

# 独立性成分分析法を用いた鍼刺激後も持続する脳機能 MRI の解析

村瀬 智一<sup>1)</sup>, 樋口 敏宏<sup>\*2)</sup>

<sup>1)</sup> 明治国際医療大学大学院鍼灸学研究科, <sup>2)</sup> 明治国際医療大学脳神経外科学教室

**要 旨** 【背景・目的】 fMRI (functional MRI) の研究の多くは脳活動変化の予測に合致した領域を抽出する一般線型モデル (general linear model: GLM) 解析を用いて行われている。しかし近年, GLM 解析による鍼刺激の fMRI では統計エラーによって十分な脳活動が検出出来ないと報告された。そこで今回我々は, 脳活動の予測を必要としない独立成分分析法 (independent component analysis: ICA) を用いて鍼刺激に伴う脳活動の活動領域と経時信号変化を調べた。

【対象・方法】 健常被検者 26 名 (20~33 歳, 右利き) を鍼刺激群 13 名と偽鍼刺激群 13 名の二群に分け, それぞれ右合谷への刺激を行って fMRI を測定し, ICA 解析を行った。刺激に関連した脳活動の経時信号変化から各刺激に伴う脳活動の持続時間の長さを推定した。

【結果・考察】 鍼刺激は体性感覚野のみの活動であった偽鍼刺激に比べ, 痛み関連領域にも活動が観察され, 刺激に伴う脳活動の持続時間が長かった。ICA を用いる事で, 痛み関連の広い領域で鍼刺激後も長く持続する脳活動を検出できた。

**Key words** 鍼 acupuncture, 機能的核磁気共鳴画像法 functional MRI, 独立成分分析 independent component analysis (ICA), 脳活動 brain activity

Received October 31, 2012; Accepted December 26, 2012

## 1. はじめに

鍼に関する脳の研究はここ 10 年余りで MRI (magnetic resonance imaging) 装置の性能が向上したことによって, 脳局所の神経活動亢進に伴う局所脳血流の増加と酸化ヘモグロビンの相対的増加による MR 信号増加 (blood oxygenation level dependent (BOLD) 効果) を利用した脳機能画像法 (functional MRI; fMRI)<sup>1)</sup> が様々な施設で測定可能になり, 報告数が飛躍的に増加している。しかし, 鍼の治療効果を得る上で重要とされている鍼刺激に伴う感覚 (得気 (de-qi) 感覚) とその脳内メカニズムはあまり検証されていない。fMRI 研究の多くは視覚刺激などの解析に用いられる一定期間の刺激期間 (オン) と安静期間 (オフ) を交互に繰り返すブロックデザインの

刺激を行い, 一般線型モデル (General Linear Model; GLM) 解析を行っている。GLM 解析は刺激による入力と入力に対する血行動態反応関数 (hemodynamic response function; HRF) を仮定し, 測定で得られた一連の脳機能画像の信号変化が仮定したモデルの参照関数と相関するかどうかを統計解析し, 結果が統計的に有意であった領域として脳賦活領域を描出する手法であり, 鍼刺激の fMRI 研究でも広く利用されている<sup>2-4)</sup>。Hui ら<sup>2)</sup> は手部の合谷穴に捻鍼, Wang ら<sup>3)</sup> は合谷穴に鍼通電, Napadow ら<sup>4)</sup> は下肢の足三里穴に捻鍼と鍼通電といった, 様々な経穴に色々な刺激を行った結果, 鍼刺激は 2 次体性感覚野 (S2), 島, 前帯状回, 視床など体性感覚や痛みの処理に関連する領域の活動を誘起すると報告した。その一方で, 近年鍼刺激に伴う感覚が鍼刺激と同時に終わると仮定して使用される GLM 解析に疑問が呈されている<sup>5-7)</sup>。Bai ら<sup>7)</sup> は鍼刺激期間を指標にした GLM 解析による鍼の fMRI 研究の結果に統計エラーの影響が含まれる可能性を報告し,

\*連絡先: 〒 629-0392 京都府南丹市日吉町  
明治国際医療大学脳神経外科学教室  
Tel: 0771-72-1181, Fax: 0771-72-0326  
E-mail: higuchi@meiji-u.ac.jp

Hoら<sup>8)</sup>は右合谷部への鍼捻鍼刺激に伴う得気感覚が刺激終了後も持続したと報告した。Nappadowら<sup>9)</sup>は実際に鍼を刺す鍼刺激と鍼を刺さない偽鍼刺激に伴う感覚強度の経時変化を参照関数にGLM解析を行った。その結果、被験者が感じた刺激感覚は鍼刺激の方が強く、刺激終了後も長時間持続したが、体性感覚野(1次体性感覚野(S1), S2, 島)では十分な脳活動が検出されなかった。これらの先行研究の報告から、鍼刺激に伴う脳活動を調べる際にGLM解析を用いるのは適切では無いと考えられる。

一方でfMRIの解析法として参照関数を必要とせず、賦活領域の空間的な相互関係から独立した変動成分を抽出する独立成分分析法(independent component analysis; ICA)という解析法が提唱されている<sup>10)</sup>。ICAはBeckmannら<sup>11)</sup>が行った安静時や眞野ら<sup>12)</sup>が行った刺激後の安静状態の脳活動の解析にも利用される手法であるが、刺激タスクを実施したデータに本手法を利用する事で、抽出された独立成分の中から賦活領域を指標として刺激に関連する脳活動が抽出可能であると報告されている<sup>13,14)</sup>。またPenneyら<sup>15)</sup>は抽出された独立成分の経時信号変化が刺激タスクに同期していたと報告した。この手法を利用すれば被験者の主観的な評価を必要とせずに刺激後も持続する鍼の得気感覚に関連した脳活動の検出が可能だと考えられる。

