

201232030A

厚生労働科学研究費補助金
地域医療基盤開発推進研究事業

鍼灸の作用機序に関する科学的根拠の確立と神経内科専門医と連携した
鍼灸活用ガイドラインの作成

(研究課題番号：H24－医療－一般－023)

平成24年度総括・分担研究報告書

主任研究者 鈴木 則宏

(慶應義塾大学 医学部 神経内科)

平成25年 (2013年) 3月

厚生労働科学研究費補助金
地域医療基盤開発推進研究事業

鍼灸の作用機序に関する科学的根拠の確立と神経内科専門医と連携した
鍼灸活用ガイドラインの作成

(研究課題番号：H24－医療－一般－023)

平成24年度総括・分担研究報告書

主任研究者 鈴木 則宏

(慶應義塾大学 医学部 神経内科)

平成25年 (2013年) 3月

目次

I. 研究組織	2
---------	---

II. 総括研究報告	3
------------	---

鍼灸の作用機序に関する科学的根拠の確立と神経内科専門医と連携した
鍼灸活用ガイドラインの作成

鈴木 則宏 (慶應義塾大学医学部 神経内科 教授)

III. 分担研究および研究報告	11
------------------	----

1. 神経内科頭痛専門診と連携した鍼の活用と評価および基礎研究による鍼灸
作用機序の検討

清水 利彦 柴田 護 鳥海 春樹 (慶應義塾大学)

2. 片頭痛患者の脳における鍼灸刺激に対する反応の特異性解析

荒木 信夫 山口 智 (埼玉医科大学)

3. 顔面部・肩背部に対する筋痛モデル作成の試み

伊藤 和憲 (明治国際医療大学)

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
--------------------	----

V. 研究成果の刊行物	39
-------------	----

研究組織

主任研究者 鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部 神経内科 教授

分担研究者 荒木 信夫 埼玉医科大学 医学部 神経内科 教授
清水 利彦 慶應義塾大学 医学部 神経内科 専任講師
柴田 護 慶應義塾大学 医学部 神経内科 専任講師
鳥海 春樹 慶應義塾大学 医学部 神経内科 非常勤講師
山口 智 埼玉医科大学 東洋医学センター 講師
伊藤 和憲 明治国際医療大学 鍼灸学部 准教授

研究協力者 海老根妙子 慶應義塾大学 医学部 神経内科
萱間 洋平 慶應義塾大学 医学部 神経内科
菊池 友和 埼玉医科大学 東洋医学センター
齋藤 真吾 明治国際医療大学 鍼灸学部

高田 常雄 公益社団法人 東京都鍼灸師会 会長
藤井 伸康 練馬区鍼灸師会 会長
荒井 修 江戸川区鍼灸師会 会長

総括研究報告書

鍼灸の作用機序に関する科学的根拠の確立と神経内科専門医と連携した
鍼灸活用ガイドラインの作成に関する研究

主任研究者 鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科教授

研究要旨

「鍼灸」は、わが国において独自の発展を遂げた医療技術である。さらに近年、欧米諸国においても鍼灸の医療活用が盛んになり、現在WHO（世界保健機関）において、統合医療という位置づけのもと用語や技術の標準化作業が本格化している。しかし、その作用機序については未だに明らかにされていない。このため、西洋医学を中心とした現代の医療との整合性が得られていないことが多く、残念ながら活用は制限的なものとなっている。体表面への物理的刺激を与えることで、疾病に治療的介入が可能な鍼灸技法は、その作用機序の解明が進み、多くの疾患において適応ありと判断されるようになれば、治療法の選択肢を増やし、国民に対する医療サービスの向上に多大な貢献が期待できる。そこで本研究では、経験的に鍼灸治療の効果が知られている「頭痛」に着目し、鍼灸治療の作用機序解明およびガイドライン作成に有用となるエビデンスの集積を目的とした。慶應義塾大学神経内科では、専門外来として「神経疼痛疾患はり治療外来」を開設し、頭痛患者に対し鍼灸治療を併用した診療を行っている。また分担研究者の山口（埼玉医大）は、既に20年に亘って神経内科と連携した鍼灸活用を行い、膨大な臨床経験を持つ鍼灸の第一人者で、優秀な鍼灸スタッフを多数擁する。加えて、分担研究者の伊藤（明治国際医療大）は、鍼灸の基礎研究のベースになるtrigger point研究に多くの経験を有する。このような研究基盤を背景に、本年度は、鍼灸刺激の指標となるtrigger pointを動物において作成するプロトコルを確立した。また、同様に動物を使用した基礎研究において、頭痛の病態に関わるTRP-familyを介した感覚入力が三叉神経系に及ぼす影響について、多くの知見を得た。加えて、頭痛患者に対する鍼灸活用とその評価についても行った。

本研究は3年計画の初年度として、次年度に引き継がれるに十分な、重要な知見を多く得た。次年度以降は、本年度の成果に基づき、動物モデルを活用した検討と臨床研究をリンクさせることで、より有効な鍼灸技法を検討し、頭痛診療における効果的な鍼灸活用法ガイドラインの策定につなげる。

