

のプラセボと比較したランダム化臨床試験で慢性片頭痛に有効性が確立している薬剤であるため、本来第1選択薬と考えられるが、我が国では、片頭痛に対して保険適応を取得していない。めまいや使用初期に異常感覚を認めることがあり、副作用のために継続が困難な症例がある。体重減少作用は、肥満合併例ではむしろ利点と成りうる。海外では、慢性片頭痛に対する効果は100 mgで認められているが、使用開始時は25 mgあるいは50 mgといった少量を用いる。

3) A型ボツリヌス毒素 (BoNT-A)

BoNT-Aは以前より片頭痛に効くのではないかと考えられており、まず発作性片頭痛の予防効果が検討されたが、良好な結果が得られなかった。慢性片頭痛を含めたCDH患者の中で、特に頭痛頻度の高い患者に有効との結果が出たために、慢性片頭痛患者のみを対象にした国際的な第Ⅲ相臨床研究 (PREEMPT1 および 2) が行われ、プラセボに対して有意な治療効果が確認された²⁰⁾²¹⁾。投与方法としては、合計155単位を頭頸部の31ヵ所に分けて注射されている。PREEMPT1 および 2の結果を受けて諸外国では保険適応が承認されたが、我が国では片頭痛に対しては使用できない。

2. 非薬物療法

海外では、後頭神経刺激術の有効性が報告されている²²⁾。また、経験的ではあるが、鍼治療も時に有効である。

柴田 護

文献

- 1) Headche Classification Subcommittee of the International Headche Society: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 24 (Suppl 1): 9-160, 2004.
- 2) Silberstein SD, et al: Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. Neurology 47: 871-875, 1996.
- 3) Lyngberg AC, et al: Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. Neurology 65: 580-585, 2005.
- 4) Scher AI, et al: Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain 106: 81-89, 2003.
- 5) Bigal ME, et al: Obesity is a risk factor for

- transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 67: 252-257, 2006.
- 6) Bigal M E, et al: Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11: 139-148, 2011.
 - 7) Moulton E A, et al: Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS One* 3: e3799, 2008.
 - 8) de Tommaso M, et al: Abnormal brain processing of cutaneous pain in patients with chronic migraine. *Pain* 101: 25-32, 2003.
 - 9) de Tommaso M, et al: Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache* 45: 1208-1218, 2005.
 - 10) May A: A review of diagnostic and functional imaging in headache. *J Headache Pain* 7: 174-184, 2006.
 - 11) Mainero C, et al: Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol* 70: 838-845, 2011.
 - 12) Chen W T, et al: Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain* 152: 254-258, 2011.
 - 13) Welch K M, et al: Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 41: 629-637, 2001.
 - 14) Rocca M A, et al: Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 37: 1765-1770, 2006.
 - 15) Schmidt-Wilcke T, et al: Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 28: 1-4, 2008.
 - 16) Valfre W, et al: Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 48: 109-117, 2008.
 - 17) Kim J H, et al: Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 28: 598-604, 2008.
 - 18) Schmitz N, et al: Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 48: 1044-1055, 2008.
 - 19) Leong M L, et al: Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain. *J Neurosci* 31: 17028-17039, 2011.
 - 20) Aurora S K, et al: OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 30: 793-803, 2010.
 - 21) Diener H C, et al: OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30: 804-814, 2010.
 - 22) Serra G, et al: Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain physician* 15: 245-253, 2012.

II. 概日リズムと疾患

頭 痛

柴田 護 鈴木則宏

Headache

Mamoru Shibata, Norihiro Suzuki

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

Abstract

Circadian rhythm has important implications in primary headache disorders. Migraine attacks are known to be triggered by either excess or lack of sleep. Cluster headache is clinically characterized by headache attacks that recur in chronologically similar patterns and the presence of the cluster period. Recent epidemiological data have disclosed that there is a tendency that migraine attacks occur during the daytime. A marked seasonal variation of attack frequency is noted in migraine with aura. Functional imaging and voxel-based morphometric assay revealed abnormalities in the hypothalamus in patients with cluster headache. Besides, the serum melatonin level is reduced in cluster headache. A polymorphism of the *orexin receptor 2* gene has been identified as a risk factor for developing cluster headache. Orexin may be a key molecule closely implicated in both biological rhythm and nociception. As hypnic headache exhibits a strictly chronological pattern of headache attacks, this unique headache disorder is referred to also as "alarm clock headache". As with cluster headache, structural abnormalities of the hypothalamus have been detected by voxel-based morphometric assay. From the anatomical perspective, there are close fiber connections between the hypothalamus and the trigeminal nucleus caudalis, thus reinforcing the importance of diurnal rhythm disturbance in the pathophysiology of headache disorders.

Key words: circadian rhythm, migraine, cluster headache, hypnic headache, hypothalamus

はじめに

片頭痛では概日リズムを攪乱する睡眠不足や睡眠過多が発作の引き金になることが知られ、群発頭痛は睡眠時に起こりやすく、かつ発作が群発する時期が周期的に認められる。このよう

に、一次性頭痛と生体時計との関連性は古くから指摘されていた。疫学的研究結果にとどまらず、最近の機能画像や遺伝学的研究の成果によっても概日リズムと頭痛疾患との関連性は支持されている。特に概日リズム形成に重要な役割を果たす視床下部における機能的および形態学

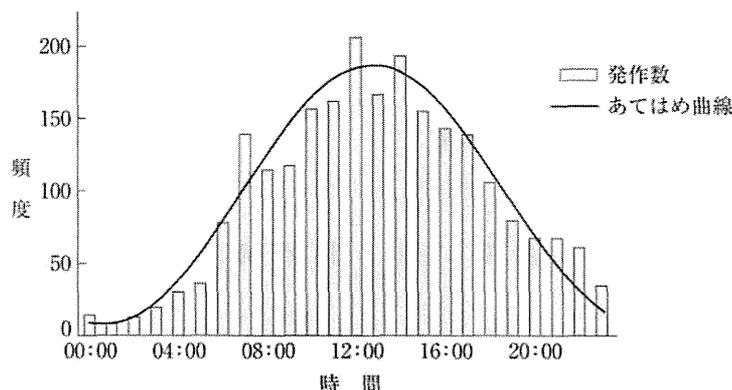


図1 片頭痛発作の24時間での分布(文献³⁾より改変)
ピークが13:00頃にあることが明らかである。

的な異常が、一次性頭痛疾患で次々と明らかとなってきた。

本稿では、概日リズムと頭痛疾患との関連性を示す最近の研究成果について概説したい。

1. 片頭痛

片頭痛は発作性の拍動性頭痛を主徴とする慢性頭痛疾患で、有病率10%を超えるコモンディゼーズである。頭痛発作時には、悪心・嘔吐・光過敏などの随伴症状を呈し寝込むことが多く、発作時間は4時間を超えて数日に及ぶこともあり、患者のQOLは著しく障害される。一部の症例では、頭痛発作に先行して一過性の視覚障害などの神経学的異常所見が認められ、前兆のある片頭痛(migraine with aura: MwA)と呼ばれる。一方、そのような神経学的所見を呈さない症例は前兆のない片頭痛(migraine without aura: MoA)と呼ばれる。前兆の発生には、皮質性拡張性抑制(cortical spreading depression: CSD)と呼ばれる大脳皮質の異常電気活動が関与することが知られている。

片頭痛は、生活リズムを攪乱する睡眠不足や睡眠過多が発作の引き金になることから、概日リズムと密接なかかわりを有すると考えられている。従来、1日の中で片頭痛発作が認められるピークは明け方～早朝に存在すると報告されていた¹²⁾。しかし、それらの報告は少数症例の検討であったり、後方視的な解析を行っていた

りといった問題点が指摘されていた。最近になり、Alstadhaugら³⁾は、片頭痛発作の日内分布を89人の妊娠可能女性患者を対象に前方視的に解析している。合計2,314回の発作が観察されたが、以前の報告と異なり発作時間帯は13:00付近を中心とするほぼ正規分布を示していることが明らかとなった(図1)。同研究グループは、更に長期にそれらの患者を経過観察し、季節によって片頭痛の日内変動がどのように変化するかを検討した⁴⁾。各月で若干のピーク時間の変動は認められたが、明らかな統計学的有意差は認められず、年間を通じて13:00頃に発作のピーク時間帯が存在することが明らかとなった。また、5月21日に最も多くの発作が観察されたが、発作ピークの季節的な変動はMwAでのみ顕著であり、MoAは明らかでなかった。

