

## 笑いの脳研究 Clinical study on brain mechanism of laughter

亀山茂樹\*

新潟リハビリテーション大学大学院 特任教授

キーワード：笑い、笑い発作、大脳辺縁系、視床下部過誤腫症候群、神経機構

### 1. はじめに

「笑いは人間の特性である。」と、アリストテレスが言ったと、エリック・スマジャがその著書「笑い—その意味と仕組み」のなかで述べており、「笑いは、理性と同じくらい人間に固有なもの。」であるとしている。このように、『笑い』は動物実験がほぼ不可能な研究対象であるために、脳における笑いの神経機構の研究はほとんど進んでいないのが現状であり、笑いは神の領域とまで言い放つ科学者もいる。一方で病的な笑いに関する研究はかなり進んでいる。病的な笑いを発現する脳局所の病態を研究することにより、笑いに関する中枢性機構が明らかになるのではないかと期待されていた。しかし、これまでに笑いの中枢性機構は解明されていない。

てんかん発作の特別な型に笑い発作というのがあり、病的な笑いである。いろいろなてんかん発作型の中でもきわめて珍しい発作型のために経験するのはきわめて稀で、それだけでも症例報告できるほどであ

る。新生児期から乳児期に異常な笑い発作を発症する場合は、視床下部過誤腫という先天性の奇形症候群が原因であることがほとんどである。視床下部過誤腫症候群では、ほとんどの症例で笑い発作を特異的に発症するという特徴がある。声を出して大笑いする笑い発作が多いが、ニヤニヤと笑い続ける笑い発作もあり、普通の情動性の笑いとほとんど区別がつかないことも多い。しかし、笑い発作の最中に意識がなくなっている場合や意識が保たれても笑いを意識的に止めることができない場合には、てんかん発作である可能性がきわめて高い。

著者は、有病率が20万人に1人というきわめて稀少で難治な笑い発作を有する視床下部過誤腫症候群に対する定位温熱凝固術 (stereotactic radiofrequency thermocoagulation) という画期的な外科治療法を開発した。難治というのは、薬物治療が奏功しないことを意味する。この外科治療法は、パーキンソン病や不随意運動の治療として脳深部の特定の場所を定位脳手術によって凝固する技術を応用したものである。実際

\* Corresponding author:

新潟リハビリテーション大学

〒958-0053 新潟県村上市上の山2-16

Tel: 0254-56-8292

Fax: 0254-56-8291

E-mail: kameyama@nur.ac.jp

には、MRI 画像をナビゲーションとして用いて、視床下部過誤腫の付着部を誤差 1 mm 以内の精度で直径 5 mm の球状の温熱凝固巣を作成し、それを繰り返すことで温熱凝固巣を並べて、てんかん原性を有する過誤腫と正常視床下部との間を断面状に離断して、過誤腫からの発作の起始を防止すると共に視床下部への発作伝播を止める手術法であり、86%という極めて高い笑い発作消失率を得ている。さらに、笑い発作と視床下部過誤腫症候群について、100例の結果をまとめ、疾患概念の確立と病態生理ならびに定位温熱凝固術という新しい外科治療法の方法と成績について報告した<sup>1, 2)</sup>。100例にもおよぶ単一の手術法の手術成績の報告ははじめてであり、視床下部過誤腫の大きさや形、患者要因による適応制限がない唯一の単一術式であることが注目された。また、手術後遺症も軽微な内分泌異常のみで、視床下部過誤腫症候群の約半数に合併する精神発達遅滞や行動異常などのてんかん性脳症が術後に消失する可能性が期待できる術式であることを主張した。国内のみならず海外13ヶ国51人を含めて177人の患者にこの外科治療を施行しているが、その過程で、笑い発作についての臨床研究を行い、笑い発作のてんかん起始と伝播の機構ならびにてんかん性脳症の病態生理を解明した。さらに笑い発作と情動的笑いがほぼ同じ神経機構を共有しており、笑い発作の研究が笑いの脳研究にもなることを洞察した。

