

Cortical responses to IES and conduction velocity

Cortical responses to IES are recorded using an evoked potential (EP) as large vertex potentials consisting of a negativity (N2) and a positivity (P2),⁶ sometimes preceded by an earlier positivity (P1).¹³ Figure 1D compares N2/P2 following IES of the hand and following stimulation of A δ nociceptors by a CO₂ laser at the same site. The waveform is very similar but with a latency difference of 40 ms due to the temperature conduction time in the skin for laser stimulation.³ Therefore, IES and laser evoked potentials are almost the same. As the latency of the somatosensory vertex potentials depends on the time taken for the signals to reach the brain, the type of peripheral nerve can be roughly estimated based on N2/P2 latency. For example, in the hand area, stimulation of A β fibres results in N2 peaking at 140 ms while N2 for A δ and C nociceptor stimulation peaks at about 200 ms and 800~900 ms, respectively.

Responses in the somatosensory cortex are also very similar between IES and laser stimulation—that is, in studies using MEG, S1 in the hemisphere contralateral to the stimulation and S2 of both hemispheres are activated.^{11 14 15} When the time delay for laser beams due to temperature conduction is taken into consideration, the response latency of each cortical activity is almost the same. In addition, the temporal profile of the IES induced cortical response is similar to that evoked by high intensity electrical stimulation in a patient who has no A β fibres due to sensory neuropathy.¹⁶

As the latency of EP components is longer following IES of a distal rather than a proximal site due to the distance travelled, peripheral conduction velocity (CV) can be calculated by dividing the difference in latency between the EP components by the distance between the two sites. With this method, mean CV was 15.1 m/s using EPs (hand and upper arm)⁶ and 15.6 m/s using MEG (hand and elbow).⁷ Both values are within the range for A δ fibres (4~30 m/s), as measured by microneurographic studies.^{17 18}

In summary, IES elicits a sharp pricking sensation without other sensations via peripheral signals ascending through A δ fibres, and produces cortical responses that are almost the same as those evoked by laser stimulation. Both the painful pricking sensation and evoked brain responses (A δ fibre latency) are abolished by local application of lidocaine. These findings suggest that IES selectively activates A δ nociceptors. Recently, a European group verified this by showing that: (1) after the selective denervation of capsaicin sensitive nociceptors by 72 h application of a capsaicin cream, IES evoked cortical responses were almost abolished, and the threshold for detecting IES increased markedly (0.09 vs 0.6 mA) compared with controls; (2) when the conduction of myelinated nerve fibres was selectively blocked by compression, the time course of the blockade of responses to IES followed closely the time course of the blockade of A δ fibre responses to laser stimulation; and (3) IES with a high current (2.5 mA) coactivated A β -fibres.¹⁹ In some studies, a similar concentric bipolar electrode without a needle was used to elicit a painful sensation.²⁰ Stimulation with this electrode is easy to control and less invasive than IES but it activates A β fibres.

MERITS OF IES

IES has several advantages over other noxious stimuli and should contribute to progress in pain studies. We next present some of the studies taking advantage of IES.

Selective activation of A δ nociceptors without the need for expensive equipment

The stimulus is easy to control and requires no specialised skills. In certain clinical patients, the assessment of small fibre

function is important. However, because few hospitals have a laser stimulator, mechanical stimuli are often used even though they lack nociceptive selectivity. As IES is very simple, it seems useful for clinical tests. A new portable stimulator weighing just 290 g and specialised for IES (PNS-7000; Nihon Kohden) should enhance its use in clinics. When starting IES with a current of 0.01 mA and increasing the stimulus in steps of 0.01 mA, a weak pricking sensation occurs at the threshold. As there is no other sensation below the threshold, the threshold for A δ nociceptor activation can be easily assessed. Therefore, IES is expected to detect functional changes in peripheral small fibres. To test this possibility, we examined the effects of lidocaine tape on pain threshold and EPs.¹² As expected, local application of lidocaine significantly elevated the pain threshold, and almost abolished EPs while effects on tactile sensation and tactile EPs were very small.

One possible use of IES is for so-called small fibre neuropathy. The diagnosis of small fibre neuropathy is often difficult because small fibres are invisible in routine nerve conduction studies. For example, in diabetic patients, disturbances begin in small fibres in the distal part of the limb. Our recent study²¹ confirmed the usefulness of IES for evaluating small fibre function in diabetic patients. As another example, Obayashi *et al*²² recently reported a case of domino liver transplantation induced amyloid neuropathy. The patient, due to sclerosing cholangitis, underwent a domino liver transplantation reusing a resected liver from a patient with familial amyloid polyneuropathy. When thermohypesthesia and hypoaesthesia appeared 7 years after the transplantation, results of neurological examinations, including tests of tendon reflexes, vibration sense, proprioception and nerve conduction, were all normal but the A δ nociceptor pain threshold by IES was elevated. This report suggests that a follow-up examination of small fibre function is important for such patients and IES can serve this purpose.

IES can be applied to any part of the body

With most MEG or fMRI machines, applying laser beams to areas other than the limbs is difficult. Therefore, if we want to stimulate these cutaneous sites and record brain responses, IES is useful. A recent study showed that cortical magnetic responses are clearly recorded following IES to various areas, including the neck, face and back (Omori and Iose, unpublished data). The use of IES would stimulate pain studies using fMRI. Yoshino *et al*²³ reported that IES could be used safely in an fMRI room and evoked clear brain activity detectable as haemodynamic changes.

By recording EPs following stimulation of two cutaneous sites, we can measure the CV of the periphery as well as in the spinal cord. This information may be useful for certain clinical cases such as demyelinating diseases. The CV in the spinothalamic tract can be estimated by stimulating two different levels of the back midline. As the peripheral conduction distance is short and similar between two sites, the latency difference is due to the conduction time difference in the spinal cord. However, because N2/P2 is an endogenous EP component, its latency and amplitude are affected by the subject's internal state. To reduce this undesired effect, random stimulation of the two sites is useful. Figure 1E shows an EP recording following stimulation of the back at the C7 and Th10 vertebral spinous process levels. In this case, very similar waveforms were evoked although that for the distal site had a longer response latency. The calculated CV is 13.5 m/s for P1 and 13.0 m/s for N2. The results indicate that the CV is similar between the periphery and spinal cord, which is consistent with the results of studies using laser stimulation.^{24–26} Although N2/P2 is an endogenous component

common to all sensory modalities,^{14 27} it is easily recorded and useful for estimating CV or task related EP components.²⁸

Steep rise in stimulus intensity

As IES is an electrical method, it provides a good time locked stimulus, which is important when analysing responses in the order of milliseconds. Several studies have taken advantage of this. In an MEG study investigating early responses to IES in S1,¹¹ the early S1 activity was a sharp transient of approximately 80~100 ms following IES and reversed its polarity once or twice after a 10 ms interval similar to the 20/30 ms component evoked by tactile stimulation of the hand (figure 1F), a common feature of the primary response among sensory modalities (for visual and auditory systems, see Inui *et al*^{29 30}). Because of the polarity reversing nature of primary cortical responses with a 10 ms interval, a small latency jittering of 10 ms of peripheral activation among each trial is enough to cancel out the response. In fact, no studies using laser stimulation have detected early cortical activation except one by Wang *et al*³¹ in which jittering of the response was corrected for each trial. As another example, there are two studies using a pair stimulation paradigm.^{8 32} When one wants to deliver two different stimuli at various conditioning test intervals, the timing of the onset of peripheral activation is particularly important. In an MEG study by Inui *et al*,⁸ cortical responses to paired noxious (IES) and innocuous (conventional transcutaneous electrical stimulation) stimuli applied to the back at 11 conditioning test intervals of -500~500 ms were recorded to reveal cortical mechanisms underlying pain relief by tactile inputs. Results showed that IES induced responses were markedly inhibited when transcutaneous electrical stimulation was applied 20~60 ms later and 0~500 ms earlier than IES. Based on the time taken for each signal to reach the spinal cord and the cortex, we concluded that cortical responses to IES can be inhibited by innocuous tactile stimuli at the cortex without a contribution at the spinal level.

Minimal discomfort and possible use in animal studies

IES evokes clear cortical responses at a weak current around twice the threshold. However, at this intensity, some subjects report that the stimulus is not painful at all (visual analogue scale 0~1). This means that the IES evoked sensation is a pure noxious sensation with minimal discomfort—that is, pain. Indeed, IES evoked sensations are very weak compared with the uncomfortable feeling caused by conventional transcutaneous electrical stimulation at a painful intensity. Unless the aim of the study is discomfort, a less uncomfortable stimulus is better with respect to the ethical restrictions of studies on the nociceptive system. In an MEG study by Wang *et al*³³ investigating the effects of sleep on IES induced cortical responses, subjects were rarely awakened by IES at an intensity high enough to obtain clear cortical responses before sleep.

In animal studies, the use of mechanical stimuli, such as pinching the tail, is common. However, such a stimulus inevitably coactivates A β mechanoreceptors. Therefore, if possible, selective stimulation is desirable. In spite of its usefulness for pain studies in humans, laser stimulation is rare in animal studies. One reason is the cost of laser machines but another may be the difficulty of applying laser beams to freely moving animals. In addition, adjusting the laser energy to an appropriate strength is difficult. IES can be applied at any time without immobilising the animal once the electrode is attached to the skin.

For research into the animal nociceptive system, one Australian group used IES. In awake dogs, van Oostrom *et al*³⁴ recorded

EPs following IES to the hind paw. Results showed that: (1) the amplitude of the N2/P2 components increased with an increase in stimulus intensity (0.2~1.0 mA); (2) CV was 5~20 m/s; and (3) when the stimulus intensity was increased, there were mild behavioural reactions, withdrawal of the stimulated hind paw and lip licking. It is worth noting that a clear EP recording is possible in awake animals and, in addition, the behavioural response is mild when IES evokes clear cortical responses.

WEAK POINTS OF IES

As nociceptive free nerve endings are located in the epidermis while the other thicker fibres run more deeply in the dermis, the current passing through the electrode should be spatially restricted to the superficial layer of the skin. In other words, IES activates tactile mechanoreceptors in the dermis when the current is too strong. In fact, results of a study by Mouraux *et al*¹⁹ using a nerve conduction blockade showed that IES at 2.5 mA activates A β mechanoreceptors in addition to A δ nociceptors. Therefore, one cannot use a strong current even when intense sensations of pain are necessary. Usually, the threshold for stimulation of A δ nociceptors by IES with double pulses is below 0.1 mA, and 2~3 times the threshold is enough to obtain clear cortical responses. At around this intensity, IES selectively activates A δ nociceptors. However, one would consider the painful sensation to be too weak at this intensity. For a stronger sensation, spatial summation by use of multiple electrodes or temporal summation by a long duration pulse or pulse train should be considered instead of an increase in intensity.

