

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462728

研究課題名(和文) 腱膜性眼瞼下垂の手術で三叉神経固有感覚の誘発の減少による睡眠障害治療効果の研究

研究課題名(英文) Study on the surgical treatment effect by attenuated evocation of trigeminal proprioception for blepharospasm and insomnia among patients with aponeurosis-disinserted blepharoptosis

研究代表者

松尾 清 (Matsuo, Kiyoshi)

信州大学・医学部・特任教授

研究者番号：20135156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：開瞼してミュラー筋機械受容器伸展で誘発される三叉神経固有感覚は、青斑核を刺激し腹内側前頭前野を活性化し手掌汗腺を発汗させ、生理学的覚醒を調節し、かつ眼瞼痙攣を起こすことを報告した。腱膜性眼瞼下垂の患者の中で、眼瞼痙攣と不眠のある患者50名(平均50.6歳)で、ミュラー筋機械受容器伸展を減弱する手術を行い、術前、術後2週、6ヶ月にアテネ不眠尺度(AIS)の変化を評価した。眼瞼痙攣が改善するだけでなく、AISスコアは術前 $9.1 \pm 4.0$ 、術後2週で $4.2 \pm 3.8$ 、半年で $4.1 \pm 3.3$ と、術後2週で有意に( $P < 0.001$ )改善された。三叉神経固有感覚の過剰な誘発が眼瞼痙攣と睡眠障害の原因と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have reported that trigeminal proprioception evoked by stretching of the mechanoreceptors in the supratarsal Mueller muscle due to eyelid opening stimulates the locus coeruleus, which in turn activates the ventromedial prefrontal cortex and palmar sweat gland as physiological arousal, and causes blepharospasm. In 50 patients with blepharospasm and insomnia (average 50.6 years) among patients with aponeurosis-disinserted blepharoptosis, we performed to attenuate stretching of the mechanoreceptors in the supratarsal Mueller muscle. Athens Insomnia Scale (AIS) were  $9.1 \pm 4.0$  before surgery,  $4.2 \pm 3.8$  at 2 weeks after surgery and  $4.1 \pm 3.3$  at 6 months after surgery. In addition to improving blepharospasm, the AIS score was significantly improved ( $P < 0.001$ ) at 2 weeks after surgery. Excessive evocation of trigeminal proprioception appeared to be a cause of blepharospasm and sleep disturbance.

研究分野：形成外科学

キーワード：睡眠障害 眼瞼痙攣 腱膜性眼瞼下垂 三叉神経固有感覚 ミュラー筋機械受容器 青斑核 交感神経  
緊張 腹内側前頭前野

1. 研究開始当初の背景

凝視すると覚醒するので、視覚は前頭葉(腹内側前頭前野)を刺激して意識を誘発するのに十分な最小の神経細胞群 (Neural correlates of consciousness) だと考えられていた。従って、睡眠とは、瞼を閉じて視覚刺激を無くすと、意識が無くなった状態とも考えられていたが、2016年 Kochらにより視覚は意識を誘発しないと報告された。

凝視するとき、視覚以外に、開眼を維持するために、上眼瞼挙筋がミュラー筋機械受容器を伸展して、三叉神経固有感覚を誘発している。また、三叉神経固有感覚の細胞体は中脳にあり、覚醒の中核である青斑核とギャップ結合で繋がっていることも証明してあった。

したがって、凝視すると覚醒するのは、三叉神経固有感覚が青斑核を刺激して覚醒するのに十分な最小の神経細胞群 (Neural correlates of consciousness) と仮定した。

また、腱膜が瞼板より外れて腱膜性眼瞼下垂になっている患者は、凝視していると眼瞼痙攣を誘発するので、ミュラー筋機械受容器を強く伸展して誘発された三叉神経固有感覚が、青斑核を介して扁桃体、後帯状皮質、顔面神経核刺激するから、眼瞼痙攣を起こすと仮定していた。

