

前頭部 $\alpha$ 波パルス光同調反応のnatural killer細胞への効果  
—脳腫瘍術後患者2例での検討—

亀井 勉<sup>1)</sup>、山崎俊樹<sup>2)</sup>、熊野宏昭<sup>3)</sup>、森竹浩三<sup>2)</sup>  
島根難病研究所<sup>1)</sup>、島根医科大学 脳神経外科<sup>2)</sup>、  
東北大学医学部 人間行動学<sup>3)</sup>

EFFECT OF PULSED PHOTIC FRONTAL ALPHA WAVE  
SYNCHRONIZATION TO NATURAL KILLER CELL ACTIVITY  
IN TWO POST-OPERATIVE BRAIN TUMOR PATIENTS

Tsutomu Kamei, Toshiki Yamasaki\*, Hiroaki Kumano\*\*,  
Kouzo Moritake\*

Shimane Institute of Health Science, Izumo. Department of  
Neurosurgery, Shimane Medical University\*.

Department of Human Behavioral Science, Tohoku University,  
School of Medicine\*\*.

神 經 免 疫 研 究 Vol.12 別冊

「脳と免疫」研究会

1999年12月20日 発行

# 前頭部 $\alpha$ 波パルス光同調反応のnatural killer細胞への効果 —脳腫瘍術後患者2例での検討—

亀井 勉<sup>1)</sup>、山崎俊樹<sup>2)</sup>、熊野宏昭<sup>3)</sup>、森竹浩三<sup>2)</sup>  
島根難病研究所<sup>1)</sup>、島根医科大学 脳神経外科<sup>2)</sup>、  
東北大学医学部 人間行動学<sup>3)</sup>

被験者固有の $\alpha$ リズムの増強を目的に、従来の光フィードバック法、及び前頭部 $\alpha$ 波パルス光同調法に光フィードバックの技術を取り入れた方法を、髄芽腫及び視床下部膠腫の術後（数年以上経過）の2症例に行った。両方法でNK活性を中心とする免疫パラメーターや $\alpha$ 波の変化等について比較検討した。ともに前頭部の12-13Hzの $\alpha$ 波の振幅が増大し、それとほぼ連動する形でNK活性が増強した。NK活性の数の指標とされるCD57xCD16陽性細胞数は、光フィードバック法にて増加傾向、前頭部 $\alpha$ 波パルス光同調法にて減少傾向であった。血中の $\beta$ -endorphinやTNF- $\alpha$ 、IL-10、TGF- $\beta$ については変動はみられなかった。前頭部 $\alpha$ 波パルス光同調法により、脳腫瘍術後患者のNK細胞1個あたりの活性が増強したと考えられ、臨床応用の可能性が示唆された。

## 1. はじめに

近年、神経・内分泌系と免疫系の相互作用については、*in vitro*の実験での研究報告は多いが<sup>1,2)</sup>、*in vivo*での実験や臨床例に関する報告は少ない<sup>3-6)</sup>。

最近、われわれは眼部を遮光して前頭部に $\alpha$ 波帯域のパルス光を繰り返して照射する前頭部 $\alpha$ 波パルス光同調法（Pulsed Photoc Frontal Alpha Wave Synchronization；以下、PPFAS）を考案した。そして、健常者を対象に、本法を行うことにより、前頭部の $\alpha$ リズムの賦活化とともにNK活性の増強が誘導されることを見出した<sup>7)</sup>。そこで、被験者固有の $\alpha$ リズムの増加作用をもつ光フィードバック（PFB）の技術をPPFASに組み合わせた方法（以下、PFB-PPFAS）を、髄芽腫及び視床下部膠腫の術後（数年以上経過）の2例に行った。インフォームドコンセントを得た後に、閉眼眼前から $\alpha$ 波帯域のパルス光を照射する従来のPFB法<sup>8,9)</sup>とPFB-PPFASとを施行し、両者で