分担研究者

清水利彦 慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

荒木信夫 埼玉医科大学医学部神経内科教授

柴田 護 慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

山口 智 埼玉医科大学東洋医学センター講師

鳥海春樹 慶應義塾大学医学部神経内科非常勤講師

伊藤和憲 明治国際医療大学鍼灸学部准教授

A. 研究目的

本研究においては、片頭痛に対する鍼の作用機序解明のための基礎研究と、それと連動した臨床研究を行い、片頭痛診療における適正な鍼活用のガイドライン化を目的とする。片頭痛はわが国における有病率8%と言われる疾病で、患者のQOLを大きく阻害し、それに伴う社会的損失も非常に大きい。労働人口にあたる若年～中年層に患者が多く、今後人口減少が見込まれるわが国では、片頭痛の有効な治療法確立は社会経済学的観点からも喫緊の課題と言える。トリプタン製剤が有効であるが、ノンレスポonderの存在や薬剤乱用頭痛の問題が指摘されており、新たな視点の治療法の確立が求められている。本研究の独創的な点は、経口薬剤に依らない治療法である「鍼」に注目し、神経内科の専門医の主導により、神経科学の研究として鍼の作用機序を明らかにしようとする点である。現在、鍼の頭痛に対する効果は世界的にも注目されているが、その作用機序には不明な点が多く残されている。鍼灸は、将来的には神経科学的な理論に裏付けられた医療技術として実践されるのが理想であり、神経内科医が参加した鍼灸研究は最も理想的な研究形態と考えられる。申請者が主催する慶應義塾大学医学部神経内科は、頭痛診療に併用した鍼活用の可能性を探るため、平成23年より、神経内科特別外来として「はり外来」を開設し、頭痛専門診と連携して運用している。また、片頭痛の病態研究には歴史と経験を誇り、片頭痛に関与する脳表や硬膜の血管と三叉神経系との関連や、ニューロトランスミッターの研究および、片頭痛発作の前兆発生に関与するCortical spreading depression (CSD) について多くの業績を持つ。特に重要なのは、最近、三叉神経系への侵害性刺激がCSDの発生閾地を大きく低下させる事を見出した事である。この発見は、鍼を“刺すべき場所”である、筋や皮膚等の状態変化を反映した体性感覚刺激が、片頭痛発作の発生に影響を及ぼす経路を示唆するものである。ここから発展する

知見を元に、平成24-25年度前半は片頭痛に対する鍼灸の作用機序解明を進め、平成25年度後半-最終年度には、成果を反映した臨床研究と片頭痛に関する鍼灸活用のガイドライン化を行う。

B. 研究計画

①基礎研究としては、片頭痛発作の引き金となる「前兆」に関与するCortical Spreading Depressionの発生機序と、それを修飾する諸要因についての動物実験を中心に据えた。

ラットおよびマウスを使用し、三叉神経系に発現するTRP-familyを介したシグナル伝達について、免疫組織学的検討および分子生物学的検討により解析し、併せて各種行動実験を実施し、三叉神経系刺激モデル動物に対する多角的な解析を行った。

②臨床研究としては、ヒトに対するArterial Spin Labeled MRI (ASL MRI) を使用した脳血流変化の検討と、頭痛患者に対する実際の鍼治療効果の知見集積を行った。

倫理的配慮

介入研究となる上記研究施行に当たっては、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）に基づき、各施設の倫理委員会の承認を得てガイドラインを遵守し、これを行った。研究への参加に際してはあくまで参加者各人の自主性を尊重し、各施設の倫理委員会によって承認された説明文書を示した後に同意書を取得した。また、希望があれば研究参加者はいつでも研究から撤退することが出来る旨通知し、その際にはそれまで採取されたデータは破棄されることを周知した。個人情報の管理は、研究に直接関与しない者に委託し、厳重な管理下で漏洩のないように細心の注意をはらった。

C. 結果

①基礎研究においては、清水、柴田らは、マウスを使用した三叉神経系への刺激モデルを活用し、TRPV1を介した三叉神経刺激が、その刺激強度や

頻度に依存した組織障害や再生に係る経路を活性化させることを明らかにし、中枢神経および末梢神経系の機能変化が、片頭痛慢性化のメカニズムに参与している可能性を示した。また、TRPV1に対する機能的な拮抗作用が想定されているTRPM8についての検討を行い、脳幹部や脳深部核におけるその発現分布を明らかにし、培養細胞系におけるTRPV1とTRPM8の相互作用につき、多角的な解析を行い、重要な知見を集積した。

また鳥海らは、CSD発生閾値に影響を与える要因について、メスマウスを使用した厳密な性周期判別とその各周期における性ホルモンの血中濃度を測定し、同時にCSD発生閾値を計測して、各性周期においてその発生特性に変化があることを多角的に検証した。

筋に対する負荷モデルについては、伊藤らが頸部筋群に対するtrigger pointの作成を行い、筋電図と圧痛閾値の計測から、頸部筋筋膜上に圧痛点を形成していることを確認した。また、これらの動物に対する行動学的評価により、頸部筋へのtrigger point形成が、情動系に影響を与えている可能性を示唆した。

これらの頭痛に関連する病態モデルの検討において集積された知見は、次年度以降の鍼灸検討に特化した動物モデルの確立を強くサポートするもので、本研究の計画の成果をより重層化するものとなった。

②臨床研究においては、菊池らが、ASL-MRIを使用した片頭痛患者に対するその平常時脳血流解析を行い、片頭痛患者では健常者と比較して、その肩頸部筋に対する鍼刺激に応答する脳血流増大部位に差異が存在する事を明らかにした。特に、疼痛制御に重要な中脳中心灰白質を中心とした下降性調節系への脳幹からの入力経路の一つを形成する楔状核などにおいて、片頭痛患者と健常者の血流動態に差異が見られたことは、先述の動物実験におけるTRP-familyの発現分布解析とも相関を持つ重要な知見であり、次年度以降の基礎研究と

リンクした臨床研究デザインの精密化に、大きな指針を示すものとなった。また、鳥海らは、頭痛専門診療と連携した鍼外来における診療情報から後ろ向き検討を行い、薬剤抵抗性の片頭痛および緊張型頭痛共存患者に対する鍼灸の併用効果を明らかにした（慶應義塾大学倫理委員会 承認番号2012-134）。

