

鍼通電刺激の脳高次機能におよぼす影響の検討 ：機能的磁気共鳴画像法を用いて

†福永雅喜

¹明治鍼灸大学大学院 鍼灸臨床医学 脳神経外科教室

要旨：鍼が中枢神経系に關与する治効機序の研究は、鍼麻酔の有用性が報告されて以来、動物実験による鎮痛効果の研究を中心に行われているものの、ヒトを対象としたものはきわめて少ない。本研究では、ヒトを対象として、機能的磁気共鳴画像法を用いて右手合谷穴（LI4）鍼通電刺激による脳活動を、特に痛覚受容処理過程で重要な役割を果たすとされる前頭葉内側部に注目し検討を行った。また、同部位が重要な役割を果たすとされる運動準備状態における脳活動との比較検討も行った。その結果、痛み閾値以下の鍼通電刺激で、両側縁上回から島、内側前頭回、帯状回に賦活が見られ、これらの領域は痛み刺激に伴う賦活領域ときわめて類似していた。一方、運動準備に伴う脳賦活刺激では、運動準備の初期には帯状回および上頭頂小葉に、運動準備の後期には帯状回及び上前頭回、中心前回背外側に、運動施行時に中心前回1次運動野相当部、帯状回、上前頭回、内側前頭回、中心前回背外側に賦活領域がみられた。帯状回の賦活領域は、鍼通電刺激と運動準備状態で異なる傾向が認められた。以上の結果より、鍼通電刺激の前頭葉内側部における処理過程は、運動準備の過程よりも痛覚処理過程に類似すると考えられた。

I はじめに

脳機能を画像化する方法として PET (Positron Emission Tomography), EEG (Electroencephalography), MEG (Magnetoencephalography) などがあるが、なかでも磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging : MRI) を利用した機能的磁気共鳴画像法 (functional MRI : fMRI) は、1992年に光刺激に伴う視覚野の賦活の画像化が報告されて以来¹⁻³⁾、脳機能研究に欠かせない方法となっている。fMRI は、臨床用 1.5T (テスラ、以下同様) MRI 装置を利用して、従来の脳機能画像法に比較し時間および空間分解能が高い、非侵襲的な測定法として急速に普及し、現在までに様々な脳活動の画像化が試みられている。fMRI 法は、局所脳の神経活動に付随して起きる局所脳血流と代謝 (特に血流量と血液中の酸化および還元ヘモグロビンの割合) の変化に由来する MRI 信号の変動を捉える方法⁴⁾であり、BOLD (blood oxygen level dependent) 法とも呼ばれる。

一方、鍼刺激の中枢神経系の關与する治効機序

は、20数年前に鍼麻酔研究が報告されて以来⁵⁻⁶⁾、動物を対象とした実験により鎮痛効果を中心に研究されているが⁷⁻⁹⁾、ヒトを対象とした研究はきわめて少ない。fMRI を用いた鍼に関する脳研究は、1995年に Yoshida ら¹⁰⁾により fMRI の鍼研究への応用が示唆され、手掌へのローラー鍼刺激¹¹⁾の研究が報告されているが、いずれも fMRI 法の報告直後であり、測定方法自体が十分に確立されていない時期であった。近年、米国を中心とした活発な fMRI 研究の報告のなかで、fMRI を用いた鍼刺激による脳賦活研究が散見されるようになった¹²⁻¹⁴⁾。2つの論文では De-Qi (得氣) を対象として、その有無で脳賦活部位が異なると報告している。またもう1つの論文では、足背部の視覚関連経穴 (visual related acupoint) の鍼刺激により大脳視覚野が賦活され、さらにその反応性は被験者の体質が東洋医学でいわれる陽 (yang) か陰 (yin) かで反転すると報告されたが、これらの報告を追試した筆者らの予備研究では、結果が再現できなかった。上記の3論文とも鍼刺激には、刺入鍼を上下に

平成11年12月21日受付、平成12年1月11日受理

Key Words : 鍼 acupuncture, 機能的磁気共鳴画像法 functional MRI, 補足運動野 supplementary motor area, 帯状回 cingulate gyrus

†連絡先：〒629-0392 京都府船井郡日吉町 明治鍼灸大学内

抜き差ししたり（雀啄）左右に回転させる手技（旋撚）が用いられている。これらの報告は、いずれも研究を遂行する上で正確な定義が難しい得気、陰陽などの概念や、一定の刺激を持続して与えることの難しい鍼手技が実験系に組み込まれており、評価がきわめて困難である。そこで、本研究では fMRI を用いて鍼刺激が脳に及ぼす影響を検討するために、再現性や刺激強度と持続時間の定量性を有する刺激方法として鍼通電刺激を適用し検討を行った。鍼刺激は痛み刺激による脳賦活と関連して捉えられることが多いため、痛み受容の過程で重要な役割を持つとされる前頭葉内側面、特に補足運動野 (SMA)、帯状回との関連について検討を行った。また、SMA や帯状回は、複雑な運動や運動準備に関わる課題で賦活されると報告されており、これらの運動系の課題施行における賦活実験と鍼通電刺激による賦活実験を通してその対比を詳細に行った。前頭葉内側面に関する研究は、サル電気生理学的実験により詳細に検討されているが、人を対象とした研究は近年の脳機能画像法の発展により可能となったばかりである。動物実験による先行研究との比較を含めた、これらの検討を通じて鍼灸刺激が単なる 1 次中枢に及ぼす影響のみならず、より高次中枢へ及ぼす影響について検討を行った。

II 対象と方法

1. 実験 1：鍼通電刺激による脳賦活の検討

(1) 対象

神経学的に異常が見られない健常成人 17 名（男性 7 名、女性 10 名、20-29 才、右利き）を対象とした。測定開始前に、全ての被験者に対しインフォームド・コンセントを行い、実験参加の同意を口頭および文書で得た。

(2) 脳賦活刺激

1) 鍼通電刺激

鍼通電刺激には、ディスポーザブルステンレス鍼（φ0.2mm, 40mm, セイリン化成）、ゴム電極（φ12mm, 伊藤超短波）、電気刺激装置 (Stimulator SEN-7203, 日本光電) およびアイソレーター (SS-202J, 日本光電) を使用した。被験者には、右手合谷穴 (LI 4) に上記鍼を 10-15mm 刺入、右手手三里穴 (LI 10) に電気抵抗の低減

を目的に粘滑・表面麻酔剤 (キシロカインゼリー、藤沢薬品工業) を塗布したゴム電極を貼付し、合谷穴を陰極、手三里穴を陽極として、持続時間 0.05ms、頻度 4Hz の刺激を行った。刺激強度は、通電感覚が生じる刺激の 3 倍の電圧で行い、この際、全ての被験者で通電に伴う右第 2 指の屈曲運動がみられたが、痛みの自覚を伴わなかった。

2) 擦過刺激

刷毛部の長さが約 10mm の化粧用ブラシを使用し、右手合谷穴皮膚表面を擦過した。擦過は、験者が被験者に対し、約 4Hz の頻度で、合谷穴を中心に約 1cm 四方の範囲に行った。