NK細胞活性（NK活性）を中心とする免疫パラメーターや $\alpha$ 波の変化等について調べ、PFB-PPFASの効果について検討した。

## 2. 症例と方法

### 1) 症例

症例1：16歳、男性。

主訴：後頭部痛。

現病歴：平成7年3月頃より運動時に後頭部痛、後頸部痛が出現した。同年5月29日にこれらの症状は増強し、同年5月30日に嘔気が出現し、某病院を受診した。CTにて小脳虫部腫瘍を認め、島根医科大学脳神経外科に紹介入院となった。同年6月7日に後頭下開頭による腫瘍全摘術（組織診断：髄芽腫）を施行した。術後、集学的治療（化学療法、インターフェロン- $\beta$ 療法、放射線療法）を施行した。今回、維持療法（化学療法、インターフェロン- $\beta$ 療法、放射線療法）目的で、平成10年7月6日同科に入院となった。

既往歴・家族歴：特記事項なし

症例2：15歳、男性。

主訴：右視力低下。

現病歴：昭和58年1月より両側眼振と失調性歩行が生じ、同年2月に両手指の細かい振戦、嘔気嘔吐、多飲多尿が出現したため、同年4月4日島根医科大学脳神経外科に紹介入院となった。CTにてトルコ鞍上部腫瘍と水頭症を認めたため、腫瘍部分摘出術（組織診断：pilocytic astrocytoma, juvenile type）と脳室腹腔短絡術及び術後放射線療法を施行した。以後、外来でCT・MRIにて経過観察されていたが、右視力の低下と平成7年7月頃より画像上徐々に腫瘍の増大を認めたため、平成7年8月29日に精査・手術目的で再入院となった。

既往歴・家族歴：特記事項なし

## 2) 光フィードバック (PFB) の技術

PFBの技術は、従来の光駆動の技術にバイオフィードバックの原理を取り入れることで光駆動反応を効率よく起こさせるものである。今回の方法では、パイオニア社製の光フィードバック装置 (RELACTIVE-1) を改造して用いた。

その仕組みは、被験者の前頭部 (Fp2) より脳波を導出し、中心周波数10.0Hzのバンドパスフィルターにより $\alpha$ 波の帯域を抽出し、その周波数と振幅の大きさに応じてほぼリアルタイムに赤色発光ダイオード光 (660nm) の周波数と輝度を変調させ、その光刺激 (約70 lx) を、PFB法では閉眼眼前に、PFB-PPFASでは眼部を遮光して前頭部に広範に照射させるものである。

なお、今回の方法では全て、1回につき15分間ずつ実施したが、最初の3分間はいずれもスweep (フィルターの通過帯域の中心周波数を12.0Hzから8.0Hzまで一定の速度で下げていく操作。本来は、照射中の被験者が、 $\alpha$ 波帯域のどの範囲で最も光駆動反応が起こりやすいかを調べるために設けられた仕様である) と呼ばれる刺激期を経てから、上記の方法による変換方法でパルス光が照射された。

## 3) 脳波測定

脳波の測定には、フューテック エレクトロニクス社製のバイオフィードバック装置 (バイオフィードバックシステムFM515) を音信号を用いずに使用した。これは、2秒に1回の間隔で測定した脳波を5つの周波数帯域 (4~6Hzの $\theta$ 波・7~8Hzの $\alpha$ 波・9~11Hzの $\alpha$ 波・12~13Hzの $\alpha$ 波・14~30Hzの $\beta$ 波) のいずれかに振り分けて抽出し、それぞれで累積させて、測定時間中に検出された各帯域の脳波の平均振幅と出現率を算出させる仕様となっている。

## 4) 光フィードバック (PFB) 法と $\alpha$ 波パルス光同調法 (PFB-PPFAS) の実施

両方法では全て、安楽椅子座位姿勢 (傾斜角30~45度) にて、うす暗い程度の暗室にて、室温20~25℃の環境設定にて行われた。この2症例において、その2回目の摘出術前に、PFB法をFig. 1(a)~(b)の要領で実施し、さらにその約5日後からPFB-FAPPSをFig. 1(c)~(d)の要領で実施した。

