

図1 迷走神経刺激装置

- a : 装置の一式。パルスジェネレータ、リード、らせん電極から構成される。パルスジェネレータを前胸部に植込み、らせん電極を左頸部迷走神経に巻き付けて植込む。
- b : パルスジェネレータ。現行モデルは、45×32×6.9 mmと小型化されている。平均6年で手術により交換する必要がある。
- c : 電極の拡大写真。電極はらせん状のシリコンの内側に薄い白金電極を組み合わせたもので、長期安定した神経刺激が可能である。迷走神経の頭側から尾側へ、陰極電極、陽極電極、アンカータザを巻き付ける。(迷走神経刺激療法技術講習会資料；日本光電株式会社⁶⁾より)。

日本では、欧米とほぼ同時の1993年から多施設治験が行われ、部分発作を有する成人約30例で欧米とほぼ同等の転帰が確認されたが、承認にはいたらなかった⁵⁾。2008年の厚生労働省「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」で対象品目と選定されたことを契機に、2010年の薬事承認に至った。

I 迷走神経刺激療法の作用機序

1. 迷走神経の解剖生理と電気刺激

VNSは、迷走神経の遠心性伝導をなるべく

避けながら、求心性伝導による脳への効果を期待するものである。頸部迷走神経を単純に10 mA程度で刺激すれば徐脈が誘発される危険がある。そこで、VNSでは以下のような工夫が施されている。

まず、迷走神経は左側では房室結節から心室主体へ、右側では洞房結節から心房主体へ分布しており、左刺激に比べて右刺激のほうが徐脈を誘発しやすいためVNSの刺激電極は必ず左側の迷走神経に装着する。また、VNSでは、主に求心性インパルスが発生するように刺激パルスの波形を工夫している。末梢神経を電気刺激

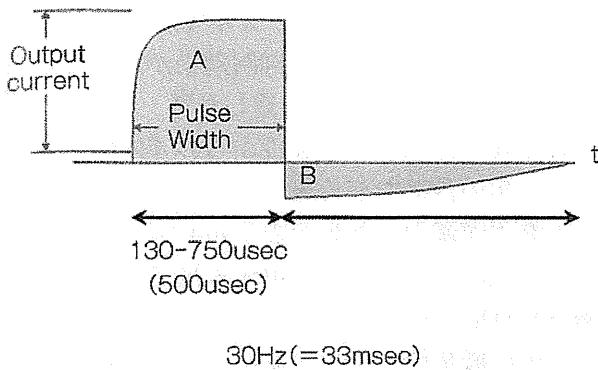


図2 迷走神経刺激療法で用いられる非対称性の二相性刺激パルス

陰陽の荷電量を等価にして(曲線下の面積A=B)電荷蓄積を避けつつ、A側でのみ活動電位発生の閾値を超えるように設定すれば一方方向性の神経インパルスが発生させる。(迷走神経刺激療法技術講習会資料：日本光電株式会社²⁶⁾より)。

すると、陰極電極で神経線維が脱分極し両方向にインパルスが発生するが、陽極電極側へのインパルスはブロックされ主に陰極側へ伝導する。しかし、単相性刺激では電荷の蓄積により刺激効率の低下や神経損傷の危険がある。VNSでは電荷蓄積を避けつつ、主に一方方向性のインパルスが発生させるために、非対称性の二相性パルスを使用している(図2)。さらに、心臓へ分布する副交感性の遠心線維は無髄高閾値のC線維で、10 mA以上の強い刺激では徐脈を誘発しうるが、VNSで用いられる程度の刺激(3.5 mA以下)では活性化されない⁶⁾。

迷走神経は末梢では反回神経となり、輪状甲状筋以外の内喉頭筋の運動を支配し、声帯より下の喉頭の粘膜の知覚を伝導する。横紋筋を支配する反回神経の線維は比較的太く低閾値なので、VNSで用いられる程度の刺激でも嗄声が発生しうる。

2. 迷走神経刺激の脳内上行経路

迷走神経に発生したインパルスは延髄孤束核に達する。孤束核からの上行性経路については未解明の点も多いが、脳幹から複数の経路を経て大脳に及ぶ。ラットの迷走神経刺激では、脳

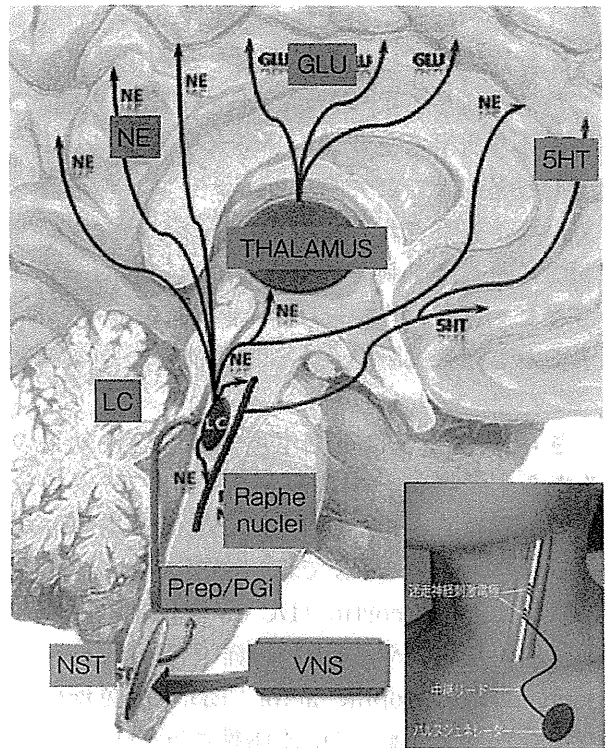


図3 迷走神経刺激による大脳皮質への上行性ネットワーク(Fornai F et al, 2011²⁷⁾より改変)

NST : nucleus of solitary tract (孤束核), Prep : nucleus propositus hypoglossi (舌下神経前位核), PGi : nucleus paragigantocellularis (巨細胞性網様体傍核), LC : locus coeruleus (青斑核), GLU : glutamate (グルタミン), NE : norepinephrin (ノルエピネフリン), 5HT : serotonin (セロトニン), VNS : vagus nerve stimulation (迷走神経刺激)

幹の迷走神経核群・A5・青斑核・蝸牛神経核に、間脳・終脳では扁桃体後皮質核・帯状回皮質・後膨大部皮質・視床下部核群に、fos 蛋白が発現する⁷⁾。

上行性経路のうち、とくにノルアドレナリン系については、迷走神経刺激が青斑核の電気活動を修飾し、青斑核のノルアドレナリンを枯渇させるとVNSの発作抑制効果が消失する⁸⁾。また、VNS施行中の患者では大脳皮質のみならず、視床にも脳血流変化がみられ⁹⁾、視床を介して広範な大脳皮質活動の修飾が行われている可能性も想定される(図3)。

3. 迷走神経刺激の脳への影響

上行性の修飾は、大脳皮質を安定化し異常興奮性を抑制して抗てんかん作用を発揮する。このような作用を支持する所見として、ラットの迷走神経刺激では大脳皮質ニューロンの緩徐な過分極が観察される¹⁰⁾。また、VNS治療中の患者で経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位を計測すると、VNS作動中には、治療開始前やVNS休止中よりも大脳皮質の抑制機能が上昇している¹¹⁾。

さらに、VNSは電気生理学的な急性効果のみならず、ニューロンや神経ネットワークの分子的・形態的变化を誘発する慢性効果も有している。ラットのVNSでは、海馬のBrdU陽性細胞数、doublecortin (DCX) 陽性細胞数の長期持続的な増大や、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) 免疫反応の増強が誘発され、DCX陽性ニューロンでは樹状突起の形態学的複雑性も増大していた¹²⁾。

II 迷走神経刺激療法の臨床的効果

1. 薬剤抵抗性てんかん発作に対する緩和的効果

a. 12歳以上の部分発作

難治性の部分てんかん発作に対するVNSの緩和的効果は、1990年代後半に米国で行われた2つの無作為化二重盲検試験で検証された¹²⁾。両試験とも、多施設共同・付加的・無作為化二重盲検・実対照試験である。刺激感知の影響を避けるために、電流値ではなくパルス周波数および休止時間を2群に分け、3カ月治療後の発作頻度と安全性を比較した。発作の減少率は、強刺激群のほうが有意に大きく両試験とも約30%で、発作が50%以上減少した患者の率も約30%である。

これらの初期治験患者はその後オープンラベルで治療を継続し、追跡調査された。その結果は、発作が50%以上減少する患者の率は治療期

間1年で37%、2年43%、3年43%と、年単位の治療継続で徐々に発作抑制効果が高まり、発作減少率はおおよそ50%に達した¹³⁾。

最近報告された単一施設からの436例では、平均5年の治療で平均発作減少率は56%、50%以上発作が減少した患者の率が64%である¹⁴⁾。上記2試験と異なり、併用する抗てんかん薬の調整や可能な場合には開頭手術も行っており、データの厳格性には欠けるが、より実臨床場面に即したデータである。さらに10年以上の長期治療を行った65例では、6カ月、1年、2年、4年、6年、8年、10年の平均発作減少率は、35.7%、52.1%、58.3%、60.4%、65.7%、75.5%、75.5%であった¹⁵⁾。2年後までに発作は50~60%減少し、その効果はその後長期安定していることがわかる。ただし、長期経過中には発作の増減や抗てんかん薬の経時的増加傾向もみられており、実臨床場面で得られる長期効果には、抗てんかん薬の調整やVNS刺激条件の調節なども付加的に作用しているのであろう。