D. 考察

本研究は、3年計画としてデザインされた研究で、初年度である平成24年度計画は、各分野で第一人者とされる各分担者が、その検討を可能にするモデル確立に集約するのが主眼であった。平成24年度における多くの成果のうち、頭痛モデルとして汎用可能なtrigger point モデル構築が成されたことは特に大きな成果となった。これにより、ヒトに対するASL-MRIを使用した血流解析や鍼灸臨床における評価と、現在まで多くの先行研究がなされている頭痛モデル動物研究とのリンクが構築出来、次年度および最終年度のガイドライン策定に向けて、その方向性が明らかになった。

E. 結論

本年度計画は、3年計画の初年度として、計画された研究計画の上に予想以上の成果を集積し、次年度に向けての期待感を大きく前進させた。現在、鍼灸研究の最前線に位置する3大学が主導する本計画の成否は、将にわが国の鍼灸研究の将来を左右するものと考えられる。世界保健機関（WHO）を舞台にした鍼灸標準化作業などでの、わが国のイニシアティブ発揮と、日本鍼灸の知的財産保持の為に、鍼灸効果についての基盤となる知見を集積しつつある本研究の成就是重要である。鍼灸技法の解明に向けた班員相互の連携は非常に密で、機能的であり、本計画の成功に対する確かな手応えを裏付けるに十分なものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Iwashita T, Funakubo M, Sato H, Kuroi T, Ebine T, Koizumi K, Suzuki N. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis.* 2012; 48: 367-378.
2. Kuroi T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Funakubo M, Iwashita T, Sato H, Koizumi K, Suzuki N. Alterations in microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis by repetitive TRPV1 stimulation on the trigeminal nociceptors. *Neuroreport.* 2012; 23: 560-5.
3. Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effect of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. *J Acupunct Meridian Stud.* 5(2);57-62, 2012.

2. 学会発表

1. 鈴木則宏. 脳血管疾患病態の多様性と神経伝達物質の解明を目指して. 大会長講演. 第53回日本神経学会総会. 2012年5月23日東京.
2. 荒木信夫. ホットトピックス 慢性頭痛診療ガイドラインの改訂状況について. 第53回日本神経学会総会. 2012年5月23日東京.
3. 清水利彦. シンポジウム1-10. 片頭痛の病態研究Update. 片頭痛の病態overview. 第53回日本神経学会総会. 2012年5月23日東京.
4. 柴田 護. シンポジウム1-10. 片頭痛の病態研究Update. 片頭痛慢性化のメカニズム. 第53回日本神経学会総会. 2012年5月23日東京.
5. 山口 智. シンポジウム3-8. 神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る. 神経内科診療と連携した鍼灸活用の実際. 第53回日本神

経学会総会. 2012年5月25日東京.

6. 伊藤和憲. シンポジウム3-8. 神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る. 鍼灸の作用機序から神経内科領域への可能性を考える. 第53回日本神経学会総会. 2012年5月25日東京.
7. 鳥海春樹. シンポジウム3-8. 神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る. 頭痛専門診療における鍼灸併用の可能性. 第53回日本神経学会総会. 2012年5月25日東京.
8. 清水利彦. 片頭痛の治療新薬. 特別企画3頭痛診療のトピックス. 第40回日本頭痛学会総会. 2012年11月17日東京. *日本頭痛学会誌* 39: 182, 2012.
9. 清水利彦. 群発頭痛. 特別企画1新たな慢性頭痛診療ガイドライン: 公開直前討論: 新しいクリニカルクエッションと改訂ポイントを中心に. 第40回日本頭痛学会総会. 2012年11月16日東京. *日本頭痛学会誌* 39: 174, 2012.
10. 鳥海春樹, 海老根妙子, 萱間洋平, 岩下達雄, 柴田 護, 清水利彦, 鈴木則宏. 頭痛外来における鍼治療の活用と効果検討. 2012年11月17日 東京. *日本頭痛学会誌* 39:249, 2012.
11. 萱間洋平, 鳥海春樹, 海老根妙子, 佐藤仁, 舟久保恵美, 岩下達雄, 柴田 護, 清水利彦, 鈴木則宏. 齧歯類脳幹および三叉神経節におけるTRPM8の局在一免疫組織化学染色による検討一. 2012年11月16日 東京. *日本頭痛学会誌* 39:226, 2012
12. Suzuki N. Dynamic changes in brain microcirculation during cortical spreading depression. *The 4th Asian Regional Conference for Headache 2012; October 2012; Taipei, Taiwan*
13. Shimizu T. The effect of botulinum neurotoxin type A on TRPV1 expression in the trigeminal system. *The 4th Asian Regional Conference for Headache 2012; October 2012; Taipei, Taiwan.*
14. Iwashita T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H,

Ebine T, Funakubo M, Suzuki N. The population of trigeminal ganglion neurons with pERK immunoreactivity after nociceptive stimulation of the dura mater. The 4th Asian Regional Conference for Headache 2012; October 2012; Taipei, Taiwan.

15. Ebine T, Toriumi H, Unekawa M, Sato H, Funakubo M, Iwashita T, Shibata M, Shimizu T, Suzuki N. Alterations of potassium concentration to evoke cortical spreading depression during natural estrous cycle in mice. The 4th Asian Regional Conference for Headache 2012; October 2012; Taipei, Taiwan.