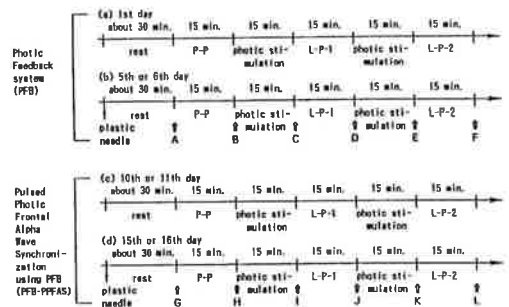


Fig.1. Schematic diagram for brain wave measurement and drawing blood samples in the 21st and 22nd sessions of Photic Feedback (PFB) system and Pulsed Photic Frontal Alpha Wave Synchronization system using PFB (PFB-PPFAS).

P-P (preliminary period), L-P-1 and L-P-2 (the 1st and the 2nd lingering periods, respectively) are rest periods without any photic stimulations. A ~ L indicate the time points of drawing blood samples.

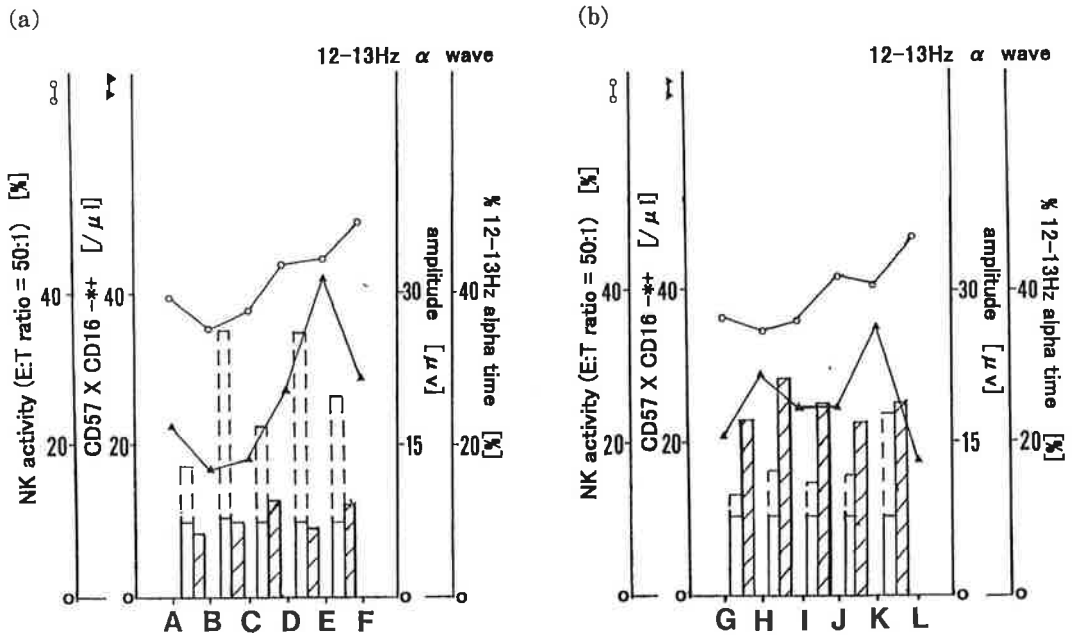


Fig.2. Changes in NK activity, CD57xCD16- \*+ and 12-13Hz alpha waves in case 1 patient with a post-operative brain tumor, using Photic Feedback (PFB) system (a) and Pulsed Photic Frontal Alpha Wave Synchronization system using PFB (PFB-PPFAS) (b). Paired columns indicate the amplitudes (left column) and the percentage of the appearance (right column) of 12-13Hz alpha waves. Columns drawn by dotted lines show the maximum amplitudes during each 15 minutes periods. A ~ L indicate the time points of drawing blood samples in Fig.1.

