

視覚性入力により誘発される悪心とそれに伴う自律神経反応

氷見 直之

本研究は、ヒトにおいて生体防御反応の一つである嘔吐の前兆現象である悪心に到るまでの自律神経反応を定量的に解析することを目的とした。

悪心を誘発させるために、低頻度かつ不規則な振動および回転などを加えたビデオ画像、すなわち動揺性視覚刺激を健常成人19名に注視させた。悪心の自覚症状は、実験前後に行った13項目にわたるアンケート調査の各項目について、5段階評価の回答を得て数値化した。回答値の平均スコアを実験前後で比較したところ自覚症状は有意に悪化した ($P < 0.001$)。動揺性視覚刺激中に、自律神経反応の指標として、胃電図、心電図、呼吸運動、手掌部発汗量、前額部発汗量および指尖部末梢血流量の変化を連続的に測定した。視覚刺激を与えない状態をコントロール (第1相) として、ビデオ放映時の前半3分を第2相、後半3分を第3相、ビデオ放映後5分間を第4相とし、コントロール時の値と比較検討した。

胃電図より解析した胃運動の振幅は第3相においてコントロールと比べ有意に増加した ($P < 0.05$)。しかし、胃運動の周波数成分である徐波、正常波、および頻波それぞれの振幅が全振幅に占める割合には、徐波が減少する傾向はあるものの有意な差は認められなかった。心電図より解析した平均心拍数はコントロールに比べ第2相で有意に減少したが ($P < 0.05$)、この減少は一過性であった。呼吸数はコントロールに比べ、ビデオ放映中有意に増加した ($P < 0.05$)。手掌部の発汗には、実験中有意な増減は見られなかったが、前額部の発汗はビデオ放映中有意な増加が見られた ($P < 0.05$)。また指尖部末梢血流量については、第2相で有意な減少が見られたが ($P < 0.05$)、それ以降では有意な増減は認められなかった。さらに、空腹群 (6名) と食後群 (13名) の胃電図上の変化を比較した結果、空腹群では第2相における振幅増加が抑えられる傾向が見られた。悪心の自覚症状においても食後群の悪心スコアは空腹群に比べて有意に高い値を示した ($P < 0.05$)。

以上より、悪心という自覚症状の発生に到る過程において、交感性及び副交感性の自律神経反応が出現していることが明らかになった。

(平成14年9月10日受理)

Analysis of Autonomic Nervous Reactions Accompanying Nausea Induced by Visual Stimulation

Naoyuki HIMI

In this study, the autonomic nervous reactions accompanying nausea induced by visual stimulation were analyzed quantitatively in humans.

Nineteen healthy subjects who were sitting, and who were both physically rested and relaxed, were exposed to a six-minute oscillating movie as visual stimulation. Before, during and after watching the movie, gastric myoelectric activities (EGG), heart rate (ECG), respiration frequency, perspiration volume from the surface of the right palm and forehead, and peripheral blood flow in a forefinger were measured in each subject. These items were analyzed as an index of autonomic nervous activities. The examination period was divided into four phases, i.e., phase 1: control, phase 2: the first half of watching the movie, phase 3: the latter half of watching the movie and phase 4: the five minute period after watching the movie.

The scores for 13 items of subjective symptoms, which the subjects were questioned about before and after watching the movie, showed that the visual stimulation sufficiently evoked nausea. Analysis of the EGGs showed that the amplitude of gastric myoelectric activities were augmented in phase 3 as compared to those in phase 1 ($P < 0.05$). However, distribution of amplitude of bradygastria, normalgastria and tachygastria did not change significantly among the phases. The heart rate decreased in phase 2 ($P < 0.05$), but this decrease was temporary and soon returned to the control level. The respiration frequency increased during the phases 2 and 3 ($P < 0.05$). The perspiration volume from the palm showed no change during the examination but that from the forehead increased during watching of the movie ($P < 0.05$). Peripheral blood flow temporarily decreased in phase 2 ($P < 0.05$), but returned to the control level in the following phases. In 6 fasting subjects, augmentation of EGG amplitude in phase 2 was smaller than that in the other 13 postprandial subjects. The subjective nausea symptoms score in the fasting subjects was lower than that in the postprandial subjects ($P < 0.05$).

The expressions of these autonomic nervous reactions were presumed to be the preparations for vomiting, and the results of unconscious activities to prevent the transition to vomiting from nausea.

In conclusion, nausea is attended by fast and temporary parasympathetic nervous activity and the mixture of sympathetic and parasympathetic nervous activities in the latter phases. (Accepted on September 10, 2002) *Kawasaki Igakkaishi* 28(4): 229-241, 2002

Key Words ① Nausea ② Visual stimulation
③ Autonomic nervous reaction ④ Electrogastrogram (EGG)

はじめに

嘔吐は消化管に誤って摂取した有害物質を排出する生体防御反応であって、消化管内の有害物質排除に有益な反応である。しかし臨床現場において抗癌剤投与時、放射線照射時あるいは手術後などに嘔吐またはその前兆現象である悪心 (post operative nausea and vomiting, PONV) が発生することがある。これらの悪心・嘔吐は有害物質が消化管内に存在しない場合に発生し、

治療継続に際して障害となる。一方、健常人でも乗り物などの振動、ある種の画像、匂い、味覚またはストレスなどにより、悪心または嘔吐が起こることがある。このように生体防御機構である悪心・嘔吐は、日常生活の中で望まれない形で発現することがしばしばある。これらの悪心・嘔吐の発現機構については、Borison & Wang (1949)¹⁾が「嘔吐中枢」という概念を提唱して以来、数多くの研究が行われてきた。延髄最後野の信号や迷走神経を求心路とする催吐性入力延髄の孤束核に伝えられ²⁾、そこから

延髄網様体へ転送され、嘔吐運動の出力パターンが形成されるという機構が提唱されている^{3)~5)}。また延髄孤束核の細胞は、疑核周辺部の細胞を興奮させ、その結果唾液分泌亢進⁶⁾や胃運動の亢進などが引き起こされることも最近明らかになってきた。この嘔吐を誘発させる入力の収束部である延髄の内側孤束核には前庭神経核からの入力もあり⁷⁾、前庭系の過剰刺激による悪心・嘔吐はこの経路を經由して発現するものと考えられる。

視覚性入力の一部は視蓋前域より下オリーブ核を經由し小脳に伝えられる。小脳からの出力ニューロンは前庭神経核の活動を修飾し、前庭-動眼反射として発現する。したがって、視覚環境が予期できない不規則なリズムで変化した場合には、前庭神経核の細胞に異常な活動が惹起され、悪心・嘔吐が引き起こされることは十分に考えられるが、この動揺性視覚刺激により誘発される悪心・嘔吐についての研究例はほとんどない⁸⁾。また悪心・嘔吐に伴う多種の自律神経反応については、実験動物では一部定量的に研究されているが、ヒトでは実験上の制約から定量的研究は極めて限定されている。

悪心・嘔吐時に胃が逆蠕動や不整調律などの正常でない運動を示すことがLang⁹⁾らにより胃に圧トランスデューサを挿入した動物実験で示されている。ヒトでは胃の運動動態を定量的かつ非侵襲的に把握するため、胃の運動による電気的活動を経皮的に記録する胃電図法(Electrogastrography, EGG)が広く臨床応用されている。EGGは1922年にAlvarez¹⁰⁾により見出されたが、近年、突発性の悪心・嘔吐時¹¹⁾、糖尿