H. 知的所有権の取得

特許取得 なし, 実用新案登録 なし, その他 なし

分担研究報告書

神経内科頭痛専門診と連携した鍼の活用と評価および

基礎研究による鍼灸作用機序の検討

慶應義塾大学 医学部 神経内科 清水 利彦 柴田 護 鳥海 春樹

頭痛の重症度や発作頻度の改善に「鍼治療」の有効性を示す報告は多い。鍼治療が頭頸部や肩部の筋硬結を改善させた結果であると考えられるが、作用機序の詳細は明らかにされていない。我々は、頭痛患者における「鍼治療」の有効性を検討するため、神経内科頭痛専門診から「神経疼痛疾患はり治療外来」へ紹介された頭痛患者の診療情報から、一般的な薬物治療に対して鍼灸を付加的に併用した場合の症状緩和に対する評価を行った。一般の頭痛診療と鍼治療の併用は、頭痛の発作頻度、重症度両者の改善に有効性を見せた。これらの結果は、鍼灸を併用した治療戦略は、薬剤乱用頭痛の予防などに対する有力な対応策となっていく可能性を示すものである。

また、現在当研究室で進行している頭痛病態モデルの検討を進展させ、片頭痛発作のTriggerの一つと考えられている大脳皮質拡延性抑制（Cortical Spreading Depression：CSD）につき、その発生閾値に影響を及ぼす要因について研究を進め、鍼の臨床研究の知見を頭痛基礎研究にリンクさせるための多角的検討を行った。特に血中性ホルモン濃度がCSD発生に及ぼす影響については、独自の実験系を確立して重要な知見を集積した。これらの成果は、次年度以降の研究計画において予定されている、Trigger Point 形成と片頭痛発作のTriggerの相関をモデル化するための、非常に重要な知見となった。

A. 研究の目的

片頭痛は我が国における有病率8%といわれる疾病で、患者のQOLを大きく阻害し、それともなう社会的損失も非常に大きい。労働人口にあたる若年～中年層に患者が多く、その社会に及ぼす影響と損失も大きい。片頭痛にはトリプタン製剤が有効であるが、ノンレスポンダーの存在や薬剤乱用頭痛の問題が指摘されており、新たな視点の治療法の確立が求められている。

慶應義塾大学医学部神経内科では、経口薬剤に依らない治療法である「鍼」に注目し、鈴木則宏教授の元、頭痛診療に併用した鍼活用の可能性を

探るため、平成23年より神経内科特別外来として「神経疼痛疾患はり治療外来」を開設している。これは神経内科の専門医の主導により頭痛専門診と連携して鍼を活用し、研究することを目的としたもので、神経内科外来に設置された特別外来であり、国内でも非常に先駆的な形態の鍼外来である。当はり外来は、本研究の遂行において、各分担研究をつなぐ重要な基点となっている。

鍼の頭痛に対する効果については、現在世界的にも注目されており、経験的な刺激ポイントである「経穴」の科学的な根拠を解明する方策として、

Trigger Point研究が進みつつある。

Trigger Point とは筋中に出現する自発性の収縮部位で、それが存在する筋の筋膜上には知覚の過敏スポットが形成される。このような筋の変化がどのような機序で出現するのか、またそれに対して刺鍼や施灸のような刺激を加えた場合、どのような反応がおこるのかを詳細に検討することが、鍼灸の効果を科学的に証明していくための重要なステップとなる。

本研究では、頭痛患者にみられるTrigger Pointが、どのような部位に多く形成され、それに対する鍼灸による介入が、頭痛症状をどのように改善させるかについて、臨床研究により評価を行う。

加えて、片頭痛発作のTriggerと考えられているCSDの発生閾値を変化させる要因につき、動物実験により多角的な検討を行い、そこから得られた知見を元に鍼灸臨床をモデル化し、鍼灸の作用機序検討につなげることを目的とする。

B. 実験方法

■臨床研究

清水、柴田らは、慶應義塾大学医学部神経内科頭痛専門診受診患者のうち、平成23年9月より平成24年9月まで「神経疼痛疾患はり治療外来」に紹介された患者の診療情報から、薬物治療に抵抗性をみせ、3か月以上症状改善のなかった患者を抽出して、鍼治療追加後の症状改善を、後ろ向き研究として行った。

対象は、ICHD-IIの診断基準で緊張型頭痛と診断された患者14名（男性3名、女性11名、平均年齢 48.8 ± 13.0 歳（mean \pm SD）、うち3例は片頭痛との合併型）であった。鍼治療頻度は月1～4回であった。診療録より、患者が最も強い圧痛を訴えて、鍼治療の対象となった筋硬結を「後頸部」「側頸部」「肩部」に分類し、鍼治療前後の頭痛発作の頻度とvisual analogue scaleを用いた重症度の変化を検討した。

倫理的配慮

本研究は頭痛患者の診療情報使用について、慶應義塾大学医学部倫理委員会に研究計画を提出し承認を受けた上で行われた（慶應義塾大学倫理委員会 承認番号2012-134）。

対象となる個人の人権の擁護

対象者は「神経疼痛疾患はり治療外来」受診に先立ち十分な説明を受け、診療情報の使用について、拒否する権利、又は拒否をすることにより対象者が不利益な取り扱いを受けないことを保障された。加えて、Web上に公開された当科HPにおいて、上記の件についての説明文が掲載された。データは個人情報管理者が厳重に管理した。

■基礎研究

清水、鳥海らは、片頭痛発作のTriggerと考えられているCortical Spreading Depressionにつき、その発生閾値に影響を与える要因について、多角的な検討を加えた。特に性ホルモンの血中濃度変化とCSDの発生閾値の相関を検討する為、独自の実験系を確立して検討を進めた。

