

三叉神経領域への鍼通電刺激が自律神経系と前頭前野の
脳血流量に及ぼす影響

帝京平成大学大学院

健康科学研究科 博士課程

1 1 4 M 1 3 3 0 3

脇 英彰

本論文は、以下に投稿したものである。

Effect of electroacupuncture stimulation to the trigeminal nerve area on the autonomic nervous system and cerebral blood flow in the prefrontal cortex. Hideaki Waki, Takuya Suzuki, Yuki Tanaka, Hideaki Tamai, Yoichi Minakawa, Shogo Miyazaki, Naruto Yoshida, Kazuo Uebaba, Kenji Imai, Tatsuya Hisajima. Acupuncture in Medicine.

要約

背景／目的

前頭前野の脳血流量の調節には自律神経系や三叉神経の求心性神経が関与している。そのため、本研究ではヒトにおいて三叉神経領域への鍼通電刺激が自律神経活動と前頭前野の脳血流量に及ぼす影響を検証した。

方法

健康成人 16 名（男性 10 名、女性 6 名、 20.44 ± 0.18 歳）を無作為に無刺激群と鍼通電群に割り付け、クロスオーバー試験を実施した。手順は、5 分間の安静後に 1 分間の安静と鍼通電刺激を交互に各 5 回繰り返すブロックデザインとした。鍼通電群の刺激はステンレス鍼を用い、三叉神経領域に相当する両側の眉毛内端と前髪際中央の外 1cm に実施した。刺激周波数は 100Hz とし、刺激強度は痛みの感じない程度とした。また、無刺激群は介入を行わず座位安静のみとした。測定は、心拍変動解析より低周波（LF）と高周波（HF）を解析し、LF/HF を交感神経活動、HF を副交感神経活動の指標とした。また、2ch 近赤外分光装置のプロープを前頭極部に装着することで前頭前野の脳血流量を測定し、介入時を安静時で補正した。なお、心拍数（HR）、LF/HF および HF における各要因の比較は反復測定による 2 元配置分散分析を用いて解析し、脳血流量における群間比較は wilcoxon の符号付順位和検定を用いて解析した。

結果

鍼通電群では、安静時と介入時を比べて、HR が減少（ $p < 0.01$ ）、HF が増加（ $p < 0.01$ ）し、介入時では、鍼通電群は無刺激群と比較し、HR が減少（ $p = 0.08$ ）、HF が増加（ $p = 0.07$ ）した。また、介入時の脳血流量は両側共に増加（ $p < 0.05$ ）を示した。

考察／結論

三叉神経領域への鍼通電刺激は、心拍数を減少させ、副交感神経活動と左右の前頭前野の脳血流量を増加させることが示唆された。

キーワード： 高周波鍼通電、心拍数、心拍変動解析、近赤外分光法

目次

- 1. 背景 1
- 2. 方法 2
- 3. 結果 4
- 4. 考察 5
- 5. 結論 7
- 6. 参考文献..... 8
- 図表10

1. 背景

前頭前野は、大脳の前頭野領域に位置し、認知機能、情動、作業記憶などの機能に関与する。しかし、生体に過度または慢性的ストレスが加わると、前頭前野の機能低下や脳血流量の減少に伴い、様々な症状を引き起こすことが報告されている^{1,2)}。

自律神経系や三叉神経求心性神経は前頭前野領域に分岐する脳動脈の調節に関与している³⁻⁵⁾。交感神経は主に頸部交感神経を経て、脳血管を収縮させ³⁾、副交感神経は主に顔面神経の枝である大浅錐体神経を経て、翼口蓋神経節で節後線維を介して脳血管を拡張させる⁴⁾。また、三叉神経求心性神経はC1とC2の上位頸髄からなる三叉神経頸髄複合体を経て、上唾液核から大錐体神経を介して脳血管を拡張させることが報告されている⁵⁾。この他にも、縫線核に起始するセロトニン神経、青斑核に起始するノルアドレナリン（NA）神経は脳血管の収縮、前脳基底部に位置するMeynert核に起始するコリン作動性神経は脳血管の拡張に作用することが確認されている⁶⁾。