そこで、本研究では、鍼刺激が脳に及ぼす影響を検討することを目的として、仮説モデルを使用しないICA解析を用いて、刺激に関連した成分を調べることで、終了後も持続する刺激に伴う脳活動領域とその経時信号変化から刺激の持続時間を調べ、同様の解析を行った偽鍼刺激の結果と比較検討した。

## II. 方法

### 1. 対象

健常被験者26名(男性16名, 女性10名, 20~33歳, 右利き)を測定対象とし、鍼刺激群(13名: 男性8名, 女性5名)と偽鍼刺激群(13名: 男性8名, 女性5名)の2群に分けて行った。被験者全員

に対して、本実験の目的および実施方法、実験により発生すると考えられる危険性について説明を行い、同意を得た上で本実験を実施した。なお本実験は明治国際医療大学倫理委員会で承認を受けた上で実施した(承認番号; 22-8)。

### 2. 刺激方法

#### ① 鍼刺激

鍼刺激には、ディスポーザブル銀鍼(直径 $\phi$ 0.2mm, 長さ39mm, アサヒ医療器)を使用した。被験者には、右手合谷穴(LI4)に上記鍼を約15mm刺入し、実験者が約1Hzの頻度で捻鍼手技を行った。

#### ② 偽鍼刺激

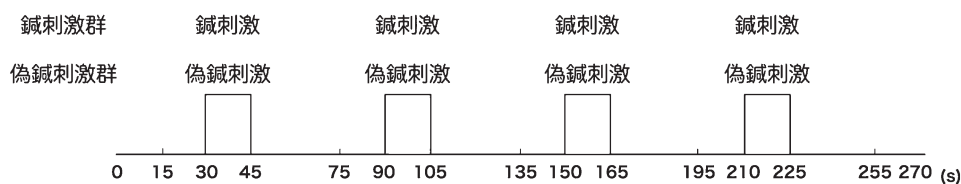
偽鍼刺激には、von Freyテストで利用される5.88のvon Freyフィラメントを使用した。von Freyフィラメントによるタッピング刺激は、鍼のfMRI実験の偽鍼(Sham鍼)刺激として採用されている<sup>16-18)</sup>。また、Huiら<sup>19)</sup>は合谷部に同刺激を行った際に、得気感覚を誘起すると報告している。被験者には、右手合谷穴皮膚表面を中心に約1cmの範囲に約4Hzの頻度でタッピング刺激を行った。

#### ③ 刺激パラダイム

刺激パラダイムは、**図1**に示すようにfMRI撮影中に最初30秒間の安静の後、15秒間の刺激と45秒間の安静を交互に4回ずつ繰り返すブロックデザイン形式とし、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(**図1**)。鍼刺激は、捻鍼手技をオン、安静状態をオフ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の状態を維持した。

### 3. MRI測定

1.5T臨床用MR装置(Signa LX, 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る固定と頭部に装着したディスポキャップ(SC-D1,



**図1** 鍼刺激群および偽鍼刺激群の刺激パラダイム

安静30秒の後、15秒間の刺激と45秒間の安静を交互に4回ずつ繰り返すブロックデザインとし、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。

アズワン、日本)の前額部をサージカルテープでの固定を行った。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、2次元解剖学的画像の測定後にfMRIの測定を行った。測定パルスシーケンスは、3次元解剖画像は、3D fast gradient echo法 (TR = 6.8ms, TE = 1.6ms, TI = 600ms, Flip angle = 20°, Matrix size = 256 × 192, FOV = 220mm, スライス厚 = 1.4mm, スライス数 = 124, 積算回数 = 1, 水平断)を使用した。2次元解剖画像は、spin echo法 (TR = 500ms, TE = 15ms, Flip angle = 20°, Matrix size = 256 × 192, FOV = 220mm, スライス厚 = 5mm, スライス間ギャップ = 0mm, スライス数 = 30, 積算回数 = 1, 水平断)を使用した。脳機能画像は、2D gradient echo-echo planar imaging (GRE-EPI)法 (TR = 3000ms, TE = 50ms, Flip angle = 90°, Matrix size = 64 × 64, FOV = 220mm, スライス厚 = 5mm, スライス間ギャップ = 0mm, 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 × 90)の画像を取得した。

#### 4. 画像解析

ハードウェア及びOSはIntel社製2.4GHz × 2 Quad-Coreプロセッサと6GB 1066MHz DDR3 DIMMのメモリーを搭載したMac Proコンピュータ (Apple, USA)上で、Mac OS Xバージョン10.6.8をOSとして用いた。画像解析には、Matlab7.5 (Mathworks, USA)とMatlab上で動作するSPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, England. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), SPMのアドオンWFU\_PickAtlas3.0.4 ([http://www.nitrc.org/projects/wfu\\_pickatlas/](http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/))とFMRI Software Library (FSL4.1.5, University of Oxford, UK)とImageJ1.43 (National Institutes of Health, USA, <http://imagej.nih.gov/ij/>)を使用した。

##### ①空間的前処理 (spatial preprocessing)

###### (1) 頭部動揺補正

測定で得られた全機能画像に対して、FSLのアドインのmcflirtを用いて測定した最初の機能画像を基準にして被験者の頭部動揺の評価と補正を行った。また、被験者毎に撮像した解剖画像に対して、機能画像の位置情報に2次元画像をマッチさせ、これをさらに3次元解剖画像にマッチさせた。