3) 賦活パラダイム

賦活パラダイムは、図1a) に示すように、安静と刺激を交互に30秒ずつ繰り返す block design 形式とし、1つの脳賦活刺激に対し4分30秒間の測定を1セッションとして行った。鍼通電刺激は、通電を賦活刺激、通電停止を安静としたが鍼は留置したままとした。なお被験者は、測定開始から終了まで安静仰臥位に保たれ、MRI 測定時は軽く目を閉じるように指示された。

(3) MRI 測定

3.0T 頭部専用MRI装置 (Signa LX VH/i 3T, GE Medical Systems, USA) および標準ヘッドコイルを使用した。測定中の頭部の動きを避けるためにウレタン製パッドにより頭部を固定した。また、被験者には極力動かないように指示し、全ての測定は安静仰臥位を保持して行った。MRI 測定は、3次元解剖学的画像 (3D MRI) の測定後に fMRI の測定を行った。測定パルスシーケンスは、3D MRI には 3D fast gradient echo 法 (TR = 6.8ms, TE = 1.6ms, Flip angle = 20°, Matrix size = 256_192, FOV = 200mm, スライス厚 = 1.4mm, スライス数 = 124, 積算回数 = 1, 測定時間 = 2min 42s, 水平断) を使用した。fMRI には 2D gradient echo echo planar imaging 法 (TR = 3s, TE = 30ms, Flip angle = 90°, Matrix size = 64x64, FOV = 200 mm, スライス厚 = 5mm, スライス数 = 30, 積算回数 = 1, 水平断, 時間分解能 = 3s) を使用し、1 セッションあたりこれを 90 回連続して測定を行い、270 秒間に計 2700 枚 (30 スライス x 90) の画像を取得した。

(4) 画像解析

画像解析は、頭部の動きによる移動の評価およ

びその補正を行った後、統計解析処理を行った。頭部移動の評価および補正は、UNIX Workstation (ULTRA 30, SUN, USA および Precision410, Dell, USA) 上で動作する AIR 3.08 (Automated Image Registration: UCLA, USA, <http://bishop.loni.ucla.edu/AIR3>¹⁵⁾) を使用した。統計解析は、Matlab 5.3 (Mathworks, USA) 上で動作する SPM99b (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, England, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>¹⁶⁾) を使用し、解剖学的標準化 (spatial normalization)、スムージング、統計解析の3段階の処理を行った。まず、解剖学的標準化によって、各被験者個別の画像データを McCornell Brain Imaging Center of the Montreal Neurological Institute で International Consortium for Brain Mapping (ICBM) project

により作成された標準脳 MRI 画像である MNI template¹⁷⁻¹⁸⁾ にフィットするよう非線形的変形を行い¹⁹⁾、各個人の測定データを単一の処理過程で解析することを可能にした。なお、SPM99b 上の空間座標は、MNI template をもとに作成されているため、Talairach らの標準空間座標への座標変換を行った²⁰⁾。標準空間座標は、左右を X、前後を Y、上下を Z 軸とし、それぞれ正中線より右、前交連と後交連を通過する面 (AC-PC) より上、AC-PC に直行し AC を通過する直線 (AC line) より前を負、それらより逆を正の数で表示している。スムージングは、信号雑音比の改善を目的に、空間軸に対して画像の前後、左右、上下方向に FWHM (Full Width Half Maximum) = 6mm の、時間軸に対して FWHM = 4 s の gaussian kernel を適用した。統計解析は、脳賦

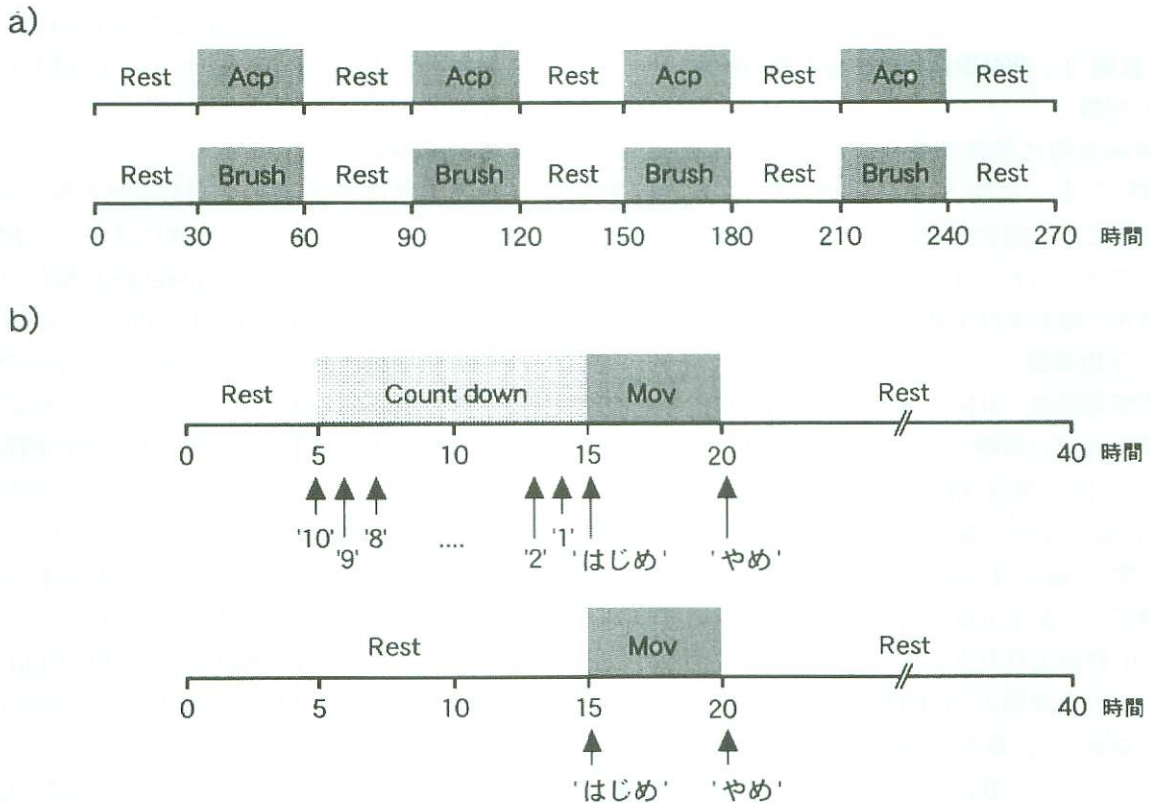


図 1a 鍼通電刺激実験および擦過刺激の脳賦活パラダイム

安静と賦活刺激を交互に 30 秒ずつ繰り返す block design 形式とし、1 つの脳賦活刺激に対し 270 秒間の測定を行った。Rest: 安静, Acp: 鍼通電刺激, Mov: 手指運動, Brush: 擦過刺激。

図 1b カウントダウン課題および運動のみの課題の脳賦活パラダイム

カウントダウン課題 (上段): 安静 5 秒, カウントダウン 10 秒, 手指対立運動 5 秒, 安静 20 秒の計 40 秒を 1 セットとし、これを連続 8 回繰り返した。被験者には「10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, はじめ(5秒間)- やめ」と聴取させた。

