

三叉神経眼枝への 100Hz 鍼通電刺激の  
前頭前野脳血流および機能に及ぼす効果

帝京平成大学大学院

健康科学研究科 博士課程

117M13302

鈴木 卓也

## 目 次

第 1 章 序論	1
第 2 章 本論	2
第 1 節 三叉神経眼枝への 100Hz 鍼通電刺激強度の差異が前頭前野脳血流に及ぼす影響	2
1 背景	2
2 方法	2
3 結果	3
4 考察	4
5 結語	6
6 引用文献	6
7 図表	9
第 2 節 三叉神経眼枝への 0.2mA-100Hz 鍼通電刺激による前頭前野機能の反応	16
1 背景	16
2 方法	16
3 結果	18
4 考察	18
5 結語	19
6 引用文献	19
7 図表	22
第 3 章 結論	26
謝辞	26

## 第1章 序論

鍼は、身体表面に接触または穿刺刺入により皮膚や組織を損傷させ生体に一定の機械的刺激を与え様々な生体反応を生じさせる器具として鍼灸治療で用いられてきた。鍼刺激は、機械刺激受容器に加え、刺入によって損傷した組織から産生されるアラキドン酸由来の炎症性脂質メディエーターなどがポリモーダル受容器等を介し、求心性に中枢へ伝えられると考えられている。

これまで、鍼刺激はラットで内在性コリン作動神経を介し大脳皮質局所血流を増加させることが確認されている (Uchida S. et al、2000)。我々は、ヒトにおいて三叉神経の分布する前頭部領域への低周波鍼刺激により脳血流が増加することを明らかにした (Waki H. et al、2017)。三叉神経は前頭前野領域の脳血管を支配する外在性神経であるため、鍼刺激は脳血管を内在性神経と外在性神経の神経性調節によって血流を増加させている可能性がある。脳血流量は、うつ病相で前頭前野の血流・糖代謝の減少と機能低下を伴うとされ (Hirayasu Y. et al、2004)、脳血流の増加により脳機能の亢進がみられるため脳機能の指標とされている (Watanabe E. et al、1996)。前頭前野は主に作業記憶や集中力などの認知機能を司り、抑うつ気分を呈する者は健常者に比べ認知課題時における前頭前野の脳血流量の増加率が低い (Kito H. et al、2014)。前頭前野の脳血流は精神機能の低下のみならず様々な不定愁訴とも密接に関連することが指摘されている。しかし、刺激強度と脳血流の反応について検証していないため、脳血流を増加させる EA 刺激の至適強度の検証が課題となっていた。また、EA 刺激が前頭前野における認知機能の向上を目的に臨床応用されるためには、その効果として脳血流の増加のみならず前頭前野機能の活性についても証明することが必要となる。

以上を背景として、本博士論文は、「三叉神経眼枝への 100HzEA 刺激強度の差異が前頭前野脳血流に及ぼす影響」を第1研究とし、第1研究で明らかになった前頭前野脳血流を増加させる刺激強度を用いた、「三叉神経眼枝への 0.2mA-100Hz 鍼通電刺激による前頭前野機能の反応」を第2研究として構成した。

## 第2章 本論

### 第1節 三叉神経眼枝への100Hz 鍼通電刺激強度の差異が前頭前野脳血流に及ぼす影響

#### 1 背景

これまで、我々の先行研究において三叉神経眼枝への100Hz 鍼通電（EA）刺激は作業記憶や集中力などの認知機能を司る前頭前野脳血流を増加させることを明らかにしている<sup>1)</sup>。しかし、EA刺激強度を被験者が痛みを感じない程度と設定したことから、EA刺激の電流量が被験者ごとに異なる。ラットの先行研究においてEA刺激は、電流量の増加に伴いⅡ群、Ⅲ群、Ⅳ群線維の順で体性求心性神経線維の活動を亢進させることや<sup>2)</sup>、EA刺激による脳血流の増加量は電流量に依存し、Ⅲ群、Ⅳ群線維を賦活させる刺激強度で顕著となることが報告されている<sup>3, 4)</sup>。このことから、三叉神経眼枝への100HzEA刺激は刺激強度により前頭前野における脳血流の反応性が異なると予想される。経頭蓋磁気刺激法では刺激強度依存的に左右の前頭前野脳血流を増加させることが分かっている<sup>5)</sup>。しかし、ヒトに対するEA刺激の刺激強度の差異が前頭前野脳血流に及ぼす影響は検討されていない。そこで、本研究の目的は三叉神経眼枝への100HzEA刺激強度の差異が前頭前野脳血流の応答性に及ぼす影響を検討することとした。

#### 2 方法

##### ・ 被験者

実験の被験者は健常者12名（年齢：20.50±0.67歳、BMI：23.10±1.59 kg/m<sup>2</sup>）とした。本研究は、帝京平成大学倫理委員会（承認番号：30-099）により承認され、UMIN（登録番号：000036312）に登録された。また、ヘルシンキ宣言の規定に従い、被験者の同意は得られた。全ての被験者は参加するためにインフォームド文書同意書に署名した。募集期間は、2019年3月27日から2019年6月28日までとした。

##### ・ 実験デザイン

実験は、12名の被験者に対し無処置、0.1mA-100HzEA刺激、0.2mA-100HzEA刺激の順で行い、各介入は2週間のウォッシュアウト期間を設け実施した。また、実験を終了した者は脱落した4名を除いた8名となった。尚、各実験は、実験の前日にアルコール、当日はコーヒーや紅茶などのカフェインの摂取を控えさせ、実験の2時間前に断食するように被験者へ指示した。また、被験者を室温などの実験環境に順応させるため、実験手順の開始20分前に実験場所へ到着するように指示した。実験時間と室温は、脳血流と心拍数（HR）の測定エラーを避けるために10:00-13:00及び24.5-25.5℃に設定された。測定時は、音などの測定に影響を与える可能性がある全ての外的要因を最小限した。また、全ての介入は被験者を座位にし、5分間の安静後に、1分間のEA刺激と1分間の安静を交互に5回繰り返すブロックデザインにて実施した。無処置の際は測定期間を通して安静を行った（図1）。尚、100HzEA刺激の場合は、介入終了後にEA刺激をどの程度感じたかを聴取した。

##### ・ 鍼通電

使用鍼は、長さ50 mm、直径0.18 mm（セイリン社製、静岡、日本）のものとした。刺激方

法は、部位を前髪際中央の外 10 mm とその上方 70mm とし、三叉神経第一枝の眼窩上神経と滑車上神経への刺激を目的に、それぞれ外方 40mm 刺鍼した。(図 1)。通電機器は (Ohm Pulser LFP-2000e; 全医療器社製、東京、日本) を使用し、パルス幅 0.25ms にて 100Hz で EA 刺激を実施した。尚、EA 刺激は、4 年以上の経験を持つ有資格の鍼灸師が行った。

- ・ 近赤外分光法

本研究では、図 2 に示すように脳血流の酸素化ヘモグロビン (OxyHb)、脱酸素化ヘモグロビン (DeoxyHb)、総ヘモグロビン (TotalHb) を 16 チャンネル (Ch) の NIRS 装置 (OEG-16. スペクトラテック社製、東京、日本) から近赤外光を照射して測定した。OxyHb と DeoxyHb は 880nm と 770nm の近赤外光波を照射し算出した。プローブ間の距離は 3.0 cm であり、この装置は頭皮の真下の 2~2.5 cm の大脳皮質の表面を測定することができる。Ch1、2、13、16 は前頭極と背外側前頭前野、Ch3、15 は前頭極と下前頭回、Ch4、5、6、7、10、11、12、13 は前頭極に相当する。刺激前のベースラインは刺激前の 10 秒間の平均とし、刺激後のベースラインは、刺激期間後 40~50 秒間の平均とした。脳血流の値は刺激中のヘモグロビンの増減を面積で求め、5 回の刺激中の値を加算平均し算出した。尚、サンプリング間隔は 0.65 秒で行った。本研究は Ch1~7 を右前頭前野、Ch10~16 を左前頭前野のヘモグロビン量の値として評価し、Ch8 と Ch9 は正中線に位置することから、今回は解析の対象外とした。

