

経皮的電流ノイズによる自律神経機能の改善と治療応用の可能性

相馬 りか*, 郭 伸**, 山本 義春***

はじめに

頭蓋外から非侵襲的に脳内の神経を刺激する方法としては、経頭蓋磁気刺激法がよく知られているが、経皮的な前庭電気刺激も古くから行われている手法の一つである。これは、耳介後部の乳突起に電極を貼付し、一般には数 mA 程度の電流を通電するもので、通電により前庭神経が刺激され、前庭感覚、すなわち身体動揺感覚が得られる。一方、乗り物酔いを例に出すまでもなく、前庭系と自律神経系とは深く結びついている。本稿では経皮的な前庭電気刺激(以下前庭電気刺激)により健常者の圧反射応答の向上が観察された例を報告する。

前庭電気刺激

ヒトの前庭電気刺激の歴史は古く、資料によればボルタによる電池の発明当時から行われており、以来、歩行や立位時のバランス調節の検討に利用されてきた(Fitzpatrick のレビューより¹⁾)。臨床的には前庭疾患の病変の鑑別に耳鼻咽喉科領域で活用されているようである。

実際には、皿電極や心電図、筋電図測定用の電極を用いて左右乳突起間に通電すると 0.1mA 程度から前庭感覚が生じる。生じる前庭感覚は通電方向に依存し、陽極方向へ身体が傾斜する感覚が生じ、実際に陽極方向への身体の動揺およびその逆向きへの眼球偏位が観察される。肩、額、手首などにも電極を追加し乳突起との間で通電すると、たとえば額⇔左右両側乳突起間の左右そろえた通

電では、立位では額が陽極になった場合には前方へ、陰極になった場合は後方への身体動揺感が得られる。また前庭神経は脊髄運動神経、動眼神経など通電の影響を外部から直接的に観察できる神経系に限らず、脳内の様々な部位に神経接続を送っている。

前庭系の循環調節への関与

実験動物では、第 VIII 脳神経切断によって前庭神経からの入力を遮断すると頭部挙上刺激時の血圧が不安定となること²⁾や、前庭神経の除去によってやはり頭部挙上刺激時の心拍数の増加が妨げられる³⁾ことなどが知られている。トレーサー実験により、直接的には前庭神経から孤束核、迷走神経背側運動核への投射が知られている⁴⁾。しかしこれらの実験動物はいずれも四足動物であり、血液の供給を最も必要とする脳が最も負荷のかかる位置に存在するヒトとは、姿勢変化に対する圧反射への前庭系の関与が必ずしも一致するとは限らない。

ヒトについては、首の屈曲・伸展や、全身に回転あるいは直線的な加速を加えて前庭器を刺激する手法(natural stimulation)によって、前庭系と循環系の関連が検討されてきた。仰臥位の健常人の頭部をベルトでささえ、10cm ほど下に置いた枕の上に静かに落下させると、落下直後の心電図 RR 間隔(RRI)の低下が観察される⁵⁾ほか、椅子に固定した被験者をレール上で加速すると、方向に応じてやはり加速開始直後の RRI の低下がみられ⁶⁾、鉛直方向からずれた回転軸まわりの回転でも RRI に変化が観察される⁷⁾。さらに、伏臥位の被験者の顎をゆっくりと下方に屈曲させる手法で前庭器を刺激すると、筋交感神経活動(MSNA)の増加、血圧の上昇が観察された⁸⁾。しかしながら、こういった物理的な動作を伴う手法による検討には、頸部

*東京大学大学院教育学研究科

**東京大学大学院医学系研究科

***東京大学大学院教育学研究科・科学技術振興機構

の機械受容器の関与についての考慮が必要である。実際、ほぼ同様の手法で検討された別の例では、機械受容器のみの刺激によっても同様に MSNA の変化が生じている⁹⁾。ほかにも、natural stimulation 法では頭部への血流の貯留あるいは全身の加速などによる筋ポンプ作用の変化、さらに覚醒度の影響などを受けるとの指摘もある¹⁰⁾。前庭電気刺激ならばこれらの点についての考慮は必要ない。ところが、1秒間の左右乳突起への前庭電気刺激では、痛覚コントロールと比較しても MSNA ほかの循環系パラメータに対する前庭電気刺激の影響を明確に示すに至らなかった¹⁰⁾。