これまで鍼灸刺激と自律神経系に関する研究が多くある中、鍼刺激介入にはマニュアル鍼や鍼通電刺激が用いられてきた^{7,8)}。鍼通電刺激は1-5Hzの低頻度と50-100Hzの高頻度に分類される⁹⁾。Heart Rate Variability（HRV）による自律神経活動評価の研究においては、マニュアル鍼や低頻度鍼通電刺激は交感神経活動の抑制と副交感神経活動の亢進を引き起こすことが報告^{7,8)}されてきたが、高頻度鍼通電刺激を検証した報告は少ない。そこで、修士課程では高頻度鍼通電刺激の経時的变化を検証し、刺激直後は交感神経活動、刺激20分後は副交感神経活動を亢進させることを報告した¹⁰⁾。さらに、マニュアル鍼、低頻度鍼通電刺激および高頻度鍼通電刺激の自律神経活動に対する作用の違いを検証した結果、高頻度鍼通電刺激が最も影響を与えることを確認した。しかし、これらの報告は上肢や下肢への刺激介入が多く、頭部への刺激介入を検討した報告は少ない¹¹⁾。

近年では、near-infrared spectroscopy（NIRS）を用いた研究により、鍼刺激は脳血流量に作用することも報告されている¹²⁾。マニュアル鍼や低頻度鍼通電による刺激は、脳血流量を増加させるという報告がある一方で、変化させないといった報告もあり、一定の見解が得られていないのが現状である¹³⁾。さらに、高頻度鍼通電刺激を介入とした脳血流の研究は見当たらない。そのため、本研究では、非侵襲的で臨床応用されているNIRSとHRVを用いて、三叉神経第1枝領域への高頻度鍼通電刺激介入が自律神経活動と前頭前野領域の脳血流に及ぼす影響について検証した。

2. 方法

被験者

本研究はランダム化クロスオーバー試験とし、ウォッシュアウト期間を2週間に設定した。被験者には、事前に Hatta&Nakatsuka 利き手テスト¹⁴⁾を実施し、右利きの健常成人16名（男性10名、女性6名、 20.44 ± 0.18 歳）を対象とした。被験者は乱数表により無作為に無処置群と鍼通電群に割り付けられた。また、被験者にはヘルシンキ宣言に基づき本研究の目的、方法及び実験に伴う危険性について事前に説明を行い、文書による同意を得た。なお、本研究は、帝京平成大学倫理委員会の承認（26-104-1）を得て実施した。

研究デザイン

被験者は、自律神経系と脳血流への影響を避けるために、研究の前日と当日のアルコールとカフェイン（コーヒー、紅茶など）摂取を禁止され、実験の2時間前からの飲食は水のみに制限された。また、研究時間は9:00 から13:00 までとし、室温は23°Cから25°Cの範囲で統一した。研究中は座位にて行い、研究手順は5分間の安静後に1分間の安静と鍼通電刺激を交互に各5回繰り返すブロックデザインとした（図1）。

介入方法

これまで、ラビットの頭部への電気刺激は前頭前野の脳血流量の増加させること¹⁵⁾やヒトへの高頻度鍼通電刺激は低頻度よりも副交感神経活動を亢進させることが報告されている¹⁶⁾。そのため、本研究ではステンレス鍼（長さは40mmと50mm、太さは直径0.18mmと0.24mm; SEIRIN、Shizuoka、Japan）を用いて、眉毛内端から外方に30mm、前髪際中央外1cmから外方に40mm刺入し、刺激の周波数は100Hzに設定した。なお、通電刺激は通電機器（Ohm Pulser LFP-4000A; Zen Iryoki、Fukuoka、Japan）を用い、刺激時間は1分×5回、パルス幅は0.25ms、刺激強度は痛みの感じない程度（2-3mA）とした。無刺激群においてはプラセボを設定することが難しいため、刺激を行わず座位安静のみとした。

HRV

自律神経活動は、胸骨部と左右の乳頭線上に位置する側胸部に電極（Vitrode Bs 150; NIHON KOHDEN、Tokyo、Japan）を張り付け、心電計（LRR-03; GMS、Tokyo、Japan）によって得られた心拍変動を心拍変動波形解析用ソフト（Crosswell、Tokyo、Japan）を用いて、修正型最大エントロピー法による周波数解析を行った。0.05~0.15Hzの低周波（low frequency: LF）成分と0.15~0.4Hzの高周波（high frequency: HF）成分を抽出し、LF成分をHF成分で除した値を交感神経活動の指標、HF成分を副交感神経活動の指標とした。