両方法において、1日目の1回目及び2回目の光刺激 (Fig. 1(a)及び(c)) と、その5~6日目の採血を伴う21回目と22回目の光刺激 (Fig. 1(b)及び(d)) は、どちらも午前9時頃から開始した。約30分間の閉眼安静後に15分間の閉眼安静期 (preliminary period、以下P-P) を経て1回目の光刺激期を設け、さらに15分間の閉眼安静期 (lingering period、以下L-P-1) をおいて2回目の光刺激期を与え、もう一度15分間の閉眼安静期 (lingering period、以下L-P-2) を設定した。

脳波の測定は、これら5つのperiodで行った。

21回目と22回目の光刺激では、測定開始前にからかじめ留置針を肘正中皮静脈に刺入して実験中の採血を無痛的に行えるようにしておいて、P-Pの直前・P-Pと21回目の光刺激期の間・21回目の光刺激期とL-P-1の間・L-P-1と22回目の光刺激期の間・22回目の光刺激期とL-P-2の間・L-

P-2の直後で採血して、後述の検査項目の測定を実施した。

なお、3回目から20回目の光刺激は、いずれも、約3分間の閉眼安静後に15分間の光刺激を与え、その後に12分間の閉眼安静期をおいて行った。

このように、両方法とも、1回につき15分間ずつ、連日で計22回ずつ実施した。そして、両方法とも、21回目と22回目の実施の前後では、脳波に加えて、症例1ではNK活性・CD16xCD57陽性細胞数を、症例2ではNK活性・IFN- $\gamma$ ・IL-10・TGF- $\beta$ ・ $\beta$ -endorphinも測定し、これらの脳波の変化との関連性について検討した。なお、NK活性測定におけるE:T比 (effector to target ratio) は、症例1では50:1にて、症例2では20:1にて実施した。

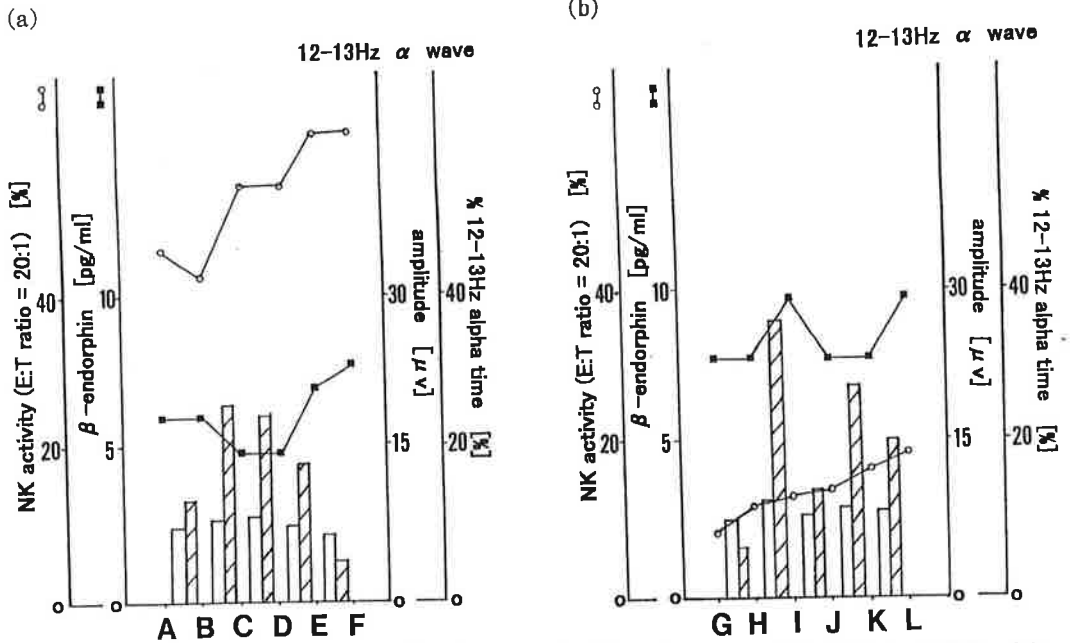


Fig.3. Changes in NK activity,  $\beta$ -endorphin and 12-13Hz alpha waves in case 2 patient with a post-operative brain tumor, using Photic Feedback (PFB) system (a) and Pulsed Photic Frontal Alpha Wave Synchronization system using PFB (PFB-PPFAS) (b). Paired columns indicate the amplitudes (left column) and the percentage of the appearance (right column) of 12-13Hz alpha waves. Columns drawn by dotted lines show the maximum amplitudes during each 15 minutes periods. A ~ L indicate the time points of drawing blood samples in Fig.1.