メラトニンは松果体によって睡眠中に分泌され、交感神経活動や光によって分泌は抑制されることが知られている。したがって、片頭痛発作が昼間の時間帯に多いことは、メラトニン分泌低下が片頭痛発作を誘発する可能性を示唆している。片頭痛患者では夜間の血漿中メラトニン濃度と尿中メラトニン排泄量が低下していることが明らかとなっている⁵⁾。更に、卵胞期から黄体期に移行するとメラトニン排泄は通常上昇するが、片頭痛患者ではこれが欠如している⁶⁾。これらのことは、メラトニンは片頭痛発生に対して保護的に作用しており、月経関連片

頭痛の発生にメラトニン分泌異常が関与する可能性を支持している。

最近, casein kinase I δ (CKI δ)をコードする遺伝子の変異による家族性片頭痛が報告された⁶⁾。変異としてはp.T44Aとp.H46Rの2つが確認されているが, 家系内にMwAとMoAの両者が認められた。CKI δ は, 時計遺伝子Per2の遺伝子産物のリン酸化にかかわるセリン・スレオニンキナーゼであり⁷⁾。上記の家族性片頭痛患者には家族性睡眠相前進症候群(familial advanced sleep phase syndrome: FASPS)という睡眠障害が合併していた。FASPSでは, 通常の人に比べて就寝と起床の時間が早い時間にずれしており, 極端な早寝早起きの習慣が認められる。これらの患者では, 現時点で機能画像や電気生理学的な解析が十分に行われていないが, 同変異を有する遺伝子改変マウスではCSDの誘発閾値の低下やCSD誘導時に認められる動脈拡張の亢進が観察された。CSDの発生や伝播にはアストロサイトの作用が重要と考えられているが, 同マウスではCa²⁺オシレーションや細胞内Ca²⁺波の増大も検出されている。このような家族性片頭痛の存在は, 概日リズムと片頭痛との強い関連性を物語っていると考えられる。

2. 群発頭痛

群発頭痛(cluster headache: CH)は, 20-40歳代の男性に好発する慢性の発作性頭痛であり, 片側の眼窩を中心にえぐられるような激痛が15-180分間続く。更に, 疼痛側に結膜充血, 流涙, 前頭部の発汗増加と発赤などの副交感神経刺激症状や交感神経機能低下による縮瞳や瞼裂狭小が観察される。このように, 三叉神経領域の疼痛と自律神経異常を同時に呈することから, CHは三叉神経・自律神経性頭痛(trigeminal autonomic cephalalgia: TAC)というカテゴリーに属している。CHの興味深い特徴としては, 発作が起こる時間帯が決まっていることや, ほぼ連日発作が繰り返される群発期を認めることである。そのため生体リズムの形成にかかわる視交叉上核を含めた視床下部の異常が示唆されている。実際に, CH発作中にpositron emission

tomography(PET)によって視床下部の代謝亢進が確認されている⁸⁾。更に, MRIのvoxel-based morphometry(VBM)によって, 発作間欠期と群発期のいずれにおいてもCH患者では, 視床下部の後下部に灰白質体積の上昇が観察されている⁹⁾。一方で, MRスペクトロスコピーではニューロン障害を示すN-acetylaspartate(NAA)/クレアチン比の低下が報告されていることから, 視床下部には器質的異常も存在することが示唆されている¹⁰⁾。また, Leoneら¹¹⁾は, CH患者では健常者に比較して血漿メラトニン濃度の低下を認め, かつ検討した12人中4人でメラトニン濃度の日内変動の消失を観察している。CHでは松果体機能の異常も存在すると考えられている。

片頭痛に比較して頻度が低いこともあり, CHに関する遺伝学的研究は少ないが, オレキシン受容体OX₂R遺伝子の1246G>A遺伝子多型がCH発症と関連することが報告されている¹²⁾。オレキシンには, 共通の前駆ペプチドであるプレプロオレキシンが切断されて産生されるオレキシンAとオレキシンBの2つのサブタイプが存在する¹³⁾。翻訳後修飾を受けて, オレキシンAとBはそれぞれ33と28のアミノ酸からなるニューロペプチドに成熟する。オレキシンは, OX₁RとOX₂Rと呼ばれるGタンパク質共役受容体に結合する。オレキシンAはOX₁RとOX₂Rの両者に同程度の親和性を有するが, オレキシンBはOX₁Rに比較してOX₂Rに約10倍の親和性を示す。これらのオレキシン受容体の刺激によって細胞内Ca²⁺濃度を介して細胞内シグナル伝達が起動される。オレキシン作動性ニューロンによってナルコレプシーが生じることが知られているが, オレキシンは疼痛とも深い関連性を有する。オレキシンAをラットに髄注すると熱疼痛過敏や機械的アロディニアを抑制することが知られている¹⁴⁾。一方, オレキシンB投与は逆の効果を示す。また, OX₁Rは疼痛に抑制的に, OX₂Rは促進的に作用することも知られている。しかし, プレプロオレキシンのノックアウトマウスでは野生型マウスに比較して炎症性疼痛過敏が増強されることから, 全

体的に考えるとオレキシン作動性ニューロンは疼痛抑制に作用していると考えられる¹⁶⁾。視床下部から疼痛コントロールと関連の深い中脳水道周囲灰白質へ投射するオレキシン作動性の投射線維が、主に侵害受容機能抑制に関与すると考えられているが、三叉神経脊髄路核や脊髄後角にも下行性の投射が存在することが知られている(図2)。

3. 睡眠時頭痛

平均発症年齢は60歳代で女性に多い疾患で、患者は夜間に頭痛によって覚醒する。頭痛の程度は中等度以上であり、性状としては約60%が鈍痛で、残りは拍動性を示し、一般に臥位にて増悪する。60%の症例では両側性で40%は片側性である。持続時間は平均約60分であり、長くても3時間程度である。入眠後2時間以降に発生することが多く、起こるタイミングはほぼ同じであるためalarm clock headacheとも呼ばれている。自律神経症状・嘔吐・光過敏・音過敏などの随伴症状はほとんどの症例で認められないが、20%程度の頻度で悪心が認められる¹⁶⁾。頭痛は多くの症例でREM期に認めることが示されている。急性期治療としてはアスピリンが最も有効であり、予防治療ではリチウムが奏効する症例が多い。入眠前のカフェイン摂取も有効である。国際頭痛分類第2版(ICHD-II)による診断基準を表1に示す。Holleら¹⁷⁾は、MRIのVBMにて本症の視床下部後部の灰白質体積低下を報告している。前述のようにCHでは同様の手法によって視床下部後部に灰白質体積の増加が確認されている。しかし、睡眠時頭痛で認められる変化は、CHに比較してより外側かつ上方の異なった部位で認められる。臨床的にも大きく異なるため、両者は別個な病態生理を有することが推測されている。

4. 視床下部と三叉神経系との機能的結合

三叉神経脊髄路核と視床下部との間の連絡線維の存在が、主に齧歯類の研究から明らかにされている。三叉神経脊髄路核から視床下部へ上行する線維は、主としてlamina I, II, Vとparatrigeminal nucleusのニューロンから起始している¹⁸⁾。しかも、その86%は門(obex)よりも尾側に存在していた。わずかに交叉性線維が多かったが、基本的には両側性に投射している。一方、視床下部室傍核からは三叉神経脊髄路核尾側亜核のlamina I, IIに同側性の投射がある¹⁹⁾。視床下部室傍核へのpituitary adenylate cyclase activating polypeptide(PACAP)38局所注入によって三叉神経一次ニューロンから三叉神経脊髄路核ニューロンへの神経伝達に促進され²⁰⁾、逆にGABA_A受容体と5-HT_{1B/1D}受容体刺激は抑制的に働くことが示されている。更に、視床下部A11から三叉神経脊髄路核に投射しているドパミン作動性の下行線維も神経伝達抑制作用を示すことが明らかとなっている²¹⁾。特に頭痛発生と関連が深いと考えられる硬膜三叉神経刺激で生じる三叉神経脊髄路ニューロンの発火に影響を及ぼすことも実証されている。このように、視床下部は複数の経路を介して頭痛に関連した三叉神経系の痛覚伝達に重要な調節機能を有していることがわかる。

5. その他

頭内爆発音症候群(exploding head syndrome)という睡眠中に頭部で爆発が起こったような雑音を感じ突然覚醒する特異な疾患があり、概日リズムとの関連性に興味をもたれている²²⁾。

■ 文 献

- 1) Solomon GD: Circadian rhythms and migraine. *Cleve Clin J Med* 59: 326-329, 1992.
- 2) Fox AW, Davis RL: Migraine chronobiology. *Headache* 38: 436-441, 1998.
- 3) Alstadhaug K, et al: 24-hour distribution of migraine attacks. *Headache* 48: 95-100, 2008.
- 4) Alstadhaug KB, et al: Circannual periodicity of migraine? *Eur J Neurol* 14: 983-988, 2007.