近赤外分光装置

脳血流量の指標となる酸素化ヘモグロビン（total hemoglobin: total-Hb）の変化は2チャンネルの近赤外分光装置（HOT121B; Hitachi、Tokyo、Japan）を用い波長810nmの近赤外光にて測定された。近赤外光の受光プローブと照射プローブ間の距離は3cmとし、頭皮から2~3cm深部の大脳皮質領域を測定した。また、測定部位は前頭前野領域となる国際10-20法のFp1/F3とFp2/F4とした¹⁹⁾。解析は介入前-10~0秒区間の平均値と介入終了後40~50秒区間の平均値2点を通る一次式をバツ

クグラウンドとしてベースライン補正を行った。その後、5回を加算平均で得られた波形から積分値を求めた。また、測定中のアーチファクトを除去するために、顎や眼の開閉運動、頸部の運動を制限した²⁰⁾。

統計解析

結果は平均±標準誤差で示し、各評価項目の値を従属変数、介入群（無刺激群と鍼通電群）と測定時期（安静時と介入時）を独立変数とした。HR、LF/HFおよびHFにおいては、各要因の比較を反復測定による2元配置分散分析を用いて検討した。また、脳血流量においては介入群の比較をWilcoxonの符号付順位和検定を用いて検討した。なお、有意水準は5%とし、解析にはIBM® SPSS Statistic19を使用した。

3. 結果

HR と自律神経活動

HR においては、無刺激群では安静時から介入時にかけて変化はみられないのに対し、鍼通電群では減少 ($p = 0.004$) がみられた。また、介入時において、鍼通電群は無刺激群と比較し減少 ($p = 0.087$) を示した (図 2)。

LF/HF においては、両群共に安静時から介入時にかけて変化は示されず、群間においても変化はみられなかった (図 3)。

HF においては、無刺激群では安静時から介入時にかけて変化がみられないのに対し、鍼通電群では増加 ($p = 0.006$) を示した。また、介入時において、鍼通電群は無刺激群と比較し増加 ($p = 0.071$) を示した (図 4)。

前頭前野脳血流量

鍼通電群は無刺激群と比較し左右共に前頭前野の脳血流量の増加 (左 : $p = 0.048$ 、右 : $p = 0.016$) を示した (図 5)。

4. 考察

本研究では、三叉神経第1枝領域への高頻度鍼通電刺激介入が自律神経活動と前頭前野領域の脳血流量に及ぼす影響について検証した。その結果、100Hz 鍼通電刺激は HR の減少と HF の増加を示し、左右の前頭前野領域の脳血流量を増加させた。

三叉神経への電気刺激は、三叉神経脊髄路核から迷走神経背側核を経由し、迷走神経を介して HR を減少させることが報告されている²¹⁾。このことから、三叉神経第1枝領域に相当する前額部への100Hz 鍼通電刺激は、三叉神経-迷走神経反射を引き起こし、副交感神経活動を亢進させることによって HR を減少させた可能性が推測される。三叉神経-迷走神経反射は、従来鍼や注射針などの侵害刺激により低血圧、徐脈さらには失神を引き起こす有害事象として知られている²²⁾。しかし、今回実施した介入試験中にそのような有害事象の発生は一例も無かったことから、100Hz 鍼通電刺激介入の安全性についても確認された。