###### (2) 空間標準化

各被験者個別に機能画像に位置情報を対応させた

3次元解剖画像データを国際的な標準脳MRI画像であるMontreal Neurological Institute (MNI) template (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>)にフィットするように非線形の変形のパラメータを計算した。算出されたパラメータを用いて機能画像を標準脳に変換し、各個人の脳を標準脳に変形することで、グループ解析を行うことを可能にした。

###### (3) 空間平滑化

標準脳に変換された個人毎の全機能画像は信号雑音比の改善と脳構造の個人差を緩和することを目的に、各ボクセルに対し画像の前後、左右、上下方向にそれぞれ半値幅 (Full Width Half Maximum; FWHM) = 8mmのGaussian kernelでの空間的平滑化を行った。今回用いた半値幅8mmはグループ解析をする際に脳構造の個人差を緩和するために一般的に用いられる値である<sup>20)</sup>。また、時間方向に対し、MRI装置由来のMR信号のドリフトや被験者の生理データ (脈拍や呼吸)による信号変化といった低周波のノイズの除去を目的に、ハイパスフィルターを使用した。今回用いたハイパスフィルターには、刺激に伴う脳活動を除去しない様に、一般的に使用される刺激周期 (本実験では刺激15秒安静45秒の60秒周期)の2倍の長さのカットオフ周波数を使用した<sup>20)</sup>。

##### ②後処理 (postprocessing)

###### (1) 独立成分分析

上記の空間的前処理を行った後、鍼刺激群および偽鍼刺激群データを、FSLアドインのMELODIC3.10を用いて、各刺激群のグループ独立成分分析 (tensor ICA: TICA)を行った。TICAは空間的な関連性のみを評価するspatial ICAとは異なり、空間的な関連性から独立成分を得た後、時間軸と被験者間との関連性も評価するため、経時信号変化が被験者間で連動した成分を抽出することが可能である。P > 0.5を有意なボクセルとして選択し、得られたマップを独立成分マップ (以下; ICマップ)、それに対応した経時信号変化を独立成分タイムコース (以下; ICタイムコース)とした。P > 0.5は独立成分分析で通常用いられる閾値である。0.5という閾値は、ボクセルが有意であるかを判断した際、統計学的な第一種過誤と第二種過誤の生じる可能性が一定になる値である。

###### (2) 刺激に関連した独立成分の選定

先行研究で報告されている賦活領域を指標に刺激に関連したICマップを抽出した<sup>13-15)</sup>。鍼刺激に伴う賦活領域は論文によって異なるため、体性感覚野

に関連し、複数の論文で共通して賦活が報告されている両側の S2, 島領域を鍼刺激の指標マップ (以下; テンプレートマップ) とした。また同領域は偽鍼刺激においても多数賦活が報告されているため、偽鍼刺激のテンプレートマップとしても採用した。鍼・偽鍼刺激に伴う脳活動はテンプレートマップ以外の領域も賦活すると考えられるが、実験中に行った刺激に関連する独立成分を見つける手がかりとして、最小限刺激に伴う賦活が予想される S2, 島領域を共通のテンプレートマップとした。テンプレートマップは WFU\_PickAtlas を用いて作成した。賦活領域の空間的な相関を調べるために、テンプレートマップと IC マップの賦活領域の画像を ImageJ によって 2 値化画像にし、空間的な相関を調べた。De Luca ら<sup>21)</sup> は ICA によって得られた IC マップの関係性を調べる為に、空間相関係数の閾値として相関係数 0.15 を採用している。今回用いたテンプレートマップは S2 と島領域のみを対象としているため、それ以外の領域が賦活する事によって相関係数が低下する。誤ってノイズに関連したデータを抽出しないために、我々はより高い閾値を用い、空間的な相関に対してより厳しい検定を行い、IC マップとテンプレートマップとの空間的な相関係数 0.2 を閾値に用いた。また、TICA によって得られた独立成分が被験者間で共通した活動であるかを確認する為に、被験者間でのバラツキの評価が行われている<sup>22,23)</sup>。我々は TICA によって得られる subject/session modes の F 検定の結果が  $p > 0.05$  の独立成分は被験者間のバラツキがあるとして、今回の実験の解析から除外した。subject/session modes は IC タイムコースを各被験者の説明関数として GLM 解析を行い、得られた規定値のバラツキを評価する<sup>24)</sup>。

### (3) 刺激に関連した信号変化パターンの解析

刺激前後の信号変化パターンを調べるため抽出された刺激に関連した各被験者の IC タイムコースを刺激前 (15 秒), 刺激中 (15 秒), 刺激後 (30 秒) の計 60 秒を 1 サイクルとして、1 人 4 サイクル得られる経時信号変化 13 名分の計 52 サイクルを加算平均して求めた。各独立成分で得られた信号変化パターンの信号上昇開始のタイミングと脳活動の持続時間を推定するために、信号上昇のタイミングと脳活動の持続時間をそれぞれ変化させた参照関数との相関を調べた。信号上昇開始のタイミングは 0 秒から 30 秒まで 3 秒ずつ遅らせた 11 種類 (標準は 15 秒) とし、持続時間は 12 秒から 39 秒まで 3 秒ずつ延長させた 10 種類 (標準は 15 秒) としてそれぞれを組み合わせた合計 110 種類の参照関数を想定した。

## III. 結果

### 1. ICA によって抽出された賦活領域

独立成分分析を行った結果、鍼刺激群で合計 10, 偽鍼刺激群で合計 11 (F 検定による除外 3) の独立成分が得られ、それぞれの IC マップとテンプレートマップとの空間的な相関係数が得られた。相関係数 0.2 以上の独立成分は鍼刺激群の Acu\_IC2 と Acu\_IC7, 偽鍼刺激群の Sham\_IC5 であった。(表 1)。