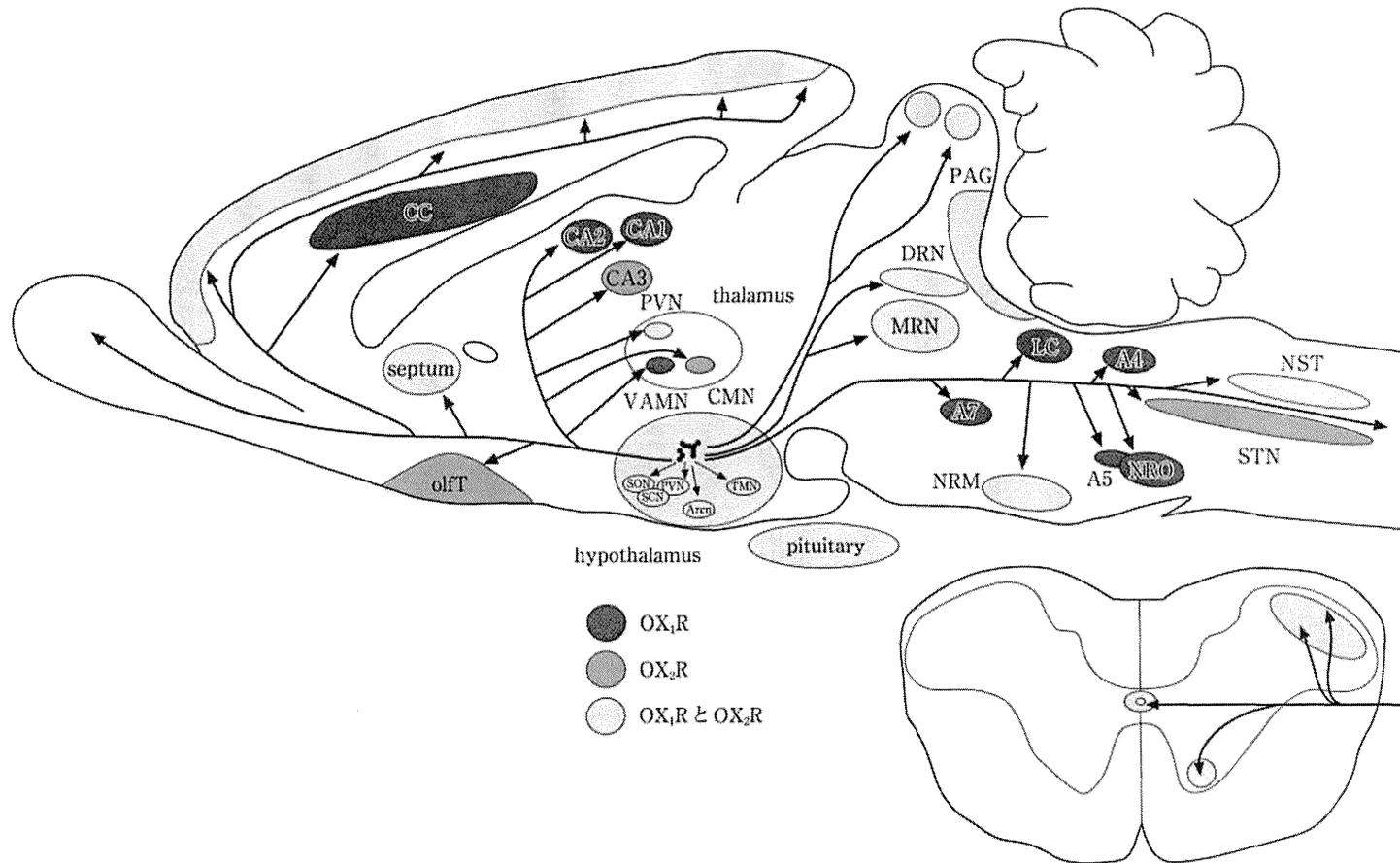


図2 オレキシン投射経路と mRNA の分布 (文献¹⁹⁾より改変)

視床下部から中脳水道周囲灰白質や三叉神経脊髄路核や脊髄後角など疼痛シグナルの伝達と関連している部位と線維連絡が存在する。

Arcn: arcuate nucleus (弓状核), CA1-3: areas of hippocampus (海馬 CA1-3), CC: cingulate cortex (帯状回皮質), CMN: centromedial nucleus (中心内側核), DRN: dorsal raphe (背側縫線核), LC: locus coeruleus (青斑核), MRN: median raphe nucleus (内側縫線核), NST: nucleus of solitary tract (孤束核), olfT: olfactory tubercle (嗅結節), PAG: periaqueductal gray (中脳水道周囲開孔灰質), PVN: paraventricular nucleus (室傍核), NRM: nucleus raphe magnus (大縫線核), NRO: nucleus raphe obscurus (不確縫線核), SCN: supraoptic nucleus (視交叉上核), SON: supraoptic nucleus (視索上核), STN: spinal trigeminal nucleus (三叉神経脊髄路核), TMN: tuberomammillary nucleus (結節乳頭体核), VAMN: ventral anteromedial nuclei (前内側腹側核).

表 1 睡眠時頭痛の診断基準

(国際頭痛分類第 2 版による)

-
- A. B～D を満たす鈍い頭痛
 B. 睡眠中にのみ起こり、覚醒をきたす
 C. 次の特徴のうち少なくとも 2 項目を満たす
 1. 1 カ月あたり 15 回を超えて起こる
 2. 覚醒後 15 分以上持続する
 3. 初発年齢は 50 歳以上
 D. 自律神経症状がなく、悪心、光過敏、または音過敏のうち 2 つ以上を示さない
 E. その他の疾患によらない^{*)}
-

^{*)} 頭蓋内疾患を必ず否定する必要がある。効果的な管理のためには、三叉神経・自律神経性頭痛に含まれる疾患との鑑別が必要である。

- 5) Peres MF: Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia* **25**: 403-411, 2005.
- 6) Brennan KC, et al: Casein kinase δ mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Sci Transl Med* **5**: 183ra56, 1-11, 2013.
- 7) Knippschild U, et al: The casein kinase 1 family: participation in multiple cellular processes in eukaryotes. *Cell Signal* **17**: 675-689, 2005.
- 8) May A, et al: Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* **352**: 275-278, 1998.
- 9) Goadsby PJ: Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* **1**: 251-257, 2002.
- 10) Lodi R, et al: Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* **66**: 1264-1266, 2006.
- 11) Leone M: Melatonin and primary headache. *Cephalalgia* **14**: 183, 1994.
- 12) Rainero I, et al: A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology* **63**: 1286-1288, 2004.
- 13) Holland P, Goadsby PJ: The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. *Headache* **47**: 951-962, 2007.
- 14) Suyama H, et al: Analgesic effect of intrathecal administration of orexin on neuropathic pain in rats. *In Vivo* **18**: 119-123, 2004.
- 15) Watanabe S, et al: Persistent pain and stress activate pain-inhibitory orexin pathways. *Neuroreport* **16**: 5-8, 2005.
- 16) Evers S, Goadsby PJ: Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* **60**: 905-909, 2003.
- 17) Holle D, et al: Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache. *Ann Neurol* **69**: 533-539, 2011.
- 18) Robert C, et al: Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *J Neurosci* **33**: 8827-8840, 2013.
- 19) Malick A, Burstein R: Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat. *J Comp Neurol* **400**: 125-144, 1998.
- 20) Uchimura D, et al: Facilitatory effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on neurons in the magnocellular portion of the rat hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) in vitro. *J Neuroendocrinol* **8**: 137-143, 1996.
- 21) Charbit AR, et al: Trigemino-cervical complex responses after lesioning dopaminergic A11 nucleus are modified by dopamine and serotonin mechanisms. *Pain* **152**: 2365-2376, 2011.
- 22) 清水利彦, 鈴木則宏: 頭痛と概日リズム. *Clinical Neuroscience* **25**: 1152-1154, 2007.