2. 研究の目的

下記の人を使った研究はすべて、信州大学の倫理委員会の認可のもとに行われている。

ミュラー筋機械受容器伸展で生じる三叉神経固有感覚が、青斑核を介して腹内側前頭前野を活性化し、手掌汗腺より交感神経性発汗を起こして、生理学的覚醒を生むことができることを証明する。

眼瞼痙攣の患者では、三叉神経固有感覚の強い入力(電気刺激の単刺激)で眼輪筋眼窩部が不随意的に収縮するか証明する。

眼瞼痙攣と睡眠障害がある患者を、三叉神経固有感覚を弱める手術をすれば、痙攣と睡眠障害を改善できるか証明する。

3. 研究の方法

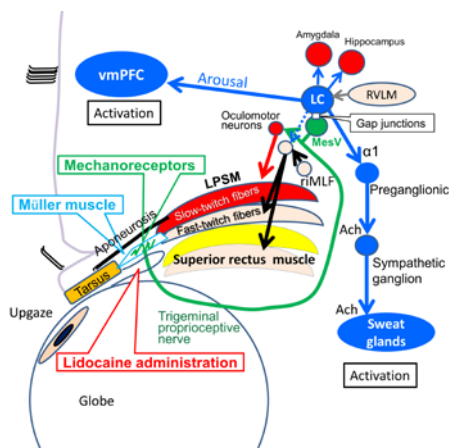


図1 上方視による三叉神経固有感覚の誘発が脳幹の覚醒のメカニズム統制する神経解剖

5秒間強く上方視して(図1)、ミュラー筋機械受容器を強く伸展すると、手掌汗腺(sweat glands)を活性化し交感神経性(精神)発汗するかを発汗計(SKIN-2000; Skinos, Nagoya, Japan)を用いて測定し、腹内側前頭前野(vmPFC)が活性化するかを光トポグラフィ(FOIRE-3000, Shimadzu Co., Kyoto, Japan)を用いて評価した。