鍼刺激でテンプレートマップと空間的な相関係数が大きかった Acu\_IC2 と Acu\_IC7 の賦活領域を図 2 に示す。Acu\_IC2 でテンプレートマップ以外に賦活が観察されたのは、刺激対側の S1, 1 次運動野, 両側の前頭前皮質, 前帯状回, 視床, 補足運動野, 後頭頂葉であった。また, Acu\_IC7 でテンプレートマップ以外に賦活が観察されたのは、両側の尾状核, 被殻, 視床, 前帯状回, 補足運動野, 前脳前皮質, 小脳の領域であった。

一方、偽鍼刺激でテンプレートマップと空間的な相関係数が大きかった Sham\_IC5 の賦活領域と脳領域の模式図 (水平断) を図 3 に示す。Sham\_IC5 でテンプレートマップ以外に賦活が観察されたのは、刺激同側の小脳, 刺激対側の S1・外側後頭複合体であった。

### 2. 抽出された独立成分の信号変化パターン

それぞれの独立成分に関連した信号変化パターンで最も時間的な相関係数が大きかったのは、Acu\_IC2 では刺激開始との遅れ無し+持続時間 33 秒 (相関係数: 0.94), Acu\_IC7 では刺激開始より 3 秒遅い+持続時間 30 秒 (相関係数: 0.87) であった (表 2 (a), (b))。刺激前後の信号変化は鍼刺激の信号上昇は Acu\_IC2 が刺激直後, Acu\_IC7 が少し遅れるが、それ以外の変化は共通して、信号は緩やかに上昇を続け、刺激終了後も上昇が続き、ピークを越えた後、緩やかに低下した (図 4 Acu\_IC2, Acu\_IC7)。これに対して Sham\_IC5 では刺激開始より 3 秒早い+持続時間 18 秒 (相関係数: 0.97) であった (表 2 (c))。偽鍼刺激の Sham\_IC5 は刺激開始直後から上昇し、刺激終了と同時に低下した (図 4 Sham\_IC5)。

## IV. 考察

### 1. 刺激に伴う脳活動領域について

先行研究によって、鍼刺激に伴う脳活動は痛みの脳内処理に関わる領域の賦活が報告されている<sup>2-9,12)</sup>。今回鍼刺激に伴って脳活動が確認された

表 1 鍼刺激, 偽鍼刺激の IC マップとテンプレートマップとの空間的な相関係数と TICA の F 検定の結果

鍼刺激

	IC1	IC2	IC3	IC4	IC5	IC6	IC7	IC8	IC9	IC10
空間相関	0.010	0.251	-0.007	-0.024	0.003	-0.002	0.302	-0.014	-0.005	0.000
F検定	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.05

偽鍼刺激

	IC1	IC2	IC3	IC4	IC5	IC6	IC7	IC8	IC9	IC10	IC11	IC12	IC13	IC14
空間相関	-0.004	-0.006	-0.002	0.009	0.307	0.003	-0.014	0.032	-0.001	0.176	-0.015	-0.004	-0.003	-0.002
F検定	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p > 0.05	p<0.05	p<0.05	p > 0.05	p > 0.05

独立成分分析を行った結果, 鍼刺激群で合計 10, 偽鍼刺激群で合計 11 (F 検定による除外 3) の独立成分が得られ, それぞれの独立成分マップとテンプレートマップとの相関係数が得られた. 相関係数 0.2 以上の独立成分は鍼刺激群の Acu\_IC2 と Acu\_IC7, 偽鍼刺激群の Sham\_IC5 であった.

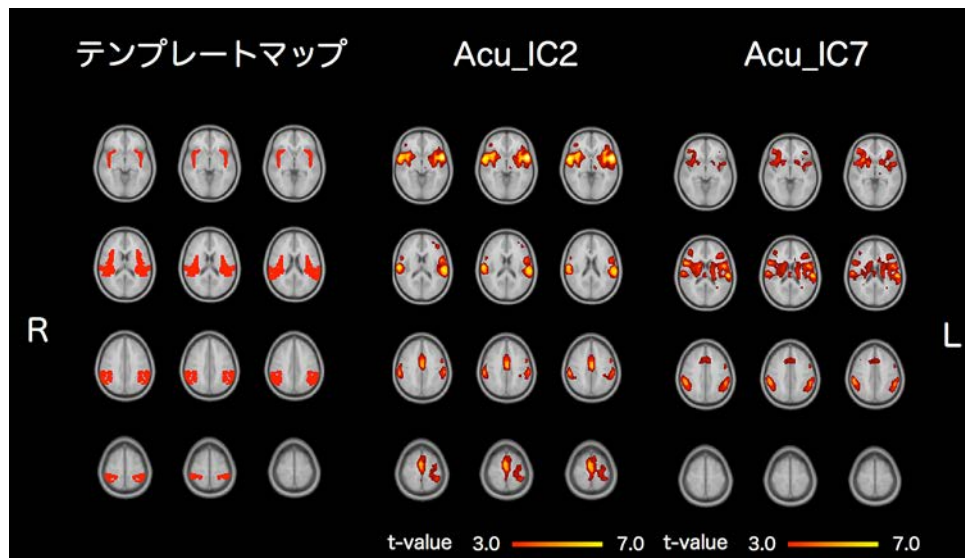


図 2 テンプレートマップと鍼刺激の IC マップの賦活領域

Acu\_IC2 でテンプレートマップ以外に賦活が観察されたのは, 対側の 1 次性体感覚野 (S1), 1 次運動野, 両側の前頭前皮質, 前帯状回, 視床, 補足運動野, 後頭頂葉であった. また, Acu\_IC7 でテンプレートマップ以外に賦活が観察されたのは, 両側の尾状核, 被殻, 視床, 前帯状回, 補足運動野, 前脳前皮質, 小脳の領域であった.