<シンポジウム(4)-2-1>片頭痛を基礎疾患とする薬物乱用頭痛の病態解明と治療

片頭痛慢性化の病態生理

柴田 護¹⁾

要旨：片頭痛では、年間約3%の症例において慢性化が生じ、頭痛発作回数の増加と共に緊張型頭痛様の頭痛や頭重感が重畳して、頭痛に悩まされる時間が延長する。一方、2年間で約1/4の患者では寛解がみられる。国際頭痛分類第2版以後、慢性片頭痛の診断基準が明示され、その有病率は約1%である。片頭痛性の病態には不明な点が多いが、中枢においては下行性疼痛抑制系機能低下などの機序による痛覚プロセッシング異常が存在すると考えられている。トピラマートは中枢において感覚プロセッシング異常を是正し、A型ボツス毒素は三叉神経終末において侵害刺激受容にかかわる受容体の機能を阻害することにより有効性を発揮すると考えられる。

(臨床神経 2013;53:1220-1222)

Key words : 片頭痛慢性化, 慢性片頭痛, 中枢性感作, 神経原性炎症, TRPV1

本来発作性の疾患である片頭痛は、年間約3%の症例において慢性化を呈し、頭痛発作回数の増加と共に緊張型頭痛様の慢性頭痛や頭重感が重畳して、頭痛に悩まされる時間が延長する¹⁾。国際頭痛分類第2版以後、慢性片頭痛の診断基準が明示され、その有病率は1%前後と考えられている。一方、ひとたび慢性片頭痛にいたった症例でも、2年後には約1/4が慢性片頭痛の状態から脱却していることが米国のデータで明らかにされた²⁾ (Fig. 1)。片頭痛の慢性化の危険因子としては、ベースラインの頭痛頻度の高さ・うつなどの気分障害・急性期鎮痛薬乱用(頭痛をみとめる日が月10日以上)の症例などがあげられる³⁾。

片頭痛患者では、アロディニアと呼ばれる異常感覚現象がしばしば三叉神経領域をこえて観察され、中枢性感作が成立している証拠と考えられているが、とくに慢性片頭痛患者では重度のアロディニアを呈する割合が高い。中枢性感作のメカニズムとしては、吻側延髄腹内側部などからなる下行性疼痛抑制系の機能不全が重視されている⁴⁾ (Fig. 2)。さらに、侵害刺激を受容するTRPV1 (transient receptor potential V subfamily, member 1) のアゴニストであるカプサイシンに対する感受性亢進⁵⁾ や三叉神経支配領域におけるdiffuse noxious inhibitory controlの障害なども実証されており、様々な機序によって痛覚プロセッシングの異常が生じていると考えられている。これを裏付けるように、疼痛プロセッシングにかかわる脳各部位の機能的結合性に変化が生じていることが明らかにされている⁶⁾。一方、健康人では、反復性の感覚刺激に対して慣れ(habituation)が生じるが、片頭痛患者では間歇的に慣れがみとめられなくなり、発作前後に慣れが正常化するという特有のパターンを示すことが知られている。視覚刺激による脳磁図の反応を検討した研究では、慢性片頭痛で

2年で約1/4は寛解

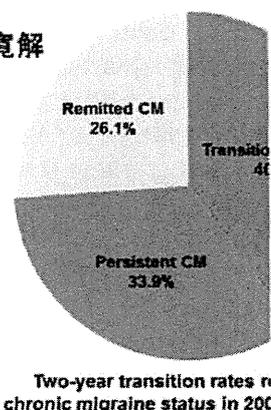


Fig. 1 慢性片頭痛症例における2年後の病状変化(改変)。

はこのパターンに変化がみとめられたことから、症例では痛覚にとどまらない広範な感覚系の異常と思われる⁷⁾。また、高解像度MRIをもちいた慢性片頭痛患者で脳実質における鉄沈着や体積多質的異常が明らかにされており、頭痛慢性化との論されている。現時点では、脳実質の体積変化の原因になっているのかあるいは反復性の侵害の結果として生じているのかについては結論がそもそもどのような病理変化を反映しているのていない。

片頭痛発作の発生には、脳硬膜三叉神経終末に性炎症が重要と考えられている。炎症メディエの役割を有する神経栄養因子(NGF)が、慢性

¹⁾ 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]
(受付日: 2013年6月1日)

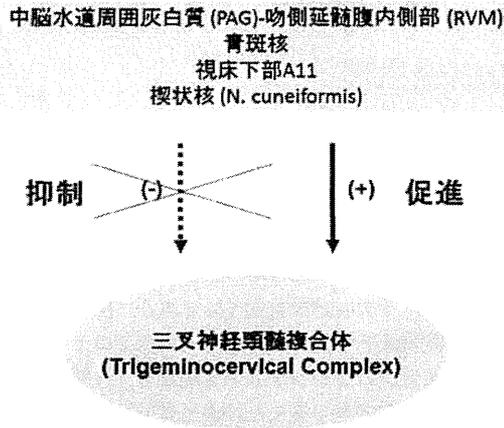


Fig. 2 慢性片頭痛症例における下行性疼痛抑制系の異常。

患者（慢性片頭痛患者と）の髄液中で上昇していることが実証されている⁸。NGFは、リン酸化や細胞膜への移行を促進させることでTRPV1機能を増強することが知られている。したがって、慢性片頭痛では三叉神経終末近傍の炎症性変化が頻回にひきおこされることで、NGFを介したTRPV1機能増強が生じ、疼痛閾値の低下がおきているのではないかと推察される。さらに、TRPV1は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）といった血管拡張や炎症を惹起する作用のある神経ペプチドの分泌を促進させる機能もあるため、TRPV1機能増強自体が炎症の慢性化に関与していることも考えられる。

一方、プラセボ対照のランダム化二重盲検試験で慢性片頭痛に有効性が示されている薬剤はトピラマートとA型ボツリヌス毒素（BoNT-A）である⁹。前者はグルタミン酸受容体機能抑制作用やGABA_A受容体機能増強作用を介して中枢性に作用すると考えられている。一方、BoNT-Aは主として末梢性に作用するメタロプロテアーゼ活性を有する蛋白質であり、SNARE蛋白質SNAP25を切断することで神経終末においてエクソサイトーシスを阻害する。この機序によって、BoNT-AはCGRPやSPの放出とTRPV1の細胞膜移行を抑制することが実証されている。われわれは、三叉神経節ニューロンでTRPV1の細胞膜移行が阻害されると、細胞質におい

てプロテアソームに分解されることで発現レベルを証明した¹⁰。これは、BoNT-Aの慢性片頭痛に関連が深い現象であると考えている。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業はいずれもありません。

文献

- 1) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors at the onset and remission of chronic daily headache: a population-based study. *Pain* 2003;106:81-89.
- 2) Manack A, Buse DC, Serrano D, et al. Rates, and consequences of remission from chronic migraine. *Neurology* 2011;76:711-718.
- 3) Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for progression (or for chronic daily headaches)—clinical. *Headache* 2006;46 Suppl 3:S144-S146.
- 4) Moulton EA, Burstein R, Tully S, et al. Interictal activation of a brainstem descending modulatory center in migraine. *PLoS one* 2008;3:e3799.
- 5) de Tommaso M, Sardaro M, Pecoraro C, et al. Remote C fibres stimulation induced by capsaicin reflex in chronic migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2007;27:881-890.
- 6) Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Alter magnetic resonance imaging resting-state connectivity of periaqueductal gray networks in migraine. *Annals* 2011;70:838-845.
- 7) Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, et al. Persistent cortical excitability in chronic migraine. *Pain* 2011.
- 8) Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Leptin and growth factor in cerebrospinal fluid of chronic migraine patients. *Neurology* 2001;57:132-134.
- 9) Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum prophylactic treatment of migraine and tension headaches: a meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2012;307:1736-1745.
- 10) Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, et al. Reduced expression in the trigeminal system by botulinum type-A. *Neurobiology of disease* 2012;48:367-378.