病患者の食後時¹²⁾、高齢者の食後における血圧低下時¹³⁾、妊娠初期の女性の悪阻時^{14), 15)}または化学療法による悪心・嘔吐時¹⁶⁾などにおいて胃の運動状態を把握する方法として広く使用されてきた。胃電図のPower spectrum解析手法、解析用ソフトの進歩により、ある測定時間内の優位周波数の割合を比較する手法が定着し、胃の電気的活動の変動、すなわち胃の運動障害が定量的に評価されるようになった。

本研究では、身体を不動とし、前庭器官が刺激を受けない環境下で、低頻度かつ不規則な振動および回転などを加えたビデオ映像を被験者に注視させることにより悪心を誘発し、そこに到る経過中の自律神経活動を定量的かつ非侵襲的に解析することを目的とした。

方 法

1. 測定方法

被験者は、あらかじめ実験内容を説明し、本人の承諾を得た標準体型の健常な成人19名である(男子8名、女子11名、年齢 21.5 ± 1.6 歳)。被験者全員に対してビデオ映像を注視させながらEGGなどの測定を行った。測定は、19名中13名については食後(食後2時間経過した時点)に行い、19名中6名は空腹状態(食後6時間以上経過した時点)で行った。被験者はシールドシートを敷いたOAチェア上に座り安静状態を保った。

実験のプロトコルをFigure 1に示す。動揺性視覚刺激として、被験者視点から1.5 mの距離、仰角 20° の位置に設置した32インチ型ブ

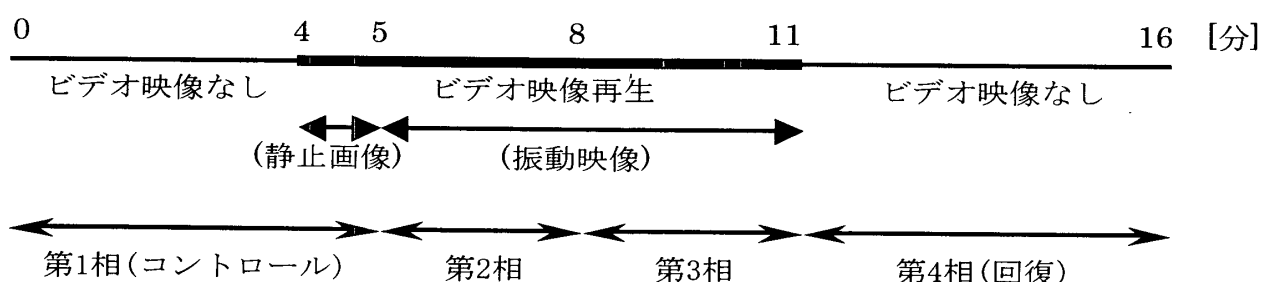


Fig. 1. 動揺性視覚刺激の実験プロトコルおよび各相の定義

ラウン管モニターよりビデオ映像を7分間与えた。ビデオ映像の前後にはチラツキのない真っ黒な画面を前4分間、後5分間与え、それぞれ視覚入力前のコントロール(第1相)、視覚入力後の回復期間(第4相)とした。ビデオ映像の7分間は、1分間の静止画像(第1相を含む)、4分間の0.2-2 Hzの振幅で上下、水平、回転方向に振らした風景映像そして2分間のランダムな手ぶれ風景映像で構成される。映像が振れている6分間を前後半に分け、それぞれを第2、3相とした。

悪心の自覚症状は表1に示した項目¹⁷⁾に分別し、各項目について測定前後に被験者の自己判断による5段階評価の回答を得て数値化した。項目は、1. 体調、2. 眠気、3. 快適さ、4. 体の疲れという総合的な体調を示すものから始まり、5. 目の疲れ、6. 目がしょぼしょぼ、7. 目がかすむ、8. 眉間の痛み、9. 頭がぼんやりという視覚からくる症状を問い、最後に10. 頭重感、11. 気分の悪さ、12. 吐き気、13.

めまいという悪心症状を問う形とした。

EGG測定用の電極の装着部位は、剣状突起と臍の midpoint と左鎖骨中線上肋骨弓部下1 cmの2箇所とし、アース電極を双方の電極から等距離下方に位置する左下腹部腹壁に配置した。電極には、皮膚貼付型ディスプレイ用 Ag/AgCl 電極(サニーローデ、フクダ電子)を用い、貼付前に90%エタノールにて皮膚表面の付着物を拭払後充分に乾燥させた。電極にて経皮測定した電位はEGG測定用にフィルター条件を0.02~0.5 Hzのバンドパスフィルターとなるように改造したバイオフィジカルアンプ(AB621G, 日本光電)により増幅し、オンラインでA/D変換器(MacLab/200, AD Instruments)を介しパーソナル・コンピュータにサンプリングレート20 Hzで同時記録した。

EGGと同時に心電図を胸部誘導(CM5)にて測定し、そのR-R間隔より心拍数を求めた。心電図誘導の電極はEGGと同じものを用いた。データは、バイオフィジカルアンプ(AB651J,

Table 1 悪心スコア項目一覧

	症状なし ←————→ 症状深い				
総合的体調					
1. 体調	1	2	3	4	5
2. 眠気	1	2	3	4	5
3. 快適さ	1	2	3	4	5
4. 体の疲れ	1	2	3	4	5
視覚症状					
5. 目の疲れ	1	2	3	4	5
6. 目がしょぼしょぼ	1	2	3	4	5
7. 目がかすむ	1	2	3	4	5
8. 眉間の痛み	1	2	3	4	5
9. 頭がぼんやり	1	2	3	4	5
悪心症状					
10. 頭重感	1	2	3	4	5
11. 気分の悪さ	1	2	3	4	5
12. 吐き気	1	2	3	4	5
13. めまい	1	2	3	4	5

実験前後に被験者全員を対照にアンケート形式で5段階評価の自己診断をさせた

日本光電)で増幅後A/D変換し, サンプリグレート1000 Hzでコンピュータに記録した. さらにデジタル発汗計 (Perspiro 201, スズケン)により主に精神性発汗の指標として手掌部の発汗量と, 温熱性発汗も含む前額部からの発汗量をサンプリグレート200 Hzにて測定した. また, 呼吸頻度を測定する目的でバンド型トランスデューサー (MLT1132, AD Instruments)により胸郭の伸縮曲線をサンプリグレート20 Hzにて記録した. さらにレーザードップラー血流計 (ALF21D, アドバンス社)により手指尖腹部の末梢血流量をサンプリグレート200 Hzにてそれぞれ同時に連続計測した.

2. データ解析方法

各データは, Figure 1に示した各4相についてそれぞれ解析, 比較した. EGGについては各相の3分間のデータを高速フーリエ変換してパワースペクトラムを得て, 胃の運動について周波数別に振幅を求めた. 周波数分類は, Jednakら¹⁵⁾の分類を参考に徐波(1.0-2.0 cycles

/min, cpm), 正常波(2.0-4.5 cpm), 頻波(4.5-10 cpm)に分け, それぞれの周波数の振幅を比較した.

心電図については各相における1分間のデータのR-R間隔より心拍数を求め比較した.