S2, 島, S1, 1 次運動野, 前頭前皮質, 前帯状回, 視床, 補足運動野, 後頭頂葉, 尾状核や被殻を含む大脳基底核は全て痛みに関連する領域として報告されている<sup>25)</sup>. 痛みに関する脳内処理は知覚・情動・認知の 3 種類に分類され<sup>26)</sup>, 末梢からの痛み入力は視床から主に 2 つの経路に沿った関連領域に投射

され则认为られている<sup>27)</sup>. その経路は Acu\_IC2 で観察された視床, S1, S2, 島領域, 1 次運動野, 補足運動野, 後頭頂葉が関連する知覚系と Acu\_IC7 で観察された視床, 島領域, 前帯状回, 前頭前皮質, 大脳基底核が関連する情動・認知系の処理に分類されると考えられている<sup>26)</sup>. また Acu\_IC2 と Acu\_IC7

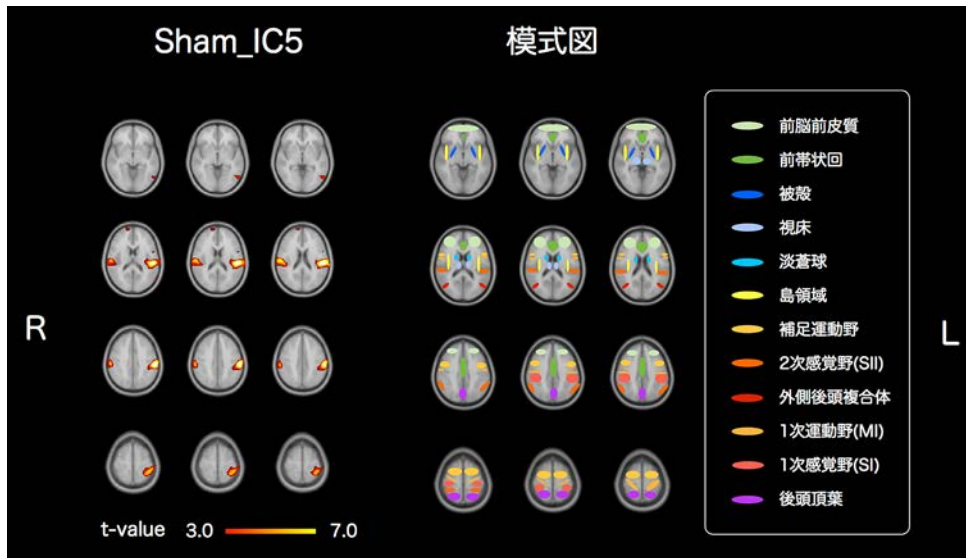


図3 偽鍼刺激のICマップの賦活領域と脳領域の模式図（水平断）  
Sham\_IC5でテンプレートマップ以外に賦活が観察されたのは、刺激同側の小脳、刺激対側のS1・外側後頭複合体であった。

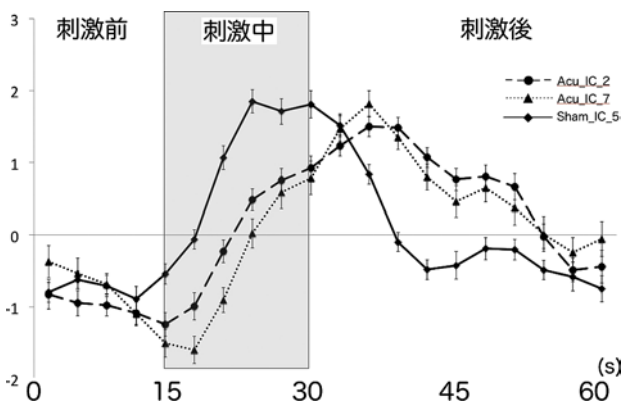


図4 鍼刺激、偽鍼刺激に関連した独立成分の刺激前後の経時信号変化  
刺激前後の信号変化は鍼刺激の信号上昇はAcu\_IC2が刺激直後、Acu\_IC7が少し遅れるが、それ以外の変化は共通して、信号は緩やかに上昇を続け、刺激終了後も上昇が続き、ピークを越えた後、緩やかに低下した（破線：Acu\_IC2、点線：Acu\_IC7）。偽鍼刺激のSham\_IC5は刺激開始直後から上昇し、刺激終了と同時に低下した（実線：Sham\_IC5）。（mean ± SE）

両方で賦活が観察された島領域、前帯状回、補足運動野の領域の前方部分は痛みの情動系を処理し<sup>28)</sup>、島領域、補足運動野の後方は感覚系を処理すると報告されている<sup>29)</sup>。今回鍼刺激に伴う脳活動として2つのICマップが抽出されたが、これらは鍼刺激の入力が作用した2つの痛みの脳内処理を空間的に異なる成分として抽出されたと考えられる。

一方の偽鍼刺激では、Sham\_IC5は刺激同側の小脳、刺激対側のS1・外側後頭複合体、両側のS2、

島領域で賦活が観察され、Nappadowら<sup>9)</sup>が内関穴へ偽鍼刺激を行った際の刺激感覚に連動した脳活動を調べた報告と一致した。外側後頭複合体の活動は体性感覚刺激に伴う強弱の認知に関連するとされている<sup>9)</sup>。

