介してヒトの感情・情動に作用し、味覚や嗅覚、汗腺、唾液などの分泌物にも影響する。

非侵襲的な方法によって、ストレスを測定することはリハビリテーション領域では重要である¹⁾。健常者やスポーツ選手²⁾、中学生^{3,4)}、高齢者⁵⁾を対象として試みられている。対象者にも負担が軽く、装置や手法も簡易で、再現性、随意性、即時性のある検査法は望まれるところである。

本論文は、簡易なバイオマーカーである唾液

アミラーゼ法、および物理マーカーとしての心電波形分析について論ずる。

2 バイオ（生物）マーカーと物理マーカー

バイオマーカーとは、血液や間質液、唾液、尿などの生体成分に含まれる化学物質の濃度や含有比率などを定量化する物質をいう。これらは、ストレスの強度によって変化するためにストレスマーカーとも呼ばれる。また、物理マーカーとは、脳波 ECG、脳血流量、血圧、呼吸数、心拍数、心電計 ECG などの物理計測機器による定量法あるいはその測定値が物理マーカーと呼ばれる。

2-1 バイオマーカーとしての唾液アミラーゼ法

精神的ストレスのマーカーとして、ヒトの不快の感情に伴って変動するのは、唾液アミラーゼ法がある。唾液アミラーゼ法は、開発されてからの年月が浅いため、信頼性の点から様々な検証がなされつつある成長途中の手法である。しかしながら、これまでの採血、採尿の負担、苦痛、費用、侵襲性などからのストレスフリーに秀れている。最大の利点は、非侵襲性

表1 ストレスマーカーとしての生化学的物質、文献⁷⁾より抜粋

指標	生化学物質	体液	特徴
交感神経系	コルチゾール (CORT)	血液・唾液	ストレス指標として古典的に用いられてきた。
	エピネフリン (EP)	血液	副腎髄質から分泌されるカテコラミンの 80%
	ノルエピネフリン (NE)	血液	古典的ストレス指標。血中濃度は低く唾液では困難。
	ドーパミン (DA)	血液	ノルエピネフリンとともに神経伝達物質。
	クロモグラニン A (CgA)	唾液	副腎髄質から分布津されるタンパク質で精神的ストレス。
	アミラーゼ (AMY)	唾液	唾液アミラーゼは交感神経系とノルエピネフリン作用を受ける。
	セロトニン (5-HT)	血液・髄液	生理活性物質で、神経伝達物質でもある。睡眠、食欲に関係する。
	黄体刺激ホルモン (LH)	血液	別名プロラクチン
	成長ホルモン (GH)	血液	ストレスや運動で分泌が増加する。
	エンドルフィン	血液	内因性モルヒネ様ペプチドの一種。快楽物質ともいわれる。
	副腎皮質刺激ホルモン	血液	朝高く、夜低いという日内変動がある。

であり、例えば注射針を皮膚に刺した時点でストレスの影響が懸念される。また、随意性、簡便性、即時性などに秀れている。医療機関でなくても測定できることも有利である^{6,7)}。

唾液に含まれるアミラーゼは、血漿コルチゾール量を反映することが多くの報告から認められるようになった。測定機器もユニット化され¹³⁾、今後はさらに広く用いられると期待される。

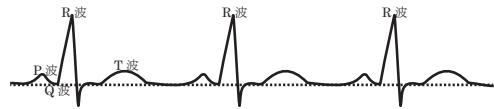
2-2 物理マーカーとしての心電波形分析法

これまでの心電波形はPQRST波形の形を標準と比較して心臓の異常を検査することが主流であり、心臓の収縮異常な部位を発見するのに役立てられている。最近では、心電波形を用いてストレスを数値化できるように試みられている。その中で、R-R間隔は心拍数の変化を継続的にとらえることができる最も簡易な方法として分析されている。R-R間隔が短くなることによって、1分間の心拍数は増加し、それが長くなると心拍数は減少する。