Rest: 安静, Count down: カウントダウン, Mov: 手指対立運動

運動のみの課題 (上段): 前者は、安静 15 秒, 手指対立運動 5 秒, 安静 20 秒の計 40 秒を 1 セットとし、これを連続 8 回繰り返した。

活パラダイムより想定される脳活動の有無を参照関数 (RF : reference function) として、その参照関数と実際に測定された MRI 画像の各ピクセルの信号強度変化の相関性を general linear model より算出する SPM (Statistical Parametric Mapping) を使用した。SPM で得られた結果は、t statistic (SPM(t)) として表現され、SPM(t) より P value を算出し有意かどうかの判断を行うが、本研究では各ピクセル間の多重比較補正を行う Corrected P value が 0.0001 以下のピクセルを有意とした。前述の解剖学的標準化を適用するため、被験者間の脳の形態差を気にすることなく、脳賦活の出現領域の確率も含めてグループ解析が可能となり、得られる結果は被験者全体の結果を反映している。これらの統計学的処理を行った後、MEDx ver 3.02 (Sensor Systems, USA) にて MNI template に SPM(t) 画像を重ね合わせた。

2. 実験 2 : 運動準備状態の脳活動の検討

(1) 対象

神経学的に異常が見られない健常成人 8 名 (男性 5 名, 女性 3 名, 18-27 才, 右利き) を対象とした。測定開始前に、全ての被験者に対しインフォームド・コンセントを行い、実験参加の同意を口頭および文書で得た。

(2) 手指運動

手指運動は、3Hz の頻度の右手第 1 指と他の 4 指との対立運動とし、第 2 指と 4 回、第 3 指と 3 回、第 4 指と 2 回、第 5 指と 1 回、第 5 指と 4 回、第 4 指と 3 回、第 3 指と 2 回、第 2 指と 1 回の順に繰り返し行わせた。

賦活パラダイムは、図 1b) に示すように運動開始 10 秒前よりカウントダウンを聴取させるカウントダウン課題と 5 秒間の手指対立運動のみを行う課題の 2 種を、event related paradigm 形式で行った。前者は、安静 15 秒、手指対立運動 5 秒、安静 20 秒の計 40 秒を、後者は安静 5 秒、カウントダウン 10 秒、手指対立運動 5 秒、安静 20 秒の計 40 秒を 1 セットとし、これを連続 8 回行い 1 つの課題に対し 5 分 20 秒間の測定を 1 セッションとして行った。手指対立運動の運動開始および停止の指示とカウントダウンは、MR 用ヘッドフォンシステム (Resonance Technology, USA) を介してコンピューターソフト

ウェア Soundedit16 (Macromedia Inc, USA) 制御による音声にて行った。カウントダウン課題では、被験者には「10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, はじめ-(5秒間)- やめ」と聴取させた。あらかじめ被験者には、カウントダウン開始と同時に 10 秒後の運動の開始を意識するように指示した。

(3) MRI 測定

1.5T 臨床用 MRI 装置 (Signa Horizon Echo speed, GE Medical Systems, USA) および標準ヘッドコイルを使用した。fMRI 測定には 2D gradient echo spiral imaging 法²¹⁻²²⁾ (TR = 1s, TE = 50ms, Flip angle = 90°, Matrix size = 64x64, FOV = 200 mm, スライス厚 = 6mm, スライス数 = 10, 積算回数 = 1, 水平断, 時間分解能 = 1s) を使用し、脳上端より下顎方向に 60mm の領域を測定範囲とした。手指対立運動のみの課題、カウントダウン課題では 1 セッションあたりこれを 320 回連続して測定を行い、320 秒間に計 3200 枚 (10 スライス x 320) の画像を取得した。

(4) 画像解析

画像解析は、実験 1 と同じ手法を用いたが、event-related paradigm の処理には同じ SPM ソフトウェアに含まれる event-related 解析プログラムを使用し、Corrected P value が 0.0001 以下を有意な賦活領域とした。運動のみおよびカウントダウン課題の解析には、図 2 に示すように 6 つの賦活期間を想定し画像解析の参照関数とした。第 1 はカウントダウン開始から 5 秒間のカウントダウン前期 (RF 10-6)、第 2 はカウントダウン開始後 6 秒目から運動開始直前までの 5 秒間のカウントダウン後期 (RF 5-1)、第 3 は運動施行中の 5 秒間の運動施行期 (RF Opp)、第 4 はカウントダウン開始から運動開始直前までの 10 秒間 (RF10-1)、第 5 はカウントダウン開始後 6 秒目から運動終了までの 10 秒間 (RF 5-Opp)、第 6 はカウントダウン開始から運動終了までの 15 秒間 (RF10-Opp)、とした。

III 結果

1. 実験 1 : 鍼通電刺激、擦過刺激時の賦活領域

表 1 に、鍼通電刺激、擦過刺激時の賦活領域の解剖学的部位、標準空間座標、P value、SPM(t)

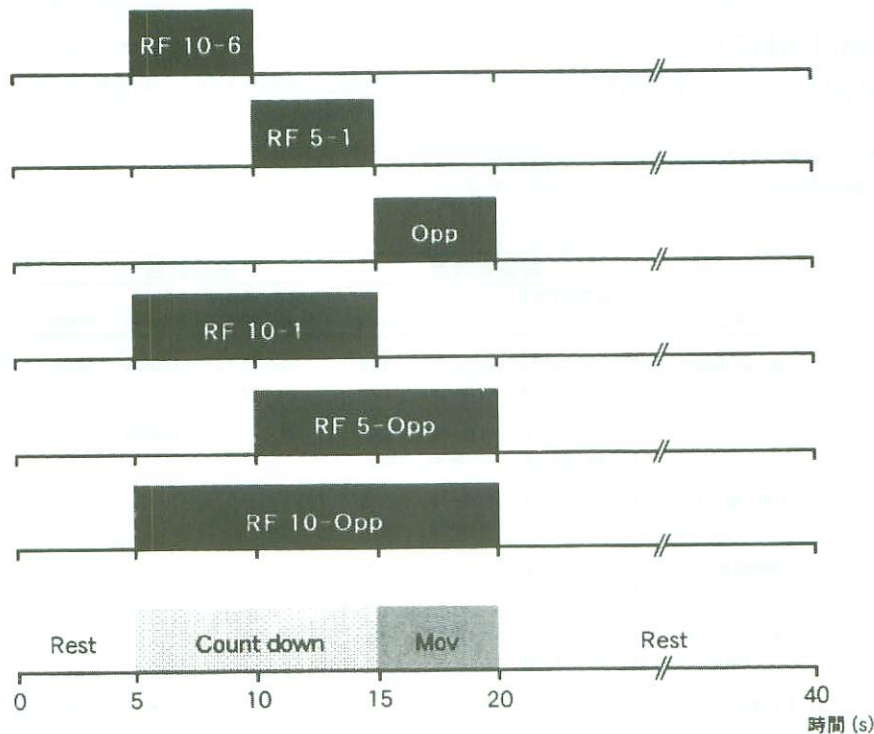


図 2 実験 2 で使用した参照関数

RF10-6, RF 5-1, RF Opp, RF 10-1, RF 5-Opp, RF 10-Opp の 6 つの期間を想定し、これらの期間に賦活される領域を SPM を用いて算出した。