Abstract**Pathophysiology of migraine chronification**Mamoru Shibata, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

In approximately 3% of migraineurs, migraine evolves into more protracted and severe condition. Meanwhile, approximately 26% of chronic migraine cases regain the episodic nature of migraine headaches in. The prevalence of chronic migraine is estimated to be approximately 1%. Although the pathophysiology of migraine chronification is poorly understood, several studies have demonstrated abnormalities in pain processing mechanism, the descending pain inhibitory system has been found to be defective in chronic migraine patients. Botulinum neurotoxins appear to ameliorate the disease conditions by correcting such abnormalities in the pain processing mechanism. Neurogenic inflammation around the dural trigeminal afferents is known to play an important role in the generation of migraine attacks. Botulinum neurotoxins inhibit regulated exocytosis at the nerve terminals by cleaving protein, SNAP25. As a result, release of migraine-related neuropeptides, calcitonin gene-related peptide and substance P is reduced. Moreover, the insertion of transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1 (TRPV1) into the plasma membrane is hindered by BoNT-A. We have demonstrated that the inability of TRPV1 to translocate into the plasma membrane results in its proteasome-mediated degradation within the trigeminal ganglion neurons, which is relevant to the efficacy of BoNT-A against chronic migraine.

(Clin Neurol 2013;53:122)

Key words: migraine chronification, chronic migraine, central sensitization, neurogenic inflammation, TRPV1

Original Article**Effects of electroacupuncture on mustard oil–induced orofacial pain in rats**Shingo Saito^{1,2}, Kazunori Itoh², and Hiroshi Kitakoji²¹Graduate School of Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine²Department of Clinical Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine**Abstract**

Objects: It has been found that the orofacial region exhibits a great deal of referred pain. Substantial chronic pain results from the inability to identify the primary cause of pain. In acupuncture therapy, when the primary cause is not found, treatment to hands or feet is used for orofacial pain in addition to topical treatments. However, many questions remain regarding the therapeutic mechanism. Therefore, we examined the effects of electroacupuncture (EA) on mustard oil–induced orofacial pain in rats and also characterized the effects of naloxone in this model.

Methods: A total of 39 adult male Sprague Dawley rats (250 – 400 g) were randomized into three groups: a control [CONT] group, an EA group, and an EA + naloxone [NAL] group. Activity was recorded from functionally identified single nociceptive neurons in the trigeminal subnucleus caudalis for which mechanoreceptive fields [RFs], mechanical activation thresholds, and responses to noxious stimuli were tested in anesthetized rats. Ten minutes after 5% mustard oil (MO) injection into the masseter muscle, EA and NAL group rats received 2 Hz EA for 15 min. NAL group rats were injected with naloxone intravenously 5 min before the MO injection.

Results: In the CONT group, RFs and responses were significantly increased and the mechanical activation thresholds were decreased within 35 min of MO injection, and then gradually returned to baseline. In the EA group, however, the RFs, responses, and thresholds recovered to baseline soon after EA. In the NAL group, the time–course of RFs, responses, and thresholds were similar to those of the CONT group.

Conclusion: The results suggest that EA is effective in reducing MO–induced orofacial pain via activation of the endogenous opioid system.

Keywords

Electroacupuncture; Opioid; Orofacial pain; Referred pain; Mustard oil

*Received: 11 July 2013**Accepted: 29 August 2013*

咬筋へのマスタードオイル投与により引き起こされた口腔顔面痛に対する鍼通電の効果

齊藤 真吾^{1,2} / 伊藤 和憲² / 北小路 博司²

¹ 明治国際医療大学 大学院鍼灸学研究科 臨床鍼灸医学分野

² 明治国際医療大学 鍼灸学部 臨床鍼灸学講座

はじめに

口腔顔面領域の痛みは、原因となる部位と実際に痛みを感じている部位が異なる異所性疼痛が多く、臨床的に問題となっている¹⁷⁾。そのため、様々な動物モデルを用いてそのメカニズムが検討されており、その原因として解剖学的に1次ニューロンが三叉神経脊髄路核尾側亜核(Vc)に収束していることや、2次ニューロンの感作などが指摘されている^{4,6)}。特に2次ニューロンレベルの感作が長期化すれば慢性痛に発展することが考えられることから、初期の段階で痛みを止めることが重要となる。

一方、口腔顔面領域の痛みに対する鍼灸治療では、痛みのある局所だけでなく、手足などの遠隔部などにも治療が行われている¹⁴⁾。特に、異所性疼痛のように痛みの原因が不明確な場合は、遠隔部に治療を行うことが多い。実際に、正常動物を用いた研究では、手足への鍼刺激により開口反射が抑制されたり、三叉神経脊髄路核尾側亜核(Vc)でのFos蛋白の増加が抑制されることなどが報告されており、遠隔部への鍼刺激が口腔顔面領域の痛みに対して有効であることが証明されているが^{7,16)}、病態モデルを用いて検討した報告は少ない。そこで今回、咬筋

にマスタードオイル(以下MO)を投与することで生じたニューロンの反応変化に対して、下肢に鍼刺激をした際の効果とその作用機序を検討した。

方法

1. 対象

実験には、SD系雄性ラット $n=39$ (250 g~400 g)を用い、コントロール群(CONT群, $n=12$)、鍼通電群(EA群, $n=14$)、鍼通電+ナロキソン群(NAL群, $n=13$)の3群に無作為に群分けした。なお、本実験は明治国際医療大学研究倫理委員会の承認(23-11)を得て行った。

2. ニューロン活動の測定方法

ウレタン麻酔下(ウレタン 1 g/kg・ α クロロリス 50 mg/kg)にて静脈・動脈・気管のカニューレーションを行い、バイタルをモニターしながら延髄を露出させた後、ウレタン(0.2 g/ml)/パンクロニウム(1 mg/ml)の混合液を連続的に投与し、気管には人工呼吸器(SN-480, シナノ製作所, 東京)を接続した。

その後、Pontamine Sky Blue(2%, 0.5 M 酢酸

ナトリウム：PSB)を補填したガラス管微小電極(8~12 M Ω)を左の延髄三叉神経脊髄路核尾側亜核に刺入することでニューロン活動を記録し、触(ブラシ)あるいは圧(ウッドスティック)刺激することで、受容野の同定を行った。ニューロン活動は、プリアンプ(DAM80, WPI, USA)を介しオシロスコープ(VC-11, 日本光電, 東京)でモニターした後、A/Dコンバーター(CED1401, CED, UK)を介してコンピューターに記録を行った。なお、今回の実験ではニューロンを安定して継続的に記録するために深層部のニューロンをターゲットとしたため、最初に表面から400 μ m 刺入した後、実験を開始した。

3. ニューロンの特定方法

左の顔面部の受容野に対して、ブラシによる触刺激、ウッドスティックによる圧刺激、ピンセットによるピンチ刺激を行った際のニューロンの反応特性を確認した後、強い圧やピンチにのみ反応した特異的侵害受容ニューロン(Nociceptive specific neuron: NS ニューロン)のみを実験に用いた。

4. ニューロンの反応性の評価方法

(1) ニューロンが発火する皮膚領域(受容野)の測定

ラットの顔面部の皮膚を外側からピンセットで挟み、ニューロンが発火する皮膚領域を測定し、受容野とした。なお、その受容野の範囲は、トレーシングペーパーにトレース後、画像解析ソフト(ImageJ, NIH)にて定量化した。

