

唾液中ストレスバイオマーカーを用いた人の注意機能の評価

井澤修平^{*1}

心理社会的なストレスはヒューマンエラーやパフォーマンスの低下などに関連しており、また同時にコルチゾールなどのストレスホルモンは人の認知機能や注意機能を阻害することが報告されている。本研究では、ストレス関連物質の中でも、唾液中コルチゾール、インターロイキン6 (IL-6) に注目し、これらの物質と特に情動性の注意機能の関連を検討した。実験室において、男性27名を対象に心理社会的ストレスの負荷(スピーチ・暗算)を行い、その1時間後に注意機能を測定する課題をパソコン上で実施した。実験中は唾液採取を複数回実施し、得られた唾液からコルチゾール、IL-6の測定を行った。その結果、ストレス負荷によってコルチゾール濃度、IL-6濃度の上昇が観察された。その際のコルチゾール濃度、IL-6濃度と注意課題の成績について相関分析を行ったところ、IL-6の総分泌量とネガティブ情報に対する注意の引き付け、解放困難の間に中程度の相関が認められた($r = .46 \sim .60, ps < .05$)。またコルチゾールについても注意の引き付けとの関連が認められた($r = .46, p < .05$)。これはストレスによって上昇した唾液中のIL-6濃度が情動性のネガティブ情報へ注意の高まりを促進したと解釈できる。本研究では唾液中のバイオマーカーを用いることにより、ストレスによる注意機能の低下を評価できる可能性を示した。

キーワード: ストレス, 注意機能, コルチゾール, インターロイキン6, 唾液

1 はじめに

心理社会的なストレスはヒューマンエラーやパフォーマンスの低下などに関連しており、また同時にコルチゾールなどのストレスホルモンは人の認知機能や注意機能を阻害することが報告されている^{1),2)}。このことから、ストレス、ストレス関連物質(コルチゾール、サイトカイン)、注意機能・認知機能については、図1のような関連性が想定され、ストレスに関連した物質を測定することによって、ヒューマンエラーやパフォーマンスの低下などの客観的予測が可能かもしれない。本研究では、唾液中バイオマーカーの中でも、コルチゾール、インターロイキン6 (IL-6) に注目し、これらの物質と特に情動性の注意機能の関連を検討した。

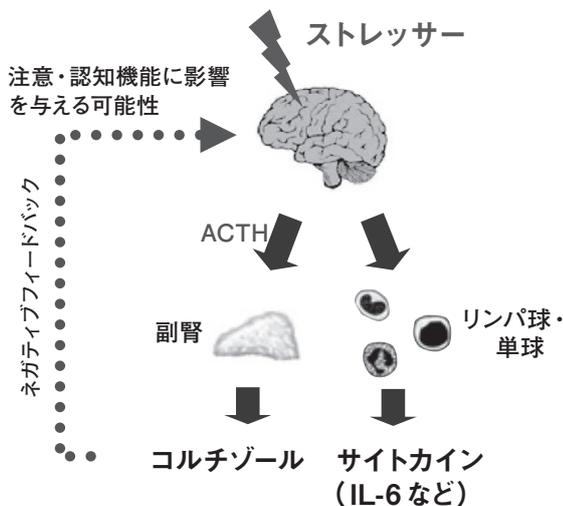


図1 ストレス、ストレス関連物質(コルチゾール、サイトカイン)、注意機能・認知機能の関連

2 方法

1) 実験参加者

健康に大きな問題のない18歳~27歳の27名の男性を対象とした。参加者は、事前に口頭および書面において実験の概要を説明され、実験の参加に同意したものであった。またこの研究は、独立行政法人労働安全衛生総合研究所倫理委員会によって承認を得たものであった。

2) 指標

コルチゾール・IL-6を測定するために唾液を採取した。実験参加者に口の中に唾液をため、ストローを用いてチューブに唾液をだすように指示を与えた。この方法は先行研究において推奨されているものである³⁾。採取された唾液はコルチゾール・IL-6の測定まで -20°C で保存した。

3) 心理社会的ストレス負荷

Trier Social Stress Test (TSST) をストレス課題として用いた⁴⁾。この課題では、実験参加者は、面識のない二人の評定者の前でスピーチと暗算課題を5分ずつ行うように求められる。またスピーチの前には10分間のスピーチ準備の時間が設けられる。この課題はコルチゾールなどのバイオマーカーの上昇を促すために頻繁に用いられるものである。

4) 情動性の注意機能の評価

Emotional spatial cuing task を用いた⁵⁾。この課題はネガティブ情報に対する注意を測定するものであり、実験参加者は、PCモニタ上で、左右のどちらかに呈示される人の顔(怒り顔、幸せ顔、中性顔)を注視し、その後、左右のどちらかに呈示される■をなるべく早くボタン押しで反応するように求められた。顔の呈示される時