を示す。図 3 に、MNI template と重ね合わせた鍼通電刺激、擦過刺激時の脳機能画像を示す。右手鍼通電刺激時には、両側縁上回 (Brodmann area : BA 40) から島、内側前頭回 (BA 6)、帯状回 (BA 24) が、右山谷擦過刺激時には、左中心後回 (BA 1/2)、両側縁上回、右島、両側視床、左尾状核に賦活領域が認められた。

2. 実験 2 : カウントダウン課題時および 手指対立運動のみの課題

(1) 賦活領域

表 2 に、カウントダウン課題における RF10-6, RF 5-1, RF Opp, RF 10-1, RF 5-Opp, RF 10-Opp の 6 つの期間および運動のみの課題における賦活領域の解剖学的部位、標準空間座標、P value, SPM(t) を、図 4 に各期間の前頭葉内側面の脳機能画像を示す。カウントダウン前期 (RF 10-6) には帯状回、上頭頂小葉 (BA7) に、カウントダウン後期 (RF 5-1) には上前頭回 (BA 6)、左中心前回腹外側に、運動施行期 (Opp) には左中心前回、上前頭回、帯状回、内側前頭回、RF 10-1 の期間には帯状回、上前頭回、上頭頂小葉に、RF 5-Opp の期間には左中心前回背外側、

上前頭回 に、RF 10-Opp の期間には帯状回に賦活領域が認められた。

運動のみの課題では、運動施行期 (RF Opp) においてのみ有意な賦活領域が見られ、上前頭回、左中心前回、帯状回、内側前頭回に賦活領域が認められた。

(2) 信号強度変化

図 5 に、カウントダウン課題および運動のみの課題施行時の中心前回と内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域の信号強度変化パターンを示す。これらの領域は、それぞれ1次運動野 (M1) と広義の SMA に相当する。信号強度変化パターンは、各課題の 8 回測定分および 8 名分を加算平均して求めた。なお、加算平均の前に、全脳画像の平均信号強度で、賦活に伴う信号変化の補正を行った (global normalization)。カウントダウン課題において、内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域の信号は、カウント開始直後より上昇し、運動開始直後にさらに上昇する傾向が見られたが、中心前回では運動開始まで信号上昇は見られなかった。一方、運動のみの課題においては、中心前回、内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域とも運動

開始直後に信号が上昇する傾向が見られた。運動開始後に上昇開始する信号成分は、中心前回、内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域ともカウン

トの有無に関わらずほぼ同様の变化パターンを示したが、内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域でみられたカウント開始直後の信号上昇は、運動

表 1 鍼通電刺激、擦過刺激時の賦活領域

鍼通電刺激、擦過刺激時の賦活領域の標準空間座標 (Talairach coordinate), P value, SPM(t).

| 部位 | 鍼通電刺激 | | | | | 擦過刺激 | | | | | |
|--------------|--------|-----|-----|----|----------|--------|--------|-----|----|----------|---------|
| | 標準空間座標 | X | Y | Z | P Value | SPM(t) | 標準空間座標 | X | Y | Z | P Value |
| 線上回 (BA40) | 左 | -54 | -26 | 14 | <1.0e-16 | 13.47 | -54 | -12 | 12 | <1.0e-16 | 12.87 |
| | 右 | 62 | -22 | 14 | <1.0e-16 | 11.26 | 60 | -12 | 6 | <1.0e-16 | 11.72 |
| 島 | 左 | -34 | 4 | 6 | <1.0e-13 | 8.97 | 42 | 4 | -6 | <1.0e-15 | 9.98 |
| | 右 | 34 | 12 | 0 | <1.0e-8 | 7.25 | | | | | |
| 前頭弁蓋 (BA6) | 左 | -52 | 8 | 0 | <1.0e-16 | 10.53 | | | | | |
| | 右 | 50 | 6 | 4 | <1.0e-13 | 8.80 | | | | | |
| 内側前頭回 (BA6) | 左 | -6 | -6 | 54 | <1.0e-15 | 9.41 | | | | | |
| | 右 | | | | | | | | | | |
| 帯状回 (BA24) | 左 | -10 | 6 | 42 | <1.0e-13 | 8.92 | | | | | |
| | 右 | 12 | 12 | 40 | <1.0e-9 | 7.69 | | | | | |
| 中心後回 (BA1/2) | 左 | | | | | | -40 | -42 | 62 | <1.0e-16 | 13.22 |
| | 右 | | | | | | | | | | |
| 視床 | 左 | | | | | | -12 | -24 | 12 | <1.0e-10 | 8.20 |
| | 右 | | | | | | 14 | -22 | 11 | <1.0e-6 | 7.09 |
| 尾状核 | 左 | | | | | | -6 | 6 | 14 | <1.0e-11 | 8.60 |

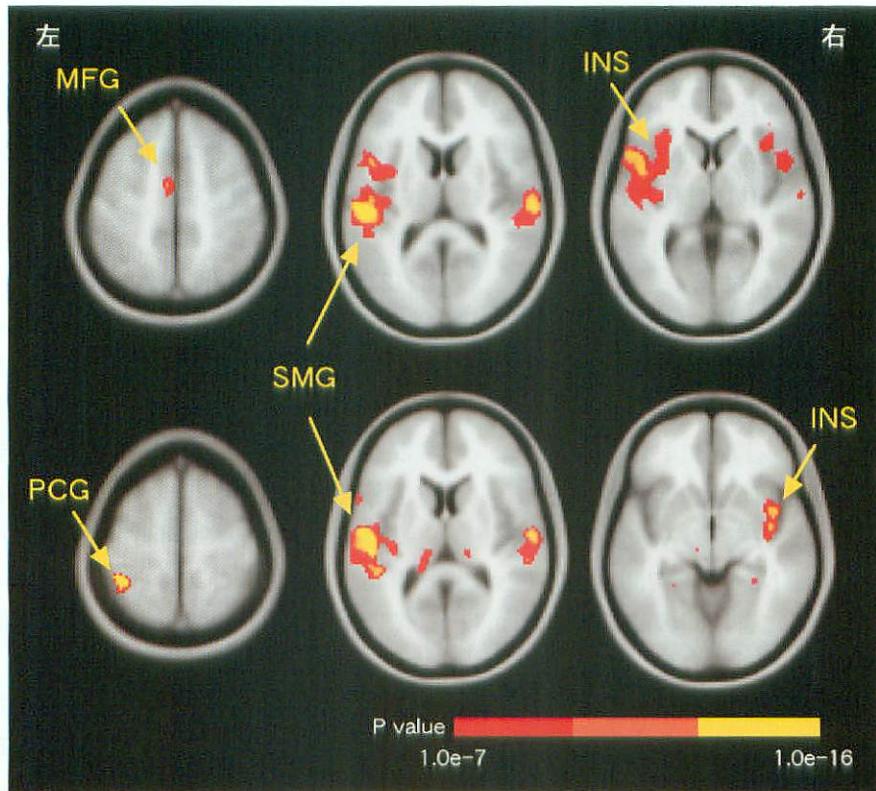


図 3 鍼通電刺激、擦過刺激時の脳機能画像

MNI template と重ね合わせた鍼通電刺激 (上段)、擦過刺激時 (下段) の代表的賦活領域を示す。鍼通電刺激時には、線上回 (SMG) から島 (INS)、内側前頭回 (MFG) が、右手擦過刺激時には、左中心後回 (PCG)、線上回 (MFG)、右島 (INS) に賦活領域が認められた。