本稿では、いまだに解明できない領域になっている笑いに関する脳神経科学の扉を開くために、著者らの研究によって解明された笑い発作の病態生理と、その洞察から推論される笑いの神経機構について、概説する。

## 2. 笑い発作と情動

笑い発作は、てんかん発作の一つであるいわゆる病的な笑いで、視床下部過誤腫症候群の中核症状であることは前述した。しかし、他のてんかんでもまれに笑い発作を合併することが知られており、その稀少性ゆえに興味を持たれてきた。笑い発作の時に嬉しい情動を伴う場合と情動を伴わない場合があることも知られており、ガスコンとロンブローゾーによって明確な笑い発作の定義がなされ、側頭葉てんかんによる笑い発作では情動を伴うが間脳性つまり視床下部過誤腫によるものは情動を伴わないとされた<sup>3)</sup>。なぜ、笑い発作に情動を伴う場合とない場合があるのか。まずこの問題を解決したい。

視床下部過誤腫自体がてんかん発作を起始する組織

であることは、1995年以降明らかになっている<sup>4, 5)</sup>。著者らの研究でも、実際に視床下部過誤腫に留置した深部電極で笑い発作が記録されて、過誤腫内からてんかん性異常脳波が起始した4～7秒後に異常な笑い発作がビデオで記録された<sup>5)</sup>。過誤腫内に発作波がとどまっている間、笑いは生じない。過誤腫自体はてんかん発作を起始するが笑うという発作症状はどこかに伝播して生じる症状であることが明らかになった。視床下部過誤腫症候群の笑い発作は嬉しいという情動を伴わない<sup>2, 3)</sup>。発作中に意識が保持されてもてんかん発作であるために自己抑制がきかないため、笑わされているという表現をする患者が多い。笑い上戸という表現をした成人患者がいた。

快や愉しさの情動は、側頭葉内側にある扁桃体というところで作られることがほぼ理解されている。しかし、視床下部過誤腫症候群では、過誤腫から起始したてんかん発作が扁桃体に伝播しないことがステレオ脳波で確認されており<sup>6)</sup>、発作時脳 SPECT (局所脳血流量測定：発作時にてんかん発作が伝播したところが高灌流に変化することを測定する検査)でも扁桃体が高灌流になることことはないことが確認されている<sup>7)</sup>。扁桃体にてんかん発作が伝播しないために嬉しい情動が作られないと推論できる。一方、側頭葉てんかんにまれに合併して見られる笑い発作は発作が扁桃体に伝播するために快感の情動を伴う笑い発作になると考えられている。

通常の情動的笑いは扁桃体で快あるいは愉しさの情動が作られた後、脳幹の顔面神経核に伝わって顔の表情筋を動かして笑い表情が作られるとされてきた。しかし、扁桃体から顔面神経核までの連絡はどうなっているのか、どのようにして笑いのリズムが形成されるのか全く不明で、扁桃体と顔面神経核の間の連絡はまさにミッシングリンクであった。著者らの笑い発作の研究によって、このミッシングリンクが明らかになり<sup>7)</sup>、生下時すでに完成している大脳辺縁系の回路が笑いの神経機構の中核を成していることが理解できたことの意義は計り知れない。

## 3. 笑いの中枢性パターン運動発生器

情動的な笑いも笑い発作もほぼ同じステレオタイプな笑いを示し、個人の固有の運動パターンをもった不随意的な表情運動のリズムの繰り返しであると考えられる。しかし、顔の表情を作る顔面神経核には笑いのリズム運動を形成する機構は備わっていない。なぜなら、顔面神経核の含まれる脳幹の過誤腫でもてんかん

発作を起始するが、その場合は笑い発作ではなく、顔面けいれんになるからである。したがって、笑い表情のリズムを形成するところは脳幹よりも上位中枢にあると予想できる。扁桃体から連絡を受けて笑いのリズム運動を形成して顔面神経核に出力するどこかに中枢性パターン発生器 (central pattern generator) が存在するということになる。