胸郭の運動曲線については各相において1分間の平均呼吸数を求め比較した. 発汗量, 末梢血流量については各相において安定した30秒間のデータを用い, 平均発汗量, 平均末梢血流量を求め比較を行った.

各測定データの比較方法として, 第1相をコントロールとし, これに対して第2~4相についてpaired-t検定を行いP<0.05の場合を有意差があるものとした.

結 果

1. ビデオ映像の悪心誘発性

動揺性視覚刺激として用いたビデオ映像は人為的に振動させたビデオカメラにて撮影した風景動画である. このビデオ映像を見て悪心また

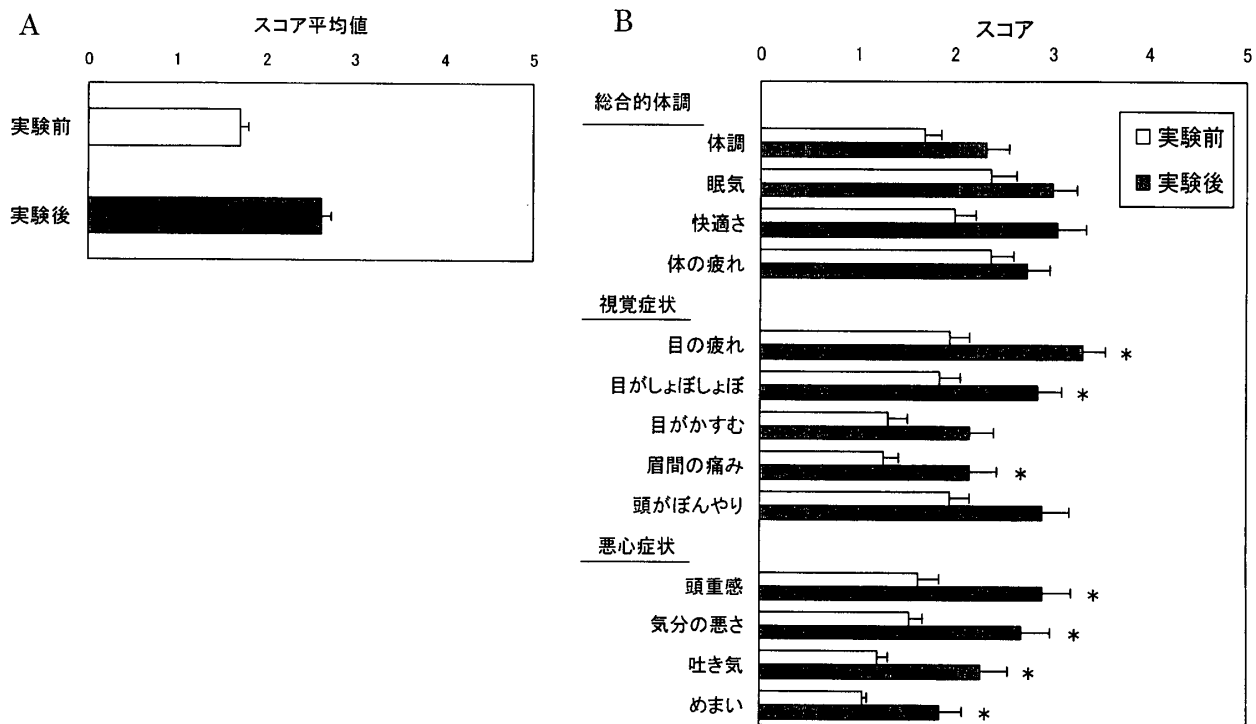


Fig. 2. 動揺性視覚刺激前後の自覚症状変化

A; 動揺性視覚刺激前後の自覚症状スコア 19例について全13項目の平均スコアを視覚刺激前後で比較

B; 各項目別に見た動揺性視覚刺激前後の自覚症状スコア 各項目について19例の平均値を視覚刺激前後で比較

A, Bとも平均値±S.E.M.を表示, *: P<0.05

はそれに類した体調変化が生じるか否かを以下に述べるアンケート調査の結果にて検討した。被験者全員に、実験前後にアンケートを取り、自覚症状を5段階のスコアとして数値化した。13項目の回答値の平均スコアを実験前後で比較したところ自覚症状は有意に悪化した(Fig. 2A, $P < 0.001$)。実験前後のスコアを項目別に見ると、特に悪心と関係が深い「頭重感」($P < 0.05$)、「気分の悪さ」($P < 0.05$)、「吐き気」($P < 0.01$)、「めまい」($P < 0.05$)で有意に自覚症状が悪化した(Fig. 2B)。この結果により、前庭刺激不在下の動揺性視覚刺激により、効果的に悪心を誘発できることが明らかとなった。

2. 動揺性視覚刺激による胃運動の変化

被験者に対し、静止画像1分間、振動映像4分間、ランダムな振動映像2分間で構成されたビデオ映像を動揺性視覚刺激として与え、胃の収縮運動の変化を胃電図(EGG)法により記録した。Figure 3Aに示した典型例は動揺性視覚刺激によりEGGの振幅が増大した例で、19名中12例がこのような振幅の増大を示した。一方、Figure 3Bに示した例は、動揺性視覚刺激でEGGの振幅にそれほど変化が無かった例で、19名中7名に見られた。Figure 4Aに各相にお

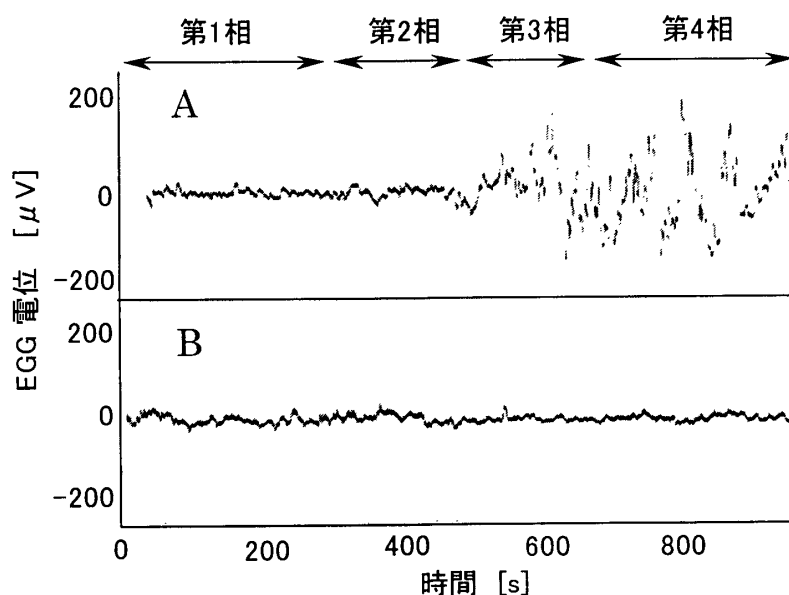


Fig. 3. 胃電図(EGG)の典型例

A; 第1相に対して第3相で振幅が著しく上昇。一方、実験を通じて振幅が変化しなかった例(B)も見られた。

けるEGGの振幅を示した。第3相における振幅は第1相と比べ有意に増加した($P < 0.05$)。また、各相における胃の運動の平均周波数を比較したところ、有意な差ではないが、ビデオ映像の進行とともに運動回数が増加する傾向を示した(Fig. 4B)。また、胃の運動を周波数別に比較したところ、徐波(1.0-2.0 cpm)、正常波(2.0-4.5 cpm)、または頻波(4.5-10 cpm)それぞれの振幅が全振幅に占める割合は、有意な差ではないが、徐波が減少傾向、正常波が増加傾向を示し、頻波は変化を示さなかった(Fig. 4C)。