本研究では、副交感神経活動の亢進に加えて前頭前野領域の脳血流量の増加が示された。前頭前野領域の血液は、内頸動脈を由来とする前大脳動脈や中大脳動脈に供給され、その領域に分布する自律神経により調節される^{3, 4)}。前頭前野領域の血管を支配する交感神経線維は、主に上頸神経節からの NA 作動性節後線維となり、 α 受容体を介して血管を収縮性に調整する^{3, 23)}。その副交感神経線維は、主に顔面神経から分岐した大浅錐体神経が翼口蓋神経節を経たコリン作動性節後線維となり、ムスカリン受容体を介して血管を拡張性に調節する^{4, 23)}。三叉神経第1枝領域への100Hz 鍼通電刺激は、介入中に交感神経活動の指標である LF/HF よりも副交感神経活動の指標となる HF を増加させた。そのため、脳血流量の増加は上頸神経節由来の NA 作動性節後線維の抑制性よりも翼口蓋神経節由来のコリン作動性節後神経線維の興奮性によると推察される。また、翼口蓋神経節のコリン作動性節後線維への電気刺激は脳血流を増加させる⁴⁾が、この反応は nitric oxide (NO) 合成酵素阻害薬を投与すると消失することから²⁴⁾、今回の100Hz 鍼通電刺激介入が脳血流を増加させた理由として NO の関与も考えられる。加えて、低頻度鍼通電刺激はコリン作動性節後線維末端部から Ach のみを放出させるが、高頻度刺激時は Ach と VIP を放出させること²⁵⁾は、本研究における脳血流量の増加がコリン作動性節後線維から放出される Ach だけでなく、VIP も関与した可能性を示唆する。さらに、脳血流量の調節には自律神経系以外にも三叉神経求心性神経が関与する。三叉神経領域への電気刺激は、C1 や C2 の上位頸髄に位置する三叉神経頸髄複合体を経て、上唾液核から翼口蓋神経節を介して脳血管を拡張させる⁵⁾。この知見と今回の結果を勘案すると、三叉神経第一枝領域への100Hz 鍼通電刺激は三叉神経頸髄複合体を介して脳血流量を増加させることも可能となる。これまで、鍼刺激介入時の脳血流を NIRS によって評価した研究において、マニュアル鍼や低頻度鍼通電刺激は一定の結果が示されていない¹³⁾。また、我々が先行研究を検索するかぎりでは、高頻度鍼通電刺激による脳血流への影響を NIRS によって検証した報告は見当たらない。本研究では、頭部三叉神経第1枝領域への高頻度鍼通電刺激が HR の減少と HF の増加に伴い左右の前頭前野領域の脳血流量を増加させることを確認した。このことは、高頻度鍼通電刺激介入が、脳血流に影響を及ぼすことを明らかにしたことに加えて、前頭前野領域や自律神経系の機能低下により引き起こされる症状の有用な介入手段となる可能性がある。

このように、本研究では三叉神経第1枝領域への高頻度鍼通電刺激は副交感神経活動を亢進させ、HR を減少、左右の脳血流量を増加させることを確認した。しかし、この研究にはいくつかの限界点がある。これまでの研究において、刺入が深い刺激は浅い刺激に比べて副交感神経活動が亢進し

ていること²⁶⁾、自律神経活動に異常が見られる者に対する上肢への4日間の鍼通電刺激は自律神経活動を改善させること²⁷⁾が報告されている。このように、刺入深度、刺激部位、刺激回数および被験者特性によって作用が異なることから、本研究の結果は刺激方法や被験者特性によって異なる可能性がある。また、自律神経活動の測定は心拍変動解析のみであり、自律神経活動を完全に反映しない²⁸⁾ことから、採血によるアドレナリンやノルアドレナリンなどの測定を実施する必要がある。脳血流量の測定は、NIRSによるTotalHbの測定のみであったが、OxyHbとDeoxyHbの結果もふまえて考察する必要がある。さらに、今後はサンプルサイズを拡大し、介入中だけでなく、持続効果や反復効果を検証することで臨床応用に向けた検討を行う予定である。