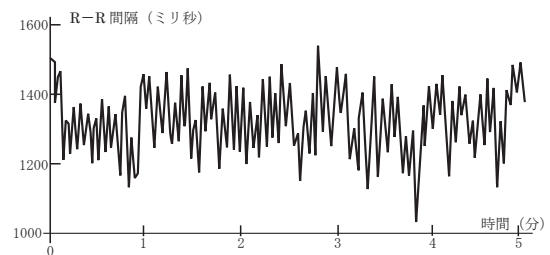
最近の研究では、R波を用いてストレスによる身体反応を検証できるようになっている³⁾。R波高は、1回心室収縮強度を示すと考えられる。一定時間のR波高を積算すると、個別R波では確認できなかった心室の収縮力の変化をとらえることができる。例えば、被験者の一定期の心電波形から1分ごとのR波高を積算すると1分間心拍数の分だけ増幅した値が複数得られる。概日変化のような長期変化をとらえるならば、5分ごとのR波高を積算するとさらに増幅される¹²⁾。著者らは、ストレスに対する反応点を明確にするという目的から、初めの5分間の積算、1分後の5分間の積算というように分析する方法を考案した。

規則正しく安定したR波高も上記のように1分間あるいは5分間の積算によって、複雑かつ微妙に変動していることが認められる。

(A) 典型的な心電波形 (3 サイクル)



(B) R-R 間隔の推移



(C) R-R 間隔波形分析

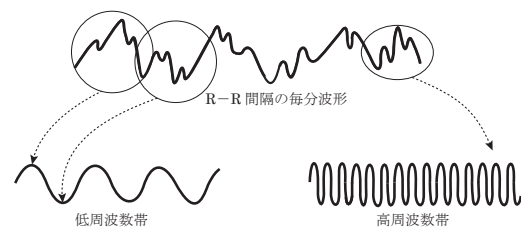


図1 心電波形解析法

小川らは⁸⁾、さらにこの変動波から、比較的ゆっくりと変化する低周波数帯と高周波数帯に分離・抽出している。低周波数帯 (LF: Low Frequency) は交感神経活動の指標となる。すなわち、周期性のある血管固有波の変動を圧受容体である舌咽神経などを介して上行性に心血管中枢に伝達される。ここから遠心路である交感神経と迷走神経 (副交感神経) によって心拍に影響を与える。

一方、高周波数帯 (HF: High Frequency) は副交感神経活動の指標となる (図1)。すなわち、血液中酸素濃度を化学的受容体から舌咽神経な

どを介して上行性に心血管中枢に伝達される。脳幹レベルでの呼吸中枢と調整の上、遠心性である迷走神経（副交感神経）を介して心拍に影響を与える。

また、菊池¹⁾は、さらに超低周波数帯（VLF: Very Low Frequency）を交感神経活動の付加的な指標であるとしている。

3 非侵襲的方法によるストレス測定

著者らは非侵襲的ストレス測定法として唾液アミラーゼ法と心電波形分析法の予備実験を実施した。実験に際しては、被験者に負担・苦痛のないように配慮した。表2は実験過程を示している。

なお、本研究における倫理審査は、本学の規定に従って許可されている（許可記号：OKRU24-B023）。

表2 実験過程概要

①うがい	②食事 30分間	③歯磨き	④休養 30分間	⑤TVゲーム 30分間
------	-------------	------	-------------	----------------

3-1 唾液アミラーゼ測定の条件による影響

著者らが示した実験過程は、本学の学生間でのデータ収集を目的とした予備実験である。これにより、実験前の①うがいおよび食後の③歯磨きにより口腔内を清浄することで測定値をかなり安定させ、信頼性を高めることができる。食後、口腔内に紛れたり、あるいは歯間に挟まったまま残る食べかすや細片は、唾液分泌に影響し、データの変動をさせることが明らかとなった。