*1 作業条件適応研究グループ

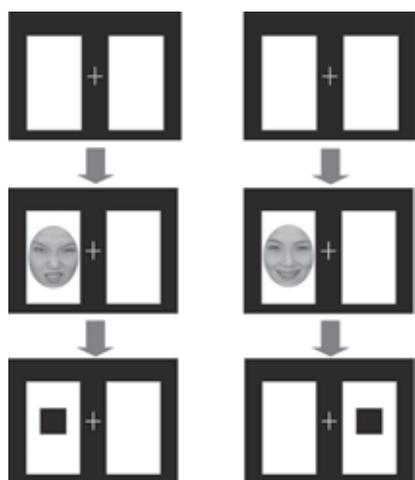


図2 注意機能評価の課題（実験参加者は、顔刺激の呈示後、左右のどちらかに現れる■をボタン押しで反応するように求められる。左は怒り顔（ネガティブ情報）、右は幸せ顔（ポジティブ情報）の条件である。

間は1秒であり、144 試行を1秒間隔で実施した。この時の反応時間から、ネガティブ情報（怒り顔）への注意の引き付け・解放困難、ポジティブ情報（幸せ顔）への注意の引き付け・解放困難の程度をそれぞれ評価した(図2)。具体的には、注意の引き付けは、顔と同じ位置に■が呈示される条件において、中性顔の反応時間から怒り顔、または幸せ顔の反応時間を減じた値とし、解放困難は、顔と反対の位置に■が呈示される条件において、怒り顔、または幸せ顔の反応時間から中性顔の反応時間を減じた値とした。

5) 手続き

実験はバイオマーカーの日内変動を避けるために、15時から20時の間に行われた^{6,7)}。実験ではコルチゾール・IL-6の上昇を促すため、TSSTを実施し、その後、1時間の回復期を設け、最後に、注意機能の評価課題を実施した。唾液の採取は課題前に2回、課題中に3回、回復期に5回実施した(図3)。

6) 唾液中コルチゾール・IL-6濃度の測定

唾液は、解凍した後、遠心分離を15分間行った。唾液中のコルチゾールの濃度は、EIAキット(Salimetrics LLC, USA)を用いて測定を行った。IL-6の濃度は、ELISAキット(Quantikine, R&D Systems)を用いて測定を行った。

3 結果

1) 唾液中コルチゾール・IL-6の変動

反復測定の分散分析の結果、図4のように、ストレス負荷時、または回復期にコルチゾール濃度 ($F(1.9/49.0) = 9.3, p < .01$) とIL-6濃度 ($F(3.8/84.8) = 2.6, p < .05$)の上昇が認められた。Bonferonni法による多重比較を行ったところ、コルチゾール濃度は暗算後、回復期10分・20分で安静期より有意に上昇していた。IL-6濃度はス

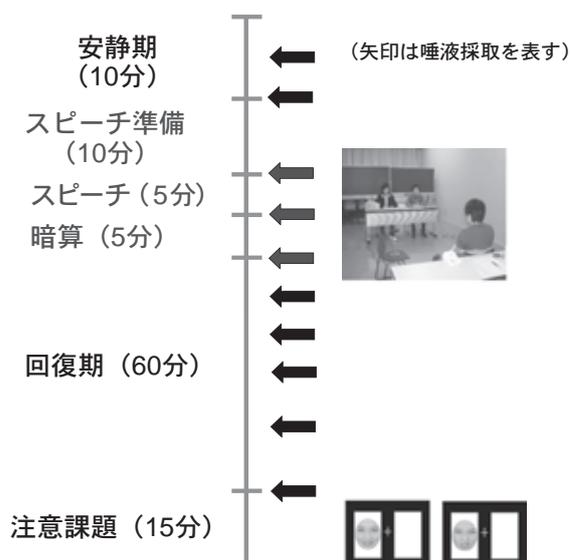


図3 実験の流れ(ストレス負荷,注意課題,唾液採取:上の写真はスピーチ場面)