5. 結論

三叉神経第 1 枝領域への高頻度鍼通電刺激は副交感神経活動を増加させ、HR を減少、左右の前頭前野領域の脳血流量を増加させることが示唆された。

6. 参考文献

- 1) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, et al. Frontal lobe function in bipolar disorder A multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006;29:172–84.
- 2) Suto T, Fukuda M, Ito M, et al. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 2004;55:501–11.
- 3) Busija DW, Heistad DD, Marcus ML. Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels during acute, moderate increases in arterial pressure in dogs and cats. *Circ Res* 1980;46:696–702.
- 4) Suzuki N, Hardebo JE, Kåhrström J, et al. Selective electrical stimulation of postganglionic cerebrovascular parasympathetic nerve fibers originating from the sphenopalatine ganglion enhances cortical blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:383–91.
- 5) Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. *Headache* 2009;49:1131–43.
- 6) Uchida S, Kagitani F. Effect of acupuncture-like stimulation on cortical cerebral blood flow in anesthetized rats. *J Physiol Sci* 2015;65:67–75.
- 7) Nishijo K, Mori H, Yosikawa K, et al. Decreased heart rate by acupuncture stimulation in humans via facilitation of cardiac vagal activity and suppression of cardiac sympathetic nerve. *Neurosci Lett* 1997;227:165–8.
- 8) Mori H, Uchida S, Ohsawa H, et al. Electro-acupuncture stimulation to a hindpaw and a hind leg produces different reflex responses in sympathoadrenal medullary function in anesthetized rats. *J Auton Nerv Syst* 2000;79:93–8.
- 9) Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol* 2008;85:355–75.
- 10) Hideaki W, Tatsuya H, Shogo M, et al. Effect of 100 Hz electroacupuncture on salivary immunoglobulin A and the autonomic nervous system. *Acupunct Med* 2015;33:451–6.
- 11) Wang JD, Kuo TB, Yang CC. An alternative method to enhance vagal activities and suppress sympathetic activities in humans. *Auton Neurosci* 2002;100:90–5.
- 12) Lo MY, Ong MW, Chen WY, et al. The Effects of Acupuncture on Cerebral and Muscular Microcirculation A Systematic Review of Near-Infrared Spectroscopy Studies. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;1–11.
- 13) Sakatani K, Kitagawa T, Aoyama N, et al. Effects of acupuncture on autonomic nervous function and prefrontal cortex activity. *Adv Exp Med Biol* 2010;662:455–60.
- 14) Hatta T, Kawakami A. Patterns of handedness in modern Japanese: a cohort effect shown by re-administration of the H.N. Handedness Inventory after 20 years. *Can J Exp Psychol* 1995;49:505–12.
- 15) Gurelik M, Karadag O, Polat S, et al. The effects of the electrical stimulation of the nasal mucosa on cortical cerebral blood flow in rabbits. *Neurosci Lett* 2004;365:210–3.
- 16) Lee JH, Kim KH, Hong JW, et al. Comparison of electroacupuncture frequency-related effects on heart rate variability in healthy volunteers: a randomized clinical trial. *J Acupunct Meridian Stud* 2011;4:107–15.
- 17) Hock C, Villringer K, Müller-Spahn F, et al. Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain Res* 1997;755:293–303.

- 18) Toronov V, Webb A, Choi JH, et al. Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Med Phys* 2001;28:521–7.
- 19) Tanida M, Katsuyama M, Sakatani K. Relation between mental stress-induced prefrontal cortex activity and skin conditions: a near-infrared spectroscopy study. *Brain Res* 2007;1184:210–6.
- 20) Suto T, Fukuda M, Ito M, et al. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 2004;55:501–11
- 21) Schaller B. Trigemino-cardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? *J Neurol* 2004;251:658–65.
- 22) Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-71.
- 23) Sato A, Sato Y. Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. *Neurosci Res* 1992;14:242–74.
- 24) Morita-Tsuzuki Y, Hardebo JE, Bouskela E. Inhibition of nitric oxide synthase attenuates the cerebral blood flow response to stimulation of postganglionic parasympathetic nerves in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:993–7.
- 25) Lundberg JM, Anggård A, Fahrenkrug J. Complementary role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and acetylcholine for cat submandibular gland blood flow and secretion. I. VIP release. *Acta Physiol Scand* 1981;113:317–27.
- 26) Huang H, Zhong Z, Chen J, et al. Effect of acupuncture at HT7 on heart rate variability an exploratory study. *Acupunct Med* 2015; 33(1): 30-5.
- 27) Sun J, Li X, Yang C, et al. Transcutaneous electrical acupuncture stimulation as a countermeasure against cardiovascular deconditioning during 4 days of head-down bed rest in humans. *Acupunct Med* 2015;33(5):381-7.
- 28) Alraek T, Tan CO. Acupuncture and heart rate variability. *Acupunct Med* 2011;29:7–8.

图表

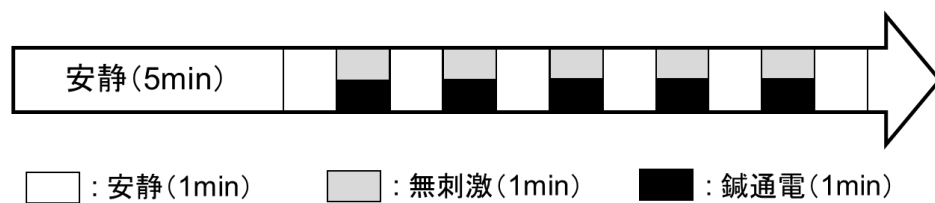


図 1 研究プロトコル

研究内容は、5 分間の安静後に 1 分間の安静と無処置または鍼通電を交互に各 5 回繰り返すブロックデザインを実施し、その間の自律神経活動と前頭前野の脳血流量を測定した。