(2) ニューロンの発火閾値の測定

受容野を決定後、受容野の中で、定量的なピンチ刺激を加えた際にニューロンが最も発火する部位にデジタルピンセット(Pinch Meter PM-

1, HI-TEQ, 東京)で圧を加え、ニューロンが発火する閾値を測定した。

(3) 定量刺激を与えた際のニューロンの発火数の測定

各ニューロンで測定した発火閾値の1.5倍の圧で5秒間圧迫した際のニューロンの発火数を記録し、オフラインでSpike2 (CED, UK)を用いてスパイク数をカウントした。

5. 病態モデルの作成

全てのラットは、受容野・発火閾値・発火数を測定した後、Huらの報告⁴⁾を参考に、5% MO(ナカライテスク, 京都)5 μ lをマイクロシリンジ(MS-N25, 伊藤製作所, 静岡)にて口外(受容野より外)から咬筋の奥にある下顎枝周囲まで針を刺入し、1~2 mm程度引いて左咬筋深部に投与した。

6. 鍼通電方法

EA群とNAL群に対して、直径0.18 mm・長さ40 mmのステンレス鍼(SEIRIN, 静岡)を左の腓腹筋部2ヵ所(同側のみ)に刺入し、電気刺激装置(SEN-3301, 日本光電, 東京)およびアイソレーター(SS-104JO, 日本光電, 東京)を用いて鍼通電を行った。なお、電気刺激条件は、2 Hz(パルス幅100 μ s)とし、刺激強度は筋肉が軽く収縮する程度とし、MO投与10分後から15分間鍼通電を行った。

7. 使用薬物

ナロキソン(SIGMA, USA)は、生理食塩水に溶解し、MO投与5分前に静脈(2.0 mg/kg)より投与した。

8. 実験プロトコール

全ラットは、MO投与前、投与5分・10分・

25分・35分・45分・55分後に、受容野、発火閾値、発火数をそれぞれの順番で測定した。

9. 記録部位の組織学的検討

記録部位は、実験終了後にガラス管微小電極に補填したPSBでマーキング(2 μ A \times 30min)した。その後、生理食塩水と10%ホルマリン緩衝液で灌流固定した後に延髄を摘出し、マイクロスライサー(DTK-1000, 堂阪EM, 京都)で50~100 μ mにスライスした切片を作成し、Crysl Violetにて染色、記録部位を同定した。

10. 統計解析

各測定時の値はMO投与前の値を100とした時の変化率で算出し、平均 \pm 標準偏差(mean \pm S.D.)で表示した。

統計処理にはStatView Version 5.0(SAS Institute Inc.)を使用し、群内比較に関してはDunnet検定で、各群間の比較は曲線下面積(Area under the curve: AUC)を算出し、F検定が有意となった場合は、さらにScheffe多重比較による検定を行った。なお、危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

今回は1匹から1ニューロンを記録することとし、記録できたNSニューロンは合計39ニューロンで、その内訳はCONT群で12ニューロン、EA群で14ニューロン、NAL群で13ニューロンであった。しかし、実験中ニューロンが安定しなかったり、途中記録ができなくなったケースが、CONT群で3ニューロン、EA群で5ニューロン、NAL群で4

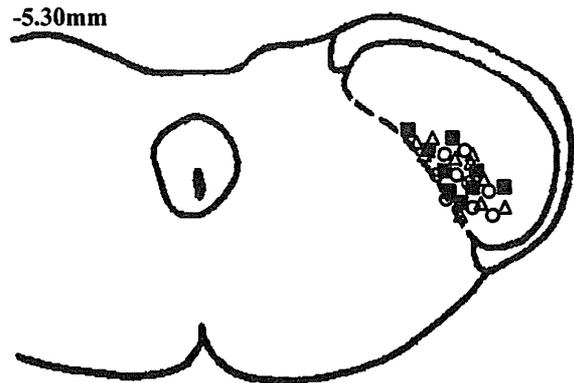


Fig.1 Histologically confirmed neuronal recording sites in subnucleus caudalis.

The sites were plotted onto a section of subnucleus caudalis (-5.30 mm behind interaural line). Twenty-seven functionally identified NS neurons were studied.

○: CONT (n=9), △: EA (n=9), ■: NAL (n=9)

ニューロンであったため、最終的に解析に用いたニューロンは各群9ニューロン、合計27ニューロンであった。

1. 組織学的な解析

解析に用いた27ニューロンの記録部位を組織学的に検討したところ、ニューロンの記録部位は延髄の三叉神経脊髄路核尾側亜核の深層部で記録されたものが多かった(Fig.1)。

2. 今回記録されたニューロンの特徴

受容野はパッド周囲に記録される例が多く、その面積はCONT群で7062 \pm 1943(arbitrary unit: AU), EA群で8116 \pm 1399 AU, NAL群で7912 \pm 1974 AUであった。また、ピンチによるニューロンの発火閾値はCONT群で37 \pm 4 kg, EA群で34 \pm 3 kg, NAL群では37 \pm 4 kg, 定量刺激を与えた際のニューロンの発火数は

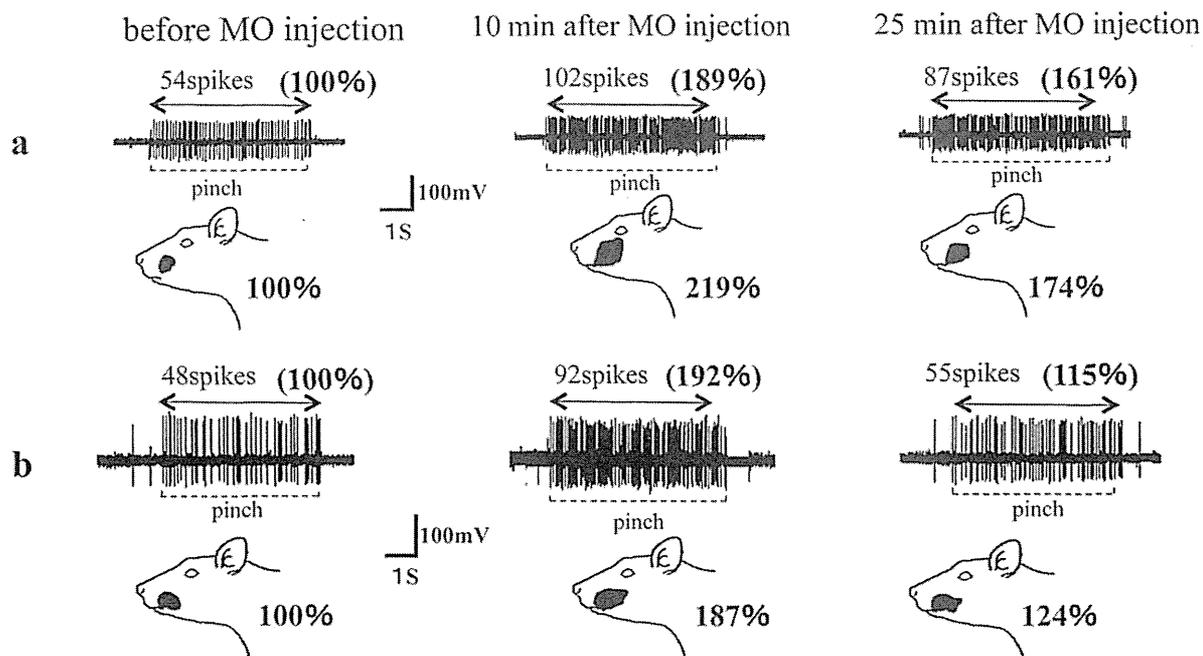


Fig.2 Representative responses to noxious stimuli and mechanoreceptive fields [RFs] with (b) and without (a) EA are shown.

Number of spikes and the area of RFs are increased after 10 minutes of MO injection and maintained at 25 minutes after injection in the subject without EA, while those with EA showed recovery to the equivalent level of the baseline.