動物実験により、扁桃体を電気刺激すると同側の顔面に表情運動の繰り返しが生じ、視床背内側核を破壊するとその現象が消失することが報告されていた。著者らは、視床下部過誤腫患者の笑い発作時 SPECT から発作間欠時 SPECT のデータを引き算して発作時に血流が増加するところを抽出し、さらに SPM (statistical parametric mapping) という統計学的解析をおこなって、視床下部過誤腫症候群の笑い発作に共通する伝播経路を調べた<sup>7)</sup>。その結果、視床下部過

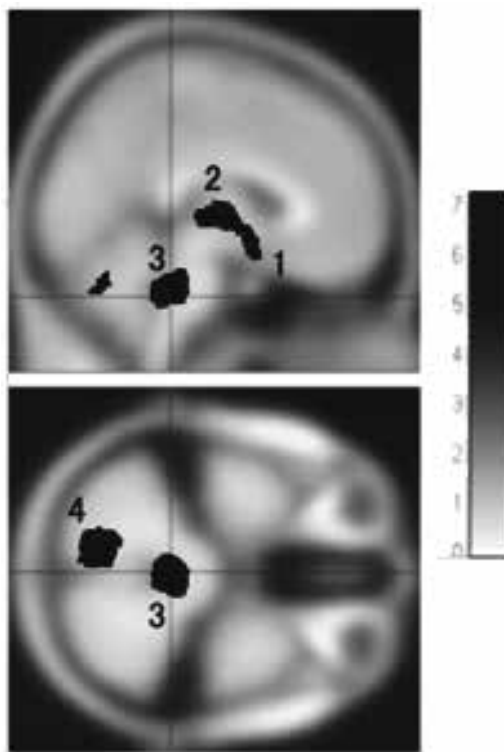


図 1

21例の笑い発作時の SPECT (single-photon emission computed tomography) を SISCOM (subtraction ictal-SPECT coregistered to MRI) 解析し、発作時の血流増加が有意な局所を抽出し、さらに SPM (statistical parametric mapping) 解析を行って、笑い発作時に共通して有意な血流増加を示す脳局所を抽出した。これにより、笑い発作の症状発現に関連する発作伝播部位が明らかにされた。

1：視床下部；2：視床背内側核；3：脳幹部の橋被蓋（顔面神経核）；4：反対側小脳

誤腫からは直接的に視床下部に伝播した後、視床背内側核に伝播してさらに脳幹部の顔面神経核に至り、反対側小脳にも伝播していることが確かめられた (図 1)。外側視床下部から視床背内側核に直接的に神経連絡があることは解剖学的に確認されている。視床背内側核は、眼窩前頭回、側頭極皮質ならびに扁桃体とともに基底外側辺縁回路 (basolateral limbic circuit) に含まれ、扁桃核から一方向性に入力を受けている辺縁回路最大の核である。視床背内側核からは前部帯状回、前頭前野、補足運動野、頭頂葉にも双方向性連絡が動物で確認されている。この結果から、視床背内側核が笑いの中枢性パターン運動発生器であると結論できる。中枢性パターン運動発生器は感覚入力が必要とせずに自動的なリズム運動を作るところである。視床背内側核にリズム発生細胞があるという証拠は今のところないが、視床背内側核のみが笑いの中枢性パターン運動発生器としての唯一の候補たり得る。基底外側辺縁回路をコアとした中枢伝導路は、図 2 のように明解であり、有名なパペッツ回路 (内側辺縁回路 medial limbic circuit) とも密な連絡があり、現在は基底外側辺縁回路の方が情動や行動を司る回路で、パペッツ回路の方は記憶に関連した回路と考えられている (図 2)。さらに、視床背内側核の障害がコルサコフ症候群や統合失調症に関係するといわれており、視床下部過誤腫症候群に高率に合併する精神発達障害や行動異常の病態生理をよく説明できる。扁桃体から視