3. 動揺性視覚刺激による心拍数と呼吸数の変化

被験者14名より心電図を同時に記録し、R-R間隔より各相における1分間の平均心拍数を求め比較すると、第1相に比べ第2相で平均心拍数が有意に減少した(Fig. 5A, $P < 0.05$)。このとき第1相と比べて第2相では心拍数が14例中12例で減少していた。第2相で見られた心拍数の減少は一過性で、第3、4相では第1相と有意差のない心拍数であった。

被験者19名の胸郭運動曲線より各相における1分間の平均呼吸数を求め比較すると、第1相に比べ第2、3相で平均呼吸数が有意に増加した(Fig. 5B, $P < 0.05$)。このとき第1相と比べて第2相では呼吸数が19例中14例で、第3相では19例中15例で増加していた。

4. 動揺性視覚刺激による発汗量、末梢血流量の変化

発汗と血流はコントロールとなる第1相の測定値に個人差があるため、各被験者の第1相における発汗量または血流量を基準(1.0)とし、各相の値を相対値で示した。

19名の被験者について、手掌部の発汗は第1相と比較して第1~4相それぞれにおいて有意な増減は見られなかった(Fig. 6A)。一

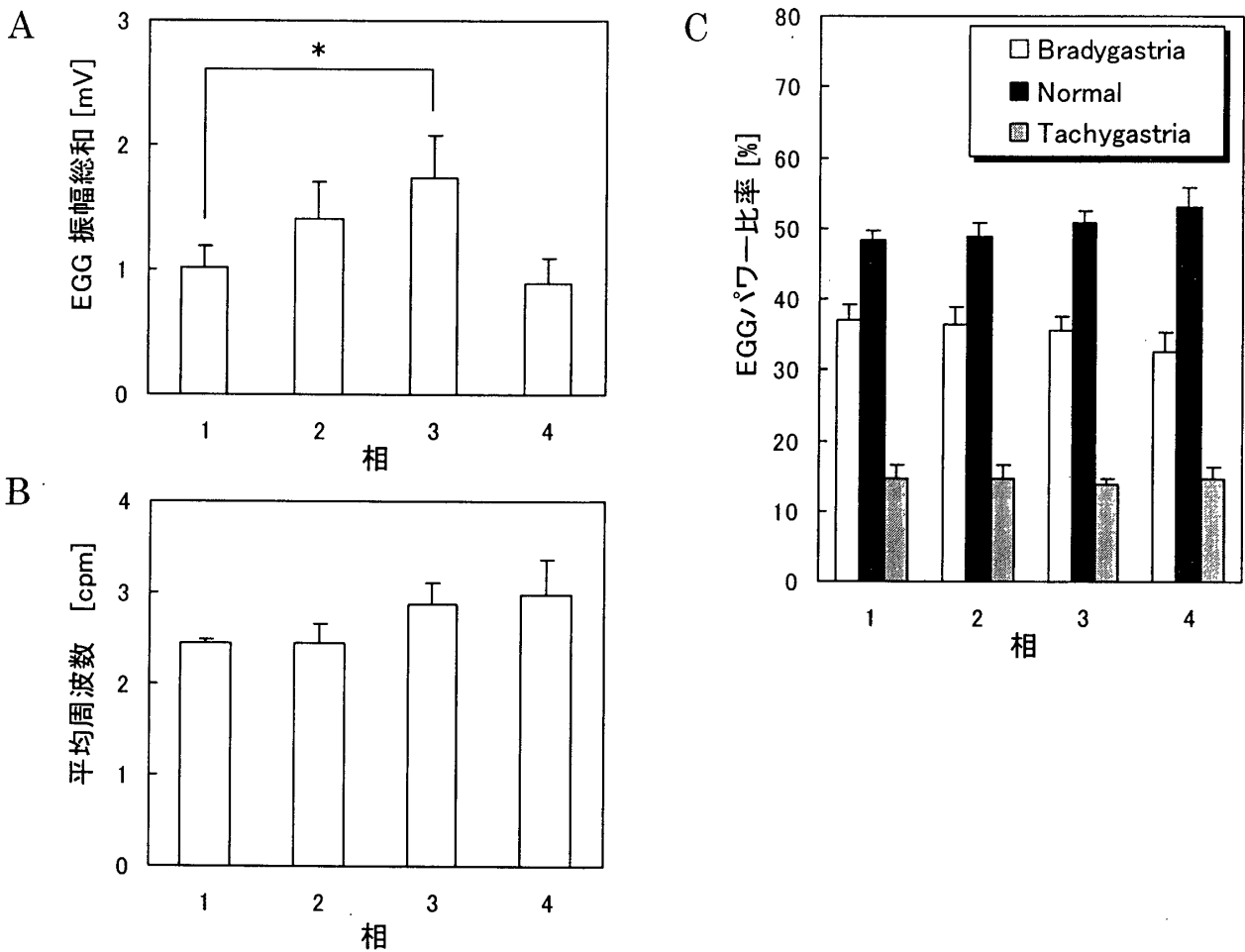


Fig. 4. 各相における胃電図 (EGG) 振幅, 構成周波数の推移
 A ; 各相における EGG 振幅積算値の推移. パワースペクトラム解析により得られた各周波数の振幅から1.0~10 cpm の範囲について振幅を積算し比較.
 B ; 各相における EGG 平均周波数の推移. 平均周波数は1.0~10 cpm の範囲内で重心振幅値を持つ周波数を比較.
 C ; EGG の周波数構成の推移. 各相の1.0~10 cpm の範囲について振幅を積算した値を100%とし, 各周波数成分の割合を%にて示した. 各周波数成分は, 徐波 (Bradygastric) : 1.0~2.0 cpm, 正常波 (Normal) : 2.0~4.5 cpm, 頻波 (Tachygastric) : 4.5~10 cpm とした.
 A, B, C 全てにおいてグラフは n = 19 の平均値 + S. E. M. を示し, 第1相の値をコントロールとして各相を比較した. 有意差は * : P < 0.05 とした.