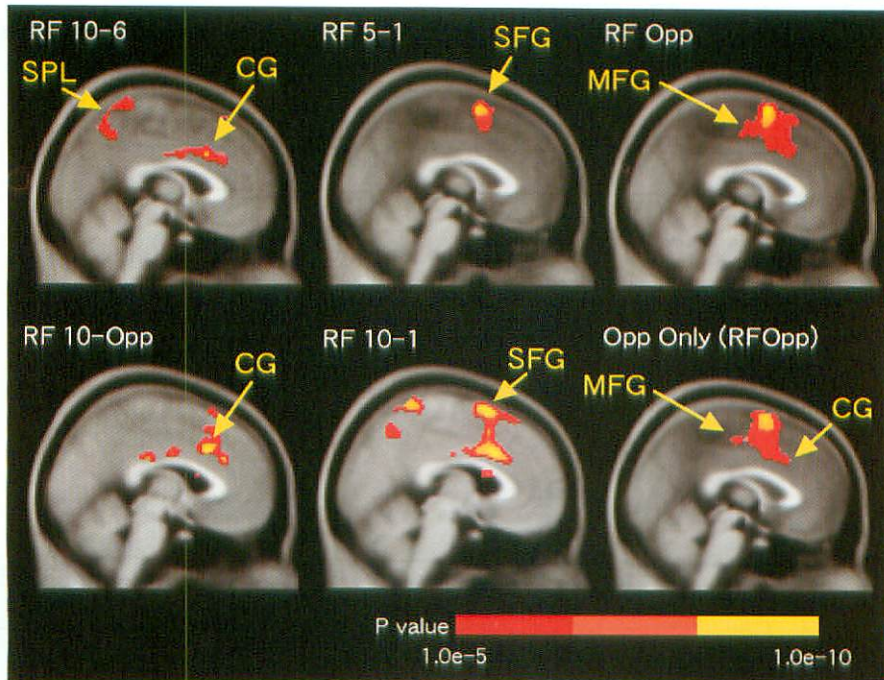


図4 カウントダウン課題、運動のみの課題の脳機能画像

MNI template と重ね合わせたカウントダウン課題、運動のみの課題時の賦活領域の前頭葉内側面の代表的賦活領域を示す。カウントダウン前期 (RF 10-6) には帯状回 (CG)、上頭頂小葉 (SPL) に、カウントダウン後期 (RF 5-1) には上前頭回 (SFG) に、運動施行期 (RF Opp) には、帯状回、上前頭回、内側前頭回 (MFG) に、RF 10-1 の期間には帯状回、上前頭回、上頭頂小葉に、RF 10-Opp の期間には帯状回に賦活領域が認められた。運動のみの課題 (Opp Only) では、運動施行期 (RF Opp) においてのみ有意な賦活領域が見られ、帯状回、上前頭回、内側前頭回に賦活領域が認められた。

開始後の信号変化パターンと異なり、より緩やかな変化を示した。

IV 考 察

1. 鍼通電刺激および擦過刺激時の脳賦活

右合谷穴の鍼通電刺激で、両側縁上回から島にかけての領域、内側前頭回、帯状回に、右合谷擦過刺激では、左中心後回、両側縁上回、右島、両側視床、左尾状核に賦活が見られた。これらのうち、縁上回から頭頂弁蓋は 2 次体性感覚野 (S2)、内側前頭回は SMA、中心後回は 1 次体性感覚野 (S1) として知られる領域である。これらの賦活領域は、PET や fMRI ですでに報告されている熱刺激による痛みの賦活領域²³⁻³⁵⁾ に非常に類似していたが、それらの報告ではさらに S1 と視床が賦活されるとしている。本研究では S1 に賦活領域が認められなかったが、鍼通電刺激は刺入鍼を介して通電するため、皮膚表面の接触面積が小さく触覚の影響が少ないためと思われた。上記の PET および fMRI の報告ではいずれも熱源を皮膚に接触して痛み刺激としており、触覚

の関与を避けることができない。Xu らは、触覚を介さず痛み刺激のみを与えることが可能な CO₂ レーザーを使用した実験で、S1 には賦活領域が見られず両側 S2 に賦活が見られたと報告しており、我々の結果と一致した²⁶⁾。また、擦過刺激時にのみ視床、尾状核に賦活が見られたが、PET や fMRI よる研究では、視床の賦活は、痛み刺激に対する男女差²⁷⁾ の存在、痛覚より触覚刺激で強い²⁸⁾ という報告や、痛み刺激では賦活自体が検出できない²⁹⁾ などの報告もあり見解が一致していない。本研究の結果でも視床の賦活は捉えられていないが、測定法の検出感度の限界以下であった可能性が考えられる。鍼通電刺激で賦活が明確であった S2 および島は、視床腹側基底核からの投射があり、後核、髄板内核からの入力も一部あることから、痛みや振動、触覚受容に関係するとされている³⁰⁾。また、帯状回は前頭葉や大脳辺縁系からの豊富な線維連絡を持ち、侵害受容とその記憶、刺激の意味づけ、注意、逃走行動などをコントロールするとされている³¹⁻³²⁾。本研究で用いた鍼通電刺激による賦活領域が、自覚的な痛みを伴わないにも関わらず、痛み受容過

表 2 カウントダウン課題、運動のみの課題の賦活領域

図 2 で想定した RF10-6, RF 5-1, RF Opp, RF 10-1, RF 5-Opp, RF 10-Opp の 6 つの期間の賦活領域の標準空間座標 (Talairach coordinate), P value, SPM(t).