唾液分泌は、口腔内に食品が投入され、咀嚼が始まるとその刺激によって大きく亢進され増加する。また、食前に連想するだけでも一過性に唾液分泌は増加する。唾液アミラーゼ計測に

は、食後30分程度の間隔を開けることが望ましい。

3-2 心電波形分析との時間差

予備実験プロトコルに示した⑤TVゲームでは、ファミリー向けのRPGを提供した。被験者がTVゲームに取り組む間、心電波形とともに5分ごとに唾液アミラーゼ測定を行った。TVゲーム操作は、交感神経を刺激し唾液および心電波形の両測定結果に変化を生じさせる。TVゲームを継続するというストレスに対する精神的・身体的緊張が自律神経の交感および副交感神経の優位性を変化させ、揺らぎとなって表れる。その変化は、SAM系の唾液分泌とPHA系の心電波形では時間的にやや差異が生じた。これは2系統の特徴と言える。

このように、心電図、脳波、筋電図、血圧や体温などの身体の物理現象を電気生理学的に測定する方法と、血液、尿、唾液中に含まれる成分を分析する生化学的方法との特性を正しく理解し、複数の手法を駆使して多元的にヒトを評価することが必要である。

3-3 ストレスからの疲労

今回は短期間のTVゲームという一過性のストレスを与えた。身体の恒常性を乱すストレスが軽度かつ長期に続くと、身体は疲労として継続的にそのストレスに抵抗を示す。長期にこのような身体状態が続くと、自覚することなくHPA自律神経系およびSAM系の亢進・抑制によって標準値（正常値）から逸脱してしまう。慢性疲労症候群の評価および改善過程としても、今回取り上げた2手法を有効に用いることが求められる。