日本で1990年代に行われた35例の治験患者のうち13例の4年以上の追跡調査でも、発作減少率は徐々に上昇し、おおよそ50%となった¹⁶⁾。

b. 小児や全般発作

小児患者や全般発作に対する有効性と安全性に対する無作為対照試験はまだ報告されていない。今回の日本での承認時適応には、欧州と同様、年齢や発作分類による制限は設けられていないが、承認条件として小児では全例に対する使用成績調査が課された。

小児では比較試験は行われていないものの、欧米の諸施設からのシリーズ報告がおおよそ20件ある(リストは文献¹⁷⁾を参照)。これらのほとんどが難治性全般てんかんを含んでいるが、成人と同等またはそれ以上の有効性を報告している。

141例の小児VNS治療患者を12歳未満(61%)と12歳以上に分けて比較した単一施設

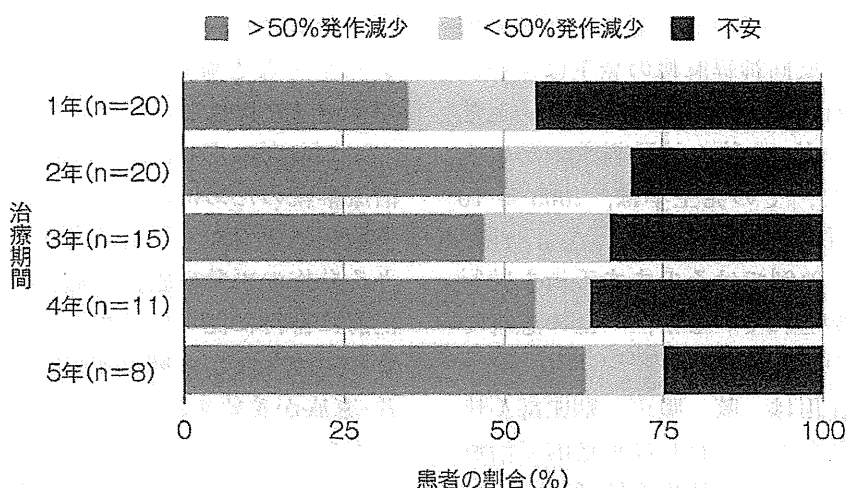


図4 迷走神経刺激療法による発作減少率

薬事承認以前の医師個人輸入による自験20例での結果を示す(未発表データ)。重症の小児難治性てんかんを主体とする患者群において、欧米の先行報告とほぼ同等の発作減少が得られた。

の報告では、12歳前後で発作に対する有効性や有害事象発生率に差はない¹⁷⁾。

われわれは、日本での薬事承認前に医師個人輸入による研究医療として、4年間に20例の植込み手術を行った。治療開始時年齢は2~24歳、中間値10歳で、12歳未満が14例であった。12例がIQ/DQ 50未満、8例がてんかんに対する開頭術後で、13例が日単位の発作を呈しており、小児重症てんかんが主体である。この患者群の治療効果は、治療1, 2年で50%以上発作が減少した患者が各々35, 50%であり、50%未満の発作減少を得た患者は各々20, 20%であった(未発表データ, 図4)。これは、欧米からの先行報告とほぼ同等である。

このように、VNSは小児てんかん患者や全般発作に対しても、成人部分発作と同様の有効性が得られる可能性が高く、欧米では実際に広く用いられている。しかし、無作為対照試験による検証が今後の課題である。

c. 発作症状の軽減

VNSでは、発作頻度の減少のみならず発作症状の軽減も期待できる。発作重症度を後方視

的に検討した研究では、Lennox-Gastaut症候群や強直発作はVNSに反応することが多く、レスポナーでは全員、発作重症度、発作持続時間、発作からの回復時間が減少し、繰り返す重積発作にも有効であったため、VNSの効果は単なる発作頻度の減少のみならず、発作重症度を軽減することによるQOL改善にあると主張している¹⁸⁾。

2. てんかん発作抑制以外の臨床的效果

VNSの副次的効果として、覚醒度の上昇、記憶機能の改善¹⁹⁾、自覚的・他覚的な情動改善効果など²⁰⁾、さまざまな形でQOLの改善が得られると報告されている。

3. 装置植込み手術の合併症と刺激治療の副作用

VNSの植込み手術に関連する合併症はまれだが、創部感染や迷走神経損傷による一過性声帯麻痺、テスト刺激に伴う一過性心停止が報告されている。創部感染は3~6%に発生し、大部分は経口抗菌薬で治療するが、1.5%で装置抜去を要している²¹⁾。

植込み手術操作に伴う左反回神経麻痺は1%

程度の発生率で、すべて一過性であり通常の新規植込み手術での反回神経麻痺の発生はきわめてまれである。術中のテスト刺激による一過性の徐脈や心停止は約 10 秒の試験刺激の間のみ誘発されるもので、その発生率は、2003 年 10 月までの 24,640 件の植込み手術のうち 47 件である²²⁾。ほとんどの例ではそのまま手術を続行し刺激治療が開始されているが、一部の患者では植込み手術が中止されている。

刺激治療の副作用は、咳、嘔声、咽頭部不快感、嚥下障害などだが、これらは可逆的で治療継続とともに減少する¹³⁾。刺激条件調節の際には、これらの症状が出現するよりも 1 段階弱い条件（電流値、周波数、パルス幅）に設定しておく、2~3 カ月後の次の外来診察時には 1 段階上げても症状が出現しなくなることが多い。

III VNS の実際

VNS 装置植込み手術についての詳細は他稿に譲る²³⁾²⁴⁾。全身麻酔下に左頸部および左腋窩の小切開から装置を植え込むもので、習熟すれば 2 時間程度の手術である。

植込み手術の約 2 週間後から治療刺激を開始する。副作用の出現しない範囲で、発作に対する効果をみながら 1~2 mA まで電流値を上げてゆく。効果がなければ duty cycle (1 サイクルのうち ON 時間の占める割合) も上げるが、神経損傷を避けるため 50% 未満とする。至適条件は患者によって異なり、試行錯誤が必要である。

VNS 植込み患者での MRI 検査は、3T までの head coil を用いた頭部撮像は、刺激を中断し推奨条件下に行えば問題はない。なお、body coil による撮像は避けるべきである。

家電製品、携帯電話、空港の金属探知機や商店の盗難防止センサーなどからは VNS 装置は影響を受けない。ただし、非常に強い磁石は刺激開始や中止の誤指令を出す可能性があり、患

者マニュアルでは、大きなスピーカーやバイブレーターなど強い磁石を内蔵する機器からは 15 cm 以上離れるよう推奨している²⁵⁾。

パルスジェネレータの電源寿命は約 6 年で、治療継続のためにはパルスジェネレータの交換手術が必要である。電源寿命による装置停止による発作の再発や悪化があり得るので、装置停止前に警告に従ってパルスジェネレータを交換する。残念ながら無効と判断した患者では、患者・家族が希望すれば装置の抜去も可能である。パルスジェネレータの抜去は容易で合併症リスクはきわめて低い。一方、迷走神経に留置した電極の抜去は、神経損傷のリスクがあるが、技術的には可能である。

おわりに

VNS は抗てんかん薬や開頭手術でコントロールしきれない難治性てんかんに対して、広い適応を有する低侵襲緩和治療である。その作用機序については抗てんかん薬とほぼ同等の基礎データが蓄積されてきているが、未解明な点も多くさらなる基礎的研究が必要である。臨床的効果については、小児患者や全般発作に対する有益性、QOL 改善作用の無作為対照試験による検証、転帰良好因子の同定などが今後の課題といえる。

文献

- 1) The Vagus Nerve Stimulation Study Group : A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995 ; 45 : 224-230
- 2) Handforth A et al : Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures : a randomized active-control trial. *Neurology* 1998 ; 51 : 48-55
- 3) Fisher RS, Handforth A : Reassessment : vagus nerve stimulation for epilepsy : a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999 ; 53 : 666-669

- 4) Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL : When drugs don't work : an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology* 2000;55:1780-1784
- 5) 川合謙介 : 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法の現状. *Jpn J Neurosurg* 2007 ; 16 : 194-202
- 6) Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A : Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 586-589
- 7) Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH : Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995 ; 22 : 53-62
- 8) Groves DA, Bowman EM, Brown VJ : Recordings from the rat locus coeruleus during acute vagal nerve stimulation in the anaesthetised rat. *Neurosci Lett* 2005 ; 379 : 174-179
- 9) Henry TR et al : Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999 ; 52 : 1166-1173
- 10) Zagon A, Kemeny AA : Slow hyperpolarization in cortical neurons : a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia* 2000 ; 41 : 1382-1389
- 11) Di Lazzaro V et al : Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 2004 ; 62 : 2310-2312
- 12) Biggio F et al : Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009 ; 12 : 1209-1221
- 13) Morris GL, 3rd, Mueller WM : Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999 ; 53 : 1731-1735
- 14) Elliott RE et al : Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy : long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011 ; 20 : 57-63
- 15) Elliott RE et al : Efficacy of vagus nerve stimulation over time : review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav* 2011 ; 20 : 478-483
- 16) Kawai K et al : Outcome of long-term vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002 ; 42 : 481-489 ; discussion 490
- 17) Elliott RE et al : Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy : a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011 ; 7 : 491-500
- 18) Shahwan A et al : Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children : More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1220-1228
- 19) Clark KB et al : Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999 ; 2 : 94-98
- 20) Elger G et al : Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000 ; 42 : 203-210
- 21) Ben-Menachem E et al : Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999 ; 52 : 1265-1267
- 22) McGregor A et al : Right-sided vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in humans. *Epilepsia* 2005 ; 46 : 91-96
- 23) 川合謙介 : 解剖を中心とした脳神経外科手術手技 : 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法—刺激装置の埋込術—. *脳神経外科* 2009 ; 36 : 979-989
- 24) 川合謙介 : てんかんに対する迷走神経刺激療法. *BRAIN and NERVE* 2011 ; 63 : 331-346
- 25) Cyberonics, Physician's Manual. VNS Therapy Demipulse Model 103 and VNS Therapy Demipulse Duo Model 104. December 2010.
- 26) 日本光電工業株式会社. 取扱説明書 パルスジェネレータ VNS-G103, VNS-G104. 2001 : 82-83
- 27) Fornai F et al : The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur J Neurosci* 2011 ; 33 : 2169-2178