| 部位 | | RF 10-6 | | | | | RF 5-1 | | | | | Opp | | | | |
|---------------|---|---------|-----|----|---------|--------|--------|---|----|----------|--------|--------|-----|----|----------|--------|
| | | 標準空間座標 | | | P Value | SPM(t) | 標準空間座標 | | | P Value | SPM(t) | 標準空間座標 | | | P Value | SPM(t) |
| | | X | Y | Z | | | X | Y | Z | | | X | Y | Z | | |
| 帯状回 (BA24) | 左 | | | | | | | | | | | | | | | |
| CMA | 右 | 2 | 18 | 32 | <1.0e-6 | 6.43 | | | | | | 4 | 20 | 38 | <1.0e-16 | 11.03 |
| 上頭頂小葉 (BA7) | 左 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 右 | 2 | -48 | 70 | <1.0e-5 | 5.88 | | | | | | | | | | |
| 中心前回腹外側 (BA6) | 左 | | | | | | -62 | 4 | 22 | <1.0e-5 | 6.02 | | | | | |
| PMv | 右 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 上前頭回 (BA6) | 左 | | | | | | -4 | 6 | 60 | <1.0e-10 | 7.31 | 0 | 2 | 68 | <1.0e-16 | 17.81 |
| preSMA | 右 | | | | | | 4 | 6 | 60 | <1.0e-5 | 6.17 | | | | | |
| 内側前頭回 (BA6) | 左 | | | | | | | | | | | 0 | -6 | 52 | <1.0e-9 | 7.89 |
| SMAproper | 右 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中心前回 (BA4) | 左 | | | | | | | | | | | -32 | -16 | 58 | <1.0e-16 | 18.64 |
| MI | 右 | | | | | | | | | | | | | | | |

| 部位 | | RF 10-1 | | | | RF 5-Opp | | | | RF 10-Opp | | | | Opp (運動のみ) | | | | | | | | | |
|---------------|---|---------|-----|----|----------|----------|--------|---|----|-----------|--------|--------|---|------------|---------|--------|--------|---|---|---------|--------|--|--|
| | | 標準空間座標 | | | P Value | SPM(t) | 標準空間座標 | | | P Value | SPM(t) | 標準空間座標 | | | P Value | SPM(t) | 標準空間座標 | | | P Value | SPM(t) | | |
| | | X | Y | Z | | | X | Y | Z | | | X | Y | Z | | | X | Y | Z | | | | |
| 帯状回 (BA24) | 左 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CMA | 右 | 2 | 16 | 34 | <1.0e-11 | 8.02 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 上頭頂小葉 (BA7) | 左 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 右 | 4 | -48 | 68 | <1.0e-8 | 6.93 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中心前回腹外側 (BA6) | 左 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PMv | 右 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 上前頭回 (BA6) | 左 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| preSMA | 右 | 4 | 10 | 64 | <1.0e-11 | 7.95 | 6 | 8 | 64 | <1.0e-9 | 7.02 | | | | | | | | | | | | |
| 内側前頭回 (BA6) | 左 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SMAproper | 右 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中心前回 (BA4) | 左 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MI | 右 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中心前回背外側 (BA6) | 左 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PMd | 右 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

程の中枢神経機構ときわめて密接な領域に見られたことは、鍼通電刺激と痛み刺激はほぼ同様の脳内処理過程を経る可能性を示唆するものである。鍼刺激は、末梢神経系では痛覚の受容器でもあるポリモーダル受容器や高閾値機械受容器で受容され³³⁾、痛みと同じ経路で伝達されると考えられているが、大脳の皮質レベルでも、痛みとほぼ同様な過程で処理されている可能性が示唆された。

2. 運動準備状態の脳賦活

実験 2 の脳機能画像より上前頭回および帯状回は、実際に手指対立運動を施行していないカウントダウン期間に賦活がみられ、実際の運動中にはそれらに加え内側前頭回、中心前回が賦活された。信号強度変化に注目すると、内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域の MRI 信号はカウントダウン開始直後より緩やかに上昇し、運動の開始で急峻に上昇したが、中心前回では運動の開始直

後まで信号上昇が見られなかった。運動のみの課題の中心前回、内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域、カウントダウン課題の中心前回と、運動開始後の内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域の信号変化は非常に類似していた。また、カウントダウン時の内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域の信号は、カウント期間の後半に定常になりつつあるのに対し、運動時は信号変化にピークが確認されるが定常になる傾向は見られなかった。

カウントダウン期間中にみられた内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域の賦活は、あらかじめ被験者にカウントダウンの聴取とともに動作の開始を意識せよと指示したことから、運動準備活動を反映している可能性が高いと考えられる。本研究によって得られた内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域の活動は、その賦活の継続時間から考えるとヒトの scalp recording および subdural recording で予告 - 命令課題遂行時の予告刺激

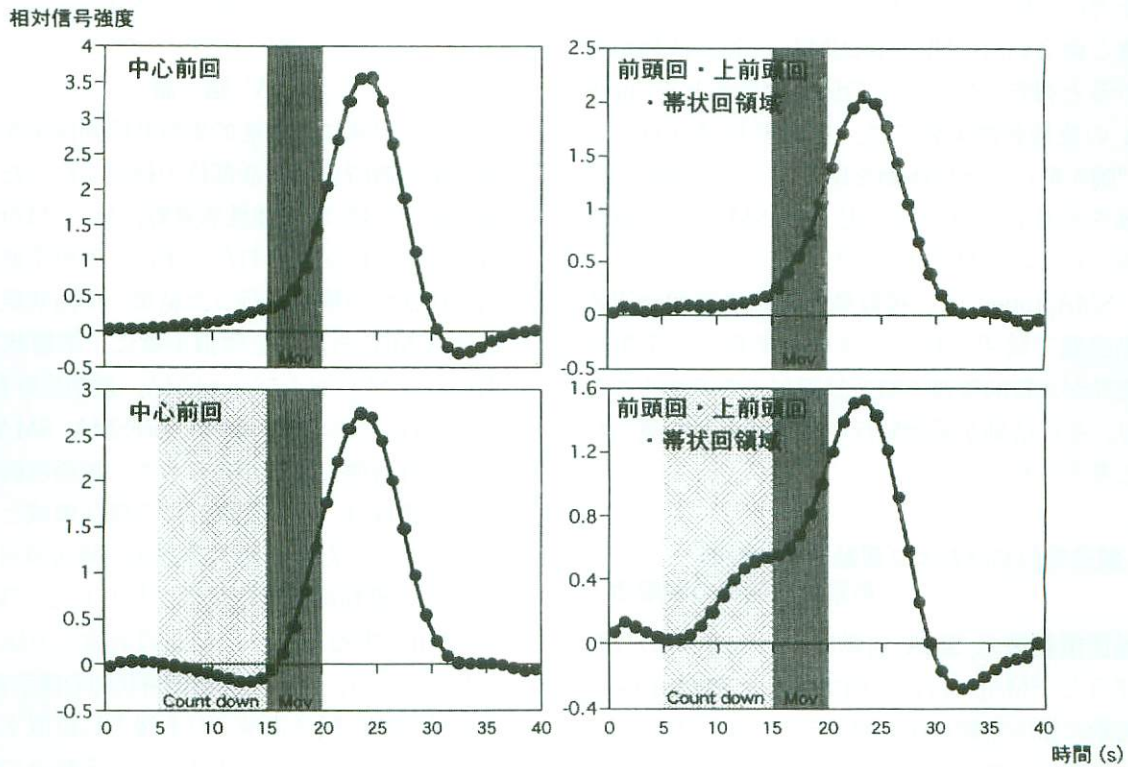


図5 手指対立運動のみおよびカウントダウン課題時の信号強度変化

運動のみ (上段) およびカウントダウン課題 (下段) 時の中心前回、内側前頭回・上前頭回・帯状回領域の信号強度変化パターンを示す。カウントダウン課題において、内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域の信号は、カウント開始直後より上昇し、運動開始直後にさらに上昇する傾向が見られたが、中心前回では運動開始まで信号上昇は見られなかった。一方、運動のみの課題においては、中心前回、内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域とも運動開始直後に信号が上昇する傾向が見られた。