STIMULATION OF C FIBRE BY IES

Now we shall describe our recent attempt to selectively stimulate C nociceptors by IES. Because of the very high electrical threshold, it is difficult to stimulate C nociceptors selectively by conventional transcutaneous electrical stimulation. Although in isolated nerves of animals a specific method such as anodal blocking³⁵ can be used for this purpose, such an invasive technique cannot be applied to humans. Based on differences in the distribution of C and A δ nociceptors (A δ <C), Plaghki's group reported the successful stimulation of C nociceptors by laser beams for the first time.³⁶ They stimulated a tiny area of the skin with a laser beam that is expected to hit C nociceptors exclusively, and the results supported this. The difference in the threshold of the response to thermal stimuli between C (40°C) and A δ (46°C) nociceptors is also useful for the selective activation of C nociceptors by laser beams. Tran *et al*³⁷ successfully stimulated C nociceptors by employing a low energy laser beam to a tiny skin area.

As for electrical stimulation, the selective activation of C nociceptors seems impossible because of the high electrical threshold. However, the higher density of C nociceptors might be an advantage if the current passing through the concentric electrode is limited to a very small area. In addition, there are several reports of factors that are effective at activating C fibres: a pulse of long duration, a slowly rising pulse, temporal and spatial summation, and anodal stimulation (see Otsuru *et al*¹⁰). Based on these reports, we tested IES for the selective stimulation of C nociceptors under the following conditions: (1) the anode was the inner needle and the cathode was the outer ring; (2) the electric pulse was a triangular wave with a rise and fall time of 1 ms; (3) the stimulus was a train of three pulses at 50 Hz; and (4) three electrodes 10 mm apart were used.¹⁰

Sensations

IES elicits weak sensations with a reaction time of approximately 1 s following stimulation of the hand area. The sensory threshold is approximately 0.04 mA. The sensation evoked varies among subjects or among penetrations but is usually the feeling of a light touch and sometimes pricking or slight burning, which is similar to the sensations evoked by a low intensity laser beam applied to a tiny area of the skin.^{37 38} A warm or itchy sensation is very rare. Under these conditions, there is no clear axonal reflex flare reaction mediated by mechanoinensitive C nociceptors.³⁹ We consider IES to activate polymodal C nociceptors.⁴⁰ Therefore, the electrical threshold for the stimulation of C nociceptors is not as high as generally considered.

Conduction velocity

Similar to A δ nociceptors, CV can be measured by recording EPs. Because of the long reaction time (RT) for C nociceptor stimulation, RT can be also used to estimate CV. Figure 1G shows an example of EPs following stimulation of the foot and knee. Note the very late N2/P2 component compared with A δ stimulation. The distance between the two stimulated sites was 43 cm and the latency difference was 392 ms for N2, 404 ms for P2 and 440 ms for RT, which yielded a conduction velocity of 1.0~1.1 m/s. The mean CV following stimulation of the hand and forearm among eight subjects was 1.5 m/s.¹⁰

Stimulation of A β , A δ and C fibres through the same electrode

As IES stimulates A δ nociceptors when the inner needle is the cathode, A δ and C nociceptors can be stimulated with one electrode by switching the polarity. Figure 1H shows an example of hand stimulation. First, we recorded C responses with anodal stimulation. The peak latency of N2 was about 1 s. Then the polarity was switched. The cathodal stimulation now evoked A δ responses with N2 peaking at 200 ms.

As the outer ring of the IES electrode is attached to the skin, A β mechanoreceptors can be activated by standard monopolar stimulation through the outer ring. The waveform in response to A β stimulation in figure 1H has a well known N2 component peaking at 140 ms. In this example, each type of stimulation evoked very similar potentials, consisting of P1, N2 and P2 components. If we want to stimulate different nerve fibres at the same cutaneous site, this method seems useful and easy.

FUTURE PERSPECTIVES

We have reviewed studies using IES. We believe that it is useful for basic research as well as clinical tests, and will help us to better understand the physiology of the nociceptive system, pathology of pain related disorders or mechanisms of the analgesic effects of drugs. To validate the usefulness of IES and to establish normative data, however, studies using a large group of normal subjects are necessary. For clinical testing, IES can be used for pain disorders such as fibromyalgia as well as small fibre neuropathies such as diabetic neuropathy. IES seems particularly suitable as a screening test because it can be used easily in a clinical setting. As for the stimulation of C nociceptors by IES, however, we feel that there is still room for improvement to obtain responses good enough for clinical testing.

Funding This study was supported by the Takeda Science Foundation, grant number tokutei II 2008.

Competing interests None.

Ethics approval Ethics approval was provided by the National Institute for Physiological Sciences.

Contributors Both authors contributed to this study and qualify as authors in accordance with the ICMJE guidelines for authorship.

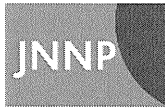
Provenance and peer review Commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1. **Plaghki L**, Mouraux A. How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiol Clin* 2003;**33**:269–77.
2. **Handwerker HO**, Kopal G. Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 1993;**73**:639–71.
3. **Bromm B**, Treede RD. Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Hum Neurobiol* 1984;**3**:33–40.
4. **Kakigi R**, Hoshiyama M, Shimojo M, et al. The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol* 2000;**61**:495–523.
5. **Treede RD**, Lorenz J, Baumgärtner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2003;**33**:303–14.
6. **Inui K**, Tran DT, Hoshiyama M, et al. Preferential stimulation of A δ fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain* 2002;**96**:247–52.
7. **Inui K**, Tran DT, Qiu Y, et al. Pain-related magnetic fields evoked by intra-epidermal electrical stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 2002;**113**:298–304.
8. **Inui K**, Tsuji T, Kakigi R. Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex* 2006;**16**:355–65.
9. **Ohsawa I**, Inui K. Use of tripolar electrodes for minimization of current spread in uncut peripheral nerve stimulation. *Neurosci Res* 2009;**64**:63–6.
10. **Otsuru N**, Inui K, Yamashiro K, et al. Selective stimulation of C fibers by an intra-epidermal needle electrode in humans. *Open Pain J* 2009;**2**:53–6.
11. **Inui K**, Wang X, Qiu Y, et al. Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. *Eur J Neurosci* 2003;**18**:2859–66.
12. **Otsuru N**, Inui K, Yamashiro K, et al. Assessing A δ fiber function with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. *J Pain* 2010;**11**:621–7.
13. **Kunde V**, Treede RD. Topography of middle-latency somatosensory evoked potentials following painful laser stimuli and non-painful electrical stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;**88**:280–9.
14. **Inui K**, Tran DT, Qiu Y, et al. A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 2003;**120**:235–48.
15. **Ogino Y**, Nemoto H, Goto F. Somatotopy in human primary somatosensory cortex in pain system. *Anesthesiology* 2005;**103**:821–7.
16. **Caetano G**, Olsson H, Cole J, et al. Cortical responses to A δ -fiber stimulation: magnetoencephalographic recordings in a subject lacking large myelinated afferents. *Cereb Cortex* 2010;**20**:1898–903.
17. **Adriaensen H**, Gybels J, Handwerker HO, et al. Response properties of thin myelinated (A-delta) fibers in human skin nerves. *J Neurophysiol* 1983;**49**:111–22.
18. **Valibo AB**, Hagbarth KE, Torebjörk HE, et al. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 1979;**59**:919–57.
19. **Mouraux A**, Iannetti GD, Plaghki L. Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate A δ -nociceptors selectively. *Pain* 2010;**150**:199–207.
20. **Katsarava Z**, Ayzenberg I, Sack F, et al. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache* 2006;**46**:1511–17.
21. **Matsumura M**, Inui K, Uchiyama S. Pain threshold of diabetic patients: an investigation using intraepidermal electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2010;**121**:S110.
22. **Obayashi K**, Yamashita T, Tasaki M, et al. Amyloid neuropathy in a younger domino liver transplanted recipient. *Muscle Nerve* 2011;**43**:449–50.
23. **Yoshino A**, Okamoto Y, Onoda K, et al. Sadness enhances the experience of pain via neural activation in the anterior cingulate cortex and amygdala: an fMRI study. *Neuroimage* 2010;**50**:1194–201.
24. **Kakigi R**, Shibasaki H. Estimation of conduction velocity of the spino-thalamic tract in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;**80**:39–45.
25. **Qiu Y**, Inui K, Wang X, et al. Conduction velocity of the spinothalamic tract in humans as assessed by CO₂ laser stimulation of C-fibers. *Neurosci Lett* 2001;**311**:181–4.
26. **Tran TD**, Inui K, Hoshiyama M, et al. Conduction velocity of the spinothalamic tract following CO₂ laser stimulation of C-fibers in humans. *Pain* 2002;**95**:125–31.
27. **Tanaka E**, Inui K, Kida T, et al. A transition from unimodal to multimodal activations in four sensory modalities in humans: an electrophysiological study. *BMC Neurosci* 2008;**9**:116.
28. **Nakata H**, Sakamoto K, Inui K, et al. The characteristics of no-go potentials with intraepidermal stimulation. *Neuroreport* 2009;**20**:1149–54.
29. **Inui K**, Kakigi R. Temporal analysis of the flow from V1 to the extrastriate cortex in humans. *J Neurophysiol* 2006;**96**:775–84.
30. **Inui K**, Okamoto H, Miki K, et al. Serial and parallel processing in the human auditory cortex: a magnetoencephalographic study. *Cereb Cortex* 2006;**16**:18–30.
31. **Wang X**, Inui K, Kakigi R. Early cortical activities evoked by noxious stimulation in humans. *Exp Brain Res* 2007;**180**:481–9.
32. **Tran TD**, Matre D, Casey KL. An inhibitory interaction of human cortical responses to stimuli preferentially exciting Adelta or C fibers. *Neuroscience* 2008;**152**:798–808.
33. **Wang X**, Inui K, Qiu Y, et al. Cortical responses to noxious stimuli during sleep. *Neuroscience* 2004;**128**:177–86.