- ・ 心拍数 (HR)

HR は被験者へ心電図 (ECG) モニタリング用の使い捨て電極 (Vitrode Bs 150; 日本光電社製、東京、日本) を装着し、Marquette Holter レコーダー (LRR-03; GMS 社製、東京、日本) にて記録した。0.1mA と 0.2mA の EA 刺激の測定は、5 分間の安静期間と 1 分間計 5 回の EA 刺激の間に行った。無処置の際の測定は、5 分間の安静期間と 1 分間計 5 回の無刺激の間に実施した。HR の結果は 1 分間計 5 回の刺激時の HR を加算平均し、5 分間の安静期間からの変化量で求めた。

- ・ 統計解析

データは全て平均値±標準偏差で表す。OxyHb、DeoxyHb、TotalHb、HR の変化量はクラスカウォリス検定と、その後の検定マンホイットニの U 検定を用いて解析した。尚、統計解析の有意水準は  $p<0.05$  に設定した。

### 3 結果

- ・ EA 刺激中の感覚

EA 時の感覚は 0.1mA と 0.2mA で異なった。0.1mA の場合、感じなかった人が 3 名、わずかに感じた人が 3 名、明瞭に感じた人が 2 名であった。0.2mA の場合、感じなかった人は 0 名、わずかに感じた人が 1 名、明瞭に感じた人が 7 名であった (表 1)。

- ・ OxyHb 量

右前頭前野に相当する Ch1～7 の OxyHb 量の結果と左前頭前野に相当する Ch10～16 の OxyHb 量の結果を図 3 に示す。

右前頭前野では、0.2mA の EA 刺激は 0.1mA と比較し、Ch6 の OxyHb が有意に亢進した ( $p < 0.05$ )。また、Ch2-6 は無処置より有意に高値となった (Ch 2, 5:  $p < 0.05$ ; Ch 3, 4, 6:  $p < 0.01$ )。

左前頭前野では、0.2mA の EA 刺激は 0.1mA と比較し、Ch10 及び Ch12 の OxyHb が有意に亢進した ( $p < 0.05$ )。また、無処置と比較し、Ch10、12 で有意に高値となった (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )。

- DeoxyHb 量

右前頭前野に相当する Ch1～7 の DeoxyHb 量と左前頭前野に相当する Ch10～16 の DeoxyHb 量の結果を図 4 に示す。

右前頭前野では 0.2mA と 0.1mA の EA 刺激は無処置と比較し、Ch4 の DeoxyHb 量が有意に減少した ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )。

左前頭前野では各介入と比較し、DeoxyHb に有意な変化を示さなかった。

- TotalHb 量

右前頭前野に相当する Ch1～7 の TotalHb 量と左前頭前野に相当する Ch10～16 の TotalHb 量の結果を図 5 に示す。

右前頭前野では各介入と比較し、TotalHb に有意な変化を示さなかった。

左前頭前野では 0.2mA の EA 刺激は無処置と比較し、Ch12 及び Ch13 の TotalHb 量が有意に亢進した ( $p < 0.05$ )。

- HR の変化量

HR の変化量の結果を図 6 に示す。HR は各介入と比較し有意な変化を示さなかった。

#### 4 考察

本研究は、前頭前野脳血流に対する三叉神経眼枝への 100HzEA 刺激強度の検討を行った。主要評価項目である脳血流は NIRS により OxyHb 量と DeoxyHb 量、TotalHb 量を分析した。その結果、明瞭に感じる、すなわち強い刺激である 0.2mA の EA 刺激は弱い刺激である 0.1mA の EA 刺激より前頭極の OxyHb 量を増加させることが明らかとなった。

脳血流において DeoxyHb 量は OxyHb 量や TotalHb 量に比べ、大きな変化を示さない特徴を持つ。そのため、本研究においても DeoxyHb 量はほとんどのチャンネルで変化を示さなかったと推察された。

三叉神経眼枝への 0.2mA-100HzEA 刺激は 0.1mA と比較し、被験者が EA 刺激を明瞭に感じる強度であった。また、0.2mA-100HzEA 刺激はかすかに感じるまたは無感の刺激である 0.1mA-100HzEA 刺激より前頭前野脳血流を増加させた。このことから、前頭前野脳血流を増加させるには、被験者が刺激を明瞭に感じる強度で行う必要があると推察された。

生体反応は体性求心性神経線維を介して伝達され、麻酔下のラットを用いた先行研究では、求

心性神経線維の閾値がEA刺激の刺激強度によって異なることが報告されている<sup>2)</sup>。さらに、EA刺激はⅡ群線維を賦活させる弱い刺激(0.5mA以下)では脳血流を増加させず、Ⅲ群やⅣ群線維を賦活させる強い刺激(1.5mA以上)では脳血流を増加させる<sup>3, 4)</sup>。本研究は0.2mAが0.1mAより前頭前野脳血流を増加させた。したがって、先行研究で用いられた刺激強度と異なるが、0.1mAは主にⅡ群線維を賦活させたため前頭前野脳血流を増加させず、0.2mAでは主にⅢ群やⅣ群を賦活させたため前頭前野脳血流を増加させたのかもしれない。

ポリモーダル受容器は、皮膚や筋に局在し、鍼灸刺激を受容する<sup>6)</sup>。Ⅲ群線維に相当するA $\delta$ 線維は筋のポリモーダル受容器を、Ⅳ群線維に相当するC線維は皮膚や筋のポリモーダル受容器を支配している<sup>7, 8)</sup>。このポリモーダル受容器の興奮性は、自律神経系を介する反応と密接に関係し、刺激の強度に依存して増大する<sup>9)</sup>。上記の理由から、本研究における0.2mA-100HzEA刺激は、0.1mAよりもⅢ群(A $\delta$ )線維やⅣ群(C)線維のポリモーダル受容器の興奮性を増大させた可能性がある。さらに、三叉神経と顔面神経の副交感神経節後線維の反射弓が脳血管の拡張に関与する<sup>10)</sup>。このことから、0.2mA-100HzEA刺激による三叉神経ポリモーダル受容器の興奮性が副交感神経節後線維を介し前頭前野領域に分布する血管を拡張させ、脳血流を増加させたことが考えられる。

前頭前野への血液供給は主に内頸動脈から分岐する前大脳動脈や中大脳動脈により行われ、内頸動脈や前大脳動脈、中大脳動脈は主に三叉神経眼枝の一次知覚神経と顔面神経の節後線維が支配している<sup>11-13)</sup>。これまで、三叉神経領域への刺激は軸索反射により血管を拡張させる可能性があることが報告されている<sup>14)</sup>。また、三叉神経眼枝への刺激は三叉神経頸髄複合体へ入力し、上唾液核を介し翼口蓋神経節へシナプスする<sup>10, 14, 15, 16)</sup>。それにより、翼口蓋神経節や耳神経節から起始する副交感神経線維を賦活させ、血管を拡張させる<sup>13, 17, 18)</sup>。

脳血流は脳血管の拡張により増加する。脳血管の拡張は末梢性の外因性神経と中枢性の内因性神経により調節されている<sup>19)</sup>。外因性神経による脳血管の拡張は、三叉神経の一次知覚神経や顔面神経の節後線維により調節され<sup>11, 17)</sup>、三叉神経の一次知覚神経は含有するカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)やサブスタンスP(SP)、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)などにより脳血管を拡張させる<sup>11, 20, 21)</sup>。また、顔面神経の節後線維は翼口蓋神経節や耳神経節から起始し、アセチルコリン(ACh)や血管作動性腸管ペプチド(VIP)を放出させることにより脳血管を拡張させる<sup>17, 18)</sup>。上唾液核から起始する大錐体神経は翼口蓋神経節でシナプスし、一酸化窒素(NO)作動性神経線維の神経終末などからNOを放出させることで脳血管を拡張させる<sup>13, 22, 23)</sup>。また、三叉神経の一次知覚神経や翼口蓋神経節から起始する顔面神経の節後神経は硬膜動脈にも分布していることから、三叉神経領域への刺激は軸索反射により硬膜動脈の血流量も増加させる可能性がある<sup>24, 25)</sup>。さらに、交感神経による脳血管を拡張は、上頸神経節から起始するアドレナリン作動神経は脳血管を収縮させ、その代償により脳血管を拡張させることが報告されている<sup>26, 27)</sup>。