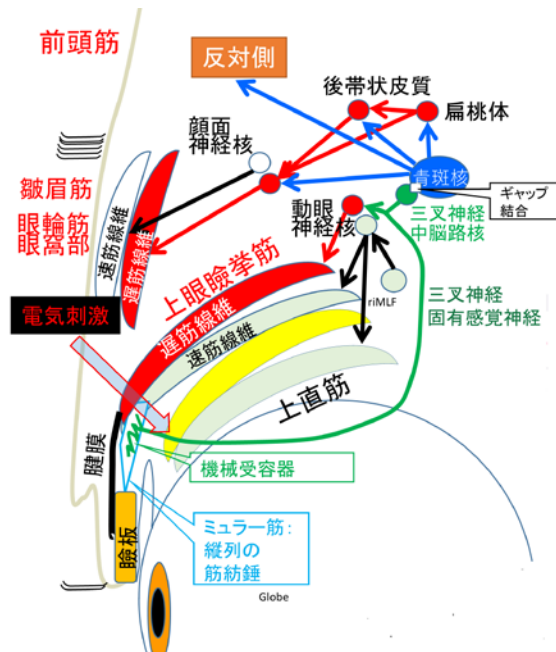


図2 三叉神経固有感覚神経の電気刺激

片側の三叉神経固有感覚を電気刺激すると眼輪筋眼窩部に誘発筋電図が生じるか調べた(図2)。

ミュラー筋機械受容器を伸展されにくくする手術

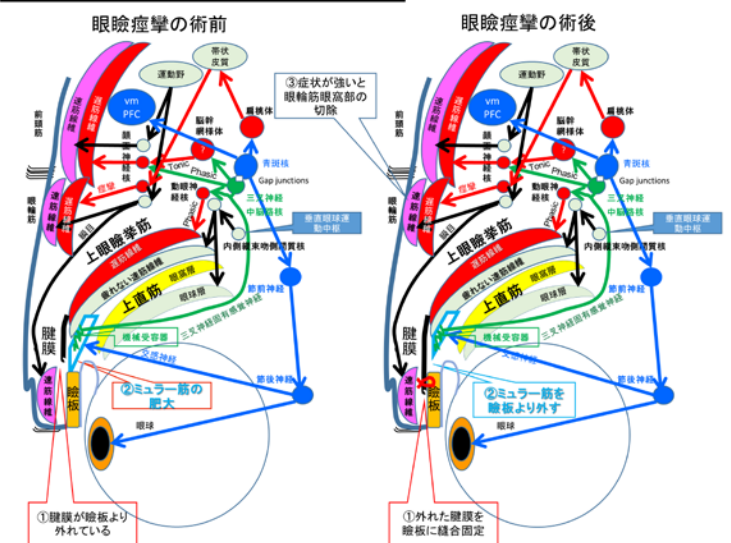


図3 ミュラー筋機械受容器の感度を下げる手術

眼瞼痙攣と睡眠障害のある50名に対して、ミュラー筋機械受容器が伸展されにくくする手術、場合によっては眼輪筋眼窩部・皺眉筋の筋切除を行い(図3)、術前術後6ヶ月の評価を、痙攣が改善したか、そして、術前、手術後2週、手術後6ヶ月にアテネ不眠尺度



(AIS)の変化を、SPSS を使った反復測定による分散分析で睡眠が改善したかを評価した。

#### 4. 研究成果

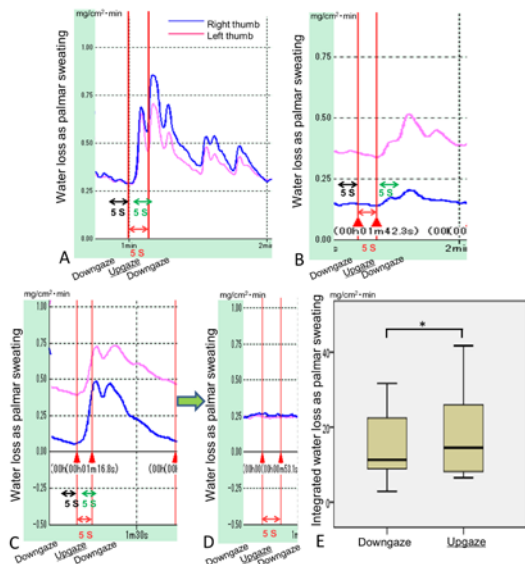


図4 5秒間60°上方視による手掌発汗

16人の健康な被検者のうち12人に図4A, B, Cの3人如く、上方視の始まりより、1秒から6秒遅れて、急速な立ち上がり手掌発汗が認められた。図4Dのごとく、図4Cで発汗を認めても、前夜眠っていないときは、手掌発汗が認められなくなり、眠っていないと青斑核の機能不全が起きると想像された。上方視前の5秒間の手掌発汗量と、発汗が起きてからの5秒間の発汗量を統計学的に比較すると有意に増加した。

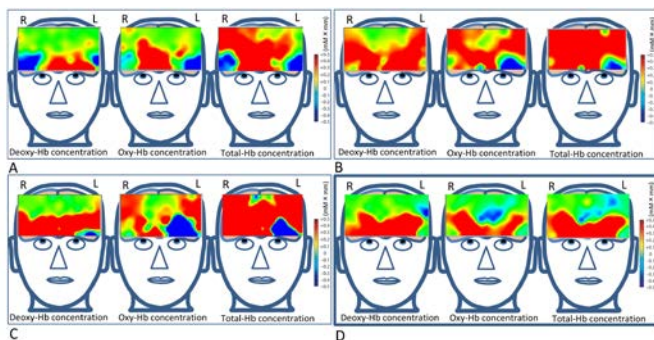


図5 10秒間60°上方視して活性化された腹内側前頭前野(vmPFC)の光トポグラフィによる描出

発汗計の研究で、上方視で有意な発汗を認めた12名で、検討した。図5A, B, Cの3人如く、左より deoxy-hemoglobin, oxy-hemoglobin, total hemoglobinの相対値が上昇すると赤で表示され、低下部分は青で表示する結果となった。これを12名分加算したのが図5Dであり、解剖学的に腹内側前頭前野(vmPFC)に一致する部分が活性化されることが証明された。