Cognition

34. **van Oostrom H**, Stienen PJ, Doornbal A, *et al*. Nociception-related somatosensory evoked potentials in awake dogs recorded after intra epidermal electrical stimulation. *Eur J Pain* 2009;**13**:154–60.
35. **Accornero N**, Bini G, Lenzi GL, *et al*. Selective activation of peripheral nerve fibre groups of different diameter by triangular shaped stimulus pulses. *J Physiol* 1977;**273**:539–60.
36. **Bragard D**, Chen AC, Plaghki L. Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO₂ laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neurosci Lett* 1996;**209**:81–4.
37. **Tran TD**, Lam K, Hoshiyama M, *et al*. A new method for measuring the conduction velocities of Aβeta-, Aδelta- and C-fibers following electric and CO₂ laser stimulation in humans. *Neurosci Lett* 2001;**301**:187–90.
38. **Qiu Y**, Inui K, Wang X, *et al*. Effects of attention, distraction and sleep on CO₂ laser evoked potentials related to C-fibers in humans. *Clin Neurophysiol* 2002;**113**:1579–85.
39. **Schmelz M**, Michael K, Weidner C, *et al*. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport* 2000;**11**:645–8.
40. **Kumazawa T**, Perl ER. Primate cutaneous sensory units with unmyelinated (C) afferent fibers. *J Neurophysiol* 1977;**40**:1325–38.



Pain perception in humans: use of intraepidermal electrical stimulation

Koji Inui and Ryusuke Kakigi

J Neurol Neurosurg Psychiatry published online December 3, 2011
doi: 10.1136/jnnp-2011-301484

Updated information and services can be found at:
<http://jnnp.bmj.com/content/early/2011/12/03/jnnp-2011-301484.full.html>

These include:

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| References | This article cites 40 articles, 9 of which can be accessed free at:
http://jnnp.bmj.com/content/early/2011/12/03/jnnp-2011-301484.full.html#ref-list-1 |
| P<P | Published online December 3, 2011 in advance of the print journal. |
| Email alerting service | Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article. |
-

Notes

Advance online articles have been peer reviewed, accepted for publication, edited and typeset, but have not yet appeared in the paper journal. Advance online articles are citable and establish publication priority; they are indexed by PubMed from initial publication. Citations to Advance online articles must include the digital object identifier (DOIs) and date of initial publication.

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>

総説

痛みと痒みの脳内認知機構

柿木隆介 望月秀紀

BRAIN and NERVE

第63巻 第9号 別刷
2011年9月1日 発行

医学書院

痛みと痒みの脳内認知機構

柿木 隆介^{1,2)} 望月 秀紀^{1,2)}

Mechanisms of Intracerebral Pain and Itch Perception in Humans

Ryusuke Kakigi^{1,2)}, Hideki Mochizuki^{1,2)}

Abstract

Electrophysiological studies involving techniques such as magnetoencephalography (MEG) and hemodynamic studies involving techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) have recently been intensively used to elucidate the mechanisms underlying pain and itch perception in humans. The MEG results obtained after A-delta fiber (first pain) and C fiber (second pain) stimulation were similar, except for longer latency in the case of C fibers. Initially, the primary somatosensory cortex (SI) contralateral to the stimulation is activated, and the secondary somatosensory cortex (SII), insula, amygdala, and anterior cingulate cortex (ACC) in both hemispheres are then activated sequentially. The fMRI findings obtained after the stimulation of C fibers and those obtained after the stimulation of A-delta fibers both showed activation of the bilateral thalamus, bilateral SII, right (ipsilateral) middle insula, and bilateral Brodmann's area (BA) 24/32, with most of the activity being detected in the posterior region of the ACC. However, the magnitude of activity in the anterior insula on both sides and in BA 32/8/6, including the ACC and pre-supplementary motor area (pre-SMA), after the stimulation of C nociceptors was significantly stronger than that after the stimulation of A-delta nociceptors.

We have recently developed a new stimulation electrode that causes an itching sensation via electrical stimulation applied to skin. The conduction velocity (CV) of the signals caused by this stimulation is approximately 1 m/sec in a range of CV of C fibers. The findings obtained after itch stimulation were similar to those obtained after pain stimulation, but the precuneus may be an itch-selective brain region. This unique finding was confirmed by both MEG and fMRI studies.

Key words : pain, itch, magnetoencephalography (MEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI)

はじめに

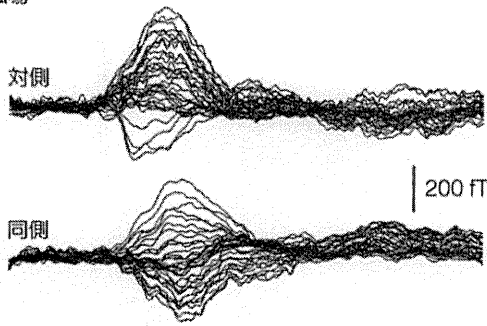
ヒト脳内での痛みと痒みの認知機構の研究は、極めて重要なテーマであるにもかかわらず、種々の技術的困難のために遅々として進まなかった。ヒトを対象とする場合、非侵襲的検査を用いなければならないことが最大の理由である。しかし、近年の科学技術の急速な進歩によ

て、従来から行われてきた脳波に加え、ポジトロン断層撮影 (positron emission tomography : PET), 機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) および脳磁図を用いた研究発表が増加してきた。脳磁図は時間分解能が高いため初期反応の時間的情報を得るのに適しており、fMRI は空間分解能が高いため詳細な活動部位の解析に適している^{1,2)}。本稿では、痛みと痒みに分けて、それらに関連した脳活動について

1) 自然科学研究機構生理学研究所統合生理研究系感覚運動調節研究部門(〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38) Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences, 38 Nishigonaka, Myodaiji-cho, Okazaki-shi, Aichi 444-8585, Japan

2) 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻 Department of Physiological Sciences, School of Life Sciences, The Graduate University for Advanced Studies

(A) 記録磁場



(B) 各信号源の活動

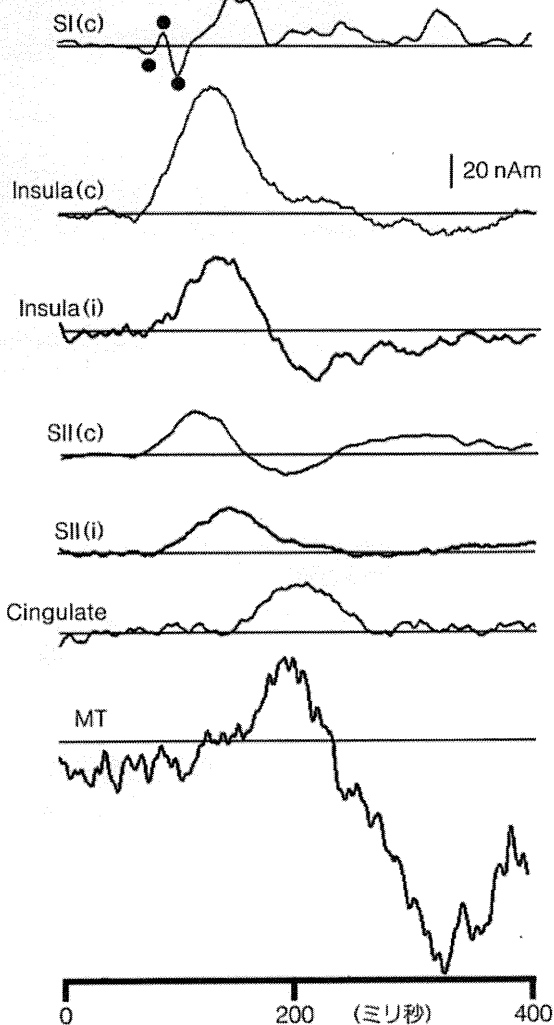


Fig. 1 A δ 線維を上行する信号による脳磁図反応 (SI, SII, 島, 前部帯状回および内側部側頭葉の活動)

A: 記録磁場波形, B: 各信号源の活動時間経過。

[略語] SI: 第1次体性感覚野, SII: 第2次体性感覚野, MT: mid-temporal area (内側部側頭葉; 扁桃体, 海馬付近), c: 刺激対側半球, i: 刺激同側半球

Inui K, Tran DT, Qiu Y, Wang X, Hoshiyama M et al: A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 120: 235-248, 2003 より転載

脳磁図と fMRI を用いた筆者らの最近の研究成果を紹介したい。

I. 痛みの脳内認知機構

1. 脳磁図を用いた研究

まず, A δ 線維を上行するファーストペイン (first pain) についてまとめる。最近筆者らは表皮内の自由神経終末 (痛覚刺激を受容する) だけを選択的に刺激する方法, 皮内電気刺激法 (intra-epidermal stimulation: IES 法) を考案したので, 本稿ではこれを用いた研究を紹介したい^{3,5)}。IES 法は, 針の部分が約 0.2 ミリの押しピン型電極を用いて表皮内を電気刺激 (0.5 ミリ秒, 0.1~0.3 mA) する方法で, 表皮内に位置する自由神経終末を選択的に刺激することができる。自由神経終末が表皮内に分布するのに対し, 触覚に関わる機械受容器は表皮最深部もしくは真皮に分布するためである。従来から行われているレーザー光線を用いた方法に比し, 特殊な機器が必要ではないこと, 電気刺激であるのでタイムロック (time-lock) が非常によいこと, 刺激電極が表皮内にとどまるため, 刺入時の痛みや出血がほとんどないことなどの長所があり, 今後は広く普及していくことが予想される。

手背刺激によって約 100 ミリ秒を頂点とする微弱な活動が第1次体性感覚野 (primary somatosensory area: SI) 領域に認められる (Fig. 1)。触覚刺激に対する SI 反応に比べて反応が非常に小さい。おそらく主に刺激部位の同定のみに関わっていると考えられる。この SI 初期成分に続いて, 約 20 ミリ秒遅れて第2次体性感覚野 (secondary somatosensory area: SII) が活動を始める。両側反応であり, 刺激同側の反応が 10~20 ミリ秒遅れる。SII の活動と平行して島の活動 (両側性) がみられる。したがって視床-SI-SII の経路と, これとは別の視床-島の経路が存在することになる。それぞれの機能についてはまだ明らかにされていないが, 異なる役割を担っているものと考えられる。

例えば SII に病変のある患者では刺激が痛みであることが判別できないのに対し, 島に病変のある患者では, 刺激が痛みであることはわかるにもかかわらずそれに応じた情動反応や刺激部位を刺激から遠ざける行動が欠落している。したがって SII は侵害性刺激の性質認知に関わり, 島はその情動的認知に関わるのではないかと推察される。