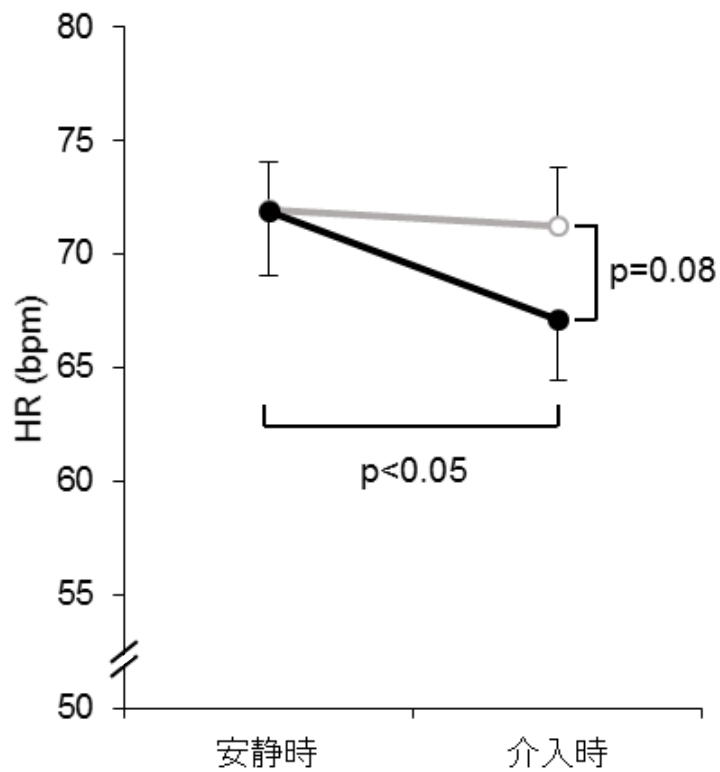


図 2 HR の変化

健常者 (n=16) に対して、[○] 無刺激群、[●] 鍼通電群における 5 分間の安静時と 1 分 × 5 回の介入時を示した。

鍼通電群は安静時から刺激時にかけての減少 ($p = 0.004$) を示し、介入時において、鍼通電群は無刺激群と比較し減少 ($p = 0.087$) を示した。