CSDは、脳局所に存在する神経細胞やグリア細胞の細胞膜におこる脱分極で、脱分極後15～30分の間、神経細胞は電氣的活動が抑制された状態になり、毎分約2～3mmの速さで開始部位から周囲に伝播するといわれており、大脳表面への、電氣的・機械的・化学的刺激で誘発される。これは、片頭痛の“前兆”に相当する現象と考えられる神経症状であり、典型的症状として、閃輝暗点が知られる。CSDは、片頭痛発作の重要な引き金のひとつと予想されており、圧倒的に女性に多い片頭痛患者の研究課題として、月経とCSDの相関研究が、様々な形態で行われてきた。しかしながら、血中の性ホルモン濃度とCSDの発生について、明瞭な関連性を示す先行研究は存在しなかった。そこで我々は、健常雌マウスから、高精度にその性周期を決定するプロトコルを確立し、4期に分類した各性周期のCSD発生閾値を計測した。

使用動物は、C57BL/6Jの雌性マウス30匹。性周期を判別したマウスに対してCSDの計測実験を行

った。性周期の判別は、ギムザ染色による膣粘膜細胞のスミア標本の顕微鏡観察および、ホルモン変動に対応した膣口の形態変化の目視観察を行い、proestrus発情前期、estrus発情期、metestrus発情後期、diestrus発情休止期の4群分類を採用した。

性周期を決定後、速やかに動物の脳表にDC電極を設置し、KCl溶液を0.025Mの低濃度より滴下して、CSDが発生したKCl濃度をその動物のCSD発生閾値とし、各群で比較検討した(図1)。

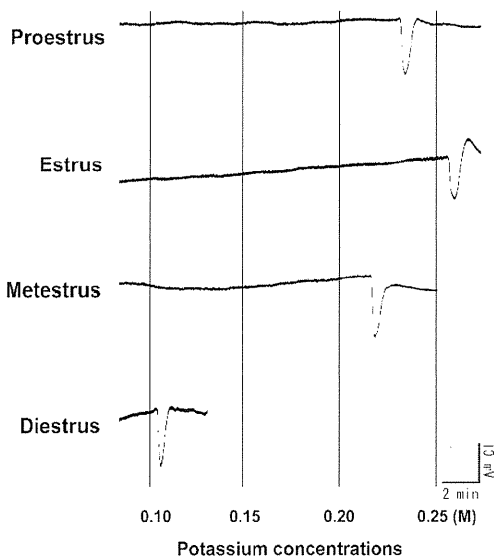


図1

CSD計測終了後、速やかに全血採血し、血中のestradiol (E2) と progesterone (P4) について、LC-MS/MS法で濃度測定した。

C. 結果

■ 臨床研究

頭痛日数は鍼治療施行前 5.6 ± 2.2 日 (mean \pm SD) から鍼治療施行1ヶ月後 4.1 ± 2.4 日、2ヶ月後 3.0 ± 2.4 日、3ヶ月後 1.7 ± 2.3 日と減少した。

頭痛日記の重症度は鍼治療施行前 8.1 ± 1.6 から鍼治療施行1ヶ月後 5.5 ± 2.5 、2ヶ月後 4.2 ± 2.9 、3ヶ月後 2.3 ± 2.4 と減少した。

重症度が半減するまでの平均治療回数は、 2.8 ± 3.3 回であった。患者が最も強い圧痛を訴えて鍼治療対象となった筋硬結は、後頭部9例、側頸部4例、肩部1例であった。

■ 基礎研究

分類された各周期毎のCSD発生閾値は、発情前期 0.21 ± 0.06 M (n = 4)、発情期 0.24 ± 0.05 M (n = 4)、発情後期 0.25 ± 0.09 M (n = 7)、発情休止期 0.13 ± 0.05 M (n = 6)であった。発情前期、発情期および発情後期の3群間においては、CSD発生閾値に有意な差を認めなかったが、発情休止期ではCSDが他の3群に比較し、有意なCSD発生閾値がの低下が見出された。特に発情後期と比べ有意に低値を示した(P < 0.05)。

E2の血中濃度は、発情前期 4.82 ± 4.88 pg/mL (n = 5)、発情期 1.55 ± 1.96 pg/mL (n = 5)、発情後期 1.47 ± 0.80 pg/mL (n = 5)、発情休止期 2.26 ± 2.63 pg/mL (n = 5)で、P4の血中濃度は、発情前期 0.73 ± 0.91 ng/mL、発情期 1.78 ± 1.54 ng/mL、発情後期 0.95 ± 0.67 ng/mL、発情休止期 0.49 ± 0.48 ng/mLであった。血中のE2は、発情前期に高濃度を示した後急速に濃度低下し、P4は、発情期に高濃度を示した後急速に濃度低下した(図2)。

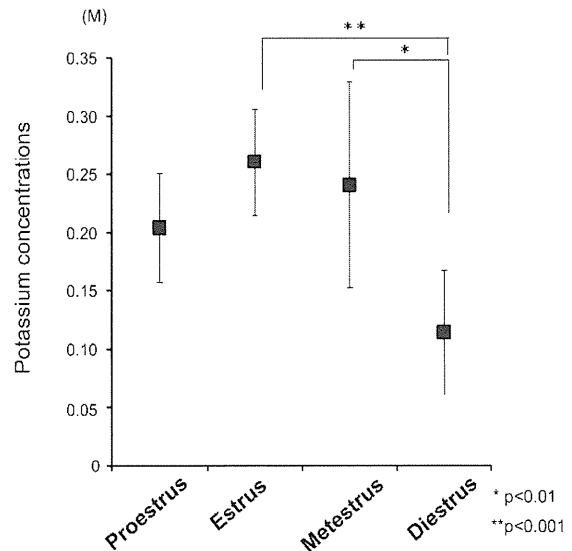


図2

D. 考察

臨床研究による鍼の効果検討の結果は、患者の頭痛頻度と重症度の両者が頭頸部のTrigger pointの緩解に相関して低下していくというものであった。これは緊張型頭痛のみならず、片頭痛発作に対する鍼灸の作用の主体は、発作のTriggerを“引き難く”するものである可能性を、示唆するものと考えられる。