ここで前庭系の循環調節への関与の生理的意味についてもう一度考えてみると、頭部の加速や回転に関する情報が循環調節に必要なのは、物理的刺激そのものではなく、それによって生じる血液分布の変化に対処するためであろう。頸だけを多少回すのに循環調節は必要ない。逆に、前庭器からの信号を、圧受容器からの信号に先んじて循環調節に使うことが可能ならば、予想される血液分布の変化に対して予備的に制御を加えることが可能になる。そこで我々は、前庭神経だけの刺激ではなく、圧受容器に負荷を加えた上で前庭電気刺激を行い、前庭器からの信号が圧反射に及ぼす影響を検討した。

ヒトの圧反射における確率共振現象

心肺圧受容器反射のような非線形のシステム独特にみられる特性として、「確率共振」という現象がある。これは、もともと氷河期の周期的到来を説明するために提案された理論で、非線形システムへのごく微弱な入力に対する信号検出力が適度な強度のノイズ存在下で向上するというものである。常識的にはノイズは少なければ少ないほど信号検出には有利だが、この場合、ある程度のノイズ存在下の方が信号検出には有利となる。したがって、横軸にノイズ強度、縦軸に信号/雑音(S/N)比、あるいは入力信号に対する出力応答の忠実性を示す何らかの統計量をとると中央が高い釣鐘型のグラフになる。この現象は環状レーザー、半導体、トンネルダイオードなど様々な物理系において確認されてきた^{11,12)}ほか、生体でも生じ得ることが近年次々と示されている。

閾値型の入出力システムをもつ神経系は非線形システムとみなすことができ、確率共振の検討例は多い。初めて生物の神経系で確率共振を示した例は、米国ミズーリ大の Moss たちのグループによるもので、ザリガニの感覚細胞の感受性がノイズ存在下で向上するというものであった¹³⁾。その他コオロギの尾の気流感知細胞¹⁴⁾やラットの皮膚感覚受容器¹⁵⁾などでも同様に確率共振が観察されている。さらに感覚受容器レベルだけではなく中枢レベルでも確率共振は生じ、ラットの海馬 CA1 細胞や¹⁶⁾、ネコの体性感覚野でも観察されている¹⁷⁾。もちろんヒトでも同様に、中枢レベルでの確率共振現象は観察されている¹⁸⁾。

非線形な入出力システムをもつヒト心肺圧受容器反射系でも確率共振が生じる可能性があることが予想される。そこで我々のグループでは、健康人を対象として、ネックチャンバーの内圧をランダムに増減することによって頸動脈圧受容器からノイズを印加し、繰り返しのごく弱い tilt によって負荷される心肺圧受容器に対する微弱な入力に対する心拍数応答を検討した。細かい実験設定については別途ご参照いただきたいが¹⁹⁾、ここでネックチャンバー内圧のノイズ強度を漸増したところ、中間的なノイズ強度において周期的姿勢変化に対する心拍数応答が増強した²⁰⁾。

この結果から、心肺圧受容器に対する閾値下の入力信号は、頸動脈圧受容器からのノイズ印加により惹き起こされた確率共振によって増幅されたと考えられる。さらにそれぞれの圧受容器からの信号は独立に脳幹まで伝達されることから、確率共振が生じたのは受容器あるいは伝達効率レベルではなく、おそらく脳幹レベルであろうと考えられた。そこでさらに、ノイズをネックチャンバーからではなく前庭電気刺激で印加することによって、同様に確率共振を生じさせることができるであろうと考えた。通電による痛覚への影響を取り除くため、最大値でも感覚閾値以下になるよう設定した。また、ほとんどの被験者では感覚閾値以下の通電であれば主観的には身体動揺感が得られなかったことから、前庭脊髄反射による筋ポンプ作用の変化も考慮する必要はないと考えられる。さらに、感覚閾値を上げるため、パソコンから 4Hz で出力されるノイズ波形の高周波成分はアナ