Sympathetic Nervour-Adrenal Medullary

Hypothalamit-Pituitary-Adrenocortical

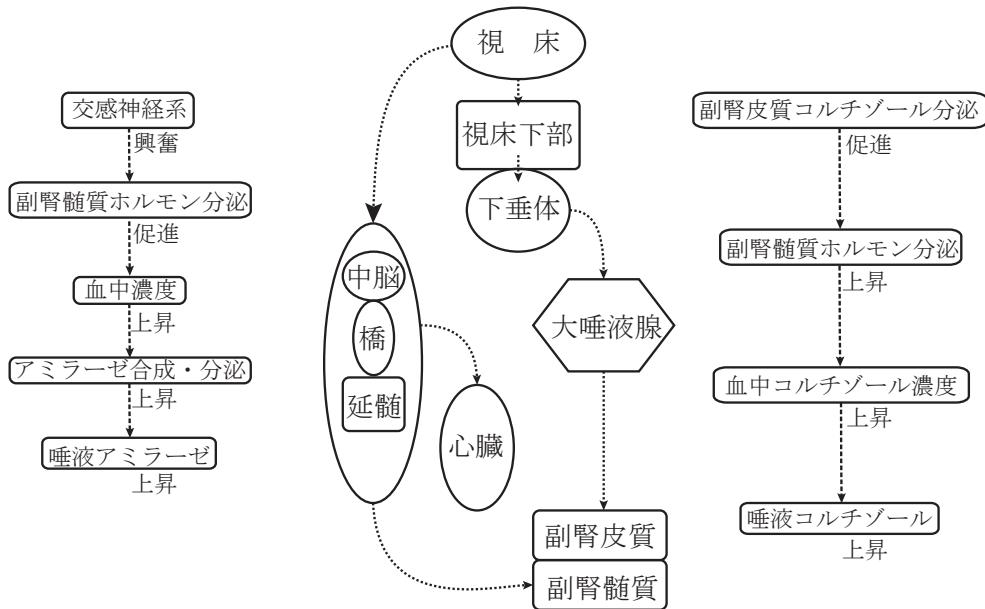


図2 SAM系とHPA系

4 自律神経系と内分泌系

ヒトが感知できる感覚情報は、末梢神経を介して概して視床に集められ、刺激に対する効果として一方では視床下部から下垂体を経由して、一方では自律神経系を経由して生体反応として全身に伝達される。各器官はストレスの種類と強度によって亢進され、また抑制される。心電波形は、SAM系の影響下にある。視床下部-交感神経-副腎髄質系を介して心拍などに現われる自律神経調節系である。心臓は交感・副交感神経によって微妙に制御されている。後藤は¹⁴⁾、心電波形解析法の改良によって、交感神経興奮度、副交感神経優位性、迷走神経活動度、相対的交感神経興奮度、交感神経被刺激度、副交感神経機能の6項目の多角形解析を行って、心身自律神経バランスを検討している。デジタルデータ加工とIT機器の発達進化により、今後はさらなる分析が検討されると思われる。

HPA系は、視床下部-下垂体前葉-副腎皮質系を介して生体反応として現われる。ストレスマーカーとしては、山口らが紹介している。生化学的物質の中で、唾液中に含まれるアミラーゼ (AMY) は、血漿に含まれるコルチゾールの代用として認知されるようになった。解剖学的な分泌神経として、耳下腺は舌咽神経、舌下腺と顎下腺は顔面神経の支配を受ける。分泌制御機序に差異はない。また、唾液分泌の亢進時間は血漿コルチゾールに比して1～3分後とかなり短い。

このような背景から、ストレスモニターとして乾式酵素分析の唾液アミラーゼモニターが開発されている (ニプロ製、酵素分析装置)。非侵襲という手軽さと、簡便性、即時性、計測回数に制約なしを実現し、広く用いられるようになった。

[文献]

- 1) 菊池光雄 感情ストレスが自律神経系に与える影響、～HRV(Heart Rate Variability: 心拍変動度)にみられる自律神経系の変化～ 心身条件反射療法 2011 電子版.
- 2) 中野貴博、鈴木 岳 スポーツ選手における体調管理指標としての唾液中アミラーゼ活性値の可能性、名古屋学院大学論文集 2009, 46 : 45-54.
- 3) 村上 満、田原 祐助、竹田一則、山口昌樹 唾液アミラーゼ活性は中学生の心身ストレスの指標になり得るか. 生体医工学 2009, 47 : 166-171.
- 4) 下村弘治、金森きよ子、西牧淳一、芝紀代子 教育現場でのストレスマーカーとしての唾液アミラーゼと唾液コルチゾール測定の有用性について. 生物試料分析 2010, 33 : 247-254.
- 5) 清水孝彦、白澤卓二 老化バイオマーカー研究. 日薬理誌 2011, 138: 60-63.
- 6) 田中喜秀、脇田慎一 ストレスと疲労のバイオマーカー、日薬理誌 2011, 137: 185-188.
- 7) 山口昌樹 唾液マーカーでストレスを測る、日薬理誌 2007, 129: 80-84.
- 8) 小川洋二郎、岩崎賢一、加藤 実 周波数解析を用いた自律神経機能評価機器. Anesthesia 21 Century 2011, 13: 20-25.
- 9) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043-1065.
- 10) Chatterton RT Jr et al Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity, Clinical Physiology 1996; 16 : 433-448.
- 11) Skosnik et al Modulation of attentional inhibition by norepinephrine and cortisol after psychological stress, Int J Psych 2000; 36 ; 59-68.
- 12) Mizuno et al, Method to estimate the physical and mental workloads due to motorcycle riding using R-R intervals of electrocardiogram based on logistic regression model, transaction of the Japanese Society Med Bio Eng 1998, 36-41.
- 13) 東 朋幸、水野康文、山口昌樹 唾液アミラーゼ活性を利用した交感神経活動モニターの開発. Yamaha Motor Technical Review 2005 電子版.
- 14) 後藤幸生 “心身自律神経バランス学” 真興交易医書出版部、2011, p.65-107.