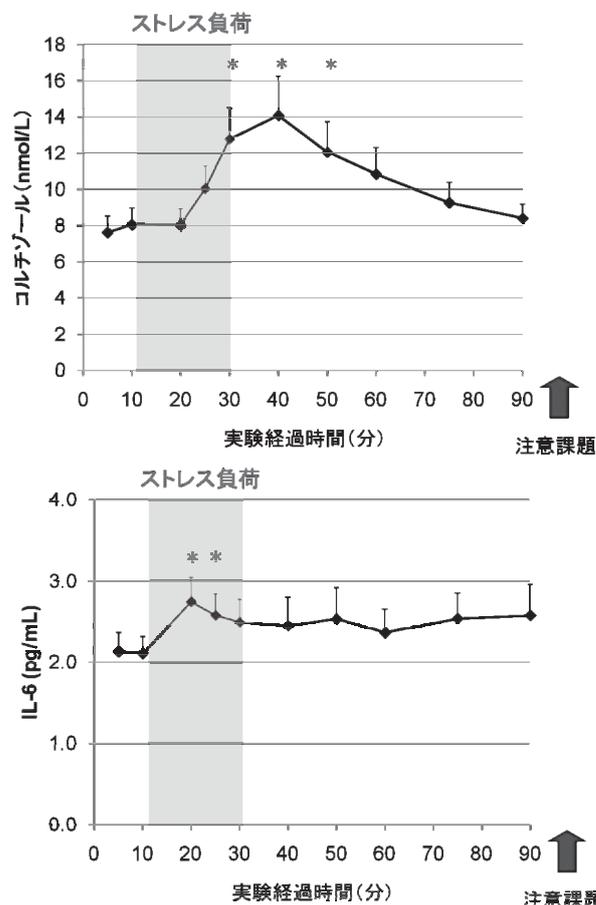


図4 実験中のコルチゾール・IL-6の変動(平均値と標準誤差)
* $p < .05$ (安静期10分との比較,Bonferonni法による多重比較)

ピーチ準備、スピーチ後のみに安静期との有意差が認められた。これは被験者間で値のばらつきが大きかったためと考えられる。

2) 各バイオマーカーと注意機能の関連

コルチゾール・IL-6の実験を通しての総分泌量をみ

表1 コルチゾール・IL-6と注意機能の相関

		コルチゾール		IL-6	
		AUCg	60分	AUCg	60分
ネガティブ情報 (怒り顔)	引き付け	.254	.445 *	.599**	.466 *
	解放困難	-.182	-.064	.501 *	.485 *
ポジティブ情報 (幸せ顔)	引き付け	.046	.197	.286	.236
	解放困難	.089	.032	.188	.268

* p < .05 ** p < .01

AUCg (Area under the curve respect to ground) : ストレスに対する反応量 (反応面積)