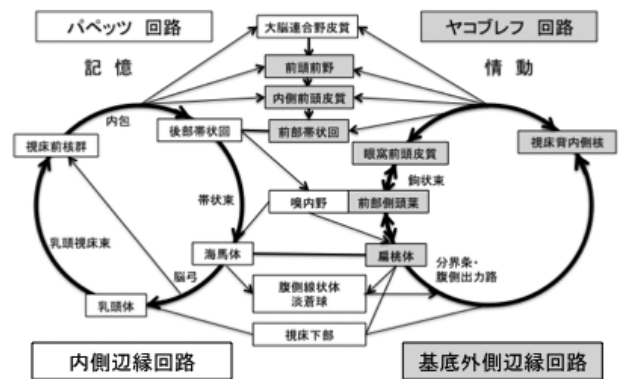


図 2

内側辺縁回路と基底外側辺縁回路の 2 大辺縁回路を示した (都立神経研究所のホームページの図を参考に改変した)。基底外側辺縁回路から前部帯状回や前頭葉への神経連絡を含めたものをヤコブレフ回路として本邦では議論されることが多い。扁桃体から視床背内側核へは一方向性の連絡であるとされている。回路であるため情動が先か笑いが先かという議論は無意味のように思われる。意図的に笑っているうちに情動を生み出すこともあり得ると考えられる。

床背内側核へは一方向性の連絡であるため、視床下部過誤腫症候群の笑い発作では扁桃体に逆行性に伝播せず、愉しさの情動を伴わないことが理解できる。前頭葉てんかんや頭頂葉てんかんで笑い発作が起きる場合は、逆行性に視床背内側核に直接的に伝播して笑い発作が形成されるため快の情動を伴わないと解釈できる。側頭葉てんかんでは、容易に扁桃体に伝播するため、側頭葉てんかんの笑い発作では楽しい情動を伴うと考えられる。

#### 4. 表情筋とその神経支配

顔の表情を作るのが、顔の皮膚の下にある表情筋である。表情筋は、顔の骨と皮膚あるいは皮下同士をつないでいる筋肉で、相互に作用しあって、複雑な表情を作ることができる。左右に一对ずつ三〇種類以上の表情筋があるが、特に口周囲の表情筋の数が多く、それが個々にどのように運動するかは、大脳皮質がすべて制御しているとは考えにくい。笑いは、表情筋のリズミカルな運動である。言葉の発音や嚙下、笑いの表現には、微妙で複雑な口の動きが必要になるため、最大の筋収縮はむしろ不要である。表情筋が動いていなくても、表情筋の緊張状態そのものによって、個人の、生まれつきの顔貌が作られている。なかでも眼輪筋は、瞬目反射のために常に緊張状態が高く閾値が低いとされている。

笑いは、遺伝的に決まった比較的単純な運動パターンを示し、結果的に、いつも特徴のあるステレオタイプな笑い方になる。随意的なコントロールはまったく不必要である。これが笑いの本質を表していると考えられる。顔の表情自体も個性ゆたかであるが、顔の形は親と似るものであるから、表情も遺伝的要素が強いはずである。当然のことながら、声も親兄弟が似ているので、発声に関係した顔や喉の構造も、遺伝的に似ていると考えられる。

表情を変化させる顔の運動には、随意運動（意識的に行う運動）と不随意運動（無意識・自然に出る運動）の二つがある。表情筋は、不随意筋と随意筋の両者の性格をもつ、特殊な筋肉であるとされている。しかし、顔の無意識の運動は、不随意といっても、何らかの情動によって引き起こされる運動であって、表情の随意運動と情動運動という名前が、当を得ている。随意運動は『イー』と言って歯を見せてもらおうと、左右対称の口の表情変化が出る。顔のどちらかに麻痺があれば、左右非対称になり顔がゆがむことで気づく。自然な笑いは「情動的な顔の表情運動」である。笑いの