＜シンポジウム 15—2＞最新のとんかんの病態と治療

てんかんの迷走神経刺激療法

川合 謙介 宇佐美憲一 斎藤 延人

(臨床神経 2011;51:990-992)

Key words : てんかん, てんかん外科, 難治性てんかん, 迷走神経, 迷走神経刺激療法

1. はじめに

迷走神経刺激療法 (VNS) は, 1989 年に臨床応用が始められ 1994 年に欧州連合で, 1997 年に米国で承認された治療法で, てんかんに対する最初の電気刺激療法である。日本では 2010 年 1 月に薬事承認され 7 月から保険診療として施行可能となった。2010 年中には国内 9 施設で 35 件の植込手術がおこなわれ, 保険収載 1 年間で 17 施設, 99 件の植込手術がおこなわれた。

低侵襲で広い適応を有する VNS は今後の普及が見込まれる。そこで, 本稿では成人部分発作に対する役割を述べた上で, 小児や全般発作に対する VNS の位置付け, さらに作用機序について自験データをふくめて検討を加える。

2. 成人部分発作に対する有効性と安全性

日本神経学会の 2010 年版てんかん治療ガイドラインは, VNS を「抗てんかん薬治療抵抗性てんかんの治療において, 迷走神経刺激術は補助的治療として有効性が示されている (グレード A)」と位置付けた。その根拠として 2 つのエビデンスレベル I 研究が引用されている¹⁾²⁾。

これらは 1997 年の米国での承認の根拠となった多施設・付加的・無作為二重盲検・実対照試験であり, VNS の有効性と安全性を, 強刺激条件と弱刺激条件で比較したものである。30 日間に 6 回以上の部分起始発作 (複雑部分発作または二次性全般化発作) を有する患者において, 3 カ月治療後の発作頻度と安全性を比較した。刺激感知の影響を避けるために, 電流値ではなくパルス周波数および休止時間を 2 群に分けた。強刺激群 54 例・弱刺激群 60 例における平均発作減少率は各々 25%, 6% であり, 発作が 50% 以上減少した患者の率は各々 31%, 13% と, 強刺激の有効性が示された¹⁾。追加試験でも, 発作頻度の減少率は, 強刺激群 94 例で 28%, 弱刺激群 102 例で 15% と同様の有効性が示された²⁾。声の変調や呼吸苦の発生率は強刺激群の方が高かったが, 心肺・消化器の生理検査に変化はみとめず, VNS は難治性の部分起始発作に対する有効で安全な補助療法と結論付けられた。これら二つの無作為試験の評価期間は 3 カ月と短かったが, その後のオープン

ラベルの追跡試験により, 発作が 50% 以上減少する患者の率は, 治療期間 1 年で 37%, 2 年 43%, 3 年 43% と, 年単位での治療継続で徐々に発作抑制効果が高まり, 発作減少率はおよそ 50% に達する³⁾。

3. 小児と全般発作に対する治療適応について

エビデンスレベル I の上記 2 研究は, 12 歳以上の部分発作を対象としており, 小児患者や全般発作に対する有効性と安全性に対する無作為対照試験ははまだ報告されていない。しかし, 日本での適応は, 年齢や発作分類に制限は設けていない。これは, 欧州連合同様である。一方, 米国では承認時の適応は 12 歳以上の部分発作に限定されていたが, 実際にはその枠を越えて広くおこなわれている⁴⁾。

無作為対照試験の報告はないが, 多くのシリーズ研究で有効性と安全性が報告されている。New York 大学からの報告では, 141 例の小児 VNS 治療患者を 12 歳未満 (61%) と 12 歳以上に分けて, 有効性や安全性を比較している。平均 5 年間の治療で, 平均発作減少率は 59%, 65% の患児で 50% 以上の発作減少がえられ, 41% の患児で 75% 以上の発作減少がえられた。なお, 抗てんかん薬薬剤数の有意減少はなかった。侵襲的介入を要する重篤な合併症は, 感染による装置抜去が 1 例, 気胸が 1 例みられた。発作に対する有効性や有害事象発生率に 12 歳前後で差はなかった。また, 有効性を予想する術前因子は同定できなかった⁴⁾。

筆者らは, 薬事承認前に医師個人輸入による研究医療として, 4 年間に 20 例の植込手術をおこない VNS を開始した。この際の患者の治療開始時年齢は 2 歳~24 歳, 中間値 10 歳で, 12 歳未満が 14 例であった。12 例が IQ/DQ 50 未満, 8 例がてんかんに対する開頭術後で, 13 例が日単位の発作を有しており, 重症例を主体としたコホートである。この患者群での治療効果は, 治療 1 年, 2 年で 50% 以上の発作減少をえた患者が各々 35%, 50%, 50% 未満の発作減少をえた患者が 20%, 20%, 不変が 45%, 30% であり, 米国からの先行報告とほぼ同等の有効性であった (Fig. 1)。

以上, VNS は小児てんかん患者や全般発作に対しても, 成人部分発作と同様の有効性がえられる可能性が高く, 実際に広くもちいられている。しかし, エビデンスレベルの高い研究

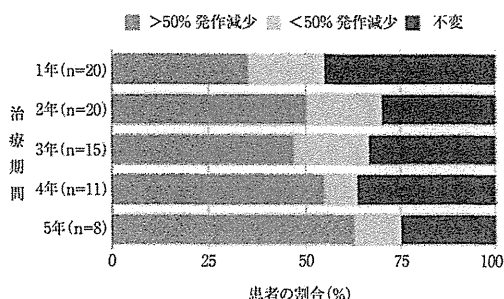


Fig. 1 迷走神経刺激療法による発作減少率. 薬事承認以前の医師個人輸入による施行患者20例での結果. 重症の難治性てんかん小児例を主体とする患者群において、欧米の先行報告とほぼ同様の発作減少率がえられた。

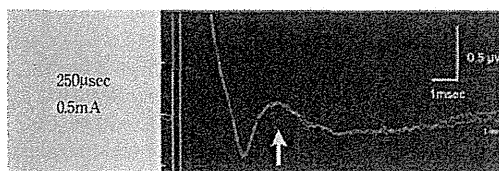


Fig. 2 頭部迷走神経刺激による求心性誘発電位. 迷走神経刺激装置植込術中に頭部 Cz-AI から記録したもの. 1,000回の加算平均. 刺激トリガーの約3.4msec後に筋電位では消失しない電位が誘発される。

はなされておらず、VNSに関する今後の課題の一つといえる。

4. 作用機序

VNSは双極電極をもちいて、頭部迷走神経を非対称的な二相性パルスで刺激する。陽性電流値を大きく短くすることで、荷電量は陰陽均等のまま、発生する神経インパルスがほとんど一方向性になるように工夫されている。VNSによる求心性神経伝導の証拠として、ラットの急性VNSでは、孤束核、視床下部室傍核、傍小脳脚核、分界条腹側床核、青斑核にcFos蛋白が誘導され、慢性VNSでは、さらに帯状回皮質や背側縫線核にもcFos蛋白やDeltaFosB蛋白が誘導される⁹⁾。ヒトの植込手術時には、刺激パルスから約3~4msec遅れて、頭部電極で求心性の誘発電位が記録できる(未発表データ、Fig. 2)。

VNSの効果は孤束核を経て、複数の経路によって大脳におよぶと考えられている⁹⁾。ノルアドレナリン系については、迷走神経刺激が青斑核の電気活動を修飾することや、青斑核のノルアドレナリンを枯渇させるとVNSの発作抑制効果が消失することなどが動物実験で示されている⁷⁾。青斑核を破壊すると縫線核の発火頻度増強が消失することから、セロトニン系の賦活はノルアドレナリン系を介したものと考えられている⁸⁾。また、VNS施行中の患者では大脳皮質のみならず、視床

にも脳血流変化がみられ、視床を介して広範な大脳皮質活動の修飾がおこなわれている可能性も想定される。てんかん原性に直接関連する大脳皮質レベルでは、大脳皮質を広くに安定化し異常興奮性を抑制して、抗てんかん作用を発現すると考えられている⁹⁾。

なお、VNSの臨床効果が長期漸増的に発揮されることから、中枢神経系において分子細胞レベルでの変化が誘発されている可能性も推察されるが、ラットではBrdU陽性細胞の数の増大や、brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 免疫反応、BDNF陽性細胞数、DCX陽性ニューロン樹状突起の形態学的複雑性の長期的増大が確認されている¹⁰⁾。

5. 結語

VNSは低侵襲で広い適応を有する緩和的治療である。その作用機序には未解明な点が多く残されており、基礎的研究を続けてゆく必要がある。臨床的には、小児や全般発作に対する効果の無作為対照試験による検証、転帰良好因子の同定などが今後の課題である。

文献

- 1) The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995;45: 224-230.
- 2) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
- 3) Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999;53:1731-1735.
- 4) Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:491-500.
- 5) Cunningham JT, Miffin SW, Gould GG, et al. Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by Vagal nerve stimulation. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1884-1895.
- 6) Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:1111-1118.
- 7) Groves DA, Bowman EM, Brown VJ. Recordings from the rat locus coeruleus during acute vagal nerve stimulation in the anaesthetised rat. *Neurosci Lett* 2005;379:174-179.
- 8) Manta S, Dong J, Debonnel G, et al. Optimization of vagus nerve stimulation parameters using the firing activity of serotonin neurons in the rat dorsal raphe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:1001-1010.