と命令刺激の間に見られる随伴陰性変動 (CNV : Contingent negative variation) を反映している可能性が考えられる³⁴⁻³⁶。また、運動準備に伴い賦活されることや前頭葉内側面に位置することから、内側前頭回・上前頭回・帯状回複合領域は SMA を含む領域、中心前回は M1 であると考えられる。

帯状回は、前述のように痛みの処理過程で重要な領域であるとされているが、運動前野から投射を受ける運動関連領域としても知られ、帯状皮質運動野 (CMA) と呼ばれている³⁷。本研究で、運動施行前に帯状回に賦活が見られたが、これらの領域は CMA に相当すると考えられる。サルの single cell recording による報告では³⁷ 運動に先行する CMA の活動が報告されており、本結果と一致するが、その機能や詳細は十分に解明されていない。

また、運動施行前から施行中にかけて賦活が見られる中心前回背外側は、解剖学的に運動前野背側部 (PMd) に相当する³⁸。PMd は、運動開始

前から運動遂行中に活発に活動³⁹したり、外的信号により運動を開始するような感覚誘導性運動の準備状態の形成に寄与している⁴⁰とされており、カウントダウンが外的信号となり運動を準備させていると考え、機能的にもこの領域は運動前野背側部であると考えられる。

近年、SMA はその組織学的構築像および機能から preSMA と SMAproper に分類され⁴¹ている。Picard ら⁴²に従い、従来の SMA で前交連よりも前方を preSMA、後方を SMAproper と分類すると (Talairach の標準座標系で $Y > 0$: preSMA, $Y < 0$: SMAproper と簡易に分類できる) 、

上前頭回は preSMA に、内側前頭回は SMAproper に相当し、前者の賦活はカウントダウン前期から運動終了まで、後者の賦活は運動施行期のみに見られた。また、これらの賦活領域は、カウントダウンから運動施行にかけて preSMA から SMAproper へと拡大する傾向がみられた。Tanji らは⁴³はサルの予告 - 命令課題実験において、予告刺激により運動の用意をさせ、命令刺激で運

動を実行させるようなパラダイムを行うと、予告刺激と命令刺激の間に preSMA に強い活動が見られると報告しており、Fried ら⁴⁴⁾ のヒト preSMA の直接刺激実験では、運動は誘発されないが "腕を動かしたい衝動を感じる" など運動の切迫感を被験者が訴えるなど、preSMA には運動準備としての役割があることを報告している。一方、SMAproper は、複数動作の順序課題や連続運動課題で賦活され⁴⁵⁾、本研究で用いた手指対立運動が比較的複雑で順序制御が必要であることより、その活動が運動施行中に賦活として見られたと考えられる。

3. 鍼通電刺激時および運動準備状態の前頭葉内側部の脳賦活

鍼通電刺激の SMA 活動は、Picard らの分類に従うと SMAproper に相当する。SMAproper は運動の順序制御に深く関わりとされるが、ごく少数に感覚刺激による賦活がみられ、光や音や触刺激をトリガーとした運動時に感覚特異的に反応する細胞が見つかった⁴⁶⁾。今回用いた鍼通電刺激は、前述のように痛みを伴わなかったが、その中枢経路として痛みの処理経路を経由している可能性が高く、SMA が痛み感覚の入力を受け、痛みの情動的な反応として逃避行動の一端を担っている可能性が考えられる。鍼通電刺激時に SMAproper とともに、賦活される帯状回は辺縁系に属しており、さらに情動的な側面が強いと考えられる。また、注意や認知の過程でも、SMAproper や帯状回は重要な役割を果たすとされるが、Davis ら⁴⁷⁾ によると、痛み刺激時と注意課題時の帯状回賦活領域は、痛み刺激時の賦活の方が注意課題時よりも後方に見られると報告している。本研究の結果でも、運動準備期間に見られる帯状回の賦活部位よりも鍼通電刺激の賦活部位は後方に位置する傾向があることから、鍼通電刺激と運動準備時の帯状回の賦活は、異なる過程で処理されている可能性がある。以上のことから、鍼通電刺激に伴う前頭葉内側面の活動は、運動準備や認知の処理過程よりも痛覚処理過程に類似すると考えられるが、fMRI が神経活動の 2 次的反応である血流変化を捉えていることや、前頭葉内側部の研究の多くが動物実験によるものであることが

らもさらなる検討が必要であろう。

V 結 語

ヒトを対象に、機能的磁気共鳴画像法を用いて鍼通電刺激時の脳賦活部位の検討を行った結果、鍼通電時には 2 次体性感覚野、島、SMAproper、帯状回に賦活が見られた。また、運動準備状態の脳賦活部位の検討を行った結果、準備状態の初期には CMA および上頭頂小葉に、準備状態の後期には CMA および preSMA、運動前野背側に、運動施行時には M1、CMA、preSMA、SMAproper 運動前野背側に賦活が見られた。鍼通電刺激に伴う賦活領域は、痛み刺激に伴う賦活領域ときわめて類似していた。前頭葉内側部の賦活領域を比較すると、運動施行時に賦活が見られた SMAproper に相当する領域に、鍼通電刺激でも賦活が見られた。一方、鍼通電刺激の帯状回の賦活領域は、運動準備時の賦活領域よりも後方に位置する傾向が見られ、従来より報告されている痛みに関連する帯状回の賦活領域ときわめて類似していた。これらの結果より、ヒトにおける自覚的な痛みを伴わない鍼通電刺激時の脳賦活部位が、特に前頭葉内側部において、痛み刺激による脳賦活部位と一致しており、その脳内処理過程は痛覚処理過程ときわめて類似する可能性が示唆された。

謝 辞

本研究に際し、終始御指導を頂いた明治鍼灸大学脳神経外科学教室田中忠蔵教授、恵飛須俊彦助教、梅田雅宏講師に深謝いたします。また、貴重な御助言ならびにご協力を賜りました京都府立医科大学放射線科学教室成瀬昭二助教授、株式会社ビーエフ研究所澤田徹所長、同服部憲明研究員、同井上典子研究員、同糸井誠司氏に深く感謝いたします。また、終始実験に御協力いただきました明治鍼灸大学大学院鍼灸臨床医学研究科脳神経外科学教室染谷芳明氏には特に感謝いたします。共に議論を深めてくれた明治鍼灸大学生理学教室青木伊知男助手、同大学大学院鍼灸臨床医学研究科脳神経外科学教室渡辺康晴氏に感謝いたします。

参考文献

- 1) Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al : Dynamic magnetic resonance imaging of human

- brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA, 89(12):5675-5679, 1992.
- 2) Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al : Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci USA, 89(13): 5951-5955, 1992.
 - 3) Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, et al : Time course EPI of human brain function during task activation. Magn Reson Med, 25:390-397, 1992.
 - 4) Ogawa S and Lee TM : Magnetic Resonance imaging of blood vessels at high fields : In vivo and in vitro measurements and image simulation. Magn Reson Imaging, 8:557-566, 1990.
 - 5) Peking Acupuncture Anaesthesia Co-ordinating Group : Preliminary study on the mechanism of acupuncture anaesthesia. Sci Sin, 16:447-456, 1973
 - 6) Chiang CY, Chang CT, Chu HL, et al : Peripheral afferent pathway effect of acupuncture analgesia. Sin Sin, 16:210-217, 1973.7) Hans JS : Neurochemical basis of acupuncture. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 22:193-220, 1982.
 - 8) Pomeranz B : Scientific basis of acupuncture. Stux G and Pomeranz B : Basics of Acupuncture, 4th ed. Springer-Verlag, New York, pp6-72, 1997.
 - 9) White A : Neurophysiology of acupuncture analgesia. Ernst E and White A : Acupuncture : a scientific appraisal, Butterworth-Heinemann, Oxford, pp60-92, 1999.
 - 10) Yoshida T, Tanaka C, Umeda M, et al : Non-invasive measurement of brain activity using functional MRI: toward the study of brain response to acupuncture stimulation. Am J Chin Med, 23 : 319-325, 1995.
 - 11) Higuchi T, Fukunaga M, Umeda M, et al : Functional brain mapping in motor task and somatosensory stimulation using echo planar MRI. Nippon Rinsho, 55:1688-1693, 1997.
 - 12) Hui KKS, Liu J and Kwong KK : Functional mapping of the human brain during acupuncture with magnetic resonance imaging somatosensory cortex activation. World J Acup-Mox, 7:44-49, 1997.
 - 13) Cho ZH, Chung SC, Jones JP, et al : New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. Proc Natl Acad Sci USA, 95: 2670-2673, 1998.
 - 14) Wu MT, Hsieh JC, Xiong J, et al : Nervous pathway for acupuncture stimulation: Localization of processing of the brain-preliminary experience. Radiology, 212:133-141, 1999.
 - 15) Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, et al : Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. J Comput Assist Tomogr, 22:141-154, 1998.
 - 16) Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, et al : Human Brain Function, Academic Press, San Diego, 1997.
 - 17) Collins DL, Neelin P, Peters TM, et al : Automatic 3-D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. J Comput Assist Tomogr, 18:192-205, 1994.
 - 18) Evans AC, Collins DL, Mills SR, et al : 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. Proc IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging, pp1813-1817, 1993.
 - 19) Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, et al : Spatial registration and normalization of images. Human Brain Mapp, 2: 165-189, 1995.
 - 20) Talairach P and Tournoux J : A stereotactic coplanar atlas of the human brain. Thieme Verlag, Stuttgart, 1988.
 - 21) Ahn CB, Kim JH, Cho ZH : High speed spiral scan echo planar imaging. IEEE Trans Med Imaging, 5:2-5, 1986.
 - 22) Glover GH, Lee AT : Motion artifacts in fMRI: comparison of 2DFT with PR and spiral scan methods. Magn Reson Med, 33:624-635, 1995.
 - 23) Talbot JD, Marrett S, Evans AC, et al : Multiple representations of pain in human cerebral cortex. Science, 251:1355-1358, 1991.
 - 24) Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, et al : Comparison of human cerebral activation patterns during cutaneous warmth, heat pain and deep cold pain. J Neurophysiol, 76:571-581, 1996.
 - 25) Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, et al : Pain intensity processing within the human brain: A bilateral, Distributed Mechanism. J Neurophysiol, 82:1934-1943, 1996.
 - 26) Xu X, Fukuyama H, Yazawa S, et al : Functional localization of pain perception in the human brain studies by PET. Neuroreport, 20:555-559, 1997.
 - 27) Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, et al : Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in human. Pain, 76:223-229, 1998.
 - 28) Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, et al : Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. J Neurophysiol, 80:1533-1546, 1998.
 - 29) Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, Hagermark O,

- et al : Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain*, 64:303-314, 1995.
- 30) Friedman DP and Murray EA : Tjalmic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol*, 252:348-373, 1986.
- 31) Jurgens U : Afferent fibers to the cingular vocalization region in the squarrel monkey. *Exp Neurol*, 80:395-409, 1983.
- 32) Rainville P, Duncan GH, Price DD al : Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277:968-971, 1997.
- 33) 川喜田健司: 鍼刺激の末梢受容機序とツボの関連. *日本生理誌*, 51:303-315, 1989.
- 34) Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, et al : Contingent negative variation : An electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 203:380-384, 1964 .
- 35) Ikeda A, Luders HO, Collura TF, et al : Subdural potentials at orbitofrontal and mesial prefrontal areas accompanying anticipation and decision making in humans: a comparison with Bereitschaftspotential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 98:206-212, 1996.
- 36) Hamano T, Luders HO, Ikeda A, et al : The cortical generators of the contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 104:257-268, 1997 .
- 37) Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA : Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118:279-306, 1995 .
- 38) Shima K, Aya K, Mushiake H, et al : Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J Neurophysiol*, 65:188-202, 1991.
- 39) Weinrich M, Wise SP : The premotor cortex of the monkey. *J Neurosci*, 2:1329-1345, 1982.
- 40) Kurata K and Wise P : Premotor and supplementary motor cortex in rhesus monkeys: neuronal activity during extarnally-and-instructed motor tasks. *Exp Brain Res*, 72:237-248, 1988.
- 41) Tanji J : The supplementary motor area in the cerebral cortex, *Neurosci Res*, 19: 251-268, 1994.
- 42) Picard N and Strick PL : Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*, 6:342-353, 1996
- 43) Tanji J: The neuronal activity in the supplementary motor area of primates. *Trends Neurosci*, 27:282-285, 1984.
- 44) Fried I, Katz A, McCarthy G, et al : Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci*, 11:3656-3666, 1991.
- 45) Mushiake H, Inase M, Tanji J : Selective coding of motor sequence in the supplementary motor area of the monkey cerebral cortex. *Exp Brain Res*, 82:208-210, 1990.
- 46) Mushiake H, Inase M, Tanji J : Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol*, 66:705-718, 1991.
- 47) Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, et al : Functional MRI of attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol*, 77:3370-3380, 1997.

Brain activation under electoro-acupuncture stimulation using functional magnetic resonance imaging

†FUKUNAGA Masaki

*Department of Neurosurgery, Clinical Medicine of Acupuncture and
Moxibustion, Graduate School of Acupuncture and Moxibustion,
Meiji University of Oriental Medicine*

Summary : There are many papers concerning the mechanism of acupuncture anesthesia in animals, the effect of acupuncture on the central nervous system in human is still unknown. The goal of this study was to determine the brain areas activated by electoro-acupuncture stimulation (EA) in human. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to detect the area activated by EA to right Hegu (LI4). Especially, we focused the medial wall of the frontal lobe, which was reported to be associated with pain. In addition, we also compared these activated areas under EA with those during preparation for sequential finger movement.

Bilateral supramarginal gyri, bilateral insula, medial frontal gyrus, and cingulate gyrus were activated under EA. These activated areas were similar to those under pain stimulation. In contrast, the activated areas in medial frontal gyrus and cingulate gyrus under EA differed from those during preparation for movement. These results are consistent with the hypothesis that the acupuncture effect on the human brain is closely associated with the pain pathway.