### 3. 結果

Fig. 2は、症例1にてPFB法とPFB-PPFASの両方法を実施した、それぞれの21回目と22回目の2回の光刺激の前後で、NK活性とCD57xCD16陽性細胞数の変動、及び右前頭部で測定された12~13Hzの $\alpha$ 波の振幅と出現率の変動（それぞれ、図中に対すつ示している棒グラフの左側と右側）を示す。

両方法において、21回目と22回目の2回の光刺激の前後で、 $\alpha$ 波の、特に振幅の上昇がみられ、NK活性の上昇は類似していた。しかし、CD57xCD16陽性細胞数の変動について対比させると、類似したNK活性の上昇のパターンに比べ、NK活性の数の指標とされるCD57xCD16陽性細胞数は、21回目と22回目の2回の光刺激により、PFB法の前後（AからF）では上昇し、PFB-PPFASの前後（GからL）では低下した。

症例2でもPFB法とPFB-PPFASの両方法で同様に実施した結果を、Fig. 3に示す。症例1と同様に前頭部の $\alpha$ 波の増強とともにNK活性の上昇が認められ、PFB-PPFASにてややその傾向は強かった。血中の $\beta$ -endorphinには明らかな変動は確認できなかった。TNF- $\alpha$ 、IL-10、TGF- $\beta$ についても変動はみられなかった。

なお、PFB-PPFAS実施時のNK活性は、Fig. 3.(b)にみられるように全般に低値であった。

### 4. 考察

今回の実験結果から、10歳代の脳腫瘍患者では、PFB法とPFB-PPFASはともに、前頭部の $\alpha$ リズムの賦活化とNK活性の増強をもたらすと考えられ、特に後者においては、NK細胞1個あたりの活性を増強させることが示唆された。PFB法による前頭部の $\alpha$ 波の増加とNK活性の増強との

関連性については、健常者を対象とする実験にて以前に報告しており<sup>10)</sup>、今回の結果は、脳腫瘍術後の症例においても同様の反応が起こることを示すものとなった。PFB-PPFASによってより質的に効率のよいNK細胞の活性化が生じるのかどうかについては、今後、例数を重ねて検討する必要がある。また、 $\beta$ -endorphinや、TNF- $\alpha$ 、IL-10、TGF- $\beta$ 等のサイトカイン類に変化がみられなかったことから、今回のNK活性の変化には、少なくともこれらの物質の産生や血中への放出等の変化が介在するものではないことが示唆された。

症例2の21回目と22回目のPFB-PPFASは、腫瘍摘出術の前日の実施となったためか、NK活性はFig. 3.(b)のように全般に低値であった。心の動きと免疫系との関連性については古くから報告があり、心理社会的因子による様々な免疫系の変化、特に心理ストレスによる低下が数多く報告されている<sup>11)</sup>。

一方、1974年のCraigらによる自己評価式の症状チェックリスト90 (SLC-90)を用いた調査で中等度以上の抑うつ症が入院中の腫瘍患者の50%に認められたという報告<sup>12)</sup>がなされて以来、腫瘍患者のうつ病ないし抑うつ症有病率に関する報告は多い<sup>13,14)</sup>。うつ病・抑うつ症においては、NK活性などの免疫能も低下しており<sup>15-19)</sup>、さらにそれらが左前頭葉の皮質の活動の低下に関与しているとの報告もみられ<sup>20)</sup>、QOLの低下につながる事が考えられる<sup>21)</sup>。