- chopharmacol 2009;19:250-255.
- 9) Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, et al. Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 2004;62:2310-2312.
- 10) Biggio F, Gorini G, Utzeri C, et al. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:1209-1221.

Abstract

Vagus nerve stimulation for epilepsy

Kensuke Kawai, M.D., Ph.D., Kenichi Usami, M.D. and Nobuhito Saito, M.D., Ph.D.
Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Vagus nerve stimulation is the first electrical stimulation therapy for epilepsy. While its clinical use was approved by the European Union in 1994 and by the United States in 1997, it was approved last year and coverage by public insurance started last July in Japan. Owing to less invasiveness and broad indication, it is expected that vagus nerve stimulation will be increasingly used in Japan as well. Its efficacy for refractory partial seizures in patients older than 13 years was validated by two randomized control trials. Although it has been used for children and generalized seizures broadly, the efficacy for these subpopulations of patients has not been validated by randomized control trials, necessitating those studies in the near future. Afferent neural impulses generated by vagus nerve stimulation transmit to the solitary tract nucleus, then via multiple pathways including the monoamine system, vagus nerve stimulation affects the excitability of the cortical neurons. It likely exerts the anti-epileptic and anti-seizure effects using these pathways, but the detailed mechanisms underlying the effect remains to be elucidated further in future.

(*Clin Neurol* 2011;51:990-992)

Key words: epilepsy, epilepsy surgery, intractable epilepsy, vagus nerve, vagus nerve stimulation

脳室病変とてんかん

川合 謙介

はじめに

てんかんは大脳皮質が主体となる病態だが、臨床的には脳室系、特に側脳室との関わりが深い。てんかんの主要な病因の一つである大脳皮質形成障害 (malformation of cortical development, MCD) は、大脳神経細胞の脳室壁からの遊走障害が主な原因である。一方、水頭症に対する脳室腹腔短絡術や脳室内腫瘍に対する経皮質的アプローチではてんかん発症のリスクが問題となる。また、てんかん外科で用いられる手術手技は、側脳室を経由するもの、側脳室を手術オリエンテーションに用いるものが多い。特に離断手術では側脳室解剖の理解がきわめて重要である。以上のような観点から、本稿ではてんかんと脳室との関係を論ずる。

脳室と大脳皮質形成異常

1. 片側巨脳症 (hemimegalencephaly)

片側巨脳症は大脳半球の全体または一部が拡大する稀な

MCD で、早期からてんかんを発症する。病理学的には、主体となる異型細胞が小型で、しばしば髄鞘過形成を認める。頭部顔面奇形や母斑症を伴うことが多い。MRI では片側大脳半球の全体的または部分的な拡大の他、脳室拡大、直線状の前角、中隔の肥大がみられ¹⁾、皮質には形態や信号の異常、白質には異常髄鞘化がみられる (図 1)。合併するてんかんが薬剤抵抗性の場合、発作抑制と健側脳の保護を目的に大脳半球切除術を行う。肥大した中隔に伴う非対称性の脳梁を完全に離断するには相応の注意が必要で、術前に MRI を充分検討し最適な術式を選択する。

2. 傍脳室結節性異所性灰白質

(periventricular nodular heterotopia, PVNH)

脳室上衣からの遊走障害で、脳室壁に異所性灰白質が遊残したもの。MRI では大脳皮質と等信号の結節が連続または不連続性に脳室壁に認められる (図 2)。80~90% でてん

かわい けんすけ 東京大学大学院准教授/医学系研究科脳神経外科



図 1 左片側巨脳症児の MRI

この患児では、前角は狭小化し直線状に前方を指す。また中隔の肥大がある。このような症例に大脳半球離断術を行う場合、脳梁膝部の離断が不完全になりやすく注意が必要である。

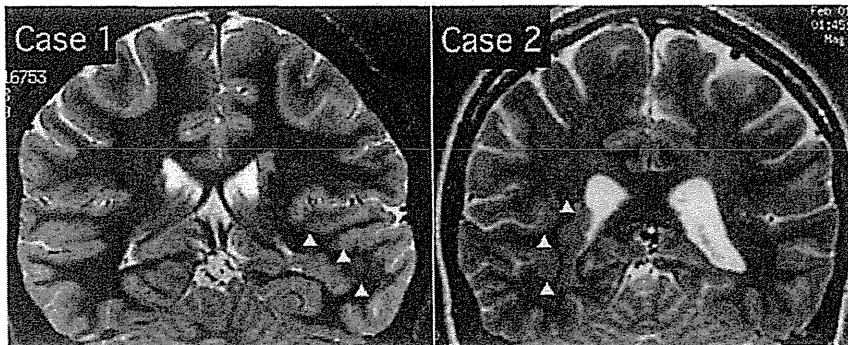


図 2 傍脳室結節性異所性灰白質 (PVNH) の MRI
PVNH を矢頭で示している。PVNH の外側には脳回形成の異常や多小脳回を伴っている。

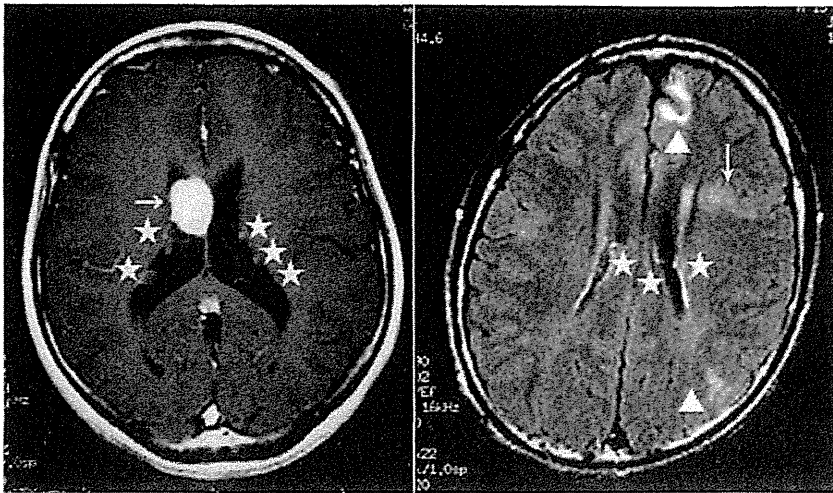


図3 結節性硬化症の脳室病変
 ☆上衣下結節, →巨細胞性星細胞腫, ▲皮質結節,
 ↓は皮質結節と脳室壁を結ぶ白質の索状高信号。

かんを発症する。異所性灰白質そのものがてんかん原性を有する可能性がある。片側性のPVNHはその外側に皮質下帯状異所性灰白質や多小脳回などのMCDを伴いやすい。両側性PVNHではfilamin 1遺伝子の変異が同定されている。両側PVNHのほとんどが女性なのは、X染色体長腕に位置するfilamin 1の変異が男児ではおそらく致死的原因であるためだろうと考えられている。

3. 結節性硬化症(tuberous sclerosis, TSC)

TSCはTSC1(hamartin)またはTSC2(tuberin)の変異により、多臓器に過誤腫性病変を生ずる。てんかんは80~90%で合併し、ほとんどが小児早期の発症で、1/3はWest症候群を呈する。中枢神経系の病変は脳室との関わりが深く、皮質結節、皮質下結節、上衣下結節、巨細胞性星細胞腫などである(図3)。このうちてんかんに直接関連があるのは皮質結節で、組織学的には異形成性ニューロンや巨大細胞からなる。認知機能は半数でほぼ正常範囲だが、早期発症例やWest症候群での発症例では重篤な発達障害をもたらすリスクが高い。発作コントロールが良好なら正常の認知機能が獲得されうるとする報告が多く、最近では新しい抗てんかん薬や外科的治療など積極的治療の対象となってきた^{2,3)}。

4. 視床下部過誤腫

視床下部に発生する稀な先天性過誤腫で、腫瘍の増大はないが、笑い発作や思春期早発症の原因となる。腫瘍自体または視床下部との境界部にてんかん原性があると考えら



図4 視床下部過誤腫のMRI
 笑い発作と思春期早発症を呈する男児。脳梁欠損も合併している。

れている。また、年次の経過により大脳が二次的にてんかん原性を獲得する機構も考えられている。灰白隆起や乳頭体に付着部を有し、部位的には第三脳室との関連が深い(図4)。定位的温熱凝固手術が有効性・安全性に優れている⁴⁾。開頭手術や定位的放射線照射も行われる。