この2つの結果より、上方視でミュラー筋機械受容器を伸展して生じた三叉神経固有

感覚が三叉神経中脳路核(MesV)から青斑核(LC)を介して、手掌発汗と腹内側前頭前野を活性化させる所謂生理学的覚醒をコントロールしている可能性が示唆され、覚醒するのに十分な最小の神経細胞群(Neural correlates of consciousness)と考えられた。

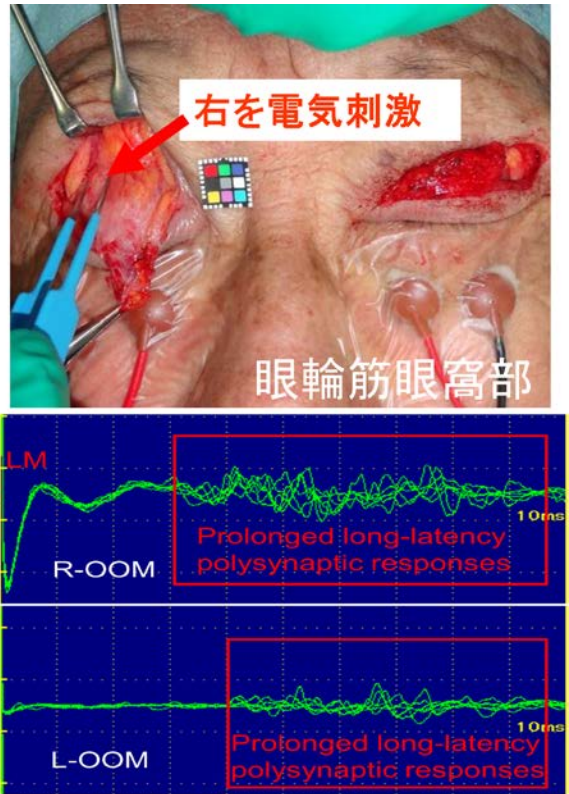


図6 三叉神経固有感覚神経の電気刺激による眼輪筋眼窩部の誘発筋電図

図6のごとく、右の三叉神経固有感覚神経を電気刺激すると、眼輪筋眼窩部に貼り付けた電極より、潜時の長い多シナプスを介した誘発筋電図が得られた。眼瞼痙攣の原因も、三叉神経固有感覚が強く生じた際、三叉神経中脳路核、青斑核を介して、扁桃体・後帯状皮質、顔面神経核を刺激して、眼輪筋眼窩部の遅筋線維が収縮して起きることが示唆された。



図7 ミュラー筋機械受容器の感度を下げる手術で痙攣が改善した症例

図7の症例1, 2のごとく、ミュラー筋機械受容器が伸展されにくくする手術と眼輪筋眼窩部・皺眉筋の筋切除を行い術後6ヶ月以上経過しても、痙攣は誘発されなくなった。

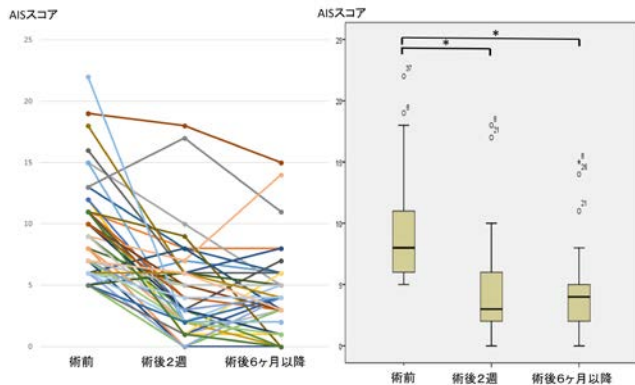


図8 ミュラー筋機械受容器の感度を下げる手術による AIS スコアの変化

図8のごとく、AISスコアは術前  $9.1 \pm 4.0$  (睡眠薬使用者も含まれる)、術後2週で  $4.2 \pm 3.8$  と、有意に ( $P < 0.001$ ) 改善された。術後半年で  $4.1 \pm 3.3$  となり、術前との間では有意に ( $P < 0.001$ ) 改善されたが、術後2週との間では、有意差がなかった。