## 2. 刺激に伴う経時信号変化について

鍼刺激に関連した2つの独立成分Acu\_IC2とAcu\_IC7の経時的な信号変化は偽鍼刺激による体性感覚の活動であるsham\_IC5に比べ、刺激に伴う信号の立ち上がりが3秒から6秒遅れ、刺激終了後も脳活動の持続が12秒から15秒観察された。鍼刺激に伴う信号の立ち上がりの遅れと信号低下の遅れはC線維によって伝達される二次痛による脳活動を示唆する。二次痛はAδ線維によって伝達される一次痛と異なり、無髄線維であるC線維で伝達されるため末梢の入力から知覚される迄が遅く、入力終了後も残存し、局在がはっきりしないなど、鍼刺激に伴う感覚を理解する上で重要な特徴が存在する<sup>30)</sup>。捻鍼刺激による鍼麻酔は末梢の組織損傷に伴う発痛物質の産生によるC線維の興奮が関連するという報告があり<sup>31)</sup>、得気感覚に関与するポリモーダル受容器の興奮<sup>32)</sup>がC線維によって伝達されるため、今回行った捻鍼刺激はC線維を介した脳への入力が多いと考えられる。MEGを用いてCO<sub>2</sub>レーザーによるAδ神経とC線維を選択的刺戟によってS1までの到達時間を調べた研究でも、刺激からS1に到着するまでの時間はAδ線維で170msと早いのに対して、C線維では750msと報告されている<sup>33)</sup>。ま

表 2 鍼刺激、偽鍼刺激の独立成分の信号変化パターンと刺激に伴う信号増加開始のズレ(秒)と脳活動の持続時間(秒)を想定した関数との時間的な相関係数

Acu\_IC2

	立ち上がりが早い					ずれ無し	立ち上がりが遅い				
	0	3	6	9	12		15	18	21	24	27
12	-0.72	-0.65	-0.46	-0.19	0.09	-0.19	0.50	0.62	0.68	0.65	0.57
15	-0.74	-0.59	-0.36	-0.08	0.21	0.46	0.63	0.71	0.73	0.69	0.46
18	-0.69	-0.50	-0.25	0.05	0.36	0.60	0.73	0.78	0.78	0.72	0.56
21	-0.61	-0.39	-0.12	0.20	0.50	0.71	0.80	0.84	0.82	0.70	0.49
24	-0.51	-0.27	0.03	0.35	0.62	0.79	0.87	0.88	0.81	0.64	0.42
27	-0.39	-0.11	0.18	0.47	0.70	0.86	0.92	0.88	0.75	0.56	0.38
30	-0.24	0.04	0.31	0.56	0.79	0.92	0.93	0.84	0.69	0.53	0.38
33	-0.09	0.16	0.40	0.65	0.86	0.94	0.90	0.78	0.65	0.53	0.39
36	0.03	0.26	0.50	0.73	0.89	0.92	0.85	0.74	0.65	0.53	0.38
39	0.13	0.35	0.58	0.76	0.87	0.88	0.81	0.74	0.65	0.53	0.38

Acu\_IC7

	立ち上がりが早い					ずれ無し	立ち上がりが遅い				
	0	3	6	9	12		15	18	21	24	27
12	-0.72	-0.80	-0.70	-0.44	-0.10	-0.44	0.54	0.70	0.72	0.63	0.48
15	-0.82	-0.79	-0.61	-0.31	0.07	0.44	0.67	0.75	0.73	0.64	0.33
18	-0.83	-0.71	-0.49	-0.14	0.26	0.58	0.74	0.78	0.76	0.65	0.46
21	-0.77	-0.60	-0.32	0.05	0.41	0.66	0.78	0.81	0.78	0.64	0.43
24	-0.67	-0.44	-0.13	0.21	0.50	0.71	0.82	0.84	0.77	0.61	0.39
27	-0.52	-0.26	0.03	0.30	0.56	0.76	0.86	0.84	0.75	0.58	0.38
30	-0.33	-0.10	0.12	0.37	0.62	0.80	0.87	0.83	0.72	0.56	0.38
33	-0.18	0.00	0.19	0.43	0.67	0.82	0.86	0.81	0.70	0.56	0.38
36	-0.08	0.06	0.25	0.48	0.69	0.83	0.85	0.79	0.70	0.56	0.38
39	-0.02	0.13	0.31	0.51	0.71	0.83	0.84	0.79	0.70	0.56	0.38

Sham\_IC5

	立ち上がりが早い					ずれ無し	立ち上がりが遅い				
	0	3	6	9	12		15	18	21	24	27
12	-0.45	-0.23	0.13	0.50	0.78	0.50	0.83	0.59	0.29	0.01	-0.15
15	-0.33	-0.02	0.34	0.68	0.91	0.94	0.77	0.49	0.21	-0.03	-0.21
18	-0.14	0.19	0.53	0.82	0.97	0.90	0.67	0.41	0.16	-0.07	-0.24
21	0.07	0.39	0.69	0.90	0.94	0.82	0.60	0.36	0.12	-0.13	-0.32
24	0.27	0.55	0.77	0.88	0.87	0.75	0.55	0.31	0.05	-0.21	-0.39
27	0.44	0.64	0.77	0.82	0.81	0.70	0.51	0.25	-0.03	-0.28	-0.41
30	0.53	0.64	0.72	0.77	0.77	0.67	0.45	0.17	-0.11	-0.31	-0.41
33	0.54	0.60	0.67	0.74	0.75	0.62	0.38	0.09	-0.14	-0.31	-0.41
36	0.50	0.56	0.65	0.72	0.71	0.56	0.30	0.06	-0.14	-0.31	-0.41
39	0.47	0.54	0.64	0.70	0.66	0.49	0.27	0.06	-0.14	-0.31	-0.41