脳室への外科的アプローチによる てんかん発症のリスク

脳室管の挿入による大脳皮質損傷や、異物としてのカテーテルの存在がてんかん原性の原因となる可能性は充分想定される。実臨床場面ではシャント留置には有意のてんかん誘発リスクがあるが、そのリスクはシャントの有効性を凌駕するほど大きいものではないとの考え方が一般的である。脳室腹腔シャントとてんかんの因果関係については古くから論じられているが、明確な結論は出ていない⁵⁾。穿頭部位、再建回数、感染合併、水頭症の病因、シャント術施行時年齢など多因子が複雑に関係しているようである。

側脳室や第三脳室への経皮質アプローチによるてんかん誘発のリストとなると、系統的な検討はほとんどなされておらず、さらに不明である。Asgariらは経皮質アプローチで26%にてんかんが発症したため可能な限り経脳梁アプローチを用いている⁶⁾。

水頭症治療や脳室アプローチには複数の選択肢があり、今後、てんかんを含めた合併症リスクに対しても科学的評

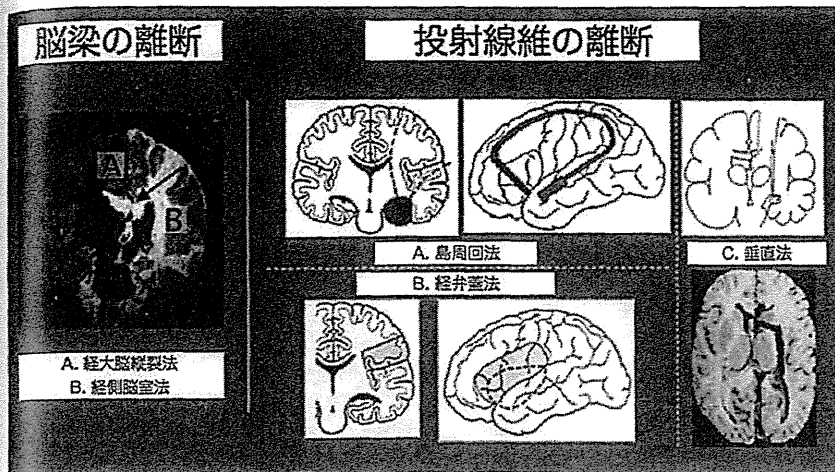


図5 大脳半球離断術の概念図

病側大脳半球は、脳梁の離断により対側大脳半球から、投射線維の離断により間脳から離断される。どちらの線維の離断も側脳室経由で行う。

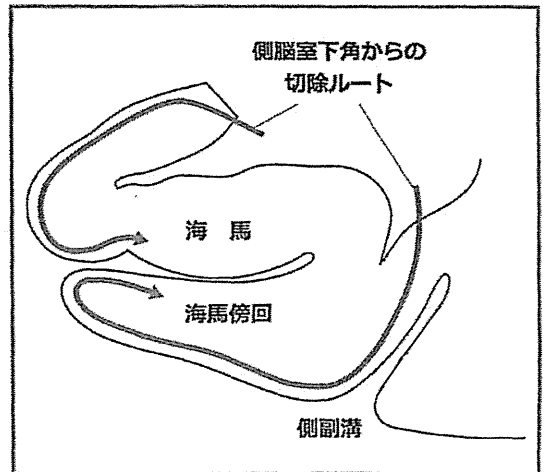


図6 側頭葉内側切除の概念図

側頭葉内側切除にはさまざまなアプローチがあるが、すべて側脳室下角に入りオリエンテーションをつけて切除する。(川合⁸⁾より改変)

価を加えてゆく必要があるだろう。

てんかん外科手術手技と側脳室

1. 大脳半球離断術

片側巨脳症など半球性てんかん焦点に対し、対側大脳半球と間脳から離断することにより発作を抑制する術式である⁷⁾。対側大脳半球からの離断には脳梁線維の遮断を、間脳からの離断には投射線維の遮断を行う。脳梁線維の離断には経大脳縦裂法と経側脳室法がある(図5)。後者では経皮質的に側脳室を開放し、側脳室内から大脳縦裂のくも膜下腔を出すように脳梁線維を切断する。投射線維の遮断は、経皮質的に側脳室全周を開放した上で前頭葉の最後面を離断する方法と、頭頂側から側脳室体部に入り、そのまま視床の外側を切り下ろして下角に連絡する方法がある(図5)。

側頭葉・後頭葉にわたる広範囲てんかん焦点に対しては、経皮質的な大脳半球離断術の後方パートのみを行う後方離断が用いられる。

2. 側頭葉切除

てんかん手術のうち最も多く行われている側頭葉切除術

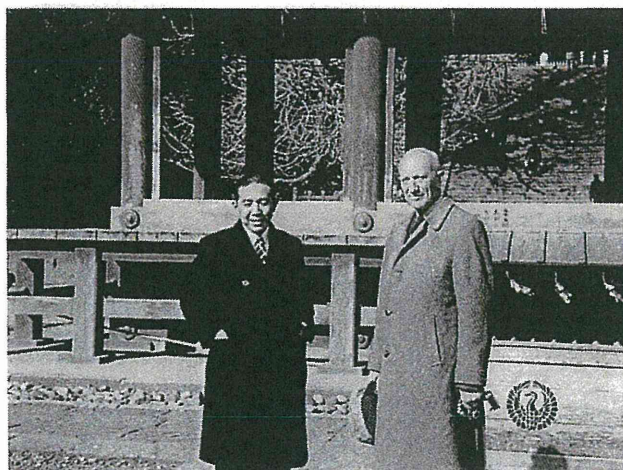
や選択的海馬扁桃切除術でも、側脳室はきわめて重要な役割を有している⁸⁾。海馬を切除するためには、まず外側皮質切除や側頭茎の切除などによって側脳室を開放することが必須のステップである(図6)。

文献

- 1) Kalifa GL, Chiron C, Sellier N, et al. Hemimegalencephaly: MR imaging in five children. *Radiology*. 1987; 165: 29-33.
- 2) Kawai K, Shimizu H, Yagishita A, et al. Clinical outcomes after corpus callosotomy in patients with bihemispheric malformations of cortical development. *J Neurosurg*. 2004; 101: 7-15.
- 3) Romanelli P, Verdecchia M, Rodas R, et al. Epilepsy surgery for tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2004; 31: 239-47.
- 4) Kameyama S, Murakami H, Masuda H, et al. Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for epileptogenic hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery*. 2009; 65: 438-49; discussion 449.
- 5) Sato O, Yamaguchi T, Kittaka M, et al. Hydrocephalus and epilepsy. *Childs Nerv Syst*. 2001; 17: 76-86.
- 6) Asgari S, Engelhorn T, Brondics A, et al. Transcortical or transcallosal approach to ventricle-associated lesions: a clinical study on the prognostic role of surgical approach. *Neurosurg Rev*. 2003; 26: 192-7.
- 7) 川合謙介, 清水弘之. てんかん外科 難治性てんかんに対する大脳半球切除術と大脳半球離断術. *脳神経外科ジャーナル*. 2007; 16: 184-93.
- 8) 川合謙介. 側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術と選択的扁桃体海馬切除術. 片山容一, 福永徳二, 齊藤延人, 編. *ビジュアル脳神経外科 2 側頭葉・後頭葉*. メジカルビュー社; 2010. p. 128-43.

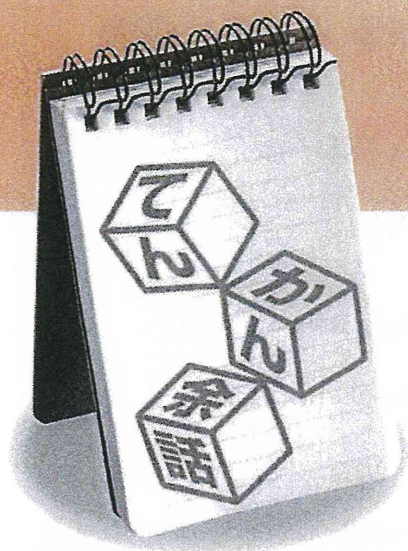
Wilder Penfield

川合謙介 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科准教授



1957 年来日時 of Wilder Penfield 博士(右)
左は佐野圭司先生、鎌倉にて
東京大学脳神経外科所蔵。

てんかん学，特にてんかん外科学を志すもので Wilder Penfield (1891～1976 年) の名を知らぬ者はないだろう。モントリオール神経学研究所の創始者であり，20 世紀の生んだ最も優れた神経学者，脳神経外科医と称される。てんかん外科医として活躍した 1934～1960 年の 26 年間に 700 例以上の手術を手がけ，側頭葉切除術の術式を確立した¹⁾。しかし，Penfield を有名にしたのは，なんとといっても術中の電気刺激による脳機能局在の研究であろう。ホムンクルスの絵はあまりにも有名だが，てんかん発作の症候学と電気刺激による機能局在を論じた『Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain』²⁾ は，いまだにてんかん外科医にとってバイブルともいえる存在である。また，てんかん発作における中心脳仮説は，その後否定されはしたものの，欠神発作における大脳皮質—視床連関研究を促した



Wilder Penfield

川合謙介

といえるし³⁾、脳外科引退後の心や意識についての洞察は、一般の読者をも魅了してやまない⁴⁾。

*

Penfield は、1891 年、ワシントン州のスポケインに外科医の息子として生まれ、幼少時をウィスコンシン州ハドソンで過ごした。有名な自伝の第 1 章は、13 歳の Penfield に、母がオックスフォード大学のローズ・スカラシップについて「あなたは必ずこれを獲得するのよ」と語る回想から始まる⁵⁾。このスカラシップを獲得するには文武両道に秀でる必要があり、プリンストン大学ではフットボール選手として活躍。オックスフォードでは Osler や Sherrington の薫陶を受け、神経系に興味を抱き、臨床神経学、神経解剖学、神経生理学、神経病理学を修得した。途中、米国に戻りジョンズ・ホプキンス大学で MD を取得し 1921 年に帰国。ニューヨークで一般