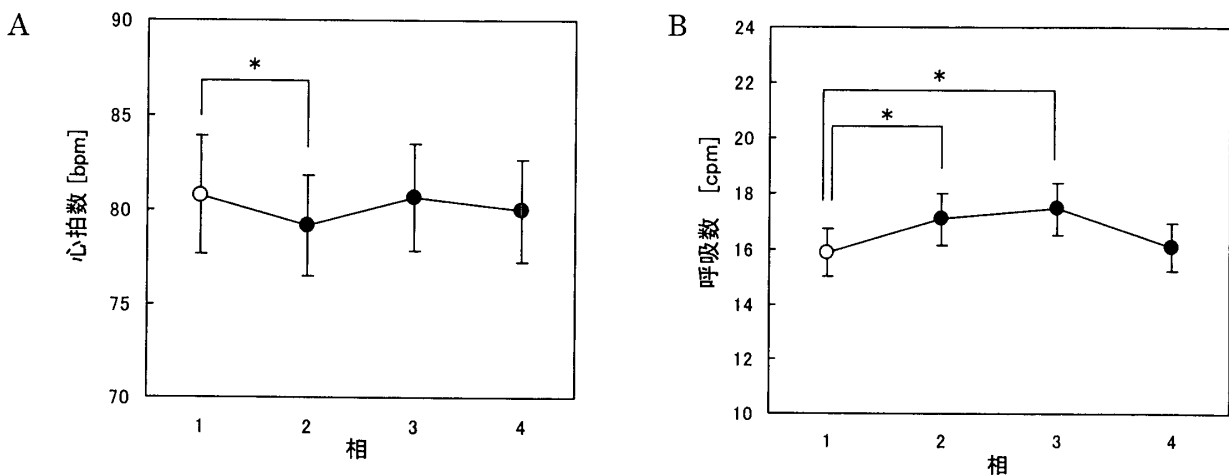


Fig. 5. 各相における平均心拍数と平均呼吸数の推移
 A ; 各相における1分間の平均心拍数の推移. n = 14 の平均値 ± S. E. M.
 B ; 各相における1分間の平均呼吸数の推移. n = 19 の平均値 ± S. E. M.
 A, B とも第1相の値 (コントロール, ○) に対する第2~4相の値 (●) について paired-t 検定を実施. * : P < 0.05

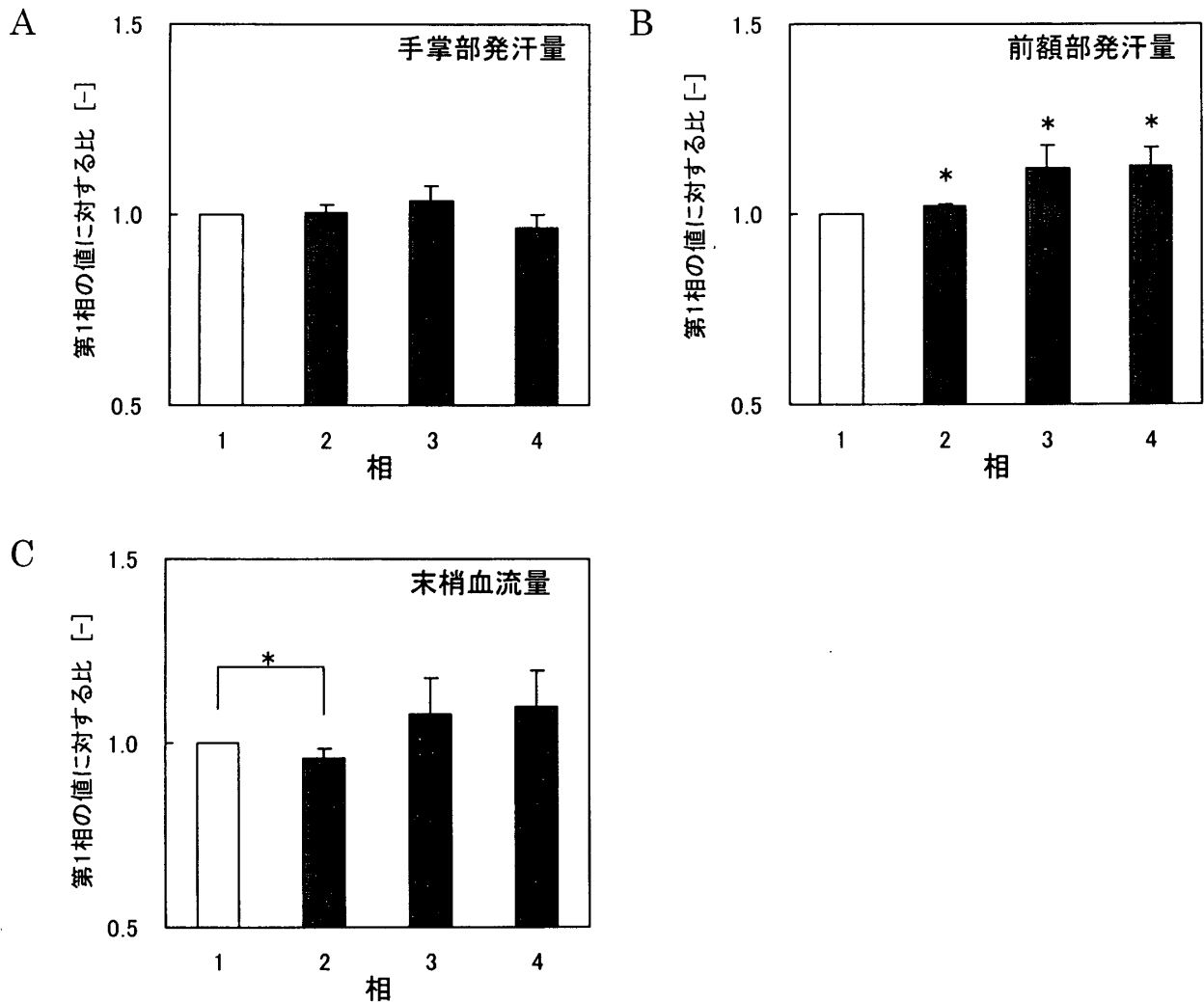


Fig. 6. 各相における手掌部および前額部発汗量, および指尖部末梢血流量の推移

A; 手掌部発汗量の推移. 各相において比較的安定していると思われる30秒間の平均値を計算し, 第1相の値を基準(1.0, 白抜き)として第2~4相の平均値(斜線)をそれぞれ第1相の値に対する相対値として表示.

B; 前額部発汗量の推移. Aと同様に, 第1相を1.0とし, 各相とも相対値で示した.

C; 指尖部にて測定した末梢血流量の推移. Aと同様に各相とも相対値で示した.

A, B, Cとも $n = 19$, 平均値 + S. E. M. とし, 有意差は*: $P < 0.05$ とした.

方, 前額部の発汗は第2~4相すべてにおいて有意な増加が見られた (Fig. 6B, $P < 0.05$). また末梢血流量については, 第1相と比較して第2相で有意な減少が見られたが ($P < 0.05$), 続く第3, 4相では有意な増減はみられなかった (Fig. 6C).

5. 食後と空腹時の比較

19名の被験者の内6名はあらかじめ実験開始6時間前から食事を摂取しないように依頼し, 空腹状態でデータを採取した. これら空腹群6名と, 食後2時間経過した食後群13名のEGGを比較した. 各相におけるEGGの振幅を相対値

(各相の振幅/第1相の振幅)で比較した結果, 第2相で有意差はないものの空腹群の振幅増加が抑えられる傾向が見られた (Fig. 7A).

悪心の自覚症状を項目別に比較したところ, 「気分の悪さ」「吐き気」については空腹群に比較して食後群のスコアが有意に増加した (Fig. 7B, C, $P < 0.01, 0.05$).