今回のPFB-PPFASなどは、このようなうつ病・抑うつ症を伴った腫瘍患者などでは特に有用性が高いのではないと思われる。今回のような非侵襲的でかつ前頭部で測定される $\alpha$ 波を賦活化させるような方法は、前頭葉の活動を高めるための手段になり得ると考えられる。操作も簡便なため、精神活動の刺激や不安の減弱に、ひいては末期ガン患者におけるホスピス・在宅ケアなどにおいても、効果的なものになる可能性が考えられる。

なお、PFB法とPFB-PPFASとでNK活性の上昇のパターンにほとんど違いがないことから、 $\alpha$

波帯域のパルス光を前頭部に照射することによるNK細胞の活性化の機序には、視覚経路は関係していない可能性も考えられる。また、PFB-PPFASを繰り返すことにより起こる前頭部の $\alpha$ リズムの賦活化は、恐らく前頭部前方から照射したパルス光が頭蓋骨を直接通過して、前頭葉の皮質に光駆動反応と類似した現象を与えた結果であろうと推測されるが、これによるNK細胞の活性化に関しては、機序は不明であり今後の検討を要する。

## 5. 結語

脳腫瘍術後の2症例において、従来のPFB法とPFB-PPFASを施行した結果、両方法で前頭部の $\alpha$ 波の振幅が増大とNK活性の上昇が生じた。後者は、NK細胞1個あたりの活性を増強すると考えられ、臨床応用の可能性が示唆された。

## 文献

- 1) Ader, R., Cohen, N., and Ferten, D.L.: Lancet, 345: 99-103, 1995
- 2) Ader, R., Ferten, D.L., and Cohen, N.: Psychoneuroimmunology (2nd ed.): pp3-25, 1991
- 3) Cross, R.Z., Markesbery, W.R., Brooks, W.H., et al.: Immunol., 51: 399-405, 1984
- 4) Dalchau, R. and Fabre, J.W.: J. Exp. Med., 149: 576-591, 1979
- 5) Filipp, G., Szentivanyi, A., and Mess, B.: Acta Med. Acad. Sci. Hung., 3: 163-172, 1952
- 6) Filipp, G.: Ann. Allergy 31: 272-278, 1973
- 7) Kamei, T., Kumano, H., Jimbo, S., et al.: Med. Biol. Engineering Computing, 35: Suppl. Part 1 592, 1997
- 8) 安土光男、斉藤 聡、千々岩克: パイオニア技法 3: 12-19, 1991
- 9) Yasushi, M., Saito, S., and Chijiwa, M.: Jpn. J. Biofeedback Res., 19: 41-

- 47, 1992
- 10) Kamei, T., and Kumano, H. : *Jpn. J. Physiol.*, 44 (suppl) : S296, 1994
  - 11) Jemmott, J.B. 3d., Locke, S.E. : *Psychol. Bull.*, 95 : 78-108, 1984
  - 12) Craig, T.J., Abeloff, M.D. : *Am. J. Psychiat.*, 131 : 1323-1327, 1974
  - 13) Spiegel, D. : *Br. J. Psychiat.*, 16 (suppl 30) : 109-116, 1996
  - 14) 内富庸介 : *心身医学* 37 : 121-126, 1997
  - 15) Calabrese, J.R., Kling, M.A., and Gold, P.W. : *Am. J. Psychiat.*, 144 : 1123-1134, 1987
  - 16) O' Leary, A. : *Psychol. Bull.*, 108 : 363-382, 1990
  - 17) Stein, M., Miller, A.H., and Trestman, R.L. : *Arch. Gen. Psychiat.*, 48 : 171-177, 1991
  - 18) Kiecolt-Glaser, J.K., and Glaser, R. : *Psychoneuroimmunology* (2nd ed.) : pp 849-867, 1991
  - 19) Weisse, C.S. : *Psychol. Bull.*, 111 : 475-489, 1992
  - 20) Henriques, J.B., and Davidson, R.J. : *J. Abnorm. Psychol.*, 100 : 535-545, 1991
  - 21) McDaniel, J.S., Musselman, D.L., Porter, M.R., et al. : *Arch. Gen. Psychiat.*, 52 : 89-99, 1995