60分: 回復期60分 (注意課題直前) の値

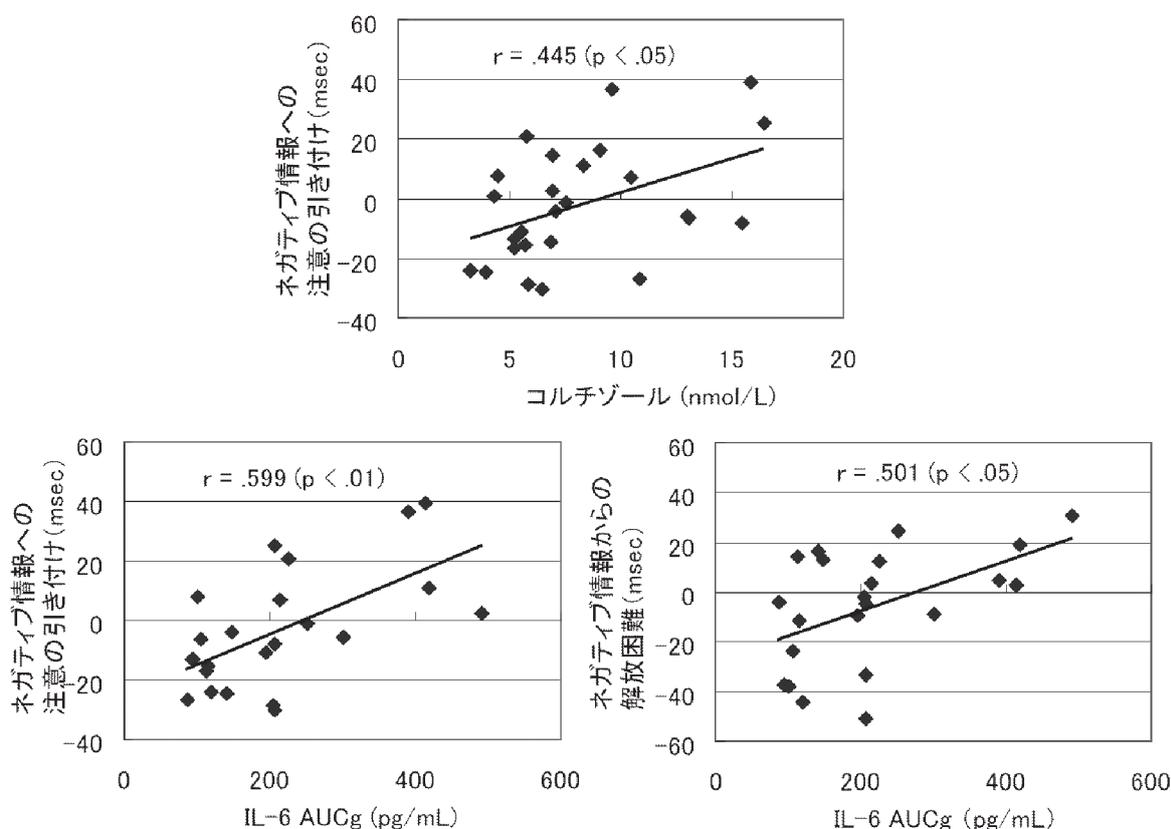


図5 コルチゾール・IL-6と注意機能の散布図

るために、反応面積 (Area under the curve respect to ground: AUCg)⁸⁾ を求め、注意課題の成績との相関分析を行った結果 (表1), IL-6 の AUCg とネガティブ情報への注意の引き付け ($r = .599, p < .01$), 解放困難 ($r = .501, p < .05$) の間に中程度の相関が認められた (図5). コルチゾールの AUCg とネガティブ情報への注意の引き付け・解放困難の間に有意な相関は認められなかった. また、回復期 60 分の時点でのコルチゾール・IL-6 値と注意課題の成績の相関を求めたところ、コルチゾールとネガティブ情報への注意の引き付け ($r = .445, p < .05$), IL-6 とネガティブ情報への注意の引き付け ($r = .466, p < .05$), 解放困難 ($r = .485, p < .05$) の間に中程度の相関が認められた. ポジティブ情報への注意については、コルチゾール、IL-6 の AUCg, あるいはコルチゾール、

IL-6 の回復期 60 分時点での値のどちらとも、有意な相関関係は認められなかった.

4 考察

本研究ではストレス負荷によるコルチゾール・IL-6 の変化と情動性の注意機能の関連を検討した. その結果、IL-6 濃度とネガティブ情報への注意の引き付け、解放困難の間に中程度の相関が一貫して認められた. 一方、コルチゾールについては、回復期 60 分時点の値とネガティブ情報への注意の引き付けの間に有意な相関が認められた. コルチゾールは IL-6 よりは関連は弱かったが、これはストレス負荷に対するコルチゾール反応のピークが課題終了 10 分後に来ており、回復期 60 分時点では多くの対象者でコルチゾール値が安静レベルに近かったこと

が関連を弱めた原因かもしれない。

本研究では、ストレス負荷後の唾液中 cortisol・IL-6 濃度とネガティブ情報への注意の関連がみられた。唾液試料は、血液と比較して、非侵襲的に採取できる、医師の資格がない者や対象者自身でも採取できる、他の自律神経系の機器などと比較して採取器具（例えば、採取用のチューブ）が安価である、などの利点がある⁷⁾。したがって、様々な労働現場で、唾液を採取することにより比較的簡単にストレスによる注意機能の低下を評価できる可能性が考えられる。

今後の課題としては、様々な労働現場で、cortisol・IL-6 などの指標を用い、ヒューマンエラーやパフォーマンスの低下との関連を検討することがあげられる。本研究で測定したようなネガティブ情報への注意の高まりは、例えば、適切に注意配分を行う必要がある作業成績を損ねる可能性があり、特に対人ストレスの多い状況で働く労働者では、こういった情動性のネガティブ情報（例えば、人間関係やそれによってもたらされる不安感など）に対して注意が高まる可能性が高く、本来の作業や業務においてヒューマンエラーやパフォーマンスの低下を引き起こすことが推測できる。

参 考 文 献

- 1) Lupien SJ, Fiocco A, Wan N, Maheu F, Lord C, Schramek T, et al. Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; **30**: 225-242.
- 2) Roelofs K, Bakvis P, Hermans EJ, van Pelt J, van Honk J. The effects of social stress and cortisol responses on the preconscious selective attention to social threat. *Biol. Psychol.* 2007; **75**: 1-7.
- 3) Minetto MA, Gazzoni M, Lanfranco F, Baldi M, Saba L, Pedrola R, et al. Influence of the sample collection method on salivary interleukin-6 levels in resting and post-exercise conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2007; **101**: 249-256.
- 4) Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'-a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*. 1993; **28**: 76-81.
- 5) Posner MI, Snyder CR, Davidson BJ. Attention and the detection of signals. *J. Exp. Psychol.* 1980; **109**: 160-174.
- 6) 井澤修平, 原谷隆史. 唾液中炎症系バイオマーカーの予備的検討—日内変動と室温保存の検討—. 第 83 回日本産業衛生学会・講演集 2010; 542.
- 7) 井澤修平, 城月健太郎, 菅谷渚, 小川奈美子, 鈴木克彦, 野村忍. 唾液を用いたストレス評価—採取及び測定手順と各唾液中物質の特徴—. *日本補完代替医療学会誌* 2007; **4**: 91-101
- 8) Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; **28**: 916-931.

(平成 22 年 9 月 17 日受理)