場合も、普通は左右対称である。眼輪筋や口輪筋は、輪ゴムの様に目や口をすぼめるように働く特殊な筋肉で、これらの筋肉は、反射的にも収縮して機能する。顔の情動運動の代表である笑いと、顔の随意運動とは異なる神経ネットワークが働くことは、後で詳しく論じたい。

顔の表情は、表情筋（顔面筋）とそれを支配する顔面神経核から末梢に伸びた顔面神経の分枝とその働きによって、コントロールされている。大脳皮質の顔運動野の広さに比べて、顔面神経自体は細い脳神経である。解剖学書には、大脳の顔運動野から顔面神経核までの経路が、解明された事実のような記載がされている。しかし、実際には、顔の表情の脳支配は解剖学的に解明されていないことが多い。顔面神経核に対する上位中枢（核上性運動機構：顔面神経核より上位にある運動機構という意味）の支配は複雑であり、顔運動野皮質から顔面神経核までの皮質延髄路（皮質核路ともいう）はかなり概念的で、具体的な全経路は示されていないとされている。大脳半球の一次運動野にある顔運動野から、顔面神経核を結ぶ神経線維（束）は、脳幹では迷行神経（束）（aberrant fibers, aberrant tract）と呼ばれて、解剖学的には散在性に存在しており、非常に個体差が大きい明瞭な経路は示されない<sup>8)</sup>。平山<sup>8)</sup>によれば、おそらく橋や延髄レベルのどこかで、交叉していると考えられるが、解剖学書でも、明瞭な交叉位置を解説したものはない。延髄迷行線維が、対側性核上性線維を含んで延髄内で交叉して、顔面神経核の腹側群に連絡し、顔の下半分を支配するため、顔面下部で対側性支配が強く、臨床的特徴と符合する。顔の表情筋は脳幹では、迷行線維は随意と自動の両機能に対して、受動的に関与しているという<sup>8)</sup>。補足運動野や前部帯状回から、内包後脚後方部を下降する太径有髄線維とは異なる細径有髄線維が内包膝部近傍を下降し、自動運動機能を担っているのではないかと考えると、辻褄が合うが、解剖学的に明瞭な神経線維束は明らかでなく、機能解剖は概念的とならざるを得ないのかも知れない。

情動的（自動的）笑いは、扁桃体—視床背内側核という基底外側辺縁回路で作られることが、明らかになったことから、著者自身は、補足運動野からの経路は主として表情筋の筋緊張調節や運動準備状態の維持に関与している可能性が高いと考えている。

顔面麻痺は、種々の大脳半球障害で生じるが、古くから、随意性麻痺と情動性麻痺との乖離が知られていた。内包の前方部と後方部（大脳脚の内方部と外方

部)は、共に何らかの形で顔面の運動に関与しており、運動機能の種類別(随意性あるいは情動性)の分担が、前方部と後方で異なる可能性が示唆されている。前方部は細経有髄線維から成り、血管病変による反対側顔面麻痺は、不全麻痺で回復する。一方、後方部は太経有髄線維から成り、血管病変による反対側顔面麻痺を含む半身麻痺は、完全麻痺で回復しがたいという違いがある<sup>8)</sup>。

情動的な刺激を受けて、顔の表情筋に指令が伝えられると、表情筋は、それぞれの筋肉の緊張状態に応じて収縮するために、収縮の程度の違いによって、個性豊かな表情を作り出すことができる。随意的な場合でも、随意的でない場合でも、運動を遂行するためには、補足運動野や前部帯状回が筋緊張を調節して、準備状態を作っている。両側性に筋緊張を調節していると考えられるが、手術後の補足運動野症状が反対側に強いという経験から、対側優位の支配の可能性が高い。随意運動では、明らかに対側優位な支配が行われている。補足運動野からてんかんが生じる場合は、対側優位な非対称な運動発作を示して、反対側の上肢を大きく捻げるような運動が起きる。