Acu\_IC2では刺激開始との遅れ無し+持続時間33秒(相関係数:0.94), Acu\_IC7では刺激開始より3秒遅い+持続時間30秒(相関係数:0.87)であった。Sham\_IC5では刺激開始より3秒早い+持続時間18秒(相関係数:0.97)であった。

たThomasら<sup>34)</sup>は皮膚表面にYAGレーザーを当て選択的に神経を侵害刺激した際の反応時間とevent-relatedタスクのfMRIによる賦活の経時変化を調べる実験において、Aδ線維で703ms±183ms, C線維で1819ms±339msで刺激線維の違いによる知覚

反応時間の差が観察され、脳賦活はAδ線維と比べC線維で2~3秒の遅れを報告しており、C線維の伝達速度の遅さが鍼刺激に伴う脳活動の遅れに関与すると考えられる。

鍼刺激群では刺激終了後も持続する脳活動が推定された。鍼刺激に伴う得気感覚は刺激終了後も持続すると報告されており<sup>8,9)</sup>、得気感覚にはポリモーダル受容器の興奮が関与すると報告されている<sup>31)</sup>。ポリモーダル受容器が興奮するとC線維を介したフレア反応(神経性炎症)を引き起こし<sup>35)</sup>、局所に痛覚過敏を誘発する。このため、得気感覚の持続は前述の組織損傷によって産生された発痛物質が痛覚過敏に伴う末梢神経の興奮を刺激終了後も持続させたと考えられる。Qiuら<sup>28)</sup>はYAGレーザーを用いたfMRI実験によってAδ線維刺激に比べ、C線維刺激の方が長時間島領域を賦活させると報告した。また、Staudら<sup>36)</sup>は断続的な熱痛刺激によってC線維をくり返し刺激する事で生じるwind-up効果や局所炎症が引き起こす痛覚過敏に伴う末梢神経の興奮が刺激終了後も持続する脳活動に関与すると報告した。これらの先行研究から鍼刺激に伴う脳活動期間の延長には炎症反応に伴うC線維の発火が関与すると考えられる。

また、脳内の痛み処理は感覚(S1, S2, 島, 1次運動野, 補足運動野, 後頭頂葉)の入力から認知(前帯状回), さらに情動(前頭前皮質, 前帯状回, 島, 補足運動野, 大脳基底核)が相互に関連し合う高次脳機能であるため、鍼刺激で広汎な領域の活動が引き起こされるために持続する脳活動を誘起すると考えられる。

本研究では、各刺激に伴う経時信号変化を得る事を目的に行っているため、被験者毎の脳活動は調べていない。しかし、今回得られた鍼刺激に伴う経時的信号変化は、個人毎のGLM解析に応用可能であると考えられるため、個別のデータ解析は今後の検討課題である。

## V. 結語

本研究では独立性成分分析法を用いることで、鍼刺激で偽鍼刺激と比べてより広い脳領域の賦活を確認し、また鍼刺激は偽鍼刺激よりも刺激に伴う信号上昇が遅れて立ち上がり、刺激後も持続する信号上昇が確認された。刺激後の信号の立ち上がりの遅れと刺激終了後も持続する信号上昇は、C線維による伝達の遅れ、末梢の深部組織の炎症反応や脳内での痛みの処理などを反映すると考えられ、GLM解析では検出出来なかった痛み関連領域の脳活動を抽出で

きた。これらの結果は、鍼刺激に伴う脳活動を検討する研究に新たな知見を与える。

謝辞：本研究に際し、終始御指導いただいた明治国際医療大学脳神経外科学教室田中忠蔵教授，同医療情報学教室梅田雅宏教授に深謝いたします。解析に関するご指導を賜りました大阪大学免疫学フロンティアセンター福永雅喜助教に深く感謝致します。また研究に際し貴重なご助言を戴いた明治国際医療大学医療情報学教室渡辺康晴講師，河合裕子助教に心より感謝いたします。