内因性神経による脳血管の拡張は、前脳基底部から起始するコリン作動性神経が大脳皮質にてGABA介在神経へシナプスし、GABAやACh、NO、VIPを放出させることにより調節される<sup>3, 4, 28)</sup>。

このことから、三叉神経眼枝への0.2mA-100HzEA刺激は、外因性神経である①翼口蓋神経節から起始する顔面神経の節後線維がAChやVIP、②翼口蓋神経節でシナプスするNO作動性神経がNOを放出、③軸索反射により三叉神経の一次知覚神経がCGRPやSP、PACAPを放出させたことが考え

られた。また、内在性神経である大脳髄質内のコリン作動性神経が ACh を放出することや、大脳皮質内の GABA 介在性神経が GABA や NO や VIP を放出して脳血管を拡張調節することが知られている。そのため、これらの神経の関与も機序の一つとなる可能性がある。

三叉神経領域への刺激は三叉神経脊髄路核へ入力し、疑核や迷走神経背側核から起始する心臓副交感神経を介して HR を減少させる。これを三叉神経心臓反射と呼ぶ<sup>29, 30)</sup>。本研究において、0.1mA と 0.2mA の EA 刺激は有意な差を示さなかったが HR を減少させたことから、三叉神経心臓反射が生じた可能性が考えられた。

本研究において有害事象は確認されなかったため、100HzEA 刺激は安全であったことが確認された。また、0.2mA-100HzEA 刺激は脳機能の指標にもなる OxyHb 量を前頭極において増加させた。前頭極は意思決定や作業記憶などの認知機能を司っている<sup>31)</sup>。このことから、0.2mA-100HzEA 刺激は前頭前野機能の亢進により認知機能を改善させる可能性がある。そこで、今後は認知機能と関連する言語流暢性課題や暗算課題を用い、0.2mA-100HzEA 刺激が認知機能に与える影響を検討する予定である。

ヒトを対象とした実験において EA 刺激の電流量による反応性を検討した研究は少ない。そのため、本研究は研究や臨床現場において EA 刺激の電流量を決定する際の一助となる可能性があることから、研究意義が高いと考えている。このことから、今後も他のパラメーターを用いての EA 刺激強度の検討が必要であると思われる。

本研究の限界点として、ヒト臨床試験では刺激によって賦活する神経線維の種類を同定することは困難であるため、0.2mA-100HzEA 刺激はⅢ群やⅣ群線維を賦活させたかが不明であることが挙げられる。また、測定に用いた近赤外分光装置は、大脳皮質の血流量を測る機器であるが、その表層にある皮膚の血流量も反映される。前頭部の皮膚血流は眼窩上動脈や滑車上動脈が関与する。これらの血管は三叉神経眼枝から分岐する神経と伴行しているため、三叉神経眼枝への EA 刺激が軸索反射により血管を拡張させ、皮膚血流量を増加させたことが結果に反映された可能性もある。このことから、今後は皮膚血流量を除去できる機器を用いて詳細な検討が必要であると考えている。

## 5 結語

三叉神経眼枝への 0.2mA-100HzEA 刺激は、0.1mA より前頭前野脳血流を増加させた。また、前頭前野脳血流を増加させるためには、EA 刺激が明瞭に感じる強度を用いる必要があることが示唆された。

## 6 引用文献

- 1) Waki H, Suzuki T, Tanaka Y et al. Effects of electroacupuncture to the trigeminal nerve area on the autonomic nervous system and cerebral blood flow in the prefrontal cortex. *Acupunct Med* 2017;35:339-44.
- 2) Ohsawa H, Yamaguchi S, Ishimaru H et al. Neural mechanism of pupillary dilation elicited by electro-acupuncture stimulation in anesthetized rats. *J Auton Nerv Syst* 1997;64:101-6.



- 3) Uchida S, Kagitani F, Suzuki A et al. Effect of acupuncture-like stimulation on cortical cerebral blood flow in anesthetized rats. *Jpn J Physiol* 2000;50:495-507.
- 4) Uchida S, Kagitani F. Effect of acupuncture-like stimulation on cortical cerebral blood flow in aged rats. *J Physiol Sci* 2015;65:67-75.
- 5) Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR et al. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. *Biol Psychiatry* 2001;50:712-20.
- 6) Kawakita K, Gotoh K. Role of polymodal receptors in the acupuncture-mediated endogenous pain inhibitory systems. *Prog Brain Res* 1996;113:507-23.
- 7) Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1969;32:1025-43.
- 8) Kumazawa T, Mizumura K. Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical, and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog. *J Physiol* 1977;273:179-94.
- 9) Mizumura K, Kumazawa T. Reflex respiratory response induced by chemical stimulation of muscle afferents. *Brain Res* 1976;109:402-6.
- 10) Ishii H, Sato T, Izumi H. Parasympathetic reflex vasodilation in the cerebral hemodynamics of rats. *J Comp Physiol B* 2014;184:385-99.
- 11) Suzuki N, Hardebo JE, Kåhrström J et al. Effect on cortical blood flow of electrical stimulation of trigeminal cerebrovascular nerve fibres in the rat. *Acta Physiol Scand* 1990;138:307-15.
- 12) Nakai M, Tamaki K, Ogata J et al. Parasympathetic cerebrovasodilator center of the facial nerve. *Circ Res* 1993;72:470-5.
- 13) Toda N, Tanaka T, Ayajiki K et al. Cerebral vasodilatation induced by stimulation of the pterygopalatine ganglion and greater petrosal nerve in anesthetized monkeys. *Neuroscience* 2000;96:393-8.
- 14) Chilawal A, Narayan RK, Chaung W et al. Neuroprotective effects of trigeminal nerve stimulation in severe traumatic brain injury. *Sci Rep* 2017;7:6792.
- 15) May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005;366:843-55.
- 16) Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, et al. 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.
- 17) 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.

- 18) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of choline acetyltransferase-positive parasympathetic nerve fibers to cerebral vessels in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:399-408.
- 19) Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 2006;100:1059-64.
- 20) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of cerebrovascular nerves storing substance P and calcitonin gene-related peptide in rat. *Neuroscience* 1989;31:427-38.
- 21) Baeres FM, Møller M. Origin of PACAP-immunoreactive nerve fibers innervating the subarachnoidal blood vessels of the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:628-35.
- 22) 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.
- 23) Toda N, Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev* 2003;55:271-324.
- 24) Bolay H, Reuter U, Dunn AK et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8:136-42.
- 25) Messlinger K, Hanesch U, Kurosawa M et al. Calcitonin gene related peptide released from dural nerve fibers mediates increase of meningeal blood flow in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:1020-4.
- 26) Nielsen KC, Owman C. Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. *Brain Res* 1967;6:773-6.
- 27) Sercombe R, Lacombe P, Aubineau P et al. Is there an active mechanism limiting the influence of the sympathetic system on the cerebral vascular bed? Evidence for vasomotor escape from sympathetic stimulation in the rabbit. *Brain Res* 1979;164:81-102.
- 28) Hamel E. Cholinergic modulation of the cortical microvascular bed. *Prog Brain Res* 2004;145:171-8.
- 29) Lang S, Lanigan DT, van der Wal M. Trigemino-cardiac reflexes: maxillary and mandibular variants of the oculocardiac reflex. *Can J Anesth* 1991;38:757-60.
- 30) Bauer DF, Youkilis A, Schenck C et al. The falcine trigeminocardiac reflex: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2005;63:143-8.
- 31) Tsujimoto S, Genovesio A, Wise SP. Evaluating self-generated decisions in frontal pole cortex of monkeys. *Nat Neurosci* 2010;13:120-6.