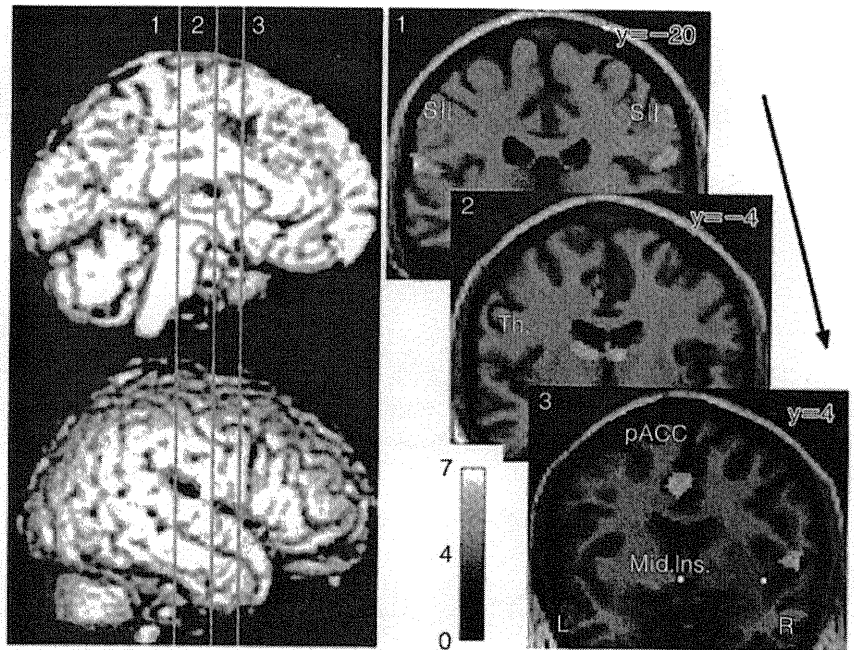
刺激後 200~300 ミリ秒の脳活動を解析すると, 前部帯状回 (anterior cingulate cortex: ACC) と内側部側頭葉 (mid-temporal area: MT; 扁桃体, 海馬を含む) に活動が推定される (Fig. 1)。前内側部側頭葉の活動は島

Fig. 2 A δ 線維刺激とC線維刺激に共通して有意差を示した部位

左図の3本の垂直線は各々の冠状断面を示す。

〔略語〕SII：第2次体性感覚野，Th：視床，pACC：前部帯状回の後部，Mid. Ins.：島中央部

Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, Nakata H, Tamura Y et al: Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* 16: 1289-1295, 2006 より転載



の活動の頂点付近で開始しており、またこの部位は島からの強い投射を受けていることから、われわれは、視床—島—前部帯状回および前内側部側頭葉、の経路を推定している。視床—SI—SIIの経路が刺激の意味判別的な側面(刺激の部位、強さ、種類)に関わり、視床—島—前部帯状回および前内側部側頭葉、の経路が情動面や刺激に対応する行動に関わるのではないかと考えられる。痛覚情報処理経路を2分する古典的な概念に従えば、前者がlateral systemに、後者がmedial systemに相当する。

次にC線維を上行するセカンドペイン(second pain)について述べる。C線維の特徴として、A δ 線維に比して興奮閾値が低く末梢皮膚での受容体密度がはるかに高いことが挙げられる。最近われわれは、特殊なアルミニウム製の薄いプレートを作成した。これは、厚さ0.1 mmで、プレート中央部の25 mm四方の部分に、1 mmごとに縦横26列の小さな穴(直径0.4 mm, 面積0.125 mm²)を穿ったものである。これを皮膚上に置いてレーザー光線を照射することにより、容易にC線維を選択的に刺激することが可能となった⁹⁾。計算された末梢神経伝導速度は約1~2 m/秒であり、脊髄伝導速度は約1~4 m/秒であった。

脳磁図記録では、ほぼA δ 線維刺激による場合と類似の反応を示し、SI, SII—島、帯状回、内側部側頭葉(MT)の活動がみられた。もちろん伝導速度が遅いため初期反応の頂点潜時は約750ミリ秒とかなり長い。C線維刺激による脳波、脳磁図反応の特徴的な変化は、覚醒度の変化と注意効果による変化が極めて大きいことである。こ

の結果は、セカンドペイン、すなわち内臓痛や癌性疼痛に対して心理療法の効果が大きいことを示唆する興味ある所見である。

2. fMRIを用いた研究

前述した刺激方法を用いて、A δ 線維とC線維を記録し、事象関連fMRIを記録した⁹⁾。驚くべきことに、C線維刺激による場合のほうがA δ 線維刺激時よりも活動が大きかった。2種類の刺激に対して共通して活動する部位は、両側の視床, SII, 右側の中部島, 両側の Brodmann の24/32野[前部帯状回の後部 (posterior part of anterior cingulate cortex : pACC) が主]であり、これらが痛覚刺激に対して常に活動する部位と考えられた (Fig. 2)。次に2種類の刺激間に有意な差がみられた部位を解析したところ、右側半球の Brodmann の24/32/8野[前部帯状回の前部 (anterior part of anterior cingulate cortex : aACC) の背側と補足運動前野 (pre supplementary motor area : pre-SMA)]と両側の島前部において、C線維刺激の場合に有意に活動が大きかった (Fig. 3)。セカンドペインに関連すると考えられるC線維刺激に対してpACCの背側の活動が有意に大きい、という結果は、セカンドペイン認知がファーストペイン認知よりも情動に関係が強いことを示唆している。

最近、われわれは、情動と痛覚認知に関してfMRIを用いて研究を行っている。例えば、実際に痛みを与えられなくても、注射のような「痛そうな画像」をみただけで、pACCと島が活動することを明らかにした¹⁰⁾。これは

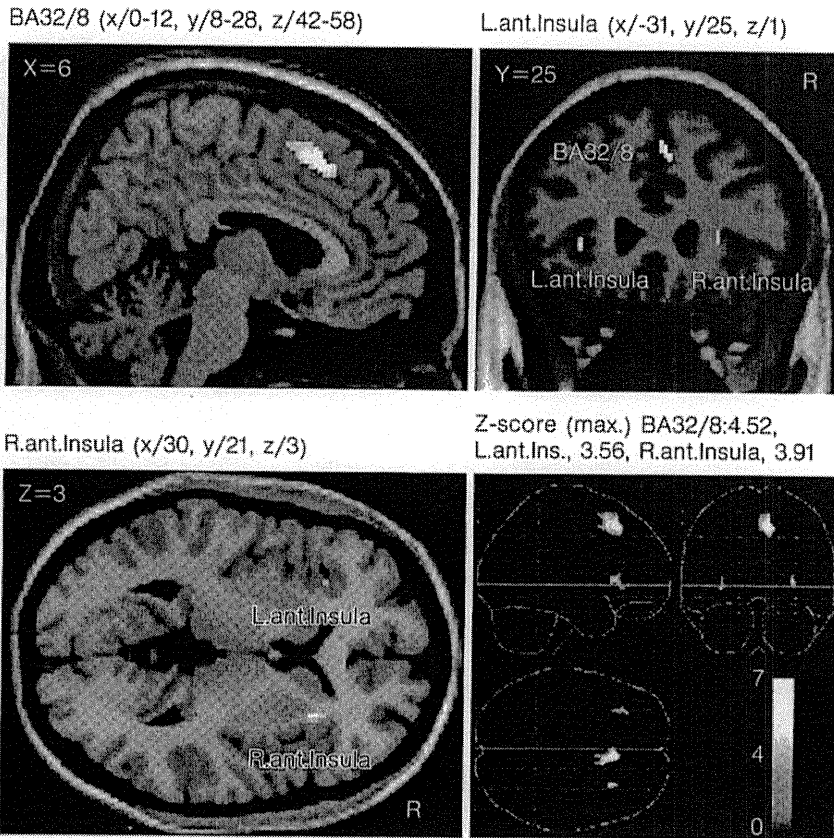


Fig. 3 C線維刺激による活動がAδ線維刺激による活動より有意に大きかった部位

両側の島全部、前部帯状回と pre-SMA に有意差がみられた。
 (略語) BA : Brodmann 野, L. ant. insula : 左側前部島, R. ant. insula : 右側前部島
 Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, Nakata H, Tamura Y et al: Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study. Cereb Cortex 16: 1289-1295, 2006 より転載

「心の痛み」と「実際の痛み」は辺縁系では同じように活動することを示しており興味深い。また、瞑想中には痛みを感じないヨガの達人では、瞑想中に痛み刺激を与えても、視床, SII, 島, 帯状回の活動はみられず、前頭葉, 頭頂葉, 中脳に活動がみられた¹³⁾。これらの部位, 特に中脳は下行性痛覚抑制系に重要な部位と考えられており, ヨガの達人では、瞑想中はなんらかの機序によって下行性痛覚抑制系が最大限に活性化されるために、痛みを感じないのだろうと推測した。

3. そのほかの最近の研究

痛覚認知に関しては、上記のようなイメージングを利用した研究以外にも、最近、いくつかの興味ある知見を得ている。そのうちのいくつかを簡単に紹介したい。

触覚刺激が痛覚認知を抑制するという、いわゆる閾門制御説 (gate control theory) は、発表当初から、その責任部位に関して議論が続いてきた。提案者である Melzack と Wall¹⁴⁾ は脊髄を責任部位としているが、われわれは脳磁図を用いた詳細な研究によって、大脳皮質が責任部位だと考えられる結果を得た¹²⁾。

動物実験では、脊髄視床路の伝達経路が複数あることが報告されてきたが、ヒトでは証明されていなかった。

脳磁図を用いた実験によって、ヒトの Aδ 線維を上行する痛覚信号を伝導する脊髄視床路の伝達経路には少なくとも 2 種類があり、伝導速度が約 17 m/秒のものと、約 10 m/秒のものがあることを証明した。前者は SI に到達し、後者はシルヴィウス裂周辺に到達すると考えられる知見を得た^{13,14)}。

動脈の圧受容器が痛覚認知に影響するかどうかを痛覚関連誘発脳波を用いて解析した。収縮期には脳波の振幅は拡張期よりも有意に低下していることがわかり、動脈の圧受容器が痛覚認知に影響を及ぼすという仮説が立証された。これは英国バーミンガム大学との共同研究の成果である¹⁵⁾。