●: RFs

CONT 群で 65 ± 22 発, EA 群で 61 ± 13 発, NAL 群で 56 ± 15 発であり, いずれも群間に差は認められなかった (Scheffe 多重比較) (Fig.2)。

一方, MO 投与後に自発性の反応が認められたニューロンは, CONT 群で 1 ニューロン, 鍼通電群で 2 ニューロン, 鍼通電 + ナロキソン群で 1 ニューロン存在したが, MO 投与後 1~3 分程度で自発性の反応は観察されなくなり, MO 投与 5 分後には完全に消失していた。

3. MO 投与後の受容野の変化

CONT 群では MO 投与 5 分後から眼や頭部に受容野が拡大し, 10 分後には $179 \pm 38\%$ となり, 35 分後まで受容野の拡大 ($164 \pm 31\%$) が

認められた ($p < 0.01$)。一方, EA 群では鍼通電前までは CONT 群と同様に拡大が認められたが, 通電後には減少 ($120 \pm 18\%$) した。NAL 群では, EA 群で鍼通電後に認められた受容野の減少は消失し, CONT 群と同様な時間経過を辿った (Fig.3-a)。なお, 群間比較において EA 群は, CONT 群と NAL 群と比較して有意差 ($p < 0.05$) が認められた (Fig.3-b)。

4. MO 投与後の発火閾値の変化

CONT 群では MO 投与 5 分後から発火閾値が低下し, 10 分後には $65 \pm 9\%$ となり, 35 分後まで閾値の低下 ($66 \pm 9\%$) が認められた ($p < 0.01$)。一方, EA 群では鍼通電前までは

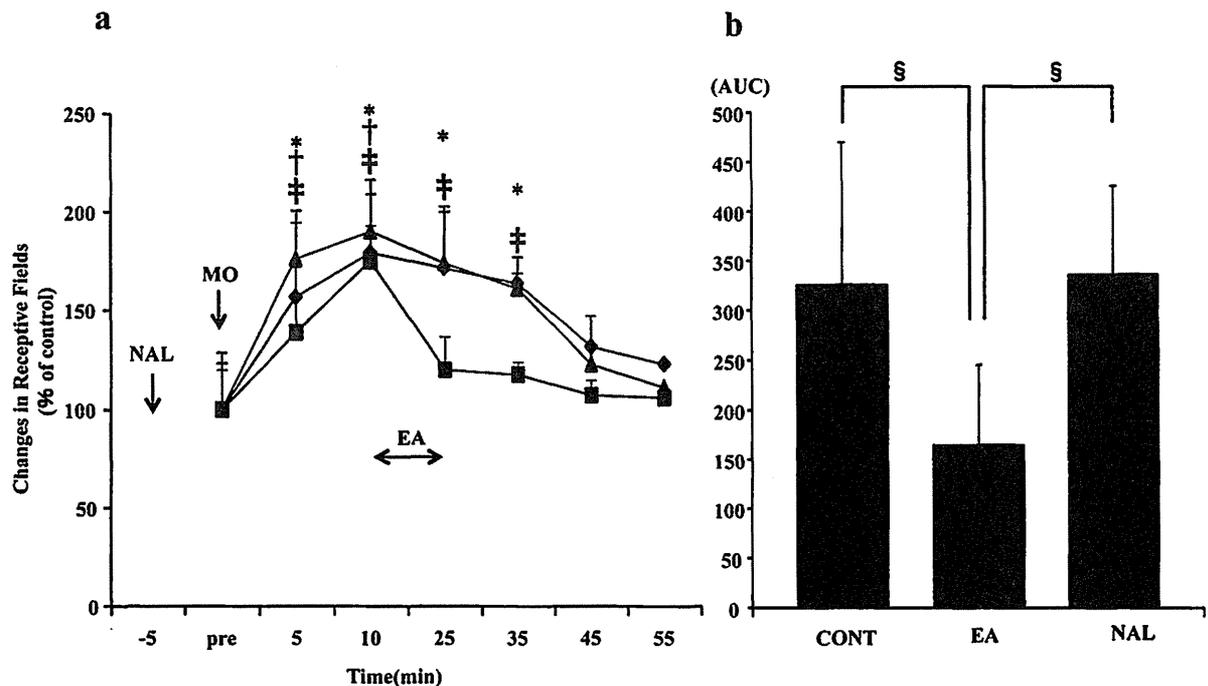


Fig.3 Changes in mechanoreceptive fields [RFs] (a) and the mean corresponding area under the RFs-time curve (AUC) of each group (b).

a : The time response curve for the RFs in three groups.

In the CONT group, the RFs was increased within 5 - 10 min after MO, which was sustained for 35 min. In the EA group, the RFs was recovered to the baseline within 25 min, while in the NAL group the recovery was similar to that of the CONT group.

◆ : CONT (n=9) ■ : EA (n=9) ▲ : NAL (n=9)

CONT : *; p<0.01, EA : †; p<0.01, NAL : ‡; p<0.01 (compared with the value before MO injection (pre): Dunnett's test)

b : Mean AUC for the time response curve for the RFs in three groups.

The EA group was significantly different compared with the CONT and NAL groups.

§ : p<0.05 (Scheffe's multiple comparison test)

CONT 群と同様の低下が認められたが、通電後には上昇(92±6%)した。またNAL群では、EA群で鍼通電後に認められた閾値の上昇は消失し、CONT群と同様な時間経過を辿った(Fig.4-a)。なお、群間比較においてEA群は、CONT群とNAL群と比較して有意差(p<0.05)が認められた(Fig.4-b)。

5. MO投与後の発火数の変化

CONT群ではMO投与5分後から発火数が

増加し、10分後には180±34%となり、35分後まで発火数の増加(162±36%)が認められた(p<0.01)。一方、EA群では鍼通電前まではCONT群と同様の増加が認められたが、通電後には減少(116±18%)した。またNAL群では、EA群で鍼通電後に認められた発火数の減少は消失し、CONT群と同様な時間経過を辿った(Fig.5-a)。なお、群間比較においてEA群は、CONT群とNAL群と比較して有意差(p<0.05)が認められた(Fig.5-b)。

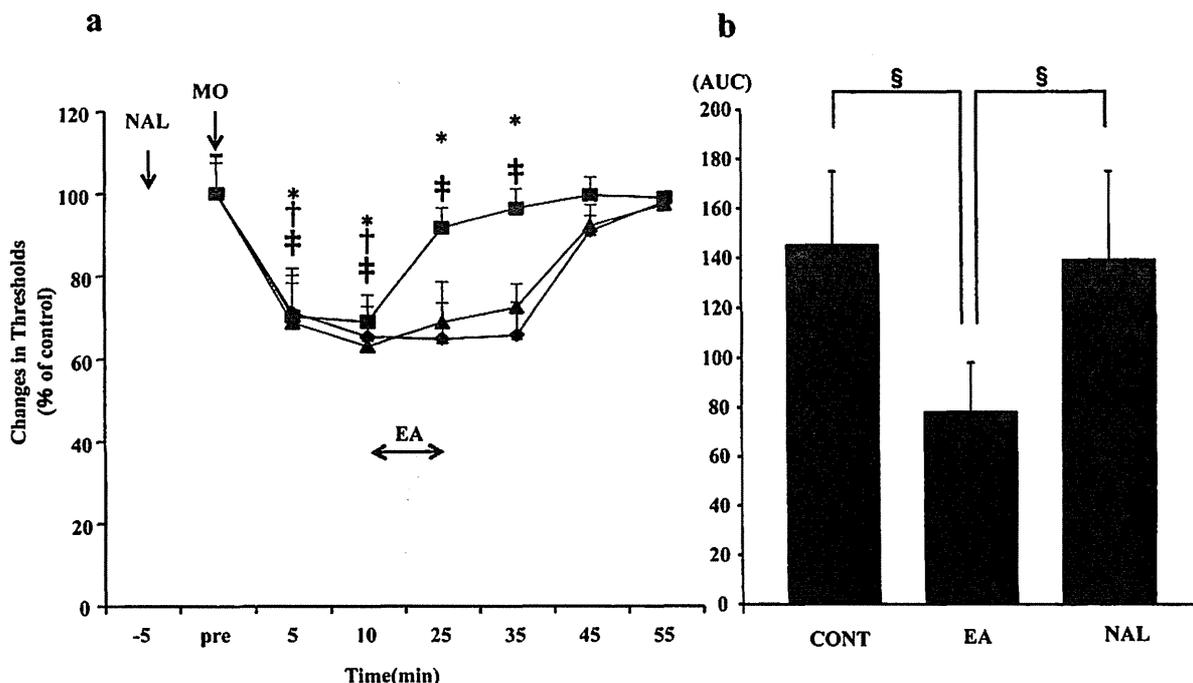


Fig.4 Changes in mechanical activation thresholds (a) and the mean corresponding area under the mechanical activation thresholds–time curve (AUC) of each group (b).

a : The time response curve for mechanical activation thresholds in three groups.