## 7 図表

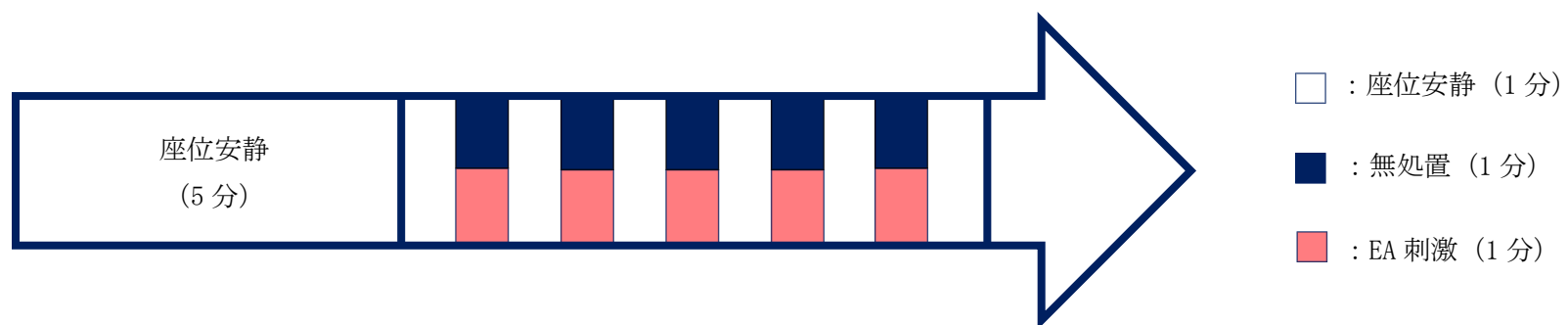


図 1. 実験手順のフローチャート

実験は、12 名の被験者に対し無処置、0.1mA-100HzEA 刺激、0.2mA-100HzEA 刺激の順で行った。介入は被験者を座位にし、5 分間の安静後に、1 分間の EA 刺激と 1 分間の安静を交互に 5 回繰り返すブロックデザインにて実施し、無処置の際は測定期間を通して安静を行った。

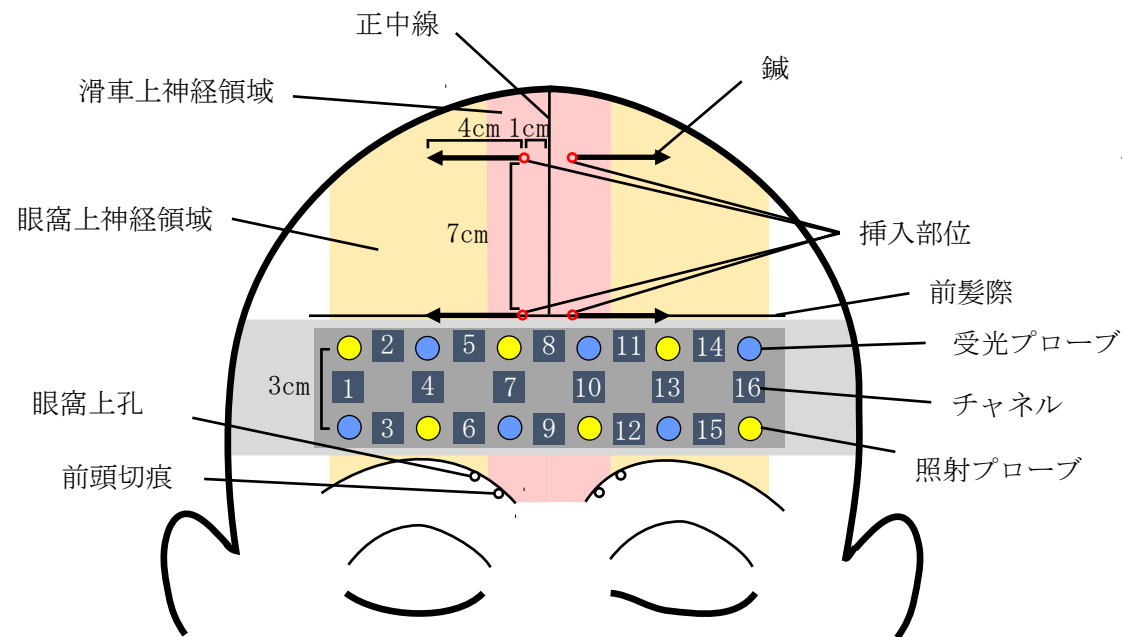


図 2. 刺鍼部位とプローブの位置

図の赤丸は刺鍼部位、黄色の丸は照射プローブ、青色の丸は受光プローブ、黒色の四角はチャンネル、矢印は鍼の刺入方向を示す。

	EA 刺激中の感覚		
EA 刺激の電流量	感じなかった	わずかに感じた	明瞭に感じた
0. 1mA	3	3	2
0. 2mA	0	1	7

表 1 EA 刺激中の感覚

8 名の健常な被験者の結果を示す。0. 1mA と 0. 2mA の EA 刺激を感じなかった人数、わずかに感じた人数、明瞭に感じた人数を表す。

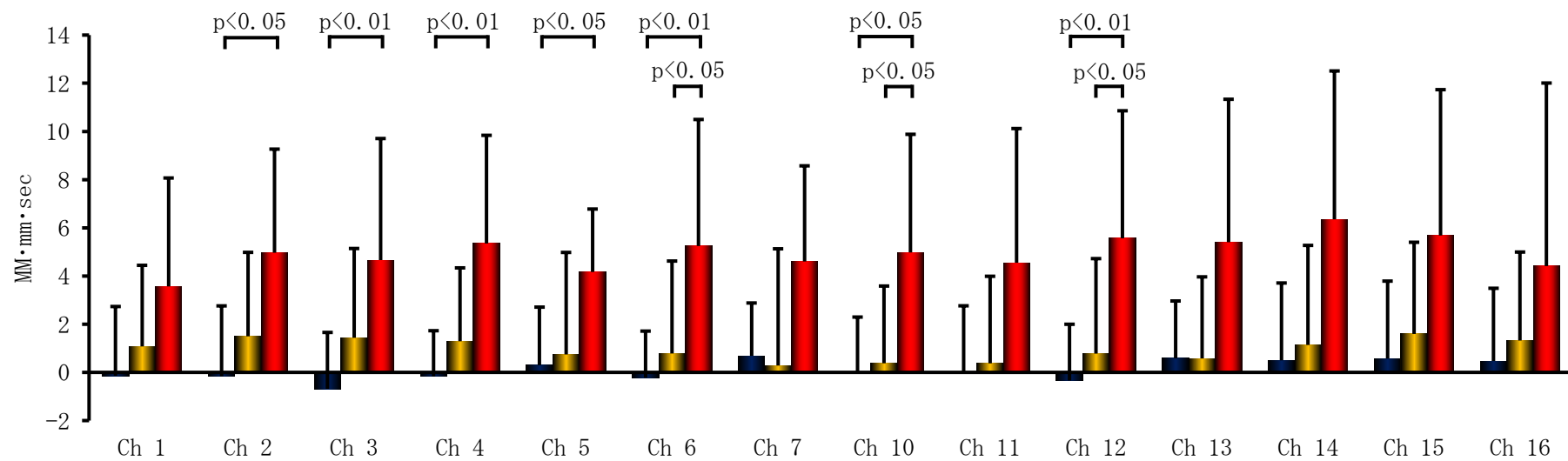


図 3. 前頭前野の OxyHb 量

8 名の健常な被験者の結果を示す。青のバーは無処置、黄のバーは 0.1mA の EA 刺激、赤のバーは 0.2mA の EA 刺激の値を示す。データは平均値±標準偏差で表す。