ヒトでの痛覚認知における頭頂葉後部 (posterior parietal cortex : PPC) の役割について、SI と SII の活動との関連を含めて詳細に解析した。PPC の活動はおそらく SI の活動に引き続いて現れ、PPC の中でも下頭頂小葉 (inferior parietal lobule) (Brodmann の 40 野) が痛覚認知に重要であることを発見した¹⁶⁾。

喫煙 (ニコチン) には鎮痛効果があることが、動物実験では推測されていたが、ヒトではいまだ証明されていなかった。われわれは、痛覚関連誘発脳波を用いて、血中ニコチン濃度、自覚的な痛みの程度などを詳細に解析

した。すると、喫煙（ニコチン）はA δ 線維を上行するファーストペインに対しては有意に鎮痛効果を示したが¹⁷⁾、C線維を上行するセカンドペインに対しては無効であることがわかった¹⁸⁾。世界で初めて明らかにされた興味深い結果であった。

特殊な針電極（IES 電極）を用いた実験に関しては既述したが、最近われわれはさらに研究を進めており¹⁹⁾、C線維を選択的に刺激できるようになった²⁰⁾。現在、実用化に向けて準備を進めている。

II. 痒みの脳内認知機構

痒みは掻きむしらずにはいられない不快な体性感覚である。特に、アトピー性皮膚炎など難治性の痒みの場合、慢性的に生じる激しい痒みが患者の心身に大きなダメージを与える。現在、このような難治性の痒みを抑える効果的な治療法開発を目指したさまざまな研究が行われている。その多くは皮膚など末梢に注目したものであり、これまで脳はほとんど注目されてこなかった。しかしながら、脳が痒みの認知において重要な役割を果たすことから、脳も痒みの治療法開発につながる重要な研究対象であると考えられるようになった。このような背景のもと、近年、PET、fMRI、脳波や脳磁図などを用いた痒みの脳科学的研究が急速に発展してきた。本稿では、これまでの研究で明らかになった痒みの脳内認知機構について概説する。

1. PETとfMRIを用いた痒みの研究

ヒスタミンなどの搔痒物質がC線維を刺激すると、その情報が、脊髄視床路を介して、脳へ伝達される^{21,22)}。さらに、その情報はさまざまな脳部位で情報処理を受け、“痒み”という感覚が作り出される。これまでのPETやfMRIを用いた研究から、前頭前野、帯状回、島、体性感覚野、運動関連領域（運動野、運動前野、補足運動前野）、頭頂葉、線状体、視床、小脳などの脳部位が、痒み刺激によって活動することが明らかとなった²³⁻²⁶⁾。

これらの脳部位は、痛み刺激によっても活動することから、痒みと痛みの脳内メカニズムは多くの類似点を持つと考えられている。刺激が加わった身体部位やその強さの認知は、主に、SIとSIIが関係すると考えられている。頭頂葉や運動関連領域の活動は、痒みを感じる身体部位を把握し、掻きむしることによって痒みを取り除こうとする運動準備を反映すると考えられる。

また、痒みや痛みによって生じる不快感は、主に、前部帯状回や前部島が関係すると考えられている。大変興

味深いことに、後部帯状回と後部島は、痛みよりも痒みに対してより強く反応することが報告されている¹⁸⁾。また、これら脳部位の神経活動は痒みの主観的スコアと有意な相関関係を示したが、痛みではそのような相関関係を示さなかったという報告もある²⁷⁾。

一方、痒みよりも痛みにより選択性のある脳部位もある。例えば、Drzezgaら²⁴⁾は、視床やSIIは、痒み刺激に対してあまり反応しないと報告している。実際、これら脳部位の痒み刺激に伴う神経活動を観測した先行研究は少ない。一方、視床とSIIは、痛みの認知において重要な役割を果たすと考えられており、ほとんどの痛みの脳機能画像研究で、これら脳部位の痛み刺激に伴う神経活動が観測されている²⁸⁾。Herdeら²⁹⁾は、前部帯状回膝下部や扁桃体は痛み刺激によって活動亢進するが、痒み刺激では活動低下すると報告している。後部帯状回、後部島、視床、SII、前部帯状回膝下部や扁桃体の痒み刺激と痛み刺激に対する反応の違いは、一部、痒みと痛みの感覚の違いに関係すると推察される。

2. アトピー性皮膚炎患者を対象としたPET、fMRI研究

以上の研究は、主に、健常者を対象として行われた研究であるが、アトピー性皮膚炎患者を対象とした痒みの脳機能画像研究も行われている。例えば、Schneiderら³⁰⁾は、痒み刺激に対する線条体や視床の反応は、健常者よりも、アトピー性皮膚炎患者のほうが強いと報告している。線条体は運動制御や報酬系に関係することから、アトピー性皮膚炎患者における線条体の過活動は、“搔破をとめられない”、あるいは、“掻きむしりたいという欲求を止められない”といった現象（イッチ・スクラッチ・サイクル）に関係すると推察されている。

Ishiujiら³¹⁾は、arterial spin labeling (ASL) 法というMRI装置を用いた新しい撮影方法を用いて、痒み刺激時の脳活動を健常者群とアトピー性皮膚炎患者群で比較し、痒み刺激に伴う後部帯状回と楔前部の反応において、両群に有意差があることを報告した。後部帯状回と楔前部の痒みの認知における機能的役割はまだ不明であるが、後部帯状回は痒みに選択性があること、後述するように楔前部も痒みに選択性を持つことを考慮すると、アトピー性皮膚炎患者における痒みの認知機構を理解するうえで、これらは今後注目すべき脳部位かもしれない。

3. 脳波と脳磁図を用いた痒みの研究

PETやfMRIを用いた脳機能画像研究は、どの脳部位が痒み刺激によって活動するかを明らかにした。しかし

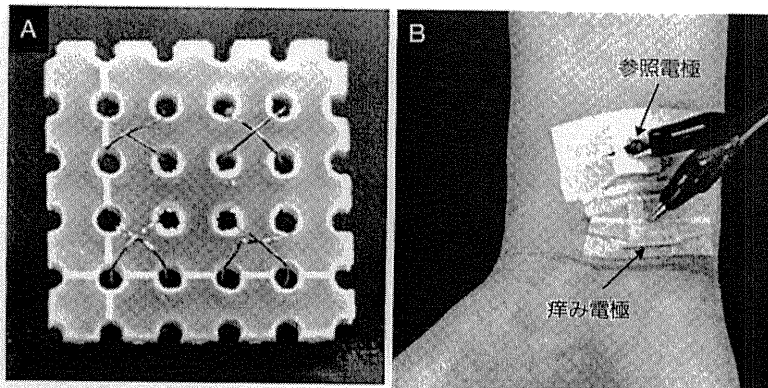


Fig. 4 通電性痒み刺激
 A：痒み電極，B：痒み電極を使って手首を通電刺激している様子。
 Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, Otsuru N, Kakigi R: Itching-related somatosensory evoked potentials. Pain 138: 598-603, 2008 より転載

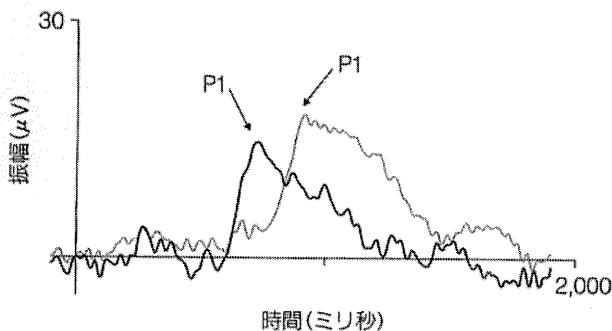


Fig. 5 痒み刺激誘発電位
 通電性痒み刺激を用いて手首（灰色）と前腕前面（黒色）を刺激したときの痒み刺激誘発電位。記録部位：正中中心部（電極：Cz）。P1：振幅の頂点。
 Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, Otsuru N, Kakigi R: Itching-related somatosensory evoked potentials. Pain 138: 598-603, 2008 より転載

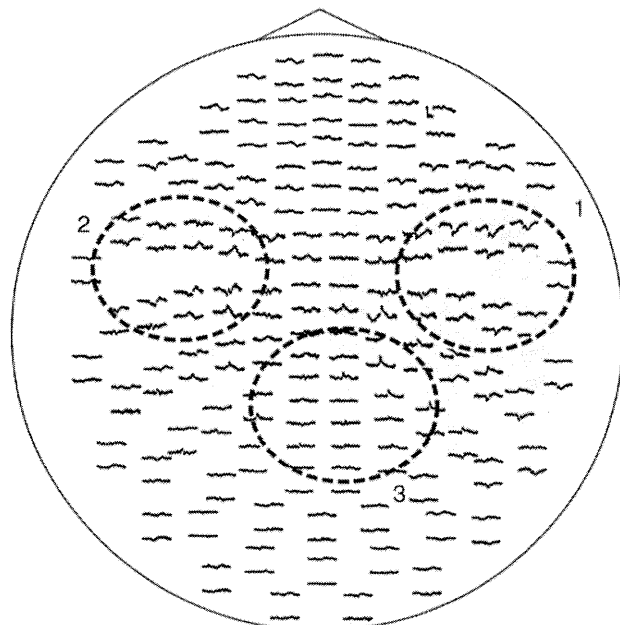


Fig. 6 痒み刺激誘発磁場
 1：刺激対側の前頭一側頭領域（SII一島）（右半球）の磁場反応，2：刺激同側の前頭一側頭領域（SII一島）（左半球）の磁場反応，3：頭頂一後頭領域（楔前部）の磁場反応。
 Mochizuki H, Inui K, Tanabe H, Akiyama LF, Otsuru N et al: Time course of activity in itch-related brain regions: a combined MEG-fMRI study. J Neurophysiol 102: 2657-2666, 2009 より転載

ながら、それら同定された脳部位がどのような機能的なつながりを持っているのか、すなわち、痒みの脳内ネットワークについてはほとんどわかっていない。痒みの脳内ネットワークをとらえるためには、ミリ秒単位で脳内の神経活動を計測する必要がある。時間分解能が分あるいは秒単位の PET や fMRI ではそのような計測は不可能であるが、脳波や脳磁図であればミリ秒単位で脳活動を計測することができる。しかしながら、技術的制約のため、脳波や脳磁図を用いて痒みに関する脳活動をとらえるためには、数十回以上繰り返し痒み刺激を与えなければならない。痒みの脳機能画像研究で主に用いられているヒスタミンでは、短時間に数十回の痒み刺激を繰り返し与えることは極めて困難である。