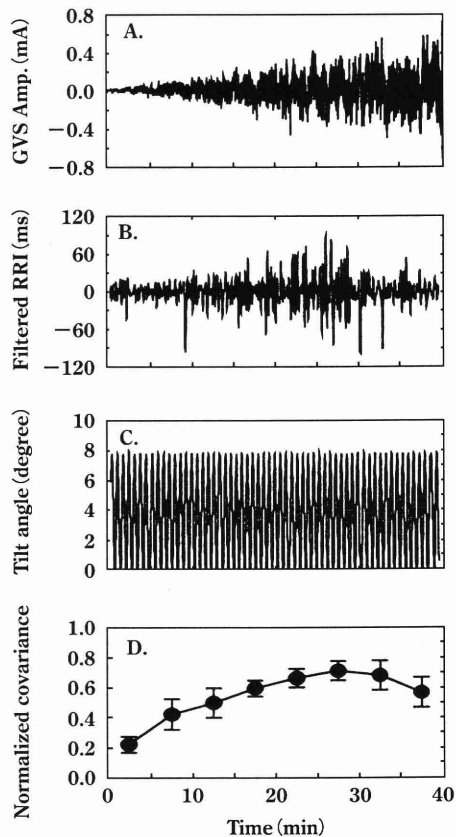


図1 前庭ノイズ電気刺激による圧反射応答の向上(文献21を改変)。

A~C: 被験者1名の例, D: 被験者9名分の平均値。

A: 通電強度. 40分間にわたって漸増するノイズを印加した. 縦軸が正の値では head up, 負の値では Head downの前庭感覚が得られる. B: バンドパスフィルタにより tilt 周期性分を抽出した RRI. C: tilt角度. D: RRI と tilt角と RRI の共分散を算出し, 被験者9名分の平均. ノイズ強度の増加により, 一旦応答が向上したのち低下するという典型的な確率共振が観察された. エラーバーは標準誤差.

ログフィルタにて除去した. 入力信号が仰臥位での繰り返しの head up であることから, head up, head down の前庭感覚をもたらす両側乳突起 ⇄ 額の方に通電し, 平均値を0とした. つまり, 最大値でも感覚閾値以下で, 高周波成分が含まれず, 擬似的に上下の前庭感覚をもたらし, かつ平均値0の漸増するノイズ印加が, 繰り返しの tilt によって惹き起こされる心肺圧反射応答に及ぼす影響を検討した.

その結果, ノイズ強度の漸増によって, 予想通り心拍数の tilt 角に同期した変動が一旦増加したのち減少する, という確率共振特有の応答が得られた(図1)²¹⁾. さらに, ブラインドで実施したコントロール試行では, 時間の経過に伴う心拍数応答の変化はみられず, この結果が長時間(40分)の繰

り返し tilt によるヒステリシスではないことも確認された.

まとめ

健常者に対する前庭電気ノイズ刺激によって心肺圧反射応答の向上が観察された. この結果だけでは, 交感神経系, 副交感神経系のいずれかあるいは両方の応答が向上したかどうかは不明のままであるが, 少なくともこれは確率共振によるものであって, 姿勢変化に関する情報が圧反射ゲインを修飾していることを示すものである. 姿勢変化により生じる前庭器からのシグナルが血液分布の変化による圧反射を修飾するのはヒト血圧恒常性維持の面からも理論的には無理がないと思われる. 一方, この結果から, 感覚閾値以下のごく微弱な