## 文献

- Ogawa S, Lee TM: Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*, 16(1): 9-18, 1990.
- Hui KK, Liu J, Makris N, et al: Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. *Hum Brain Mapp*, 9(1): 13-25, 2000.
- Wang W, Liu L, Zhi X, et al: Study on the regulatory effect of electro-acupuncture on hegu point (LI4) in cerebral response with functional magnetic resonance imaging. *Chin J Integr Med*, 13(1): 10-16, 2007.
- Napadow V, Makris N, Liu J, Effects of electro-acupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI. *Hum Brain Mapp*, 24(3): 193-205, 2005.
- Ho TJ, Duann JR, Chen CM, et al: Temporally shifted hemodynamic response model helps to extract acupuncture-induced functional magnetic resonance imaging blood oxygenation-level dependent activities. *Chin Med J*, 122(7): 823-829, 2009.
- Ho TJ, Duann JR, Chen CM, et al: Carryover effects alter FMRI statistical analysis in an acupuncture study. *Am J Chin Med*, 36(1): 55-70, 2008.
- Bai L, Qin W, Tian J, et al: Time-varied characteristics of acupuncture effects in fMRI studies. *Hum Brain Mapp*, 30(11): 3445-3460, 2009.
- Ho TJ, Duann JR, Shen WC, et al: Needling sensation: explanation of incongruent conclusion drawn from acupuncture FMRI study. *J Altern Complement Med*. 13(1): 13-14, 2007.
- Napadow V, Dhond RP, Kim J, et al: Brain encoding of acupuncture sensation—coupling on-line rating with fMRI. *Neuroimage*, 47(3): 1055-1065, 2009.
- McKeown MJ, Makeig S, Brown GG, et al: Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp*, 6(3): 160-188, 1998.
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, et al: Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1457): 1001-1013, 2005. Smith SM.
- 眞野博彰：独立成分分析法を用いた鍼刺激に関連する脳の機能的結合の検討。明治国際医療大学誌, 2: 43-56, 2009.
- Correa N, Adali T, Calhoun VD: Performance of blind source separation algorithms for fMRI analysis using a group ICA method. *Magn Reson Imaging*. 25(5): 684-694, 2007.
- Calhoun VD, Kiehl KA, Pearlson GD: Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum Brain Mapp*, 29(7): 828-838, 2008.
- Penney TJ, Koles ZJ: A combined SPM-ICA approach to fMRI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1: 723-726, 2006.
- Li L, Liu H, Li YZ, et al: The human brain response to acupuncture on same-meridian acupoints: evidence from an fMRI study. *J Altern Complement Med*, 4(6): 673-678, 2008.
- Qin W, Tian J, Bai L, et al: FMRI connectivity analysis of acupuncture effects on an amygdala-associated brain network. *Mol Pain*, 4: 55, 2008.
- Li L, Qin W, Bai L, Tian J: Exploring vision-related acupuncture point specificity with multi voxel pattern analysis. *Magn Reson Imaging*, 28(3): 380-387, 2010.
- Hui KK, Nixon EE, Vangel MG, et al: Characterization of the “deqi” response in acupuncture. *BMC Complement Altern Med*, 7: 33, 2007.
- 月本洋，菊池吉晃，妹尾淳司ら：脳機能画像解析入門，医歯薬出版，東京，32-91，2007。
- De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, et al: fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29(4): 1359-1367, 2006.
- Beckmann CF, Jenkinson M, Woolrich MW, et al: Applying FSL to the FIAC data: model-based and model-free analysis of voice and sentence repetition priming. *Hum Brain Mapp*, 27(5): 380-391, 2006.



23. Pyka M, Beckmann CF, Schönig S, et al: Impact of working memory load on fMRI resting state pattern in subsequent resting phases. *PLoS One*, 25; 4(9): e7198, 2009.
24. Beckmann CF, Smith SM: Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject fMRI analysis. *NeuroImage*, 25(1): 294-311, 2005.
25. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9(4): 463-484, 2005.
26. Melzack R: Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*, 65(12): 1378-1382, 2001.
27. 黒田良太郎：痛みの情報伝達経路—末梢から大脳皮質まで。 *薬学雑誌*, 123(7): 533-546, 2003.
28. Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, et al: Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex*, 16(9): 1289-1295, 2006.
29. 松原貴子, 沖田実, 森岡周: ペインリハビリテーション, 三輪書店, 東京, 95-133, 2011.
30. 大山正・今井省吾・和気典二編：新編感覚・知覚心理学ハンドブック, 誠信書房, 東京, 1262-1278, 1994.
31. Zhao ZQ: Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*, 85(4): 355-375, 2008.
32. Kawakita K, Gotoh K: Role of polymodal receptors in the acupuncture-mediated endogenous pain inhibitory systems. *Prog Brain Res*, 113: 507-523, 1996.
33. Raij TT, Forss N, Stancák A, et al: Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful Delta- and C-fiber stimuli. *Neuroimage*, 23(2): 569-573, 2004.
34. Weiss T, Straube T, Boettcher J, et al: Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C- and Delta-fibers. *Neuroimage*, 41(4): 1372-1381, 2008.
35. Kawakita K: Peripheral mechanisms of acupuncture and moxibustion stimulation and their relations to the characteristics of acupuncture points *J Physiol Soc Jap*, 51: 303-315, 1989.
36. Staud R, Craggs JG, Robinson ME, et al: Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain*, 129(1-2): 130-142, 2007.

# Analysis of delayed and long-sustained brain activity after the acupuncture stimulation by independent component analysis

Tomokazu Murase<sup>1)</sup>, Toshihiro Higuchi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Graduate School of Clinical Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine

<sup>2)</sup> Department of Neurosurgery, Meiji University of Integrative Medicine

## ABSTRACT

**Introduction:** We examined changes in brain activity after acupuncture stimulation using independent component analysis (ICA) to analyze brain responses without expected reference functions.

**Materials and Methods:** Twenty-six healthy, right-handed adults were divided into two groups, and one group received real acupuncture stimulation with manipulation and the other received sham acupuncture stimulation. Real acupuncture was inserted into LI-4 to a depth of approximately 15mm, and, subsequently, the inserted needle was manually twirled bidirectionally approximately 180° at 1Hz. Sham acupuncture stimulation was delivered to the skin surface on LI-4 by gentle tapping with a 5.88 von Frey monofilament at 4Hz. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) sequence consisted of four 15-s stimulation blocks (ON) interspersed between one 30-s and four 45-s rest blocks (OFF) for a total scanning time of 270 s. Independent components (ICs) were analyzed using Tensor ICA (Melodic in FSL) and the activated ICs were selected by comparing with template image generated for reported activation area. We examined the correlation between the temporal changes in activated area of selected ICs and hypothesized temporal functions with different delayed and long-sustained signal increase.

**Results and Discussion:** The two selected ICs for acupuncture stimulation demonstrated activation area which related pain perception. On the other hand, the one selected IC for sham acupuncture stimulation demonstrated activation area which related perception of somatosensory stimulation. Real acupuncture stimulation induced delayed and long-sustained increases in brain activity. These results suggest that the delayed and long-sustained signal increases were caused by C-fiber transmission, flare responses caused by acupuncture, and processing acupuncture stimulation in various and associated brain regions. We used independent component analysis to process the fMRI data of acupuncture stimulation, and we found delayed increasing and delayed decreasing BOLD signal changes in many areas related to pain perception.