この片頭痛発作のTriggerについては、発作の発生に重要な関与が示唆されるCSDについて、その発生閾値に影響を与える要因の検討を基礎的な実験により進展させ、多くの知見を集積した。

これらの成果は、次年度以降の研究計画で予定されているTrigger Point形成と、片頭痛発作のTriggerの相関関係研究の実験モデルを構築するために、非常に重要な知見となった。

特に、性差と性ホルモンとの複合的な役割の解明に使用できる実験系を構築できたことは、本研究課題を進める上で大きく役立つのはもちろん、将来的な頭痛病態の解明に寄与できる重要な成果であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Unekawa M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N. Suppressive effect of chronic peroral topiramate on potassium-induced cortical spreading depression in rats. *Cephalalgia*. 32 518-27 2012
- 2) Unekawa M, Tomita M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N. Sustained decrease and remarkable increase in red blood cell velocity in intraparenchymal capillaries associated with potassium-induced cortical spreading depression. *Microcirculation*. 19 166-74 2012
- 3) 清水利彦 片頭痛の治療新薬

医学のあゆみ 243 1296-1299. 2012

- 4) 清水利彦、鈴木則宏 片頭痛の病態生理
神経内科 77 331-336. 2012
- 5) 清水利彦 発作性片側頭痛と持続性片側頭痛
Clinical Neuroscience 30 565-566 2012
- 6) 清水利彦 慢性反復性頭痛
Medical Practice 29 471-475 2012
- 7) 柴田 護 顔面痛の診断と治療
神経内科 77 447-455 2012
- 8) 柴田 護 鈴木則宏 Horner症候群と群発頭痛発作時の自律神経異常
Clinical Neuroscience 30 558-559 2012
- 9) 柴田 護 片頭痛慢性化と慢性片頭痛
医学のあゆみ 243 1117-1122 2012
- 10) 鳥海春樹 神経内科 “頭痛専門診”における鍼灸活用-頭痛に対する強力な診療ツールとしての鍼灸-
東洋医学鍼灸ジャーナル30 75-80 2013
- 11) 鳥海春樹 海老根妙子 黒井俊哉 柴田護 清水利彦 鈴木則宏 頭痛専門診療における鍼灸併用の可能性 *臨床神経学* 52 1297-1298 2012

H. 知的所有権の取得

特許取得 なし,実用新案登録 なし,その他 なし

片頭痛患者の脳における鍼灸刺激に対する反応の特異性解析

埼玉医科大学 東洋医学センター 山口 智

埼玉医科大学 神経内科 荒木信夫

【目的】片頭痛の発作予防に対する鍼治療は、予防薬物と同等な効果があることが報告されている。しかし、その作用機序は不明である。そこで、本研究の目的は、鍼刺激が片頭痛患者（患者群）と健康成人（健康群）の脳血流に及ぼす影響を造影剤を使用しないArterial spin labeling（ASL）MRIで比較し作用機序を検討する。

【方法】対象は患者群10例（男性3例 女性7例 平均年齢 39.2 ± 11.2 歳（mean \pm S.D.））と健康群10例（男性6例 女性4例 平均年齢 32.3 ± 9.2 歳）である。鍼刺激部位は側頭筋 咬筋 僧帽筋 板状筋上のツボに置鍼10分を行い、使用鍼は非磁性針（銀鍼 直径0.20mm鍼長50mm）を用いた。脳血流の測定方法は、3TのMRI（Siemens社製MAGNETOM Verio）を用い、pulsed ASL法により、脳血流を1回の測定で4分間、鍼刺激前、鍼刺激中5分・10分後、鍼刺激終了直後、15分・30分後に6回を行い、統計学的検定を行った。また、安静時画像の患者群と健康群での違いを検討した。

【結果】患者群は鍼刺激前、後頭葉と右側頭葉で血流は高く、左側頭葉では低下していた。患者群、健康群共に、弁蓋部や帯状回、島および視床、視床下部の血流が鍼刺激中5・10分で増加し、さらに患者群では鍼刺激終了直後に同部位の血流増加が持続しており、周囲の大脳皮質にも遷延し、15・30分後にも、同様に血流増加が持続していた。

【考察・結論】鍼治療は高位中枢を介し、片頭痛の発作予防に寄与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

東洋古来の伝統医療である鍼治療は、単に局所の反応だけでなく、主に高位中枢を介して自律神経や免疫・内分泌機能などの反応が関与し、数多くの疾患や症状の改善に寄与しているという理念のもとに、我々は、鍼治療が各種生体機能や主に疼痛性疾患に及ぼす影響を研究してきた。これまで、一次性頭痛である緊張型頭痛の発症機序や鍼治療の作用機序について、plethysmographyやEMG、thermography、open loop video pupillographyを用いて検討した結果、頭痛の発症機序は、頭部

の筋群よりも後頸部や肩甲上部・肩甲間部の筋群の過緊張が重要な役割を果たし、鍼の作用機序はこうした筋群の過緊張を緩和し、循環動態を正常化することにより頭痛の改善に寄与していることがわかった。また、こうした鎮痛機序は単に局所の反応（軸索反射）のみならず高位中枢（Edinger-Westphal核・中脳中心灰白質）に影響を及ぼし、自律神経系が重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、緊張型頭痛患者と健康成人の鍼刺激による生体反応を比較した結果、患者と健