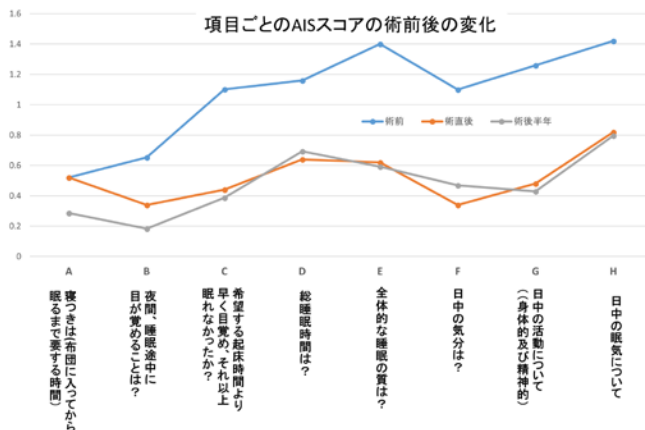


図9 ミュラー筋機械受容器の感度を下げる手術による AIS スコアの項目ごとの変化

術後半年で、改善の大きかったスコアの項目は、G：日中の活動性が増し>E：全体的な睡眠の質が改善し>C：早期覚醒が減り>F：日中の気分が改善し>H：日中の眠気が改善し>B：途中覚醒が改善し>D：総睡眠時間が伸び>A：寝つきが良くなった、であった。

ミュラー筋機械受容器が伸展されにくくする手術は、眼瞼痙攣だけでなく睡眠障害も有意に改善させた。眼瞼痙攣や睡眠障害は、術後2週(術直後)より改善していることより、眼瞼痙攣に伴う睡眠障害は、共通な神経生理学的な機序、すなわち、ミュラー筋機械受容器が過度に伸展されて青斑核が過度に刺激されなくなったことが原因と推測される。

瞼を擦る習慣や加齢現象で、上眼瞼挙筋腱膜が瞼板より外れると、ミュラー筋機械受容器は容易に伸展されるようになる。その状態で開瞼すると、上眼瞼挙筋や上直筋の収縮が強くなり、ミュラー筋機械受容器が過度に伸展され、青斑核経由で、眼瞼痙攣が起きると考えられる。

腱膜が瞼板より外れた状態で、閉瞼しても、ベル現象がでると、ミュラー筋機械受容器が伸展されていて、入眠困難になったり、睡眠中に垂直眼球運動が出現すると、ミュラー筋機械受容器が伸展されて、途中覚醒、早期覚醒になると考えられる。

ミュラー筋を瞼板より外して腱膜を瞼板に固定すると、ミュラー筋機械受容器の感度が落ち、閉瞼してベル現象がでて、ミュラー筋機械受容器があまり伸展されず入眠困難にならず、睡眠中に垂直眼球運動が出現しても、ミュラー筋機械受容器があまり伸展されず睡眠が中断するほどの覚醒にならないと考えられた。

その結果、睡眠の質が改善し、日中の活動性が増したと考えられた。

運動中枢は、大きく2つに、眼球眼瞼運動中枢、眼球眼瞼以外の広汎な運動中枢に分けられる。眼球眼瞼運動中枢が活動停止するノンレム睡眠、眼球眼瞼以外の広汎な運動中枢が活動停止するレム睡眠に分けられる。眼球眼瞼運動中枢が活動停止するノンレム睡眠では、ミュラー筋機械受容器伸展による青斑核を介した覚醒刺激ができなくなり、意識が維持できなくなって眠っていると解釈できる。広汎な運動中枢が活動停止し、水平眼球運動が活動するレム睡眠では、青斑核は刺激されず、垂直眼球運動中枢が活発化すると青斑核が刺激されて、夢をみたり、途中覚醒したり、早期覚醒するのかもしれない。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3件)

1) Matsuo K, Ban R, Hama Y, Yuzuriha S.