通電であっても前庭電気ノイズ刺激は圧反射中枢への有効な信号となっているといえる。本稿で紹介した実験は、すべて健常者を対象としているが、この手法によっていわゆる自律神経失調症の人々や多系統萎縮などの自律神経不全患者に対しても同様の結果が得られれば、通電されていることを意識することなく起立性低血圧の症状を緩和し、QOLの向上に貢献できる可能性もあると思われる。

文 献

- 1) Fitzpatrick RC, Day BL: Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *J Appl Physiol* 2004; 96: 2301-6.
- 2) Jian BJ, Cotter LA, Emanuel BA, et al: Effects of bilateral vestibular lesions on orthostatic tolerance in awake cats. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1552-60.
- 3) Doba N, Reis DJ: Role of the cerebellum and the vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. *Circ Res* 1974; 40: 9-18.
- 4) Balaban CD, Beryozkin G: Vestibular nucleus projections to nucleus tractus solitarius and the dorsal motor nucleus of the vagus nerve: potential substrates for vestibulo-autonomic interactions. *Exp Brain Res* 1994; 98: 200-12.
- 5) Radtke A, Popov K, Bronstein AM, et al: Vestibulo-autonomic control in man: Short- and long-latency vestibular effects on cardiovascular function. *J Vestib Res* 2003; 13: 25-37.
- 6) Yates BJ, Aoki M, Burchill P, et al: Cardiovascular responses elicited by linear acceleration in humans. *Exp Brain Res* 1999; 125: 476-84.
- 7) Kaufmann H, Biaggioni I, Voustianiouk A, et al: Vestibular control of sympathetic activity. An otolith-sympathetic reflex in humans. *Exp Brain Res* 2002; 143: 463-9.
- 8) Ray CA: Interaction of the vestibular system and baroreflexes on sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2399-404.
- 9) Normand H, Etard O, Denise P: Otolithic and tonic neck receptors control of limb blood flow in humans. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1734-8.
- 10) Bolton PS, Wardman DL, Macefield VG: Absence of short-term vestibular modulation of muscle sympathetic outflow, assessed by brief galvanic vestibular stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 2004; 154: 39-43.
- 11) Moss F, Wiesenfeld K: The benefits of background noise. *Sci Am* 1995; 273: 50-3.
- 12) Gammaitoni L, Hänggi P, Jung P, et al: Stochastic resonance. *Review of Modern Physics* 1998; 70: 223-87.
- 13) Douglass JK, Wilkens L, Pantazelou E, et al: Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature* 1993; 365: 337-40.
- 14) Levin JE, Miller JP: Broadband neural encoding in the cricket cercal sensory system enhanced by stochastic resonance. *Nature* 1996; 380: 165-8.
- 15) Collins JJ, Imhoff TT, Grigg P: Noise-enhanced information transmission in rat SA1 cutaneous mechanoreceptors via aperiodic stochastic resonance. *J Neurophysiol* 1996; 76: 642-5.
- 16) Stacey WC, Durand DM: Stochastic resonance improves signal detection in hippocampal CA1 neurons. *J Neurophysiol* 2000; 83: 1394-402.
- 17) Manjarrez E, Rojas-Piloni G, Mendez I, et al: Stochastic resonance within the somatosensory system: effects of noise on evoked field potentials elicited by tactile stimuli. *J Neurosci* 2003; 23: 1997-2001.
- 18) Kitajo K, Nozaki D, Ward LM, et al: Behavioral stochastic resonance within the human brain. *Phys Rev Lett* 2003; 90: 218103-1-4.
- 19) 山本義春: ノイズでヒトの機能を高めるーヒトの中の確率共振ーパリティ. 2001; 16: 49-53.
- 20) Hidaka I, Nozaki D, Yamamoto Y: Functional stochastic resonance in the human brain: noise induced sensitization of baroreflex system. *Phys Rev Lett* 2000; 85: 3740-3.
- 21) Soma R, Nozaki D, Kwak S, et al: 1/f noise outperforms white noise in sensitizing baroreflex function in the human brain. *Phys Rev Lett* 2003; 91: 078101-1-4.