最近になって、Ikoma ら³²⁾が皮膚に電気刺激を与えることで痒みを誘発する刺激法を確立した。この刺激法の場合、1秒程度の短い痒みを誘発することができるため、短時間に痒み刺激を繰り返し与えることができる。そこで、筆者らは、この方法を応用して痒み電極を作成し

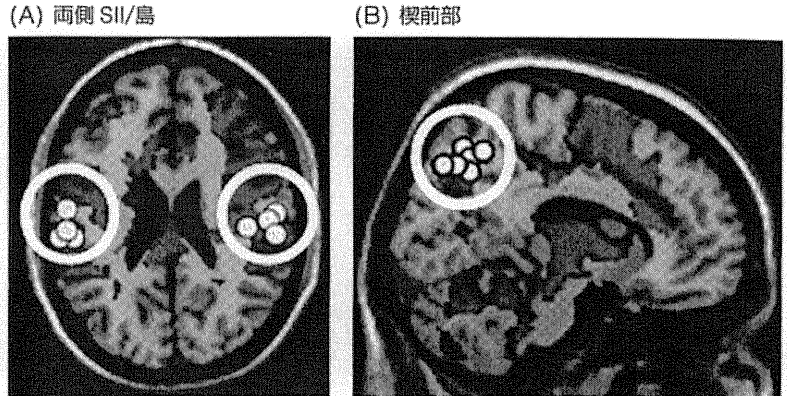
(Fig. 4), 通電性痒み刺激に伴う脳反応(痒み刺激誘発電位)が計測できるのかどうかを脳波を用いて調べた。Fig. 5 に示すのは、痒み刺激誘発電位である。手首刺激時と前腕前面刺激時の頂点潜時 (Fig. 5 の P1) は、それぞれ、963 ミリ秒と 772 ミリ秒であった。

頂点潜時の時間差と、手首と前腕前面の距離から、通電性痒み刺激によって生じる痒みの伝導速度を推定した。その結果、約 1 m/秒であることがわかった³³⁾。一般的な C 線維の伝導速度が 0.4~2.0 m/秒であることから、生理的な痒みと同様に、通電性痒み刺激による痒みの

Fig. 7 MEG 実験で推定されたダイポールと fMRI 実験で活動した脳部位

A: 両側前頭側頭領域の磁場反応に関するダイポール (白丸) は両側の SII/島の神経活動に関係し, B: 頭頂領域の磁場反応に関するダイポール (白丸) は楔前部の神経活動に関係すると示唆された。MRI 画像中の濃灰色部分は fMRI 実験で痒み刺激に伴って活動亢進した脳部位。

Mochizuki H, Inui K, Tanabe H, Akiyama LF, Otsuru N, et al: Time course of activity in itch-related brain regions: a combined MEG-fMRI study. *J Neurophysiol* 102: 2657-2666, 2009 より転載



情報がC線維によって伝達されることが明らかとなった。

さらに、筆者らは、痒みの脳磁図と fMRI 実験を行い、痒みに関係する脳部位の活動をミリ秒単位で計測した³⁴⁾。脳磁図実験では、2つの痒み電極を左手首に取りつけて、通電時間 400 ミリ秒の痒み刺激を 100 回与えた。fMRI 実験では、通電時間を 5 秒とし、刺激回数を 30 回とした。今回の MEG 実験で計測された痒み刺激に関連する脳磁場反応(痒み刺激誘発磁場)は、両側の前頭一側頭領域と頭頂—後頭領域に認められた (Fig. 6)。

両側の前頭一側頭領域の磁場反応は、主に、SII や島 (SII/島) の神経活動に関係し、頭頂—後頭領域の磁場反応は楔前部の活動に関係することが、脳磁図と fMRI データの解析で明らかになった (Fig. 7)。

一方で、痛みの脳磁図研究では、頭頂—後頭領域の磁場反応は SI や後部—頭頂葉の活動に関係すると報告されている³⁵⁾。痒みの脳磁図実験で観測された楔前部の活動は、この部位が痛みよりも痒みに選択性を持っていることを暗示している。

磁場反応の頂点潜時を脳部位間で比較した検討から、刺激対側の SII/島の潜時は同側 SII/島の潜時よりも有意に短いことがわかった³⁴⁾。この時間差は、脳梁を介した刺激対側 SII/島から刺激同側 SII/島への情報伝達に要した時間と考えられる。この結果から、視床—刺激対側 SII/島—刺激同側 SII/島といった神経ネットワークの存在が示唆された。また、楔前部の潜時は刺激対側 SII/島と刺激同側 SII/島の中間であった。解剖学的な線維連絡を考慮すると、楔前部の活動は、視床—刺激対側 SII/島—刺激同側 SII/島とは別の、独立した神経ネットワークを形成している可能性がある。

おわりに

痛みや痒みの研究はこれまでは末梢受容体と脊髄レベ

ルでの動物実験が主流であったが、今後はヒト脳内での認知機構の研究がより盛んになっていくものと思われる。痛みや痒みの認知は極めて主観的であり、ヒトを対象としなければ理解が困難な点が大きいからである。

文 献

- 1) Kakigi R, Watanabe S, Yamasaki H: Pain related somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 17: 295-308, 2000
- 2) Kakigi R, Inui K, Tamura Y: Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 116: 743-763, 2005
- 3) Inui K, Tran DT, Qiu Y, Wang X, Hoshiyama M, et al: A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience* 120: 235-248, 2003
- 4) Inui K, Wang X, Qiu Y, Nguyen BT, Ojima S, et al: Pain processing in the primary somatosensory cortex in humans. *Eur J Neurosci* 18: 2859-2866, 2003
- 5) Inui K, Tran DT, Hoshiyama M, Kakigi R: Preferential stimulation of A δ fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain* 96: 247-252, 2002
- 6) Kakigi R, Tran DT, Qiu Y, Nguyen BT, Wang X, et al: Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: Electro- and magnetoencephalographic study. *Neurosci Res* 45: 255-275, 2003
- 7) Qiu Y, Inui K, Wang X, Nguyen BT, Tran DT, et al: Effects of distraction on MEG responses ascending through C-fibers in humans. *Clin Neurophysiol* 115: 636-646, 2004
- 8) Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, Nakata H, Tamura Y, et al: Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* 16: 1289-1295, 2006

- 9) Ogino Y, Nemoto H, Inui K, Saito S, Kakigi R, et al: Inner experience of pain: Imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex* **17**: 1139-1146, 2007
- 10) Kakigi R, Nakata H, Inui K, Hiroe N, Nagata O, et al: Intracerebral pain processing in a Yoga Master who claims not to feel pain during meditation. *Eur J Pain* **9**: 581-589, 2005
- 11) Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science* **150**: 971-979, 1965
- 12) Inui K, Tsuji T, Kakigi R: Temporal analysis of cortical mechanisms for pain relief by tactile stimuli in humans. *Cereb Cortex*. **16**: 355-365, 2006
- 13) Tsuji T, Inui K, Kojima S, Kakigi R: Multiple pathways for noxious information in the human spinal cord. *Pain* **123**: 322-331, 2006
- 14) Wang X, Inui K, Kakigi R: Early cortical activities evoked by noxious stimulation in humans. *Exp Brain Res* **180**: 481-489, 2007
- 15) Edwards L, Inui K, Ring C, Wang X, Kakigi R: Pain-related evoked potentials are modulated across the cardiac cycle. *Pain* **137**: 488-494, 2008
- 16) Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K, Akatsuka K, Hirai M, et al: Evoked magnetic fields following noxious laser stimulation of the thigh in humans. *Neuroimage* **42**: 858-868, 2008
- 17) Miyazaki T, Wang X, Inui K, Domino EF, Kakigi R: The effect of smoking on pain-related evoked potentials. *Brain Res* **1313**: 185-191, 2009
- 18) Miyazaki T, Wang X, Inui K, Domino EF, Kakigi R: Tobacco smoking can potentiate C-fiber evoked potentials in human brain. *The Open Pain J* **2**: 71-75, 2009 (Online Journal)
- 19) Otsuru N, Inui K, Yamashiro K, Miyazaki T, Ohsawa I, et al: Selective stimulation of C fibers by an Intra-Epidermal needle electrode in humans. *The Open Pain J* **2**: 53-56, 2009 (Online Journal)
- 20) Otsuru N, Inui K, Yamashiro K, Miyazaki T, Takeshima Y et al: Assessing A-delta fiber function with lidocaine using intra-epidermal electrical stimulation. *J Pain* **11**: 621-627, 2010
- 21) Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, et al: Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* **89**: 2441-2448, 2003
- 22) Andrew D, Craig AD: Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* **4**: 72-77, 2001
- 23) Hsieh JC, Hagermark O, Stahle-Backdahl M, Ericson K, Eriksson L, et al: Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol* **72**: 3004-3008, 1994
- 24) Drzezga A, Darsow U, Treede RD, Siebner H, Frisch M, et al: Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. *Pain* **92**: 295-305, 2001
- 25) Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, Sakurada Y, Itoh M, et al: Investigation of the central itch modulation system using positron emission tomography. *Pain* **105**: 339-346, 2003
- 26) Leknes SG, Bantick S, Willis CM, Wilkinson JD, Wise RG, et al: Itch and motivation to scratch: an investigation of the central and peripheral correlates of allergen- and histamine-induced itch in humans. *J Neurophysiol* **97**: 415-422, 2007
- 27) Mochizuki H, Sadato N, Saitoh D, Toyoda H, Tashiro M, et al: Neural correlates of perceptual difference between itching and pain using functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. **36**: 706-717, 2007. Erratum in: *Neuroimage* **39**: 911-912, 2008
- 28) Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L: Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* **30**: 263-288, 2000
- 29) Herde L, Forster C, Strupf M, Handwerker HO: Itch induced by a novel method leads to limbic deactivations a functional MRI study. *J Neurophysiol* **98**: 2347-2356, 2007
- 30) Schneider G, Ständer S, Burgmer M, Driesch G, Heuft G, et al: Significant differences in central imaging of histamine-induced itch between atopic dermatitis and healthy subjects. *Eur J Pain* **12**: 834-841, 2008
- 31) Ishiuchi Y, Coghill RC, Patel TS, Oshiro Y, Kraft RA, et al: Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* **161**: 1072-1080, 2009
- 32) Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y, Schmelz M: Electrically evoked itch in humans. *Pain* **113**: 148-154, 2005
- 33) Mochizuki H, Inui K, Yamashiro K, Otsuru N, Kakigi R: Itching-related somatosensory evoked potentials. *Pain* **138**: 598-603, 2008
- 34) Mochizuki H, Inui K, Tanabe H, Akiyama LF, Otsuru N, et al: Time course of activity in itch-related brain regions: a combined MEG-fMRI study. *J Neurophysiol* **102**: 2657-2666, 2009
- 35) Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K, Akatsuka K, Hirai M, et al: Evoked magnetic fields following noxious laser stimulation of the thigh in humans. *Neuroimage* **42**: 858-868, 2008