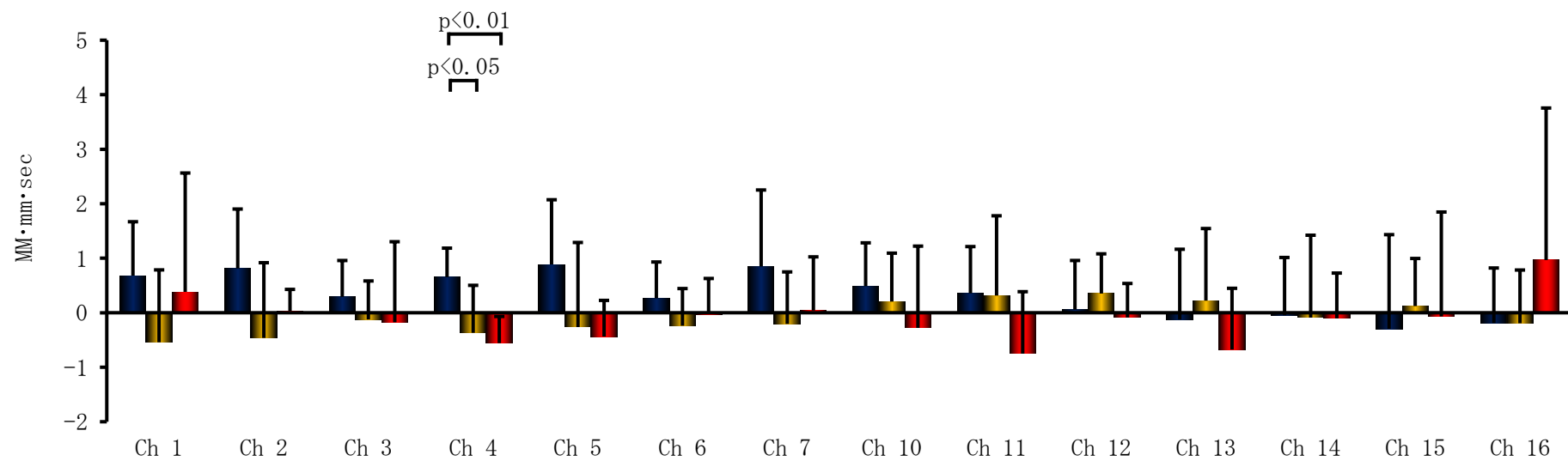


図 4. 前頭前野の DeoxyHb 量

8 名の健常な被験者の結果を示す。青のバーは無処置、黄のバーは 0.1mA の EA 刺激、赤のバーは 0.2mA の EA 刺激の値を示す。データは平均値±標準偏差で表す。

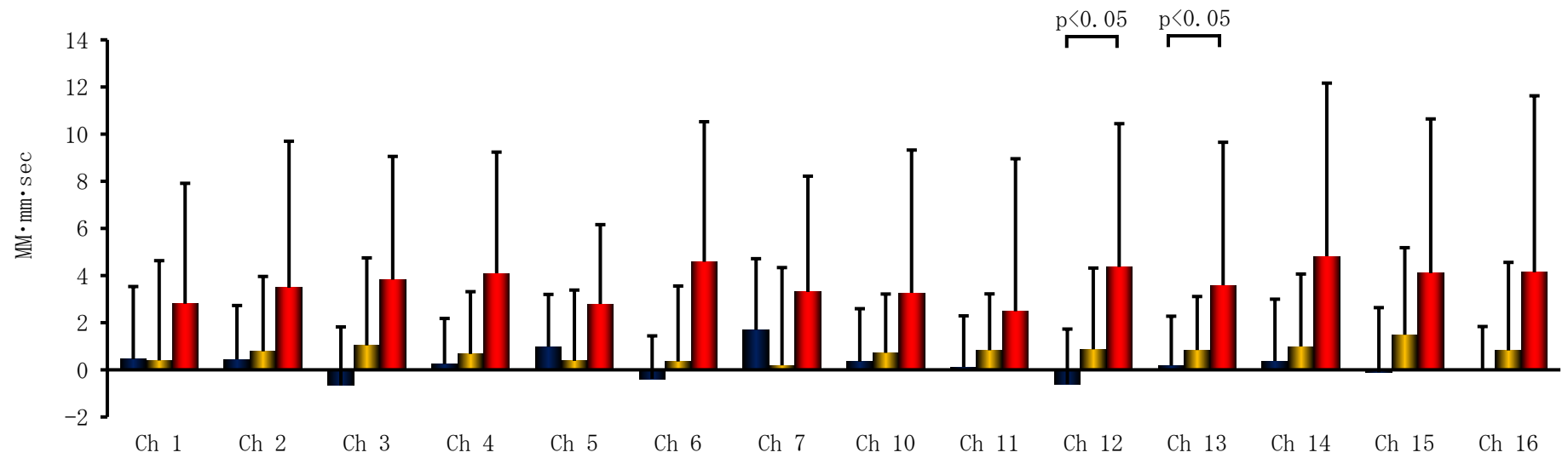


図 5. 前頭前野の TotalHb 量

8 名の健常な被験者の結果を示す。青のバーは無処置、黄のバーは 0.1mA の EA 刺激、赤のバーは 0.2mA の EA 刺激の値を示す。データは平均値±標準偏差で表す。



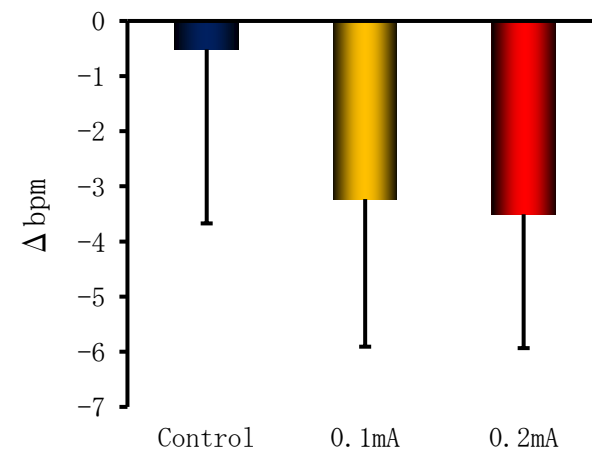


図 6. HR の変化量

8 名の健常な被験者の結果を示す。青のバーは無処置、黄のバーは 0.1mA の EA 刺激、赤のバーは 0.2mA の EA 刺激の値を示す。データは平均値 $\pm$ 標準偏差で表す。

## 第2節 三叉神経眼枝への0.2mA-100Hz 鍼通電刺激による前頭前野機能の反応

### 1 背景

前頭前野とは前頭葉の運動野を除いた領域を示し、大脳の前方に位置する<sup>1)</sup>。前頭前野は背外側前頭前野、背内側前頭前野、腹側前頭前野、吻側眼窩前頭皮質、前頭極に分類され<sup>2)</sup>、その中で前頭極は他の動物よりヒトにおいて発達している<sup>1)</sup>。前頭極は暗算時などで必要となる作業記憶や集中力などの認知機能を司る領域である<sup>3)</sup>。また、認知症や統合失調症、うつ病の者は前頭極の機能低下を示すため、脳機能と相関する脳血流が低下していることが分かっている<sup>4-7)</sup>。さらに、近年、脳血流の低下は脳内の過剰な炎症を誘発し、認知機能の障害を惹起することから認知症やうつ病、てんかんを罹患する要因となる可能性あることが報告されている<sup>8)</sup>。そのため、認知機能を司る前頭前野脳血流を増加させることは認知機能を向上させる可能性がある。我々は第1研究において、三叉神経眼枝への0.2mA-100Hz 鍼通電(EA)刺激が0.1mA-100HzEA刺激より前頭極の脳血流を増加させることを明らかにした。このことから、三叉神経眼枝への0.2mA-100HzEA刺激は前頭極の脳血流の増加に伴い前頭極の機能を亢進させる可能性がある。そこで、第2研究ではEA刺激の前頭前野機能への反応を検証するため、三叉神経眼枝への0.2mA-100HzEA刺激が認知機能に及ぼす影響を検討した。