外科を修めながら、スペインに Cajal や Hortega を訪ね神経染色法を学び、ドイツの Foerster を訪ねて局所麻酔下の電気刺激を用いたてんかん外科治療を学んだという。さらに 1934 年のモントリオール神経学研究所開設までには 10 年にわたる基金収集の並々ならぬ努力があったという。

*

このような生い立ちからは、高い目標を設定し、その実現に向けて着実に行動していく強い意志力が読み取れる。Penfield が多くの脳外科医の尊敬の対象となるゆえんである。1978 年に熊本県菊池温泉で開催された第 1 回ペンフィールド記念懇話会(現日本てんかん外科学会)で、佐野圭司先生は「Penfield 先生は、科学者の頭脳と哲学者の心、そして、大工の手を持つ脳神経外科医でした」と講演されたという⁶⁾。

References

- 1) 清水弘之: *Brain Medical* 12: 360-366, 2000
- 2) Penfield W, Jasper H: *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little Brown and Company, Boston, 1954
- 3) Meeren H et al: *Arch Neurol* 62: 371-376, 2005
- 4) Penfield W: *The Mystery of the Mind*. Princeton University Press, 1975 (ワイルダー・ベンフィールド: 脳と心の正体 (塚田裕三, 山河 宏 訳), 文化放送, 1977/法政大学出版局, 1987)
- 5) Penfield W: *No Man Alone. A Neurosurgeon's Life*. Little Brown and Company, Boston, 1977
- 6) 真柳佳昭: てんかん治療研究振興財団研究年報 19: 1-14, 2008

ストレス状態の推定に有効な瞳孔反応パラメータの探索

飯島 淳彦^{*,**}・小杉 剛^{*}・木竜 徹^{*}・松木 広介^{*}
長谷川 功^{**}・板東 武彦^{**}

Evaluation of Stressed Condition using Pupillary Responses

Atsuhiko IJIMA,^{*,**} Takeshi KOSUGI,^{*} Tohru KIRYU,^{*} Kosuke MATSUKI,^{*}
Isao HASEGAWA,^{**} Takehiko BANDO^{**}

Abstract We investigated an effective method for evaluating chronic stress in humans by using pupillary responses to visual motion stimuli. Nine subjects watched movies including 18 short video movies (duration: 10s in each). The pupil diameter responding to the movies were measured with a video oculography and calculated the difference between the maximum and minimum pupil diameters responded to the stimuli was highly correlated with the salivary α -amylase ($R = -0.76$, $p = 0.018$) activities. The sympathetic nervous system is activated by a stress and secretes the salivary amylase. We found that there were some autonomic different responses in the stress subject from pupillary and salivary observations. These phenomena were clearly observed under the visual movie stimulation which was able to reveal the steady pupillary responses.

Keywords : stress analysis, pupillary responses, visual movie stimuli, autonomic nervous system, salivary amylase.

1. はじめに

ストレス社会といわれて久しい今日、ストレスサーによって蓄積された生体内のストレス量を定量する方法は存在するのだろうか？多様なストレスサーに曝される社会環境の中で、うつ病をはじめ心身の病を罹患し受診する患者は増加している[1]。風邪の予防法となればその具体的方法は広く浸透しているが、心身症を未然に防ぐ方策はなかなか見つからない。最も重要なのは疲れる前に休息することであろうが、それを許さない今日の社会環境が患者の増加を加速させている。ストレス状態を的確に評価し、心身症発症の前に警告を発するような仕組みが必要である。

ストレス反応とは、そもそも外界からの刺激（ストレスサー）に対する生体防御反応であり[2]、正常の生体機能である。ストレス反応でよく見られるものは、交感神経系

の興奮による心拍数の増加、呼吸数の増加、血糖値の上昇などが知られている[3]。セリエはこの反応を警告ストレス反応と呼び、これに続くストレス反応の遷移を抵抗期→疲憊期と定義した[4]。ストレス反応は一般に自律神経系の反応として観察することができるため、自律神経系の解析がストレス状態の把握につながると考えられる。

交感神経系、副交感神経系の働き方の特徴は、対象臓器に対する二重支配と拮抗支配である。心臓では交感神経が心拍数を上昇させ逆に副交感神経が心拍数を下げる。瞳孔に関しても機能上は二重支配・拮抗支配だが、厳密には瞳孔散大筋は交感神経と副交感神経の二重支配、瞳孔括約筋は副交感神経の支配のみを受けている[3]。この仕組みは縮瞳の際にうまく機能しスムーズな縮瞳を実現する。これにより散瞳は交感神経が、縮瞳は副交感神経が担当しているということになる。

今回は、被験者に難しい課題を与えず自然な状態の中から自律神経系を解析しストレス状態を見出す方法として、映像視聴実験中の瞳孔径の変化に注目した。あわせて唾液中のアミラーゼも測定し、被験者の日常の慢性的なストレス状態を反映する指標を自律神経系の解析から明らかにした。

生体医工学シンポジウム 2011 発表 (2011 年 9 月, 長野)
2011 年 8 月 1 日受付, 2011 年 10 月 8 日改訂
Received August 1, 2011; revised October 8, 2011.

* 新潟大学自然科学系

Institute of Science and Technology, Niigata University

** 新潟大学医歯学系

Institute of Medical and Dental Sciences, Niigata University

2. 方 法

2.1 実験システム

映像視聴実験の視覚刺激映像は、被験者の前方 700 mm に設置した 37 型液晶テレビモニター (LC-37GS10, シャープ) に呈示した。被験者の視野は水平方向 60.7 deg, 垂直方向 36.5 deg とした。映像はパソコン (HPC-2000, 日本ヒューレット・パカード) で出力した。実験室内の照明は暗く、被験者の手で 10 ルクスになるように設定した。被験者には以下に詳説する計測機器が設置され、映像視聴中の生体情報の同時計測がなされる。

2.2 生体計測

映像視聴中の眼球から、瞳孔の運動を記録した。眼球の映像は眼球回旋撮影装置 (ET-60-L, NEWOPTO) を用い NTSC (29.97 fps) で記録した。眼球映像は、画像キャプチャボード (National Instruments) で PC に取り込み、LabVIEW・VISION (National Instruments) で両眼の眼球運動と瞳孔径をリアルタイムに得た。眼球運動と瞳孔径は動画処理により定量化した [5]。

対光反射は、上記と同様の眼球解析装置に光刺激ユニットを一体化したシステム (ET-200, NEWOPTO) を用いた。PC 制御で 3 原色カラー LED を調整し、刺激光の波長、強度、照射時間、点灯タイミングやパターンを設定した。

映像の視聴前後には口腔内の唾液中アミラーゼの計測を行った。検査用カートリッジを口腔内に 30 秒程度置き唾液サンプリングの後、計測装置 (唾液アミラーゼモニター, NIPRO) にてアミラーゼを定量した。

2.3 被験者

本研究の趣旨と実験内容を十分に説明し、インフォームドコンセントを得た若年健常者男女 9 名 (23.2 ± 1.3 歳; mean ± SD) に実験を実施した。実験はヘルシンキ宣言に則り、また新潟大学医学部実験倫理委員会の承認を得て実施した。遠視、近視などのある被験者はコンタクトレンズで視力矯正をして実験に参加した。また、事前の問診によって眼球運動障害等の神経眼科的疾患や光過敏性発作の発症歴がある被験者がいた場合は実験には参加させなかった。

2.4 実験プロトコール

2.4.1 映像視聴実験 図 1 には映像刺激のタイムテーブルを示す。刺激の合計は 420 秒、うち前後のそれぞれ 120 秒はグレー画面を呈示し、中間の 180 秒は映像刺激とした。映像刺激は、各 10 秒の映像が計 18 種類あり、それが連続して呈示され 180 秒間を構成した。映像の内容は「不快映像」とした。表 1 に映像の内容を示す。被験者の精神状態・ストレス状態を視覚刺激によって揺さぶりその応答性を見るため、若干の嫌悪を伴う映像を視覚刺激として採用した。

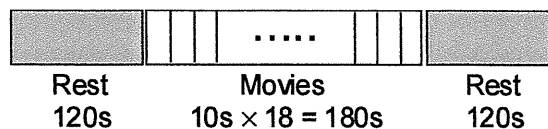


図 1 映像視聴実験のスケジュール

Fig. 1 Experimental schedule of visual exposure. 18 different movies were serially presented for 10 s in each.

表 1 刺激映像の内容

Table 1 Contents of visual stimuli.