Eyelid Opening with Trigeminal Proprioceptive Activation Regulates a Brainstem Arousal Mechanism. PLoS One. 2015;10(8):e0134659. (査読あり)

2) Matsuo K, Ban R, Ban M. Desensitization of the Mechanoreceptors in Müller's Muscle Reduces the Increased Reflex Contraction of the Orbicularis Oculi Slow-Twitch Fibers in Blepharospasm. Eplasty. 2014;14:e33. (査読あり)

3) Matsuo K, Ban R, Ban M, Yuzuriha S. Trigeminal Proprioception Evoked by Strong Stretching of the Mechanoreceptors in Müller's Muscle Induces Reflex Contraction of the Orbicularis Oculi Slow-Twitch Muscle Fibers. Eplasty. 2014 Aug 12;14:e30. (査読あり)

〔学会発表〕(計 8件)

- 1) 松尾清。外角を切り上げて行う腱膜固定術はミューラー筋機械受容器の伸展程度に依存して開瞼と覚醒度を増す。日本形成外科学会基礎学術集会(招待講演)。2017。
- 2) Kiyoshi Matsuo. Blepharoptosis Surgery to Increase Trigemial Proprioceptive Activation Restores Brainstem Arousal Mechanism with Activation of the Ventromedial Prefrontal Cortex. International Society for Autonomic Neuroscience (招待講演)(国際学会) 2017
- 3) 松尾清。教育講演:美容外科で遭遇する眼瞼痙攣の診断と最新の治療。日本美容外科学会(招待講演) 2017
- 4) 金子愛、松尾清。ミューラー筋を手術中に外すとしかめ面ができにくくなる。日本形成外科学会基礎学術集会 2016
- 5) 松尾清、金子愛。近赤外線組織酸素モニター装置による腹内側前頭前野の脳血流検査は眼瞼下垂症手術前の必須の検査である。日本形成外科学会基礎学術集会 2016
- 6) 松尾清。まぶたは視野の維持だけでなく、青斑核を刺激して覚醒・筋緊張・交感神経緊張を制御するために開けている。日本形成外科学会総会・学術集会 2016
- 7) 松尾清。開瞼によりミューラー筋機械受容器伸展で生じる三叉神経固有感覚神経の興奮を減らすと眼瞼痙攣と睡眠は改善する。日本睡眠学会 2015
- 8) 松尾清。挙筋腱膜が瞼板より外れて起きる不眠患者は、閉瞼してもベル現象があると瞬目し、頭位を前傾して眼球を下転すると瞬目も止まり眠れる。日本睡眠学会 2015

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松尾 清 (Matsuo Kiyoshi)  
信州大学・医学部・特任教授  
研究者番号: 20135156

### (2) 研究分担者

杠 俊介 (Yuzuriha Shunsuke)  
信州大学・学術研究院医学系・准教授  
研究者番号: 10270969

伴 緑也 (Ban Ryokuya)  
信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師  
研究者番号: 30447784

常川主裕 (Tsunekawa Kazuhiro)  
信州大学・医学部附属病院・助教(特定雇用)  
研究者番号: 30625778

安永能周 (Yasunaga Korechika)  
信州大学・学術研究院医学系・助教  
研究者番号: 40596946

柳澤大輔 (Yanagisawa Daisuke)  
信州大学・医学部附属病院・助教(特定雇用)

研究者番号: 40646527

西岡 宏 (Nishioka Hiroshi)  
信州大学・医学部附属病院・助教(診療)  
研究者番号: 50721023

大畑えりか (Ohata Erika)  
信州大学・医学部附属病院・助教(診療)  
研究者番号: 60625789