健康成人に及ぼす影響は異なり、鍼刺激はホメオスターティックな反応であることも示唆された。そこで本研究の目的は、片頭痛の病態と片頭痛の発作予防に対する鍼治療の作用機序について、非侵襲的で反復検査が可能であるASLMRIを用い、脳血流量の変化を鍼治療前後で比較することである。

B. 実験方法

対象は、関係学会のHPなどにより募集した。片頭痛患者の含有基準は、年齢が18歳以上65歳未満、国際頭痛分類第2版の片頭痛の診断分類を満たすことである。除外基準は、脳血管障害等の既往歴、緊張型頭痛、群発頭痛を有するものである。また、健康成人の含有基準は、年齢が18歳以上65歳未満、除外基準は、脳血管障害等の既往歴、国際頭痛分類第2版の一次性頭痛を有するものである。

方法は、被験者に30分間以上の安静を保持した後、鍼刺激前、鍼刺激中5分・10分、鍼刺激終了直後、終了後15分・30分において3TのMRI装置を用い、全脳平均血流に対する相対的な血流分布を分析し、鍼治療前後の脳血流量を比較した。鍼刺激部位は、頸肩部では板状筋上の完骨穴、僧帽筋上部線維部上の肩井穴および頭部では側頭筋上の頷厭穴、顔面部では咬筋・翼突筋上の頬車穴へ長さ50mm、直径0.2mmの非磁性鍼（銀鍼：青木実意社製）を使用した。

統計学的手法は、鍼治療前後の比較についてはANOVA法を用い、各群間に差が認められた場合には、post-hocテストにTukey-Kramer法を用い検討した。

ASLMRIは、MRI装置3TのSiemens社製MAGNETOM

Verioを用い、pulsed ASLにより、全脳で11スライスの脳血流測定を行い、1回で4分間の平均脳血流を測定した。得られた脳血流画像は脳実質外の信号を取り除いた後、スライス間の補間により28スライスの画像とした。また、安静時の画像にその後の画像の位置あわせを行った後に、線形変換と非線形変換をStatistical Parametric Mapping (SPM) により行い、灰白質の標準脳画像に変形し

た。さらに画像平滑化を行った後に、SPMで安静時画像とその後の画像について統計学的検定を行った。

倫理的配慮

本研究は片頭痛患者については埼玉医科大学病院IRB (Institutional Review Board) と同総合医療センターIRBを、健康成人については埼玉医科大学倫理委員会の承認を受け、対象者全員からinformed consent を得て施行した。

対象となる個人の人権の擁護

対象者は試験に先立ち本試験について十分な説明を受け、本試験を拒否する権利、又は拒否することにより、対象者が不利益な取り扱いを受けないことを保障します。さらに本試験中に、中止した場合には、データを速やかに破棄します。

データは、鍵の掛かるロッカーに入れ個人情報管理者が管理します。

当科でデータを回収し、Webには接続していないPCでデータの入力を行います。

対象者に理解を求め同意を得る方法

本試験はヘルシンキ宣言・GCPに基づき、試験開始に先立ち被験者に対して下記の説明をし、文書により、本試験の参加についての自由意志による同意を得るものとします。

担当者が口頭および文書にて 1. 鍼治療が脳血流へ与える調査の目的 2. 脳血流の測定方法 3. 予期される臨床上的利益及び危険性又は不便 4. 試験の結果が発表される場合であっても、被験者のプライバシーは保障されること。以上のことを説明し本人の同意を得るものとします。

※ 同意書には以下の項目が必須項目で、各項目の文頭に口を記してチェックできるようにすること。

1. 内容 2. 方法 3. 必要性 4. 危険性・合併症 5. 他の方法の有無 6. 同意の自由

7. 個人情報保護されること 8. 質問の自由

対象者に予想される不利益及び危険性
MRIによるASL測定の実施に当たっての注意点
MRIによるASL測定の問題点は通常のMRI測定一般の問題点と共通であります。

MRI測定の被験者の健康に対する影響を考えるに当たっては、静磁場、磁場強度の変化、RF発熱の三つの要素があります。MRIによるASL測定においては体内の血液に反転パルスを与えて、トレーサとしますので、ASLに限った不利益はありません。FDAのガイドラインと3T-MRI装置の安全性の放射線技術学会におけるガイドラインに基づき行います。また同位元素は用いません。

※ASLMRIの測定方法は体内の血液に反転パルスを与えて、自身の血液を指標として3T-MRI装置を用い、脳血流を測定し放射性同位元素（アイソトープ等）は用いない安全な方法です。

静磁場

高い静磁場では、3価の鉄イオンを持つ酵素活性が影響を受けるが、4T以下においては顕著ではありません。現時点においては米国や国際電子工業会も、それぞれの研究機関での倫理委員会の許可を得れば4Tまでは実験してよいとされています。

磁場強度の時間変化

磁場強度の時間変化が大きくなると、磁場変化に伴う電流で末梢神経が刺激され、心筋が直接刺激されることも否定できません。被験者ごとに実験的に確かめ違和感の生じる限界の範囲内で行えば不利益は生じません。

RF発熱

スピンの励起および反転などをおこなうRF磁気パルスは、170MHz以上と周波数が高いため神経等の刺激を引き起こすことはありません。しかし、組織へ熱を与えることがあります。また、体温調節機能が正常でない人は、RF発熱の設定根拠が成

り立たない可能性があります。今回使用する鍼は非磁性の鍼を用い、発熱のリスクがあることを考慮し、撮像においてはSpecific Absorption Ratio (SAR)を小さく設定します。さらに、被験者が少しでも痛みや熱感を感じた場合には、即時検査を中止しますので安全に行えます。