腐りかけのバナナ	刃物の先端	腐ったみかん
汚れたガス管	鳥肌	排水溝の髪の毛
魚肌	魚内蔵に集まる幼虫	赤虫
ミミズ	アオイソメ	目
血まみれの歯茎	魚+蛆虫	事故のバイクの血

唾液アミラーゼ検査を映像視聴の前後にそれぞれ行った。一般に唾液のアミラーゼはストレス状態などにより交感神経系が活動した際に活性化されるため、ストレス指標として用いられる [6]。

2.4.2 対光反射検査 映像刺激とは別に、被験者の定常状態の瞳孔機能を評価するため、対光反射検査を実施した。今回は、480 nm にピークを持つ青色光に対する瞳孔反応を 3 段階の光強度で調べた。刺激の持続時間は 3 条件で全て 300 ms とした。

2.5 解析方法

刺激映像を構成する 18 種類の映像の輝度はまちまちであり、明るめの映像から暗めの映像まで様々である。したがって映像視聴実験中の瞳孔径は、映像の持っている輝度に応じて変化する。ただし、今回の刺激映像 18 種類の各 10 秒の中での輝度は変化しないように作成した。つまり描画されている対象物が消えたり新たに現れたりすることはなく、動きがあったとしても画面内での動きに留まっている。したがって、一つの映像刺激 10 秒間の中での画面全体の輝度変化はなく、一つの映像中の被験者の瞳孔径は基本的には一定と言える。

これより、各被験者には、18 種類の映像に対する 18 種類の平均的な瞳孔径を得ることができる。これらを用いることで、対光反射のような瞬間的な瞳孔径変化ではなく、被験者の一定の視覚刺激に対する持続的な瞳孔径を評価することができる。

そこで、18 種類の画面の光量に対する、各刺激視聴中の平均的な瞳孔径で散布図を作成し、その回帰直線の傾きを一つの指標とした (図 2)。そもそも瞳孔径と光量との間には負の相関関係があるので、被験者の応答が正常ならば刺激画面光量に応じた瞳孔径が観察され、そこにも負の

相関が見られる (図中の直線 A). 被験者の瞳孔制御に何らかの不具合があれば, 光量の変化に応じた瞳孔径が観察されず, 回帰直線の傾きは鈍ってくる (ゼロに近づく, 図中の直線 B) と予測される.

次に, 18種類の平均瞳孔径の最大値と最小値を求め, その差を瞳孔反応の反応性として得た (図3). 瞳孔の反応は, その初期瞳孔径によってダイナミックレンジが影響されることから, 初期瞳孔径で規格化した規格化瞳孔径を用いて算出した.

対光反射は, 光刺激前の瞳孔径に対する最大縮瞳量を指標とした.

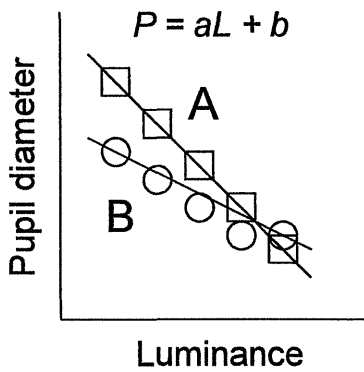


図2 刺激映像の光量と瞳孔径との関係

Fig. 2 Relationship between the luminance of movie stimuli and pupillary diameters. The regression slope on A is steeper than on B.

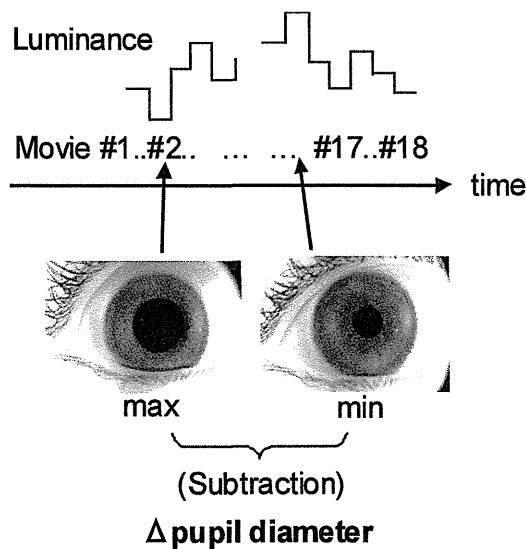


図3 映像視聴に伴う瞳孔径変化の解析

Fig. 3 Δ pupil diameter was taken by the subtraction of the minimum pupil diameter from the maximum pupil diameter in the task.

3. 結 果

3.1 映像視聴実験

まず, グレー画面に対する平均瞳孔径 (初期瞳孔) と唾液中アミラーゼの関係を図4に示す. これによれば, 両者に明確な関係性は見出されなかった.

図5に, 映像に対する被験者の瞳孔径の関係から得られた回帰直線の傾きと, 被験者の唾液中アミラーゼとの関係を示す. 基となった回帰直線の有意性 (p値) は図5のシンボルで表す. 唾液中アミラーゼ量が少ない被験者ほど, 図2のAのように回帰直線の傾きが急 (負の値) で

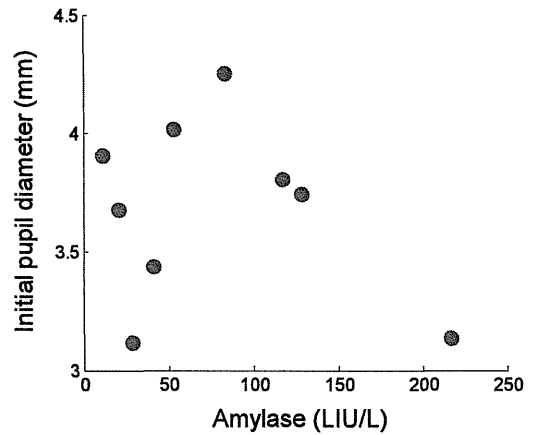


図4 唾液アミラーゼに対する初期瞳孔径

Fig. 4 Relationship between amylase and the initial pupil diameter responding to the initial gray image period.

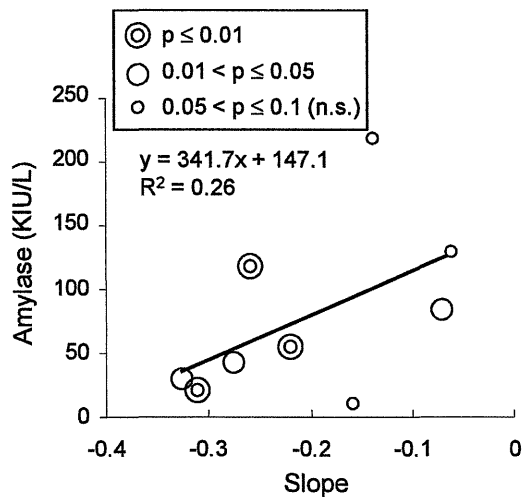


図5 「瞳孔-画面輝度」の回帰直線の傾きとアミラーゼとの関係

Fig. 5 The slope of liner regression in the relation between pupil diameter and the luminance of the stimuli was correlated with the amylase.

あるという結果が得られ、逆にアミラーゼ高値の被験者ほど回帰直線の傾きはゼロに近い（図2のB）という結果になった。

次に、全映像視聴中の瞳孔径の中での最大値と最小値の差（瞳孔の反応性）と唾液中アミラーゼの量との関係を図6に示した。唾液中アミラーゼ量と瞳孔反応量にも負の相関関係が見出された（相関係数 $R = -0.76$ 、傾きの有意確率 $p = 0.018$ ）。

3・2 対光反射

対光反射の結果を図7に示す。光の強度の違いで3条件（弱、中、強）の瞳孔反応を、被験者のアミラーゼ量でプロットした。どの条件でも映像視聴実験と同様に、基本的にはアミラーゼ量と対光反応量には負の相関傾向が見られたが、最も関係性が良好だったものは、弱い光刺激を照射したときの反応であった。

4. 考 察

4・1 映像刺激に対する瞳孔反応

瞳孔の大きさは、自律神経系の2重支配によって決まるため、瞳孔径の観察は自律神経系の観察に他ならない。ストレス下に見られる臨床症状の多くが自律神経症状であるため、ストレス状態にある被験者は、自律神経系に何かしらの不具合や機能不全があることが想定される。自律神経の状態が確実にモニタできれば、それはストレス状態を把握する上で信頼性の高い指標となり得る。自律神経系の制御を受ける臓器は体内に多数存在し、またそのそれぞれが異なった自律神経系からの関与を受けるため、自律神経活動の部位による違いが知られている[7]。そのため単一臓器の観察から全身の自律神経の状態を言い表すには困難がある。本研究では瞳孔に注目して、その変化が被験者のストレス状態を反映する指標となり得るか検討してきた。瞳孔は自律神経系の2重支配を受けているに他ならないが、正確に言えば瞳孔散大筋は交感神経の興奮と副交感神経の抑制によって散瞳し、また瞳孔括約筋は副交感神経の興奮で収縮し縮瞳する。

一般に、ストレス下では交感神経系が活性化していると言われている[8]。唾液中のアミラーゼ濃度が上昇する機序もそれに基づく。交感神経系が活性化した状態での瞳孔は散大する。特に一過性のストレス状態、例えば生物が身の危険を感じて闘争あるいは逃走態勢に入ると交感神経系が興奮して生命機能を高める。本研究で想定している、日常的・慢性ストレス状態においては、アミラーゼ高値の被験者ほど瞳孔の反応性が低い結果であった。交感神経系が過活動状態で瞳孔が開く方向へ力が強まり縮瞳が弱まっている可能性が考えられる。しかし、初期瞳孔とアミラーゼ量との関係を見ると、アミラーゼ高値の被験者が必ずしも瞳孔径が大きくなるはなかった（図4）。この場合、交感神経系と共に副交感神経系も活性化していることが示唆され、

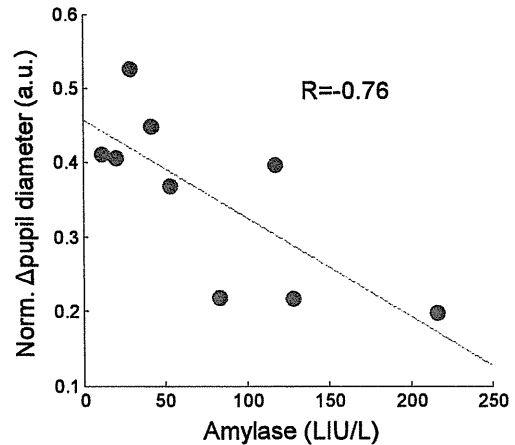


図6 唾液中アミラーゼと映像視聴中の瞳孔径変化量との関係
Fig. 6 Negative correlation between amylase and normalized-delta-pupil diameter in movie presentation ($R = -0.76$, $p = 0.018$).