Elastic Net 罰則による ルール・アンサンブル法とその応用

山梨大学大学院医学工学総合研究部 下 川 敏 雄

関西大学総合情報学部 辻 光 宏

特定非営利活動法人医学統計研究会 後 藤 昌 司

要 旨 アンサンブル学習法は、樹木モデル(基本学習器)の予測確度を向上させる方法として、統計科学およびデータマイニングの分野で研究されている。アンサンブル学習のモデルは、単一の基本学習器に比べて、劇的にその性能を向上させるものの、モデルを「ブラック・ボックス化」するため、結果に対する解釈は困難である。Friedman and Popescu (2008) は、樹木によって構成される「ルール」をアンサンブルさせる、ルール・アンサンブル法(RuleFit 法)を提案している。RuleFit 法は、応答に影響を与える基本学習器(ルール)を提示できる。そのため、変数重要度だけでなく、ルール(基本学習器)の重要度を提示できる。RuleFit 法では、基本学習器に対して、lasso 法による重みを加えることで、不必要な基本学習器を削除する「刈り込み」を有する。ただし、lasso 法では、説明変数間の相関が強いときに、過剰刈り込みを行うことが線形モデルにおいて指摘されており(Hastie et al., 2009)、RuleFit 法においても同様の問題が推察される。その対処法として、本論文では、Elastic Net 法(Zou and Hastie, 2005)を基本学習器の重み付けに用いる、修正 RuleFit 法を提案した。さらに、ルール重要度およびルール重要度をグラフィカルに表示するためのグラフィクスを提示した。修正 RuleFit 法の性能は、若干の数値検証により確認した。その結果、修正 RuleFit 法は、既存の手法(MART[Multiple Additive Regression Trees])法(Friedman, 1999; 2001)、RandomForest 法(Breiman, 2001)に比して良好な結果を示した。また、修正 RuleFit 法および診断グラフィクスの有用性は、臨床研究に対する文献事例において評価した。ここでは、前立腺癌のバイオマーカーに対して影響を与える要因の探索に焦点を当てた。その結果、修正 RuleFit 法および診断グラフィクスは、ポジティブ・レスポンス(およびネガティブ・レスポンス)に対して、有用な示唆を与えることができた。

1. 序

自動交互作用検出法([AID: Automatic Interaction Detection], Morgan and Sonquist, 1963)に端を発する樹木構造接近法は、情報技術の発展やニーズの拡大(例えば、データ・マイニングやケモメトリックス)により、急速にその版図を広げている。このような流れのなかで、分類回帰樹木法([CART: Classification And Regression Tree], Breiman, et al., 1984)法あるいは多

変量適応型回帰スプライン法 ([MARS: Multivariate Adaptive Regression Spline], Friedman, 1991) 法などの多くの手法が提案され、その効用を発揮している (杉本他, 2005).

ただし、樹木構造接近法での応答の予測精度が粗悪なことは、広く知られており、場合によっては線形回帰解析の性能を下回ることもある。また、MARS 法は、CART 法よりも予測精度に優れているものの、単調変換に対して不変でなく、さらに、外れ値および多重共線性の影響を受けるため、CART 法ほど広く適用されていない。近年、機械学習の分野から、任意の弱い学習器 (例えば樹木モデル) を組み合わせることによって強力な予測性能をもつ学習器を構成する方法が開発されている。それらはアンサンブル学習法と呼ばれ、統計科学および機械学習の分野で活発に研究されている。現在、この流れに沿って多くの樹木に基づくアンサンブル学習法が提案および応用されている (下川他, 2009; 2010).

最近になって、樹木に基づくアンサンブル学習法が、基本学習器の線形結合であることに注目し、(1) 基本学習器の選択過程、および (2) 個々の基本学習器に対する重みの調整、の 2 段階推定によりモデルを構成する方法が提案されている (Friedman and Popescu, 2003). このとき、重み (回帰パラメータ) の推定には、lasso 法による縮小推定法 (Tibshirani, 1995) が適用されている。これにより、不必要な基本学習器の「刈り込み (モデルからの削除)」ができる。このことは、予測精度の向上だけでなく、モデルの安定性にも繋がる。

アンサンブル学習法は、単一の基本学習器に比べて、劇的にその性能を向上させるものの、モデルを「ブラック・ボックス化」するため、結果に対する解釈は困難である。Friedman and Popescu (2008) は、個々の基本学習器を定量的に評価できるアンサンブル型学習法として、ルール・アンサンブル法 (以下、RuleFit 法) を提案している。MART (Multiple Additive Regression Trees) 法 (Friedman, 1999; 2001) あるいは RandomForest 法 (Breiman, 2001) といったアンサンブル学習法では、CART 樹木を基本学習器に用いるのに対して、RuleFit 法は、CART 樹木によって得られる根幹ふし、終結ふし (CART 樹木における末端のふし、リーフとも呼ばれる) 以外の子ふし (CART 樹木における分岐を伴うふし、分岐ふしあるいはノードと呼ばれる) および線形回帰項をアンサンブル・モデルの基本学習器に用いる点で、既存のアンサンブル学習法と異なる。因に RuleFit 法の名前は、CART 樹木のふし (RuleFit の基本学習器) が「If ~ Then」の形式で解釈できるプロダクション・ルールにより提示できることに由来する。

RuleFit 法では、個々の基本学習器に対して、lasso 法による L_1 ノルム型罰則による縮小推定による重みづけを行なっている。他方、lasso 法では、説明変数間の相関が強いときに、過剰刈り込みを行うことが線形モデルのもとで指摘されている (Hastie et al., 2009). RuleFit 法では、1 回のアンサンブルにより $2 \times (\text{終結ふし数} - 1)$ 個の基本学習器が生成されるため、モデル全体の基本学習器の個数が通常のアンサンブル学習法よりも膨大であり、かつ個々のルール項および線形項が無相関であるとは限らない。したがって、上述した lasso 法の問題が、RuleFit 法においても起こり得ることが推察される。すなわち、lasso 法によるパラメータの推定では基本学習器を過剰に刈り込む恐れがある。

lasso 法の過剰刈り込みに対する対処法として、Zou and Hastie (2005) は、 L_1 ノルム型罰則と L_2 ノルム型罰則 (リッジ型罰則) の混合形式での縮小回帰推定法、すなわち、Elastic Net 法を提案している。下川他 (2010) は、2 値応答に対する MART 法において、Elastic Net 法による修正 MART 法のほうが通常の MART 法に比べて良好な結果を与えることを指摘している。そのため、本論文では、Elastic Net 法を基本学習器の重み付けに用いた、修正 RuleFit 法を提案する。

Friedman and Popescu (2008) では、RuleFit 法に対する諸種の統計量を提案している。また、これらの統計量をグラフィカルに表現することで、統計的データ解析過程における有用な示唆を与えることを指摘している。ただし、部分ルール従属度および部分変数重要度に関しては、グラフィカル表現の方法、およびそれらの統計的データ解析過程における有用性は提示されていない。そのため、本論文では、応答の個々の分位点に対応したルール重要度(部分ルール重要度)変数重要度(部分変数重要度)のグラフィカル表示法、を構成する。

臨床研究では、薬剤の安全性、生活の質(QOL)、あるいは有効性の評価項目に対して、良好な患者像(ポジティブ・レスポnder)あるいは不良な患者像(ネガティブ・レスポnder)を抽出することは、重要な要件の一つである。部分ルール重要度および部分変数重要度のグラフィカル表現法は、応答の分位点によって構成された部分集合によって与えられることから、ポジティブ(ネガティブ)レスポnderに対する影響の大きさを表すことができる。それだけでなく、これらのグラフィカル表現は、その影響の推移を応答の分位点に沿って省察できる。また、推定される RuleFit 法のモデルは、既存の回帰手法に比べて良好な予測確度をもつことが期待できる。本論文では、文献事例を通して上記の患者像探索における(修正)RuleFit 法の有用性を評価する。

2. ルール・アンサンブル法

アンサンブル学習法のモデルは、複数の単純な「弱い」基本学習器(樹木)を連結することで構成される。例えば、MART 法は、ステージワイズ過程による反復学習により得られた基本学習器を線形結合することで推定モデルが得られ、Bagging 法 (Breiman, 1996) あるいは RandomForest 法では、ブートストラップ標本に対してあてはめた個々の基本学習器の平均値により得られる。このとき、RandomForest 法では、基本学習器の成長過程における分岐変数の選定に対してもランダム性をもたせる。このとき、アンサンブル学習法は、単一の基本学習器に比べて、劇的にその性能を向上させるものの、モデルを「ブラックボックス化」するため、結果に対する解釈は困難である。Friedman and Popescu (2008) は、解釈可能性をもたせたアンサンブル学習法として、ルール・アンサンブル(RuleFit)法を提案している。RuleFit 法では、樹木の個々のふし(根幹ふしを除くすべての子ふし、終結ふし)により得られるプロダクション・ルール(ルール項)だけでなく、および線形項を基本学習器に用いる。そして、個々の基本学習器に対して、lasso 法による縮小回帰推定による重み付けを行う。これにより、不必要な基本学習器の要素が削除される。このことは、いいかえれば基本学習器の刈り込み過程に繋がる。

RuleFit 法によるルール項の構成には、CART 法の成長過程のみを用いる。ただし、RandomForest 法での成長過程とは、その目標が異なる。RandomForest 法では、個々の CART 樹木の平均一般化誤差を小さくするために、過度に大きな樹木を構成するが、RuleFit 法では、子ふしのプロダクション・ルールの解釈が可能ないように、小さな樹木を構成する。