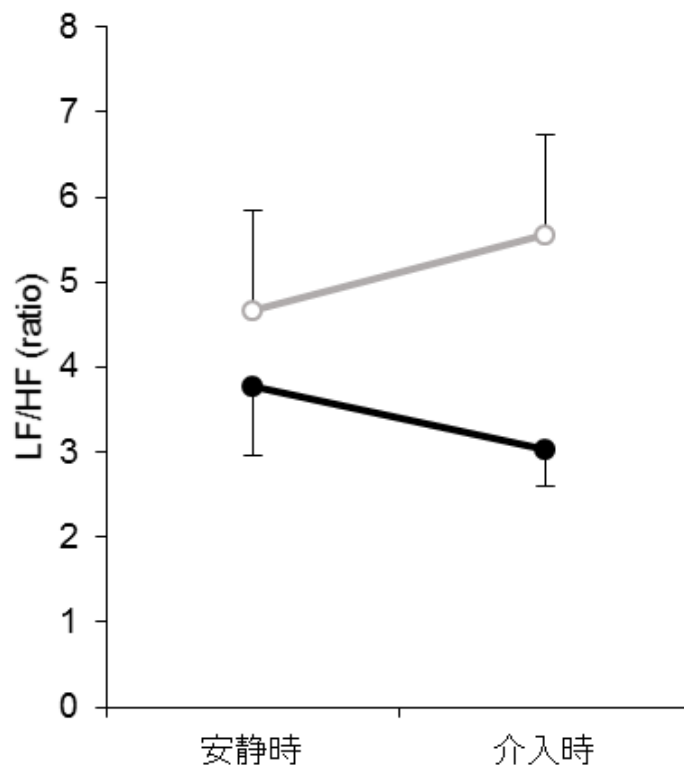


図3 LF/HF の変化

健常者 (n=16) に対して、[○] 無刺激群、[●] 鍼通電群における 5 分間の安静時と 1 分×5 回の介入時を示した。

両群共に安静時から介入時にかけて変化は示されず、群間においても変化はみられなかった。

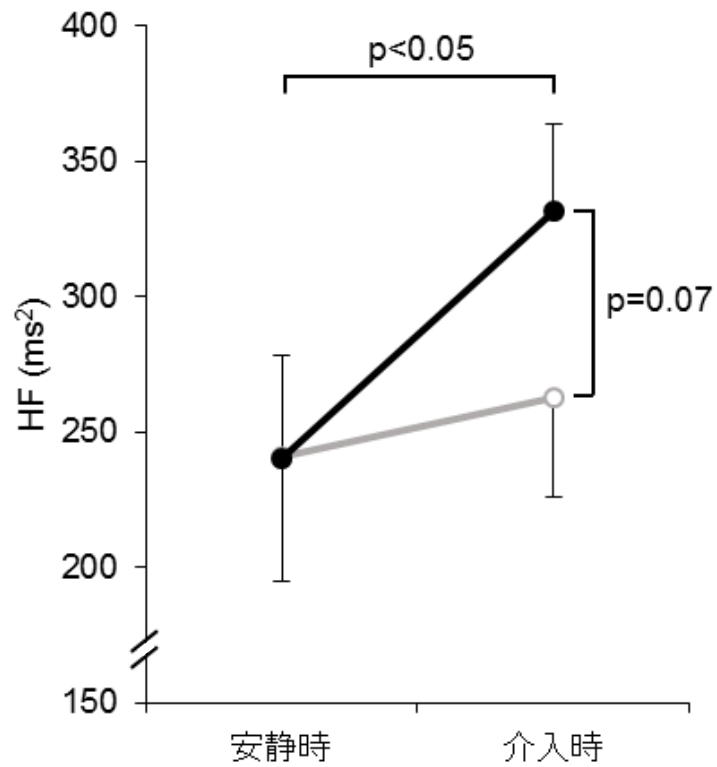


図 4 HF の変化

健常者 (n=16) に対して、[○] 無刺激群、[●] 鍼通電群における 5 分間の安静時と 1 分 × 5 回の介入時を示した。

鍼通電群は安静時から刺激時にかけての増加 ($p = 0.006$) を示し、介入時において、鍼通電群は無刺激群と比較し減少 ($p = 0.071$) を示した。

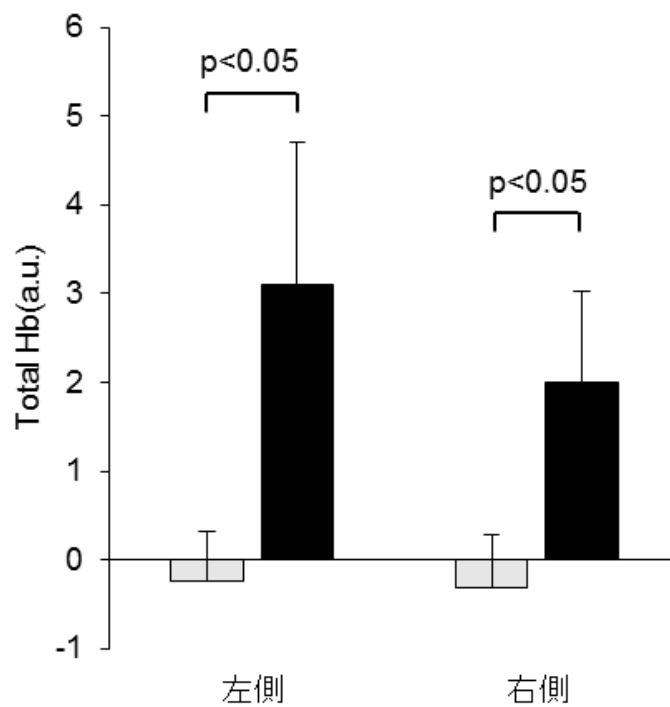


図 5 前頭前野脳血流量の変化

健常者 (n=16) に対して、[□] 無刺激群、[■] 鍼通電群における 1 分×5 回の介入時を示した。

鍼通電群は無刺激群と比較し左右共に前頭前野の脳血流量の増加（左： $p = 0.048$ 、右： $p = 0.016$ ）を示した。