考 察

動揺するビデオカメラで撮影された動画を至近距離で注視させることにより, 悪心を誘発できた. これは視覚入力と前庭入力の不一致によ

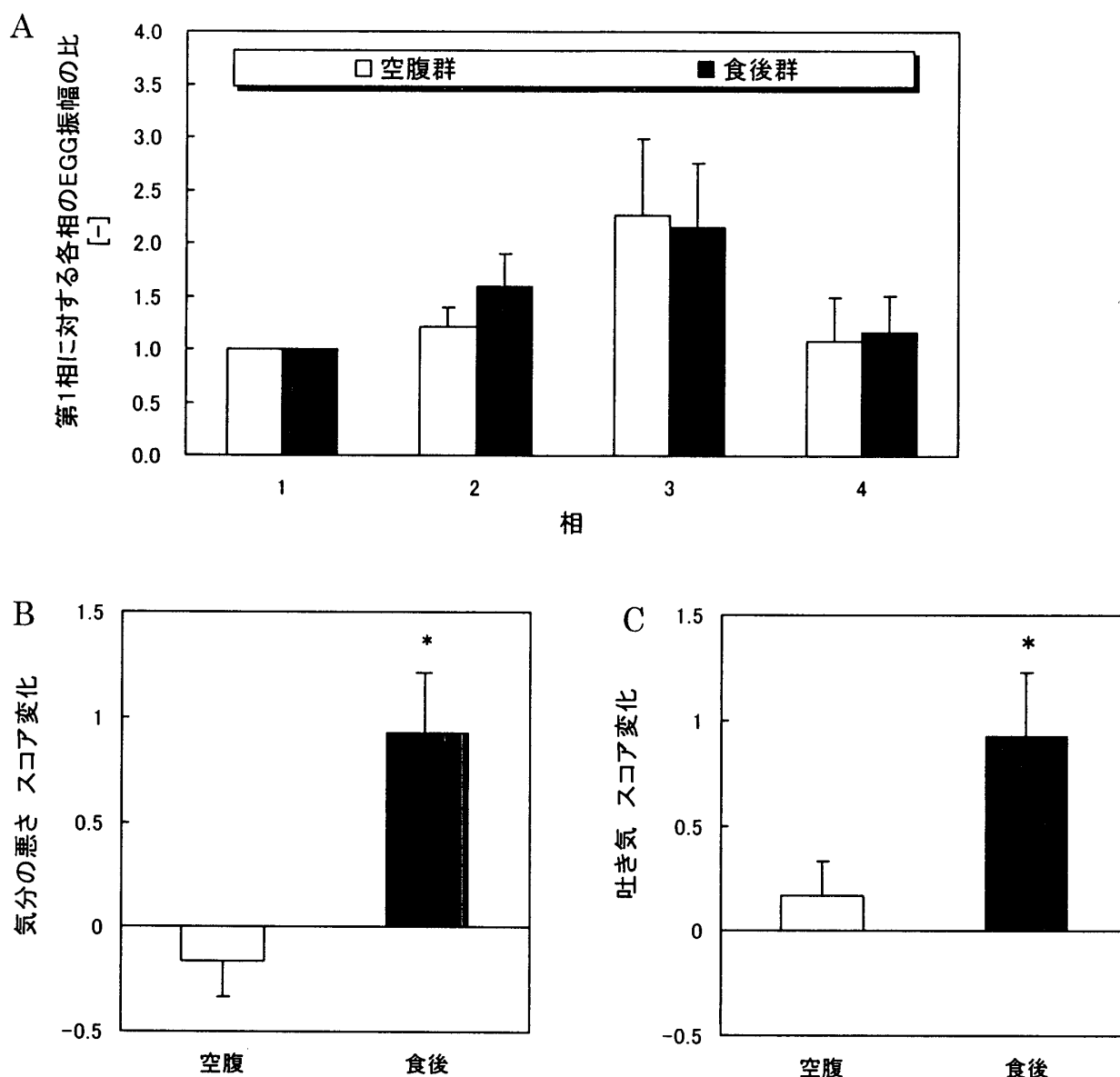


Fig. 7. 空腹時と食後時の違いがEGG振幅や悪心の自覚症状に与える影響
 A；空腹時 (n = 6) または食後時 (n = 13) における平均EGG振幅の相対値比較。第1相におけるEGG振幅に対し第2～4相それぞれのEGG振幅の比を算出し、2群間で比較した。
 B；空腹時または食後時における「気分の悪さ」の自覚症状の比較。実験前後のスコア変化（前後のスコア差、後－前）の平均値を2群間で比較した。
 C；空腹時または食後時における「吐き気」の自覚症状の比較。実験前後のスコア変化を2群間で比較した。
 グラフはすべて平均値±S.E.M. 空腹群と食後群についてt検定を実施した。*：P<0.05 (B：P<0.005, C：P<0.05)

り引き起こされたものと考えられる。現時点で知られている悪心誘発経路の概念図をFigure 8に示す。本研究ではこの中で白抜き矢印の経路についてヒトで定量的に調べていた。Figure 8に示したように、視覚入力の一部は視神経から視蓋前域を介し小脳へ入り前庭神経核に到る。また前庭器官からの情報も前庭神経核に入力する。この前庭神経核への入力信号間に不一致が

生じるとその出力が動揺病 (Motion sickness) などの自律神経反応を誘発すると考えられている¹⁸⁾。船酔いなどの乗り物酔いでは、視覚的变化は比較的少ないが、前庭系の、特に耳石器が常時刺激されることにより前庭神経核の細胞が異常興奮すると考えられる¹⁹⁾。近年 Kono ら²⁰⁾ や Holmes ら²¹⁾ は専用の装置内で被験者を回転させる方法で前庭系を刺激し、EGGを記録し

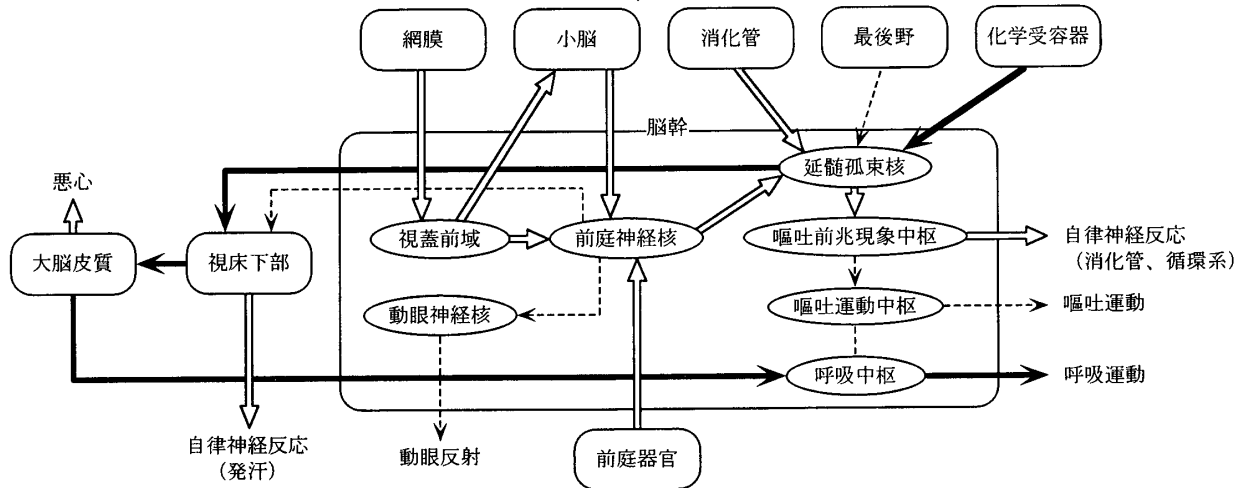


Fig. 8 悪心誘発経路と悪心に伴う自律神経反応回路の概念図
 白抜き矢印；本研究で直接調べた経路。黒線矢印；本研究の結果を考察するために用いた経路。
 点線矢印；本研究において直接は使用しなかった経路。