今回の研究では、3T-MRIの装置を用いるので以上の制限に留意し、撮像中に被験者が少しでも違和感を生じた場合には、即時検査を中止致します。その方法は被験者が違和感を生じた場合には、すぐに押しボタンで知らせることができます。またトライアル的な予備実験は行いません。

次のいずれかの項目に該当する人は被験者として用いません。

- (1) 心臓ペースメーカーを装着している人
- (2) 人工心臓弁を保有する人
- (3) 非磁性であることを確認できない金属を体内に保有する人（刺青など）
- (4) てんかん発作の経験のある人
- (5) 閉所恐怖反応を起こした経験のある人
- (6) 体温調節が不調の人

MRI検査を前・中・直後、15分、30分後と6回連続して実施されることのリスクについては、これまで、磁場や高周波磁場が健康に何らかの影響を与えるという知見は得られていません。MRIが実用化されて以来2億回を超える測定が行われていますが、磁場や高周波磁場に起因する悪影響は一例も報告されていないので安全といえます。

鍼によるASL測定の実施に当たっての注意点

折鍼の事例の報告が極めて稀にありますが、シングルコースで実施することによりリスクは少ないです。

稀に内出血が認められることもありますが、10日間程で元に戻るため支障はありません。なお、

使用する鍼は直径0.2mmであり鍼先の形態は、一般的な注射針とは異なり松葉型でありほとんど無痛です。

C. 結果

対象は、片頭痛患者10例（男性3例 女性7例 平均年齢39.2±11.2歳（mean±S.D.））と健康成人10例（男性6例 女性4例 平均年齢32.3±9.2歳）であった。

鍼刺激前の片頭痛患者の脳血流量は、健康成人と比較した結果、後頭葉と右側頭葉で高く、左側頭葉と頭頂葉喫前部で低下していた。

片頭痛患者と健康成人は共に、視床や視床下部および弁蓋部や帯状回、島の血流が、鍼刺激中5分・10分後は増加した。また、片頭痛患者では刺激終了直後および15分・30分後に同部位の血流の増加が持続していた。さらに、片頭痛患者は健康成人と比較した結果、鍼刺激中・刺激終了後で視床や視床下部および弁蓋部や帯状回、島の血流増加反応が顕著であり、頭頂葉喫前部が特異的に増加した。

D. 考察

片頭痛患者と健康成人では鍼刺激による反応性が異なることが示された。近年、片頭痛の病態の一つに中枢における脳の機能異常が関与していることが報告されており、今回の成績から鍼治療は、こうした高位中枢の反応性を正常化することにより、発作予防に寄与している可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 山口 智, 荒木 信夫, 松田 博史, 本田 憲業, 松居 徹, 三村 俊英, 小俣 浩, 菊池 友和, 鈴木 真理, 田中 晃一, 新井 千枝子. Arterial spin-labeled MRIを用いた鍼刺激前後の脳血流評

価 片頭痛患者と健康成人の比較. 埼玉医科大学雑誌 2012; 39; 39-40.

2. 菊池 友和, 山口 智. 鍼灸テクニカルレポート 総合医療に向けて医科大学からの発信(第16回) 薬物乱用頭痛(MOH)に対する鍼治療. 医道の日本 2012; 71; 80-90.
3. 荒木信夫. 片頭痛と自律神経. 日本頭痛学会誌 2012; 39: 1-4.
4. Suge R, Shimazu T, Hasegawa H, Inoue I, Hayashibe H, Nagasaka H, Araki N, Katayama S, Nomura M, Watanabe S. Cerebral antioxidant enzyme increase associated with learning deficit in type 2diabetes rats. Brain Res. 2012; 1481:97-106.
5. 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 山元敏正, 荒木信夫. レビー小体型認知症に伴った寒冷誘発性多汗症. 発汗学会 2012:19:34-35

2. 学会発表

1. 山口 智. シンポジウム3-8. 神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る. 神経内科診療と連携した鍼灸活用の実例. 第53回日本神経学会総会. 2012年5月25日東京.
2. 鈴木真理, 山口 智, 菊池友和, 小俣 浩, 磯部秀之, 三村俊英, 荒木信夫. 慢性片頭痛に対する鍼治療効果. 第40回日本頭痛学会総会. 2012年11月東京.
3. 山口 智, 菊池友和, 小俣 浩, 鈴木真理, 本田憲業, 松田博史, 荒木信夫. O3-5 ASL MRI を用いた鍼刺激が脳血流に及ぼす影響—片頭痛患者と健康成人の比較—第40回日本頭痛学会総会. 2012年11月東京.
4. 菊池友和, 山口 智, 小俣 浩, 鈴木真理, 本田憲業, 松田博史, 荒木信夫. 非発作期の片頭痛患者と健康成人の脳血流の比較—ASL MRI を用いた検討—第40回日本頭痛学会総会. 2012年11月東京.

5. 二宮充喜子、中里良彦、田村直俊、大江康子、瀧口直子、大熊彩、荒木信夫. インドメタシン反応性頭痛(IRH). 第109回日本内科学会総会. 2012年4月京都.
6. 光藤尚、山元敏正、三宅晃史、中里良彦、田村直俊、荒木信夫. 慢性緊張型頭痛には自律神経機能異常を伴う一群がある. 第53回日本神経学会学術大会. 2012年5月東京.
7. 伊藤康男、光藤尚、島津智一、加藤裕司、三宅晃史、浅野賀雄、丸木雄一、棚橋紀夫、坂井文彦、荒木信夫. ナラトリプタンの群発頭痛発作予防の検討(第2報) 第40回日本頭痛学会総会. 2012年11月東京.

H. 知的所有権の取得

特許取得 なし,実用新案登録 なし,その他 なし