### 2 方法

#### ・ 被験者

実験の被験者は健常者(年齢:19.35±0.75歳、BMI:23.06±2.01kg/m<sup>2</sup>)、であった。本研究は、帝京平成大学倫理委員会(承認番号:30-099)により承認され、UMIN(登録番号:000038236)に登録された。また、ヘルシンキ宣言の規定に従い、被験者の同意は得られた。全ての被験者は参加するためにインフォームド文書同意書に署名した。募集期間は、2019年10月16日から2019年11月28日までだった。

#### ・ 実験デザイン

実験は、19名の被験者に対し無作為に無処置群とEA群に割り付け、2週間のウォッシュアウトを挟むクロスオーバー試験にて実施した。尚、各実験は、実験の前日にアルコール、当日はコーヒーや紅茶などのカフェインの摂取を控えさせ、実験の2時間前に断食するように被験者へ指示した。また、被験者を室温などの実験環境に順応させるため、実験手順の開始20分前に実験場所へ到着するように指示した。実験時間と室温は、脳血流の測定エラーを避けるために10:00-16:00及び24.5-25.5℃に設定された。測定時は、音などの測定に影響を与える可能性がある全ての外的要因を最小限に抑えた。全ての介入は被験者を座位にし、1分間の安静と1分間の暗算課題を交互に5回繰り返すブロックデザインにて実施した。そして、無処置群の場合は5分間の安静、EA群の場合は5分間のEA刺激を行った後、再度ブロックデザインを実施した(図1)。

- ・ 鍼通電

使用鍼は、長さ 50 mm、直径 0.18 mm（セイリン社製、静岡、日本）のものとした。刺激方法は、部位を前髪際中央の外 10 mm とその上方 70mm とし、三叉神経第一枝の眼窩上神経と滑車上神経への刺激を目的に、それぞれ外方 40mm 刺激した。（図 2）。通電機器は（Ohm Pulser LFP-2000e；全医療器社製、東京、日本）を使用し、パルス幅 0.25ms にて 100Hz で EA 刺激を実施した。尚、EA 刺激は、4 年以上の経験を持つ有資格の鍼灸師が行った。

- ・ 近赤外分光法

本研究では、図 1 に示すように脳血流の指標である酸素化ヘモグロビン（OxyHb）、脱酸素化ヘモグロビン（DeoxyHb）、総ヘモグロビン（TotalHb）を 16 チャネル（Ch）の NIRS 装置（OEG-16、スペクトラテック社製、東京、日本）から近赤外光を照射して測定した。OxyHb と DeoxyHb は 880nm と 770nm の近赤外光を照射し算出した。使用した近赤外光装置は各プローブ間が 3.0 cm であり、頭皮の真下の 2～2.5 cm の大脳皮質を測定することができる。また、Ch1、2、13、16 は前頭極と背外側前頭前野、Ch3、15 は前頭極と下前頭回、Ch4、5、6、7、10、11、12、13 は前頭極に相当している。刺激前のベースラインは刺激前の 10 秒間の平均とし、刺激後のベースラインは、刺激期間後 40～50 秒間の平均とした。脳血流の値は刺激中のヘモグロビンの増減を面積で求め、5 回の刺激中の値を加算平均し算出した。尚、サンプリング間隔は 0.65 秒で行った。本研究は Ch1～7 を右前頭前野、Ch10～16 を左前頭前野のヘモグロビン量の値として評価し、Ch8 と Ch9 は正中線に位置することから、今回は解析の対象外とした。

- ・ 暗算時の主観的評価

介入前後の各ブロックデザインが終了した後、10 段階で暗算解答のしやすさと集中度合を評価した。そして、介入前から介入後のスコアの変化量を求めた。スコアが高値であれば暗算解答がしやすい、または集中して暗算課題を遂行できたことを意味する。

- ・ 暗算課題

暗算課題は内田クレペリン試験を用いた。被験者は、横に並ぶ数字を 1 字目と 2 字目、2 字目と 3 字目といった要領で加算し、その答えを数字の間に書き込む。これを可能な限り迅速で行い、暗算解答数と正答数、及び暗算課題時の脳血流を測定した。

- ・ 解析方法

データは全て平均値±標準偏差で表す。解析は体動により脳血流を正しく測定できなかった 4 名を除き 15 名のデータにて行った。暗算時の主観的評価の変化量はマンホイ

ットニの U 検定を用いて解析した。また、無処置に対して 0.2mA-100HzEA 刺激が暗算時の OxyHb に影響を及ぼす Ch を多重ロジスティック回帰分析し、その後、暗算解答数及び正答数の変化量との相関を Spearman の順位相関係数を用いて解析した。尚、統計解析の有意水準は  $p < 0.05$  に設定した。

### 3 結果

- ・ 暗算時の主観的評価

介入前後における暗算解答のしやすさと集中度合のスコアの変化量を図 3 に示す。暗算解答のしやすさのスコアは EA 群において無処置群より有意に増加した ( $p < 0.05$ )。集中度合のスコアは、EA 群において無処置群より有意に増加した ( $p < 0.01$ )。

- ・ 0.2mA-100HzEA 刺激が暗算時の前頭前野の OxyHb 量に影響するチャンネル

0.2mA-100HzEA 刺激が無処置より暗算時における前頭前野の OxyHb 量に影響するチャンネルは、左前頭極の Ch11 と判断され、オッズ比は 1.23 であった。

- ・ Ch11 における暗算時の OxyHb の変化量と暗算解答数及び正答数の変化量の相関

Ch11 における暗算時の Oxy の変化量と暗算解答数及び正答数の変化量との相関を表 1 に示す。Ch11 における暗算時の Oxy の変化量と暗算解答数及び正答数の変化量には正の相関が確認された ( $\rho = 0.48$ ,  $p < 0.05$ )。

### 4 考察

本研究は、三叉神経眼枝への 0.2mA-100HzEA 刺激は左前頭極の暗算時の OxyHb 量に影響を与え、また、左前頭極における暗算時の OxyHb 量は暗算解答数及び正答数と正の相関を示すことが明らかとなった。さらに、暗算時の主観的評価として、暗算解答のしやすさや集中度合を向上させた。このことから、三叉神経眼枝への 0.2mA-100HzEA 刺激は左前頭極の OxyHb 量を増加させることが暗算の解答数及び正答数の増加に繋がる可能性が推察された。

前頭極や背外側前頭前野は暗算時に必要となる作業記憶や集中力などの認知機能を司っている<sup>3)</sup>。先行研究において、脳血流の低下は認知機能の障害を呈することが明らかになっている<sup>8)</sup>。このことから、認知機能を司る前頭前野脳血流を増加させることは認知機能を向上させる可能性がある。前頭極への血液供給は主に内頸動脈から分岐する前大脳動脈により行われ、内頸動脈や前大脳動脈は主に三叉神経眼枝の一次知覚神経と顔面神経の節後線維など外在性神経が支配している<sup>10-12)</sup>。これまで、三叉神経領域への刺激は軸索反射により血管を拡張させる可能性があることが報告されている<sup>13)</sup>。また、三叉神経眼枝への刺激は三叉神経頭髄複合体へ入力し、上唾液核を介し翼口蓋神経節へシナプスする<sup>11, 13, 14)</sup>。それにより、翼口蓋神経節や耳神経節から起始する副交感神経線維を賦活させ、血管を拡張させる<sup>12, 15, 16)</sup>。また、上唾液核から起始する大錐体神経は翼口蓋神経節でシナプスし、一酸