### 5. 非対称性笑い発作と情動性顔面麻痺

視床下部過誤腫症候群の笑い発作をビデオ脳波モニターで解析すると、笑い表情に非対称がある例が多い(感度:88%) (図3 A, 3 D)。笑い表情の亢進を示す側は過誤腫の優位な付着側と反対側であることがほとんどで、笑い発作の側方性徴候(lateralizing sign)であることが明らかになった(特異度:81%)。陽性的中率は89%であった。一方、定位温熱凝固術の術後の80%以上で一過性(ほとんどが約2週間の持続)の情動性顔面麻痺を認め、例外なく手術の反対側であった(図3 C, 3 F)。非対称性笑い発作と情動性顔面麻痺が有意な関連を持っていた( $P<0.01$ )。また、約半数で術直後に手術と反対側の補足運動野症状を認めたが術翌日には消失した。

これらの非対称性顔面症状発現の関係を考察すると興味深いことが分かる。まず非対称が対側優位の症状であること、てんかん性亢進症状と情動性顔面麻痺が有意な相関性を有して同側に生じることは何を意味するのか。これらの症状発現自体が重要な関連を有しているという証拠であると考えられる。一元的に解釈すれば、同一経路の機能亢進が笑い発作の非対称であり、定位温熱凝固術術後の情動性顔面麻痺は、てんかん伝