ている。その結果、EGG 周波数の頻波成分が強くなったという結果が報告されている。本研究では逆に前庭器官を刺激しない状態で動揺性視覚刺激を与えることで視覚入力と前庭入力に不一致を誘起させる手法をとった。このような身体や前庭系が不動で視覚入力を与えた例として、Hu⁸⁾らが回転ドラム内に被験者を静置させ EGG を記録した報告がある。Hu らは、このような回転性視覚刺激の結果 EGG 周波数の頻波成分が強くなったことを報告しており、本研究の結果と一致する。Hu らの方法は比較的 low 周波数の動きを持つ視覚情報から視運動性反応を誘発させた例である。本研究の手法ではランダムな加速度、周波数を持つ動きを視覚情報として与えていることから、眼振やサッケード(急速眼球運動)などによる視覚入力も含んだより複雑な視覚入力により誘発される自律神経反応をとらえたものと考えられる。

胃の蠕動運動は、ペースメーカー細胞にて発生した slow wave が伝播して発生する平滑筋の活動電位により変化する²²⁾。Figure 4A に示したように胃電図の振幅は動揺性視覚刺激の進行とともに増大した。この結果は動揺性視覚刺激により胃の蠕動運動の振幅が増加したことを示すものであり、活動電位を伴う slow wave の割合が増加したと考えられる。Slow wave とそれに伴う活動電位は迷走神経の節後繊維のうち特

にコリン作動性ニューロンの働きで亢進される²²⁾。このことから、胃に対しては迷走神経活動、すなわち副交感神経活動が優位となったと考えられる。

一方、胃の蠕動運動の周波数は、正常時にはヒトで約 3 cpm 前後の頻度で起こる成分(正常波)が最も大きい。しかし食後や悪阻時には高い周波数の運動(頻波)成分が大きくなることが報告されている^{13)~15)}。また、前述のように motion sickness の状態でも頻波成分が大きくなる。さらに内耳の前庭系を直接温熱刺激した実験では正常波が減少し、頻波が増加したと報告されている²³⁾。本研究でもこれらの報告例と同様に第 2~4 相において平均周波数が高くなり(Fig. 4B)、周波数成分では低い周波数の運動(徐波)の成分が減少し、正常波の成分が増加する傾向が見られた。一方、頻波の成分は変わらなかった。この理由として、6 分間の動揺性視覚刺激による悪心は緩いものであり、動揺性視覚刺激の時間延長や画面の巨大化などの変更により重度の悪心を誘発しないと周波数分布はあまり大きく変化しないためと思われる。しかし自覚症状として緩い悪心が誘発されていることから、悪心に伴う胃運動の変化としてまずは振幅の増加が最初に起こり、周波数変化はより強い刺激に対する反応であると考えられる。

胃の内容物の有無については、空腹群と食後

群について、EGG 振幅の比較では大きな差は見られなかった (Fig. 7A). 他の自律神経反応についても同様に、空腹群と食後群について差はみられなかった. 一方、悪心の自覚症状では空腹群が比較的「気分の悪さ」「吐き気」が抑えられていた (Fig. 7B, C). Figure 8 に示したように、末梢性入力のリレーステーションと呼ばれている延髄孤束核の細胞には、前庭性入力、消化管からの求心性入力、延髄最後野などの化学受容器からの催吐性入力収束していると考えられている. 空腹群では上部消化管からの求心性インパルスの頻度が食後群に比べて低下していることが考えられる. 動揺性視覚刺激に対して空腹群で悪心を感じにくかったのは孤束核への上部消化管からの求心性入力が食後群に比べて低下していたためと考えられ、このことから空腹状態は悪心のドライビングフォースを低減する効果があると推察できる.

心拍数については動揺性視覚刺激開始直後の第2相において多くの被験者に減少が見られた (Fig. 5A) がこれは一時的なもので、続く第3相や動揺性視覚刺激終了後の第4相では動揺性視覚刺激前のレベルに復帰した. 動揺性視覚刺激初期には副交感神経が反応し、迷走神経の働きにより心拍数が一時的に減少するものと思われる. この迷走神経の活動は、第2, 3相でEGGの振幅が増大していることとも符号する.

この早期に起こる一時的な心拍数減少は、前庭入力と視覚入力の不一致を生じないが恐怖感を喚起させる性質の映像に対する防御反応として発生するという報告がある²⁴⁾. しかし同じ視覚性入力でもこの報告にある外科手術映像などで構成され恐怖感を喚起する種類の映像とは異なり、本研究で用いた映像は風景映像であって、恐怖感や精神的緊張により防御反応を引き起こす性質のものではない. このことは恐怖感や精神的緊張により増加する精神性発汗量を表すとされている手掌部の発汗量が実験中変化しなかった (Fig. 6A) こととも符合する. 心拍数の減少や胃運動の亢進といった自律反応は動揺性視覚刺激により誘発される悪心の初期反応と考え

られ、どちらも副交感神経優位の反応である. このことにより、悪心時の心臓に対する自律神経系の作用として、最初は副交感神経の作用が優位となるがそれは一過性であり、次第に交感神経の作用が優位となってくることを示唆された.

呼吸数は第2, 3相で有意に増加した (Fig. 5B) が、これは悪心時に見られる代表的な反応である. 身体的かつ精神的なストレスが換気の亢進を引き起こす²²⁾ことが知られており、悪心という一種のストレスのため、呼吸数の増加が生じたものと思われる. 一方、Fukuda と Koga²⁵⁾は、イヌにおいて血中炭酸ガス濃度の増加により悪心から嘔吐運動への移行が亢進されることを報告している. ヒトでも悪心を感じた時に、無自覚的に悪心から嘔吐への移行を抑制しようとして呼吸頻度および呼吸深度を無自覚的にコントロールして過換気状態を作り出し、血中炭酸ガス濃度を下げようとする行動をとることは充分考えられる. 動揺性視覚入力中に悪心を感じ、このようなアクションをとり呼吸数が増加したということも十分に推論できる.

発汗量については、手掌部発汗量は動揺性視覚刺激により変化しなかったが前額部発汗量は増加した (Fig. 6A, B). 手掌部の発汗は恐怖感や精神的緊張による精神性発汗の割合が高いとされているため、恐怖感や精神的緊張を喚起しない本研究の刺激では差を生じなかったといえる. 一方、前額部の発汗は精神性発汗以外にも体温上昇による温熱性発汗や、冷や汗などの成分を含んでいると考えられる. 我々は悪心時に、顔面蒼白や冷や汗などの反応を示すことを経験的に知っている. 視床下部は情動の中核であると同時に体温調節中枢が存在すると考えられている部位である. 悪心時に視床下部の細胞が興奮し、その出力として汗腺を支配する交感神経の活動が亢進し、前額部の発汗につながったとも考えられるが、現時点では推論の域を出ない.

末梢血流量は、動揺性視覚刺激により一過性に減少しまた回復し増加する傾向が見られた (Fig.