化窒素 (NO) 作動性神経線維の神経終末などから NO を放出させることで脳血管を拡張させることが分かっている<sup>12, 17, 18)</sup>。そのため、三叉神経眼枝への 0.2mA-100HzEA は三叉神経眼枝の一次知覚神経や顔面神経の節後線維、NO 作動性神経を賦活させ、内頸動脈や前大脳動脈を拡張、脳血流が増加させたことで、脳機能が亢進した可能性が推察された。

さらに、鍼刺激は主にポリモーダル受容器にて受容され、A $\delta$  や C 線維を介して中枢へ入力されることが分かっている<sup>19)</sup>。A $\delta$  や C 線維を介する刺激は外側脊髓視床路と内側脊髓視床路を上行し、内側脊髓視床路を上行する刺激は前頭前野や前帯状皮質、島を賦活させる<sup>20)</sup>。また、前頭前野には前脳基底核から起始するコリン作動性神経や、黒質や腹側被蓋野から起始するドーパミン作動性神経が分布している<sup>21, 22)</sup>。これまで、鍼刺激はコリン作動性神経やドーパミン作動性神経などの内在性神経を賦活させることが報告されている。このことから、三叉神経眼枝への 0.2mA-100HzEA 刺激は A $\delta$  や C 線維を賦活させ、内側脊髓視床路を上行し前頭極の機能を亢進させたことや、コリン作動性神経やドーパミン作動性神経を賦活させ前頭極の機能を亢進させた可能性も考えられた<sup>23, 24)</sup>。これらの作用機序により暗算時における前頭極の脳血流が増加し、主観的評価項目である暗算解答のしやすさや集中度合のスコアを改善させたと推察される。また、0.2mA-100HzEA 刺激は刺激前より刺激後で暗算時における前頭極の脳血流を増加させ、一方で、無処置では減少させる特徴が確認された。このことから、反復の暗算課題による前頭極の機能低下を 0.2mA-100HzEA 刺激は防ぐ可能性があることも考えられた。

本研究の限界点として EA 刺激は単回であること、刺激後直後の反応性のみを検討していることが挙げられる。今後は反復介入により、その後の反応性を検討する必要がある。

## 5 結語

三叉神経眼枝への 0.2mA-100HzEA 刺激は、左前頭極に相当する Ch11 において暗算時の OxyHb 量に影響を与えた。また、左前頭極における暗算時の OxyHb 量は暗算解答数及び正答数と正の相関を示すことが示唆された。

## 6 引用文献

- 1) Teffer K, Semendeferi K. Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. *Prog Brain Res.* 2012;195:191-218
- 2) Wise SP. Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends Neurosci.* 2008;31:599-608.
- 3) Tsujimoto S, Genovesio A, Wise SP. Evaluating self-generated decisions in frontal pole cortex of monkeys. *Nat Neurosci* 2010;13:120-6.
- 4) Kito H, Ryokawa A, Kinoshita Y et al. Comparison of alterations in cerebral hemoglobin oxygenation in late life depression and Alzheimer's disease as assessed by near-infrared spectroscopy. *Behav Brain Funct.* 2014;10:8.

- 5) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y et al. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2008;99:250-62.
- 6) Nakano S, Shoji Y, Morita K et al. Comparison of changes in oxygenated hemoglobin during the tree-drawing task between patients with schizophrenia and healthy controls. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:1071-1082.
- 7) Pu S, Matsumura H, Yamada T et al. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late-onset major depression: Multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62:728-37.
- 8) Miyanohara J, Kakae M, Nagayasu K et al. TRPM2 Channel Aggravates CNS Inflammation and Cognitive Impairment via Activation of Microglia in Chronic Cerebral Hypoperfusion. *J Neurosci.* 2018;38:3520-3533.
- 9) Waki H, Suzuki T, Tanaka Y et al. Effects of electroacupuncture to the trigeminal nerve area on the autonomic nervous system and cerebral blood flow in the prefrontal cortex. *Acupunct Med* 2017;35:339-44.
- 10) Suzuki N, Hardebo JE, Kåhrström J et al. Effect on cortical blood flow of electrical stimulation of trigeminal cerebrovascular nerve fibres in the rat. *Acta Physiol Scand* 1990;138:307-16.
- 11) Nakai M, Tamaki K, Ogata J et al. Parasympathetic cerebrovasodilator center of the facial nerve. *Circ Res* 1993;72:470-5.
- 12) Toda N, Tanaka T, Ayajiki K et al. Cerebral vasodilatation induced by stimulation of the pterygopalatine ganglion and greater petrosal nerve in anesthetized monkeys. *Neuroscience* 2000;96:393-8.
- 13) Chilawal A, Narayan RK, Chaung W et al. Neuroprotective effects of trigeminal nerve stimulation in severe traumatic brain injury. *Sci Rep* 2017;7:6792.
- 14) May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005;366:843-55.
- 15) 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.
- 16) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of choline acetyltransferase-positive parasympathetic nerve fibers to cerebral vessels in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:399-408.
- 17) 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.
- 18) Toda N, Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev* 2003;55:271-324.
  - 19) Kawakita K, Gotoh K. Role of polymodal receptors in the acupuncture-mediated endogenous pain inhibitory systems. *Prog Brain Res.* 1996;113:507-23.
  - 20) Anwar K. Pathophysiology of pain. *Dis Mon.* 2016;62:324-9.
  - 21) Sarter M. Behavioral-Cognitive Targets for Cholinergic Enhancement. *Curr Opin Behav Sci.* 2015;4:22-26.
  - 22) Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med.* 2010;3:24.
  - 23) Uchida S, Kagitani F, Suzuki A et al. Effect of acupuncture-like stimulation on cortical cerebral blood flow in anesthetized rats. *Jpn J Physiol* 2000;50:495-507.
  - 24) Wattanathorn J, Sutralangka C. Laser Acupuncture at HT7 Acupoint Improves Cognitive Deficit, Neuronal Loss, Oxidative Stress, and Functions of Cholinergic and Dopaminergic Systems in Animal Model of Parkinson's Disease. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:937601.

## 7 図表

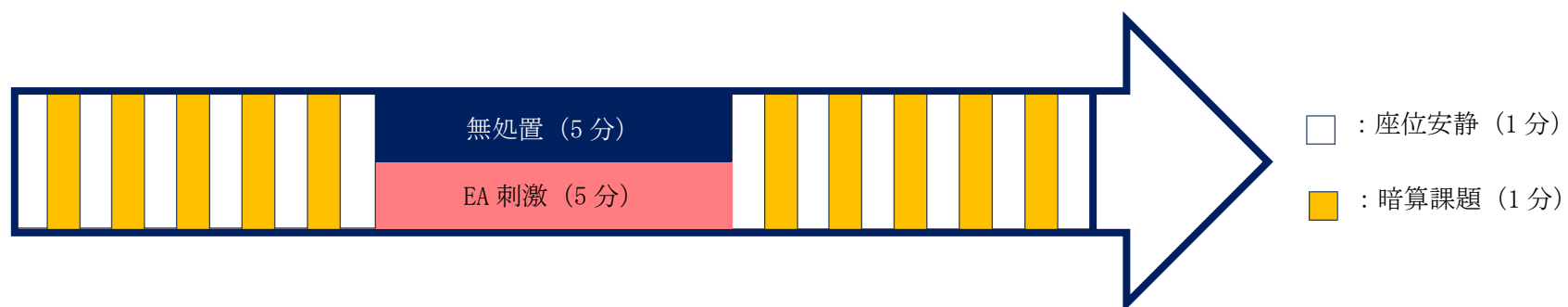


図 1. 実験手順のフローチャート

実験は、19 名の被験者に対し無作為に無処置群と EA 群に割り付けた後実施した。介入は被験者を座位にし、1 分間の安静と 1 分間の暗算課題を交互に 5 回繰り返すブロックデザインにて実施した。そして、無処置群の場合は 5 分間の安静、EA 群の場合は 5 分間の EA 刺激を行った後、再度ブロックデザインを実施した。