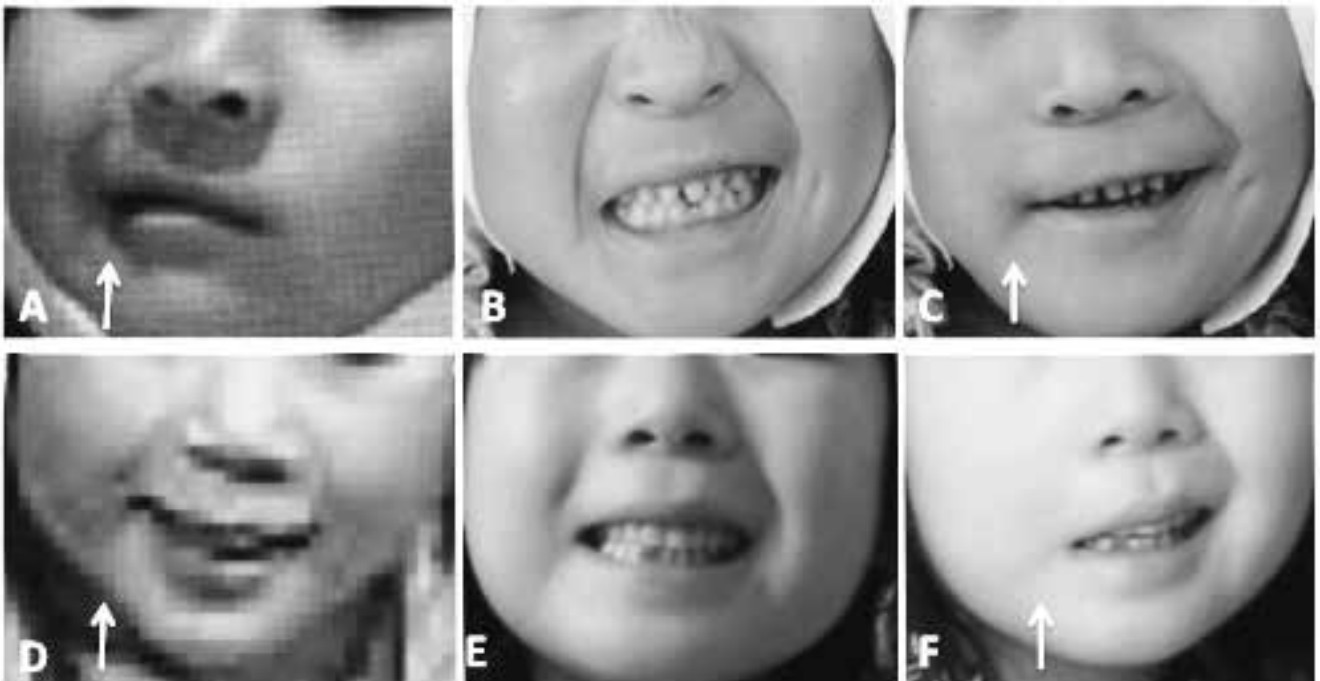


図 3

非対称性笑い発作と術後の情動性顔面麻痺の2例を示した。どちらも視床下部過誤腫は左視床下部に付着し、AとDでは右優位(白矢印)の笑い表情を示した。術後に随意性の表情運動では顔面麻痺がなく(BとE)、情動的に笑うときの手術と対側(白矢印)に情動性顔面麻痺を認めた(CとF)。



は泣き発作になった症例があることから、笑いと泣きは扁桃体の情動形成で区別されるだけで中枢性機構は同一と考えられる。

さらに、情動的ではなく意識的に笑っていれば、基底外側辺縁回路を中核的回路としている笑いの中枢機構の回路の中を信号が扁桃体まで到達して、楽しい情動が生まれる可能性があると考えられる。ウィリアム・ジェームス (1842-1910) が「楽しいから笑うのではなく、笑うから楽しいのだ。」という言葉を残したというが、基底外側辺縁回路のなかで情動と笑いが作られることにより「楽しいから笑う」ことも「笑うから楽しい」現象も生じると考えられる。また、ノーマン・カズンズが「笑いと治癒力」という本の中で、意識的に笑うことで、膠原病による痛みを克服できたと述べているように、意識的に基底外側辺縁回路を起動させて笑うことにより扁桃体に快の情動をもたらすことを示唆している。これは、「笑いは辺縁回路によって作られる」という特性を示している。これらの事実から、いろいろな病気の克服に意識的に『笑い』を応用するという効用が考えられる。

## 7. まとめ

著者が笑い発作の中枢機構から洞察した笑いの中枢機構はまだ仮説の段階である。笑い発作の研究からの臨床的な洞察が笑いの脳研究の突破口を開いたと考えている。今後、他の方法論でこの結論が再確認され、笑いと情動や辺縁回路の病態生理が解明されることを望んでいる。現在、機能的MRIによる視床下部過誤腫症候群の病態生理に関する共同研究が進められている。また、ラットを用いたモデル動物の作成も進行中であり、笑いの中枢機構の完全なる解明がなされることに大きな期待をいただいている。

## 謝辞

本研究は、国立病院機構西新潟中央病院視床下部過誤腫センターで行われたものをまとめたものである。研究に参加し、多大な貢献をしてくれた後輩や補助してくれた医療スタッフに感謝する。

## 文献

- 1) Kameyama S, Shirozu H, Masuda H, et al: MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas. *J Neurosurg* 2016; 124: 1503-1512.
- 2) 亀山茂樹: 視床下部過誤腫症候群と定位温熱凝固術 (総説). *小児の脳神経* 2016; 41: 197-208
- 3) Gascon GG, Lombroso CT. Epileptic (gelastic) laughter. *Epilepsia* 1971; 12: 63-76.
- 4) Munari C, Kahane P, Francione S, et al: Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995; 95: 154-60.
- 5) Fukuda M, Kameyama S, Wachi M, et al: Stereotaxy for hypothalamic hamartoma with intractable gelastic seizures: technical case report. *Neurosurgery* 1999; 44: 1347-50.
- 6) Kahane P, Ryvlin P, Hoffmann D, et al: From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation? *Epileptic Disord* 2003; 5: 205-17.
- 7) Kameyama S, Masuda H, Murakami H. Ictogenesis and symptomatogenesis of gelastic seizures in hypothalamic hamartomas: An ictal SPECT study. *Epilepsia* 2010; 51: 2270-9.
- 8) 平山恵造: II. 顔面の運動障害, *神経症候学* (改訂2版), pp361-395, 文光堂, 東京, 2006