6C). このように末梢血流量の減少, 増加という一見関連性のない反応を短時間で生じていることから, 交感・副交感の双方の自律神経が激しく活動し, 自律神経反応を一部攪乱させていることが示唆された。

総じて, 動揺する映像により誘発される自律神経反応として胃運動の亢進, 心拍数の減少といった副交感神経性の反応が早い段階で生じる。その後も胃の運動が亢進状態を保つことから, 胃に対しては副交感神経優位の反応は持続していると考えられる。しかし心臓や末梢では心拍数の回復および増加, 前額部発汗量の増大, 末梢血流量の回復および増加といった交感神経優位の反応が生じていることから, これら両方の自律神経反応の活動バランスが部位により異なるといえる。また, これらの自律神経反応を見ることにより悪心の進行度を推測することができると思われる。さらに, 悪心という自覚症状発生時またはそれ以前に出現するこのような交感性及び副交感性の自律神経反応は, 胃の内容物を吐き出す嘔吐に対する準備, および悪心から嘔吐への変化を防衛する無自覚的な反応である

可能性が示唆された。

結論として, 1) 前庭器官が不動の状態で動揺性の視覚情報を与えることにより軽度の悪心を誘発でき, 2) 悪心に到る経過においてまず副交感神経, 続いて交感神経の活動亢進が認められたが両者の経時的バランスは臓器により異なった。

謝 辞

本論文の執筆にあたり, 御指導, 御校閲を頂きました川崎医科大学生理学教室の辻岡克彦教授, 川崎医療福祉大学リハビリテーション学科の古我知成教授に深く感謝の意を表します。また実験遂行に力添え頂いた川崎医科大学生理学教室の丸山(中村)恵美研究補助員, 川崎医療福祉大学医療情報学科の細羽恵理子さん, 土田早人君に深く感謝いたします。さらに被験者となることを快諾頂いた川崎医療福祉大学, 川崎医療短期大学の学生の皆様と, 本研究についていろいろとアドバイスを頂いた川崎医科大学生理学教室の皆様へ感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Borison HL, Wang SC : Functional localization of central co-ordinating mechanism for emesis in the cat. *J Neurophysiol* 12 : 305-313, 1949
- 2) Koga T, Fukuda H : Neurons in the nucleus of the solitary tract mediating inputs from emetic vagal afferents and the area postrema to the pattern generator for the emetic act in dogs. *Neurosci Res* 14 : 166-179, 1992
- 3) Koga T, Qu R, Fukuda H : The central pattern generator for vomiting may exist in the reticular area dorsomedial to the retrofacial nucleus in dogs. *Exp Brain Res* 118 : 139-147, 1998
- 4) Fukuda H, Koga T, Furukawa N, Nakamura E, Shiroshita Y : The tachykinin NK1 receptor antagonist GR205171 abolishes the retching activity of neurons comprising the central pattern generator for vomiting in dogs. *Neurosci Res* 33 : 25-32, 1999
- 5) 古川直裕 : 嘔吐誘発の中樞神経機構 ; 嘔吐運動に先行する前兆現象を誘発する中樞の提唱。比較生理生化学 16 : 171-179, 1999
- 6) Furukawa N, Okada H : Canine salivary secretion from the submaxillary glands before and during retching. *Am J Physiol* 267 : G810-817, 1994
- 7) Yates BJ, Grelot L, Kerman IA, Balaban CD, Jakus J, Miller AD : Organization of vestibular inputs to nucleus tractus solitarius and adjacent structures in cat brain stem. *Am J Physiol* 267 : R974-983, 1994
- 8) Hu S, McChesney KA, Player KA, Bahl AM, Buchanan JB, Scozzafava JE : Systematic investigation of physiological

- correlates of motion sickness induced by viewing an optokinetic rotating drum. *Aviat Space Environ Med* 70 : 759-765, 1999
- 9) Lang IM, Sarna SK, Condon RE : Gastrointestinal motor correlates of vomiting in the dog : quantification and characterization as an independent phenomenon. *Gastroenterology* 90 : 40-47, 1986
 - 10) Alvarez WC : The electrogastrogram and what it shows. *J Am Med Assoc* 78 : 1116-1119, 1922
 - 11) Geldof H, van der Schee EJ, van Blankenstein M, Grashuis JL : Electrogastrographic study of gastric myoelectrical activity in patients with unexplained nausea and vomiting. *Gut* 27 : 799-808, 1986
 - 12) Gad-el-Hak N, Bakr AM : Gastric myoelectrical activity in diabetics with and without diabetic autonomic neuropathy. *Hepatogastroenterology* 48 : 590-593, 2001
 - 13) Kawaguchi R, Nomura M, Miyajima H, Nakaya Y, Mouri S, Ito S : Postprandial hypotension in elderly subjects : spectral analysis of heart rate variability and electrogastrograms. *J Gastroenterol* 37 : 87-93, 2002
 - 14) Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C : Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 270 : G506-514, 1996
 - 15) Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, Woods ML, Hooper FG, Owyang C, Hasler WL : Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *Am J Physiol* 277 : G855-861, 1999
 - 16) DiBaise JK, Brand RE, Lyden E, Tarantolo SR, Quigley EM : Gastric myoelectrical activity and its relationship to the development of nausea and vomiting after intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Am J Gastroenterol* 96 : 2873-2881, 2001
 - 17) Ando T, Tanaka A, Fukasaku S, Takada R, Okada M, Ukai K, Shizuka K, Oyamada H, Toda H, Taniyama T, Usui M, Yoshizawa M, Kiryu T, Takagi M, Saida S, Bando T : Pupillary and cardiovascular responses to a video movie in senior human subjects. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical* 97 : 129-135, 2002
 - 18) Treisman M : Motion sickness : an evolutionary hypothesis. *Science* 197 : 493-495, 1977
 - 19) Davis CJ, Lake-Bakaar GV, Grahame-Smith DG : Nausea and Vomiting : Mechanisms and Treatment. *Advanced in Applied Neurological Sciences* 3, Springer-Verlag. 1986, pp31-55
 - 20) Kono T, Tokumaru O, Mizumoto C, Tatsuno J, Chen JD : Impaired gastric slow waves induced by spatial disorientation and effect of domperidone. *Am J Gastroenterol* 94 : 1224-1229, 1999
 - 21) Holmes SR, Griffin MJ : Gastric myoelectric activity during low frequency oscillation. *Aviat Space Environ Med* 71 : 420-425, 2000
 - 22) 本郷利憲, 廣重 力 : 「標準生理学」. 第5版. 東京, 医学書院. 2000, pp 223-254, 684-704
 - 23) Park BR, Kim MS, Lee MY, Kim YK, Choi SC, Nah YH : Effects of galvanic stimulation of the mastoid process on the gastric motility induced by caloric stimulation. *Auris Nasus Larynx* 26 : 263-268, 1999
 - 24) Baldaro B, Mazzetti M, Codispoti M, Tuoizzi G, Bolzani R, Trombini G : Autonomic reactivity during viewing of an unpleasant film. *Percept Mot Skills* 93 : 797-805, 2001
 - 25) Fukuda H, Koga T : Hypercapnia and hypoxia which develop during retching participate in the transition from retching to expulsion in dogs. *Neurosci Res* 17 : 205-215, 1993