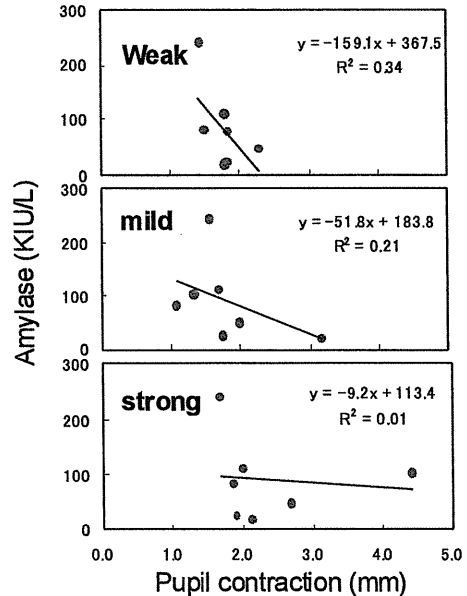


図7 光の強度による対光反射の違い
Fig. 7 Pupillary responses to light stimuli in different three conditions. The weak lights effectively stimulate pupil with showing the clear negative correlation between pupil contraction and amylase.

両者のバランスが崩れていることが疑われる。このアンバランスが今回の瞳孔反応性の低下を導き、これは慢性的なストレス状態によって引き起こされた自律神経系の不具合の表現系の一つと考えられる。

4・2 対光反射とストレス状態

生理学的検査として広く行われている対光反射検査は500 ms～1秒程度刺激光が点灯し、それに対する瞳孔反応

を調べるものである。今回は刺激光の強度の条件を 3 種類としてアミラーゼ量と対光反射量との関係のみをみた。刺激光が最も強い場合、被験者は眩しさを感じる程度であった。今回の結果では、全ての条件において両者には負の相関傾向がみられ、その傾向はより弱い刺激ほど強かった。しかしながら、データのばらつきは大きく、ストレス状態を評価できる明確な特徴は得られなかった。対光反射は短時間に自律神経機能を評価できるものの、被験者の眼位を安定させ瞬目も抑制した状態で検査するため、常に同じ状態での検査を再現するのは難しい。被験者にも刺激を与えるタイミングを教示することから、被験者が「構える」ことは否めない。瞳孔反応はタスクの負荷や精神状態に影響を受ける[9]ことから、自然な状態の瞳孔反応を計測する工夫が必要である。対光反射は自律神経系を短い時間スケールで評価するのに適しており、特に縮瞳部分は副交感神経系の評価指標とされている。急性のストレス状態を評価する場面では有効だと考えられる。

4.3 心理的負荷を伴う映像刺激の意義

映像視聴実験では、被験者に負の感情が生まれる可能性のある映像を用いた。対光反射検査で用いられるような LED 刺激では単調すぎ、実験を重ねていくと被験者は確実に眠くなる。また、被験者の刺激に対する注意の度合いをコントロールすることも難しいため、今回のような慢性的なストレス状態の評価を目的とする場合には、無意識に映像刺激に注目できる環境が望ましいと考えた。被験者に軽度な心理的ゆさぶりをかけることで、反応の閾値を下げ自律神経系の応答性を上げることを目的として、今回は不快映像を使用した。なお、被験者には映像に対する不快度を評価してもらいそのランクと自律神経応答との関係も調べたが、そこには明確な関係は見出されなかった。したがって、映像が持つ不快感そのものが今回の瞳孔計測に影響した可能性は低いと考えられ、映像の心理的負荷は自律神経応答の増感に働いたことが示唆された。今後、映像刺激による自律神経系の感度特性への働きは精査する予定である。また、正の感情を惹起するような映像刺激でも同様の結果が得られるかは興味深く今後検討する。

5. 結 論

本研究では、以下の点が明らかになった。

- ・ 瞳孔の持続的な反応性を表す指標と唾液中アミラーゼの間には負の相関がある。
- ・ 慢性的なストレス状態に伴う心理的状态を評価するには、自然な映像視聴に伴う瞳孔反応を見るのが有効である。
- ・ ストレス状態では、自律神経系のバランスが乱れているため、瞳孔反応は減弱する。
- ・ ストレス状態では、必ずしも交感神経系だけが活性化していない。

以上より、慢性的なストレス状態の評価法として、映像視聴中の瞳孔計測が有効であるとして本論文を閉じるが、映像の種類を変えた実験や被験者の心理的状态の他覚的評価などを含め、今後の課題とする。

謝辞 本研究の一部は、(財)JKA の機械工業振興事業補助金の交付を受けて行った(財)機械システム振興協会の平成 21 年度委託事業「映像刺激を用いた心理的負荷測定システムの開発に関するフィージビリティスタディ」として実施したものの成果である。また、(財)塚田医学奨学基金、(財)エヌ・エス知覚科学振興財団、(財)中山科学振興財団、新潟大学プロジェクト推進経費の各助成を受けて実施した研究の成果も一部含まれる。関係各位に御礼申し上げる。

文 献

1. 厚生労働省:平成 20 年患者調査. 2008.
2. 堀哲郎:脳と情動, 共立出版. 1991.
3. 宇尾野公義ら(監修):最新自律神経学, 新興医学出版社. 2007.
4. Selye H: Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J.* **115**: 53-56, 1976.
5. Iijima A, Minamitani H, Ishikawa N: Image analysis of quick phase eye movements in nystagmus with high-speed video system. *Med Biol Eng Comput.* **39**: 2-7, 2001.
6. Nater UM, Rohleder N, Gaab J, Berger S, Jud A, Kirschbaum C, Ehler U: Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int J Psychophysiol.* **55** (3): 333-342, 2005.
7. Walther O-E, Iriki M, Simon E: Antagonistic changes of blood flow and sympathetic activity in different vascular beds following central thermal stimulation. II. Cutaneous and visceral sympathetic activity during spinal heating and cooling in anaesthetized rabbits and cats. *Pfluegers Arch.* **319**: 162-184, 1970.
8. Cannon WB.: The wisdom of the body. 1939.
9. 松永勝也:瞳孔運動の心理学, ナカニシヤ出版, 1990.

飯島 淳彦 (イイジマ アツヒコ)

平成 11 年慶應義塾大学理工学部電気工学科卒業。平成 13 年同大学院理工学研究科修士課程修了。平成 15 年同博士課程修了、博士(工学)。平成 14~16 年日本学術振興会特別研究員(DC・PD)、平成 16 年~早稲田大学理工総研客員研究員、平成 16 年~新潟大学大学院医歯学総合研究科助手、平成 19 年同助教、平成 22 年同自然科学系助教、現在に至る。主に視覚系の神経生理学、自律神経系の解析、眼球運動・瞳孔機能に関する研究に従事。

日本生理学会、日本神経科学学会、Society for Neuroscience、日本自律神経学会、日本神経眼科学会、IEEE、日本生体医工学会などの会員。NPO 法人映像評価機構理事。



小杉 剛 (コスギ タケシ)

2009年新潟大学工学部福祉人間工学科卒, 2011年同大学院自然科学研究科修了. 現在, hakkai 株式会社勤務. 在学中は, 重心同様と映像酔いに関する関係, 映像酔いのメカニズム解明と自律神経系の解析に従事.



木竜 徹 (キリュウ トオル)

1977年新潟大学大学院工学研究科修了. 同年新潟大学助手を経て, 1995年新潟大学大学院教授, 現在に至る. 生体信号(表面筋電図や心拍変動など)からみたリアルとバーチャルな運動における生体機能の解析及び, 健康支援システムの開発に関する研究に従事. 工学博士.



日本生体医工学会, 電子情報通信学会, IEEE, ISEKなどの会員.

松木 広介 (マツキ コウスケ)

2008年新潟大学工学部福祉人間工学科入学. 現在, 視覚刺激による生体影響に関する研究に従事.



長谷川 功 (ハセガワ イサオ)

1991年東京大学医学部医学科卒. 1996年同大学院医学系研究科中退, 1999年医学博士. 2007年より新潟大学医学部生理学教室教授. 現在の専門研究分野は神経生理学, 特に大脳高次機能とブレイン・マシン・インターフェイス研究.



日本生理学会, 日本神経科学学会, 日本脳神経外科学会, Society for Neuroscienceなどに所属.

板東 武彦 (バンドウ タケヒコ)

1971年東京大・大学院医学研究科(生理学)修了, 医博. 大阪大・基礎工学部生物工学科助手, 山梨医大助教授を経て1987年新潟大医学部教授(神経生理学). 2002年新潟大副学長. 2008年から(独)産総研客員研究員, (独)科学技術振興機構さきがけ「脳情報の解読と制御」領域技術参事.



日本生理学会, 日本神経科学学会, 日本自律神学会, 日本神経眼科学会, 北米神経科学協会会員. NPO映像評価機構理事. 専門: 神経生理学, 自律神経生理学.