いま、説明変数 x_j がとることができる、すべての可能な値の集合を S_j とする ($x_j \in S_j$)。そして、樹木のふし k において、変数 x_j がとることのできる、 S_j の部分集合を s_{jk} とする ($s_{jk} \subseteq S_j$)。このとき、ふし k におけるルール r_k は

$$r_k(\mathbf{x}) = \prod_{j=1}^p I(x_j \in s_{jk}) \quad (1)$$

で与えられる．ここに， $I(\cdot)$ は，括弧内が真なら 1，偽なら 0 をとる指標関数である． s_{jk} は，樹木の分岐点により得られる．説明変数 x_j が計量値のとき， s_k を規定するためのプロダクション・ルールは，区間 $s_{jk} = (x_{jk}^-, x_{jk}^+]$ である．ここに， x_{jk}^-, x_{jk}^+ は，それぞれ，ルール項 r_k における変数 x_j のルールの下限と上限である．また， x_j が計数値の場合には， s_k は，カテゴリの部分集合である．すなわち， $r_k(\mathbf{x})$ は， s_{jk} の論理積として解釈できる．このとき， M 回のアンサンブルにより得られる，ルールの合計 K は

$$K = \sum_{m=1}^M 2(t_m - 1)$$

である．ここに， t_m は終結ふしの数である． M 回のアンサンブル過程は，MART 法と同様に，ステージワイズ過程の流儀で行われる．ステージワイズ過程とは，基本学習器の構成過程において，1 度構成された CART 樹木に対して，以降の反復で調整を行わない方法であり，各反復で同時に調整するステップワイズ過程とは異なる (杉本他, 2005)．

既存のアンサンブル学習法では，樹木 (基本学習器) の終結ふし数 (あるいは樹木の深さ) を予め設定する．これに対して，RuleFit 法における終結ふし数の選定には指数乱数を用いる．すなわち， m 番目のアンサンブルにおける樹木の終結ふし数 t_m は

$$t_m = 2 + \text{floor}(\gamma)$$

である．ここに， γ は指数分布 $E(1/(\bar{t} - 2))$ に従う乱数であり， $\text{floor}(\gamma)$ は γ 以下の最大の整数である．さらに， $\bar{t} (\geq 2)$ は M 回のアンサンブルに対する期待終結ふし数を表す．これにより，期待終結ふし数を小さくしたもとの，様々な深さの樹木が構成される．

MART 法あるいは RandomForest 法では，基本学習器に樹木のみを用いるため，真のモデルが線形構造をもつ場合に，多くの基本学習器を要する惧れがある．RuleFit 法では，この問題に対処するために，lasso 法による重みづけ (縮小回帰) であてはめ) の前に，線形項を基本学習器に追加する．ただし，線形項を含めることは，外れ値に頑健な樹木の特徴を阻害するかもしれない．そのため，Friedman and Popescu (2008) は，修正型線形項

$$l_j(x_j) = \min(\delta_j^+, \max(\delta_j^-, x_j)) \quad (2)$$

を用いている．ここに， δ_j^- および δ_j^+ は，外れ値とその他の観測値を区分するしきい値であり，変数 x_j の q および $(1 - q)$ 分位点により得られる．このとき，Friedman and Popescu(2008) は $q \simeq 0.025$ を推奨している．

したがって，RuleFit 法のモデルは，ルール項 (1) および線形項 (2) を用いることで

$$F_{\text{RFit}}(\mathbf{x}) = \alpha_0 + \sum_{k=1}^K \alpha_k r_k(\mathbf{x}) + \sum_{j=1}^p \beta_j l_j(x_j) \quad (3)$$

で与えられる．すなわち，ルール項 $r_k(\mathbf{x})$ がルールに含まれるとき 1，含まれないとき 0 をとるダミー変数と見做すと，RuleFit 法のモデルは，他のアンサンブル学習法と同様に，基本学習器の線形結合で表すことができる．

式 (3) の回帰 (重み) パラメータ $\{\alpha_k\}_{k=0}^K, \{\beta_j\}_{j=1}^p$ は，lasso 法による縮小回帰推定を用いるこ

とで

$$\begin{aligned}
 (\{\hat{\alpha}_k\}_0^K, \{\hat{\beta}_j\}_1^p) = & \underset{\{\alpha_k\}_{k=0}^K, \{\beta_j\}_{j=1}^p}{\operatorname{argmin}} \left[\sum_{i=1}^N L \left\{ y_i, \alpha_0 + \sum_{k=1}^K \alpha_k r_k(\mathbf{x}_i) + \sum_{j=1}^p \beta_j l_j(x_{ij}) \right. \right. \\
 & \left. \left. + \lambda \cdot \left(\sum_{k=1}^K |\alpha_k| + \sum_{j=1}^p |\beta_j| \right) \right\} \right] \quad (4)
 \end{aligned}$$

により得られる。ここに、 $\lambda \geq 0$ は、lasso 型罰則に対する調整パラメータである。λ の最適パラメータは v 重交差確認法により推定できる。また、損失関数 $L(\cdot)$ には、MART 法と同様に、2 乗誤差損失

$$L(y, \hat{F}_{\text{RFit}}(\mathbf{x})) = (y - \hat{F}_{\text{RFit}}(\mathbf{x}))^2$$

あるいは、Huber の損失関数 (Friedman, 2001) を用いることができる。

RuleFit 法による回帰パラメータ推定過程では、ルール項に対して、

$$sd_k = \sqrt{\varrho_k(1 - \varrho_k)}, \quad (5)$$

によって規準化 $r_k \leftarrow r_k(\mathbf{x})/sd_k$ される。ここに、 ϱ_k は学習標本におけるサポート

$$\varrho_k = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_k(\mathbf{x}_i), \quad (6)$$

である。また、線形項に対する規準化は

$$l_j(x_j) \leftarrow 0.4 \cdot l_j(x_j) / \operatorname{std}(l_j(x_j)), \quad (7)$$

で与えられる。ここに、 $\operatorname{std}(l_j(x_j))$ は学習標本における $l_j(x_j)$ の標準偏差であり、0.4 は、ルールのサポート (6) が一様分布 $U(0, 1)$ に従うと仮定したときの標準偏差 (5) である。

式 (4) を最小にする α_k および β_j の推定には、Friedman and Popescu (2004) によって提案された、周期的座標降下法が用いられる。

Friedman and Popescu (2008) および下川 (2010) は、線形項の導入が、真のモデルの非線形性が強い場合にも、その性能を阻害することがないことを小規模なシミュレーションにより確認している。

3. 修正ルール・アンサンブル法

RuleFit 法では、樹木の子ふしを基本学習器に用いるため、基本学習器の数が通常のアンサンブル学習法よりも膨大になる。また、RandomForest 法と異なり、個々の基本学習器の無相関性を仮定できない (下川・後藤, 2010)。1 節で述べたように、このような状況での lasso 法の適用は、モデルの過剰刈り込みをひき起こす恐れがある (Hastie et al., 2009)。そのため、本報告では、Elastic Net 法を用いて、基本学習器の重みパラメータを推定する。Elastic Net 法とは、 L_1 ノルム型罰則と L_2 ノルム型罰則の中間の罰則を与える縮小回帰推定法である。この方法は、過剰刈り込みの問題を緩やかに回避できることから、ゲノムデータの解析などの $p \gg N$ の状況に

において良好な結果を示すことが指摘されている (Hastie et al., 2009).

したがって、式 (4) による推定方式を Elastic Net 型縮小回帰推定

$$\begin{aligned} & (\{\hat{\beta}_k\}_0^K, \{\hat{\alpha}_j\}_1^P) \\ &= \operatorname{argmin}_{\{\alpha_k\}_{k=0}^K, \{\beta_j\}_{j=1}^P} \left[\sum_{i=1}^N L \left\{ y_i, \alpha_0 + \sum_{k=1}^K \alpha_k r_k(\mathbf{x}_i) + \sum_{j=1}^P \beta_j l_j(x_{ij}) + \lambda P_\eta(\alpha, \beta) \right\} \right] \quad (8) \end{aligned}$$

に変更する。ここに、 $P_\eta(\alpha, \beta)$ は Elastic Net による罰則

$$P_\alpha(\alpha, \beta) = \frac{1}{2}(1 - \eta) \left(\sum_{k=1}^K \alpha_k^2 + \sum_{j=1}^P \beta_j^2 \right) + \eta \left(\sum_{k=1}^K |\alpha_k| + \sum_{j=1}^P |\beta_j| \right)$$

であり、 η は、0 から 1 までの範囲をとる罰則の形式を規定するパラメータである。このとき、Hastie et al. (2009) は、 $\eta = 0$ (L_2 ノルム型罰則) とすることは、すべての項をモデルに含むだけでなく、良好な予測結果を与えないため、推奨されないことを指摘している。また、下川 (2010) は、 L_2 ノルム型罰則による RuleFit 法の予測結果が極端に悪化することを数値検証により確認している。

先述したが、RuleFit 法のモデル (3) は、基本学習器の線形結合により与えられる。また、それぞれの基本学習器は、式 (1)、および式 (2) の形式で与えられるため、Elastic Net 法による回帰パラメータ推定 (8) は、Zou and Hastie (2005) により提案された、線形モデルに対する推定方式を適用できる。このとき、修正 RuleFit 法では、 η の選定が問題になる。Hastie et al. (2009) では、 λ の選定と同様に残差平方和に対する交差確認法を η の選定にも適用できることが示唆されている。ただし、 λ と η の値を任意の範囲で格子状に与えることは、多大な計算負荷になることから、本論文では、0.1 から 1.0 まで 0.1 刻みで与え、そのもとで最適な η の推定値 $\hat{\eta}$ を算出する。

4. 数値検証

本節では、まず、Elastic Net 型罰則の適切性を通常の lasso 型罰則との対比のなかで確認する。そして、修正 RuleFit 法の予測精度に関する性能評価を、既存のアンサンブル学習法、すなわち、MART 法 (Friedman, 2001) および RandomForest 法 (Breiman, 2001) と比較する。

4.1. Elastic Net 罰則の適切性評価

ここでは、修正 RuleFit 法の適切性を数値検証を通して評価する。真の(潜在的な)モデルとして、シミュレーション・モデルには

$$y = (1 - RL) \cdot (x_1 + x_2 + x_3 + x_4 + x_5) + \beta_0 \cdot RL \cdot (t_1 + t_2) + \epsilon \quad (9)$$

を用いる。ここに、 t_1, t_2 はシグモイト関数

$$t_1 = \frac{1}{1 + \exp(x_6 + x_7 + x_8 + x_9 + x_{10})}, \quad t_2 = \frac{1}{1 + \exp(x_{11} - x_{12} + x_{13} - x_{14} + x_{15})}$$

であり、誤差 ϵ は、標準正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従う確率変数である。また、 RL は、線形項と非線