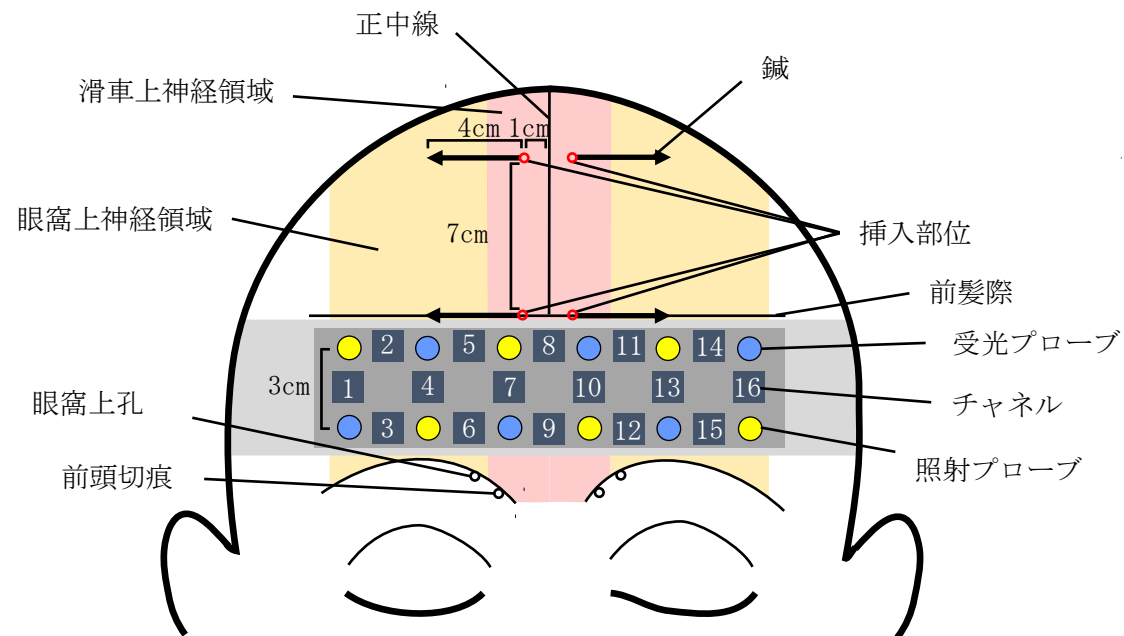


図 2. 刺鍼部位とプローブの位置

図の赤丸は刺鍼部位、黄色の丸は照射プローブ、青色の丸は受光プローブ、黒色の四角はチャンネル、矢印は鍼の刺入方向を示す。

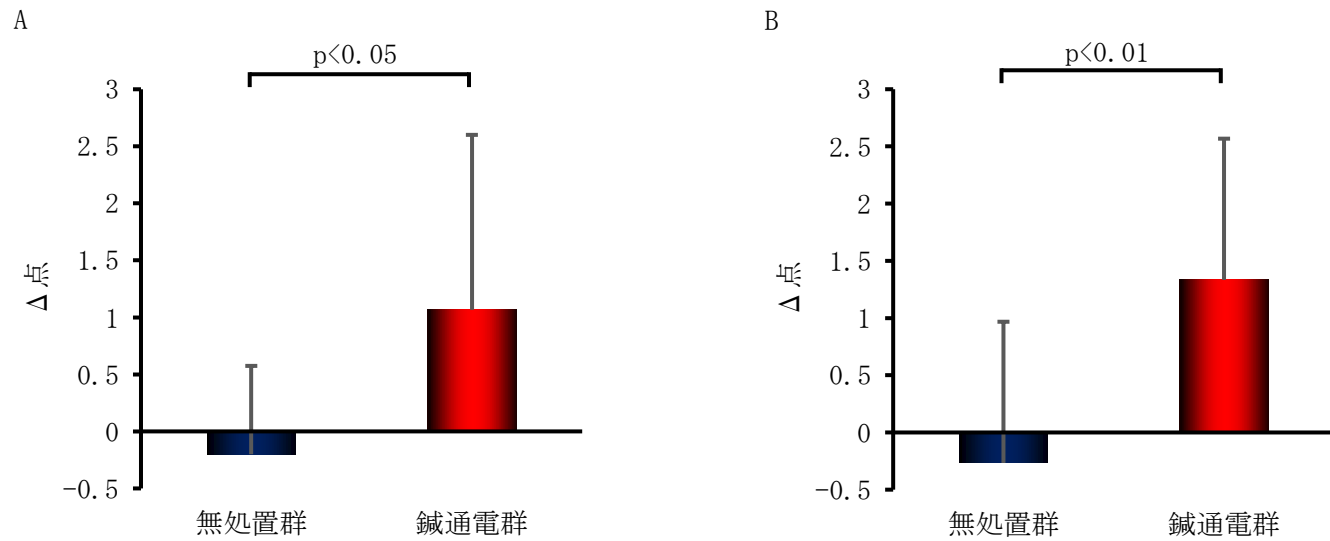


図 3. 暗算時の主観的評価

15名の健常な被験者の結果を示す。A: 暗算解答のしやすさの変化量、B: 集中力度合の変化量を示す。青のバーは無処置群、赤のバーはEA群の値を示す。データは平均値±標準偏差で表す。

	Δ Ch 11 の暗算時における OxyHb 量
Δ 解答数	$\rho = 0.48^*$
Δ 正答数	$\rho = 0.48^*$

表 1. Ch11 における暗算時の OxyHb の変化量と暗算解答数及び正答数の変化量の相関

15 名の健常な被験者の結果を示す (\*;  $p < 0.05$ )。Ch11 における暗算時の OxyHb の変化量と暗算解答数及び正答数の変化量の相関を表す。

### 第3章 結論

本研究は第1研究において三叉神経眼枝への0.2mA-100HzEA刺激は0.1mAより前頭極の脳血流を増加させることが明らかとなった。刺激の特徴として、0.2mA-100HzEA刺激は明瞭に感じる刺激であり、0.1mA-100HzEA刺激はかすかに感じるまたは無感の刺激であった。このことから、前頭極の脳血流を増加させるには、被験者が刺激を明瞭に感じる強度で行う必要があると推察された。これまで、ヒトを対象とした先行研究において、EA刺激の刺激強度の差異による生体反応は検討されていない。そのため、臨床現場ではEA刺激の刺激量を施術者自身の感覚で決定しているのが現状である。このことから、EA刺激の刺激強度や刺激感覚に着目し、生体反応を観察した本研究は新規性があり、臨床現場においてEA刺激の刺激量を決定する際の根拠となる可能性があると考えている。第2研究では、第1研究において前頭極の脳血流を増加させた0.2mA-100HzEA刺激を用い、三叉神経眼枝への0.2mA-100HzEA刺激が暗算課題に対する応答性に及ぼす影響を検討した。その結果、三叉神経眼枝への0.2mA-100HzEA刺激は左前頭極の暗算時のOxyHb量に影響を与え、また、左前頭極における暗算時のOxyHb量は暗算解答数及び正答数と正の相関を示すことが明らかとなった。さらに、暗算時の主観的評価として評価した、暗算解答のしやすさや集中度合のスコアを向上させた。その結果から、0.2mA-100HzEA刺激は前頭極の脳血流のみならず、前頭極の脳機能を亢進させる可能性が示唆された。本研究の新規性は、鍼刺激が刺激後の認知機能に及ぼす影響を暗算時の脳血流と主観的評価を用いて検討したところにある。今後は前頭極の機能が低下している認知症や統合失調症、うつ病などの患者に対する検討を実施し、臨床応用に繋げることが望まれる。

### 謝辞

本研究の遂行ならびに本稿の作成にあたり終始ご指導ご鞭撻を賜りました帝京平成大学ヒューマンケア学部鍼灸学科久島達也先生、今井賢治先生、脇英彰先生に心より感謝申し上げます。