In the CONT group, Mechanical activation thresholds was decreased within 5 – 10 min after MO, which was sustained for 35 min. In the EA group, Mechanical activation thresholds was recovered to the baseline within 25 min, while in the NAL group the recovery was similar to that of the CONT group.

◆ : CONT (n=9) ■ : EA (n=9) ▲ : NAL (n=9)

CONT : * ; $p < 0.01$, EA : † ; $p < 0.01$, NAL : ‡ ; $p < 0.01$ (compared with the value before MO injection (pre): Dunnett's test)

b : Mean AUC for the time response curve for mechanical activation thresholds in three groups.

The EA group was significantly different compared with the CONT and NAL groups.

§ : $p < 0.05$ (Scheffe's multiple comparison test)

考 察

1. 今回のモデルにおける異所性疼痛の発生機序

口腔顔面領域の異所性疼痛モデルに関しては、顎関節や咬筋などの深部組織に CFA や MO などの発痛物質を投与するモデルが多く用いられているが^{4,6)}、ニューロン活動を指標にした実験では疼痛のピークまでの時間が比較

的短い MO モデルが多く用いられる傾向にある^{4,5)}。そのため、今回咬筋に MO を投与するモデルを用いたところ、5~10 分後には皮膚ニューロンの受容野の拡大、発火閾値の低下、発火数の増加が認められ、この反応変化は 35 分程度まで確認できた。これは、Hu らの報告⁴⁾とほぼ同様であることから、中枢の感作により異所性疼痛が出現したものと考えられる。

今回、中枢の感作の要因について詳細な検討を行っていないため、その機序は不明である

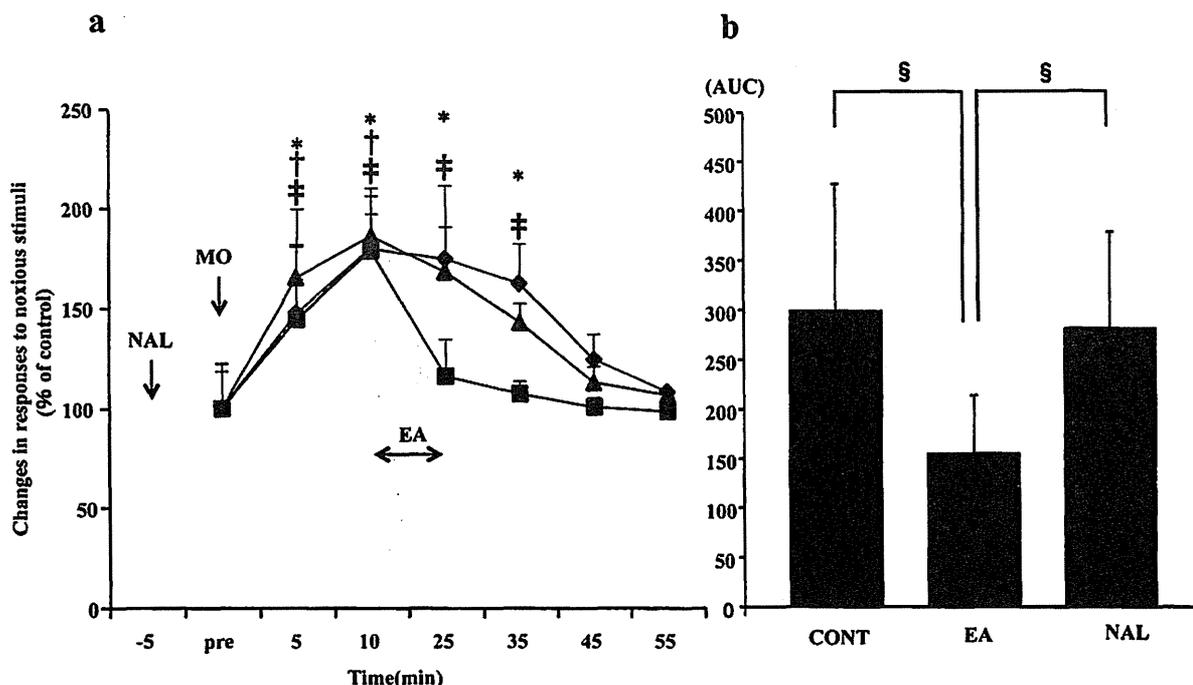


Fig.5 Changes in responses to noxious stimuli (a) and the mean corresponding area under the responses to noxious stimuli curve (AUC) of each group (b).

a : The time response curve for responses to noxious stimuli in three groups.

In the CONT group, responses to noxious stimuli was increased within 5 – 10 min after MO, which was sustained for 35 min. In the EA group, responses to noxious stimuli was recovered to the baseline within 25 min, while in the NAL group the recovery was similar to that of the CONT group.

◆: CONT (n=9) ■: EA (n=9) ▲: NAL (n=9)

CONT : *; $p < 0.01$, EA : †; $p < 0.01$, NAL : ‡; $p < 0.01$ (compared with the value before MO injection (pre): Dunnett's test)

b : Mean AUC for the time response curve for responses to noxious stimuli was in three groups.

The EA group was significantly different compared with the CONT and NAL groups.

§ : $p < 0.05$ (Scheffe's multiple comparison test)

が、神経障害性疼痛における中枢感作では、脊髄後角レベルにおいてニューロンの活性化、グリア細胞の活性化、脱抑制などの関与が報告されていることから¹⁸⁾、今回のような侵害受容性疼痛モデルにおいても同様な機序が関与している可能性は高いものと思われる。実際、歯髄へのMO投与による侵害受容性疼痛モデルでは、脊髄後角ニューロンの活性化やグリア細胞の活性化が報告されていることから¹⁵⁾、本モデルでも三叉神経脊髄路核尾側亜核ニューロン

の活性化やグリア細胞の活性化により中枢感作が起こった可能性が高いものと考えられる。一方、脱抑制に関しては神経障害性疼痛モデル以外での検討は少ないため、本モデルのような侵害受容性疼痛モデルでも脱抑制が関与しているかは不明である。しかしながら、脱抑制は神経損傷1~2週間後に生じることが報告されているが²⁾、今回のモデルではMO投与5~10分後にニューロンの反応性が変化したことから、脱抑制の可能性は低いものと考えられる。

2. ニューロンの反応変化に対する 鍼通電の効果

今回、咬筋にMOを投与することで生じた2次ニューロンの感作(中枢感作)に対して、下肢への鍼通電効果を検討した。その結果、EA群ではCONT群で認められた発火閾値の低下、受容野の拡大、発火数の増加のいずれも抑制することが可能であったことから、口腔顔面領域での異所性疼痛に対して下肢への鍼通電が有効である可能性が示唆された。また、鍼通電の機序に関しては様々な報告があるが⁸⁾、今回の実験ではナロキソンを投与したNAL群において鍼通電の抑制効果を拮抗したことから、その効果はゲートコントロール説や広汎性侵害抑制調節(DNIC)による鎮痛機構よりも、オピオイドを介した鎮痛機構を賦活した可能性が高いと考えられた。

オピオイドを介した鍼鎮痛機構には、下行性疼痛抑制機構と内因性オピオイド系が関与することが報告されている⁸⁾。下行性疼痛抑制機構に関しては、下肢に低頻度の鍼通電を20~30分程度行うことで、視床下部でのβエンドルフィンの増加³⁾、脊髄後角でのセロトニン放出¹⁹⁾、さらにはそのセロトニンによって1次ニューロンからのサブスタンスPの放出を抑制することなどが報告されており¹⁵⁾、痛みが抑制されることが知られている。このことから、今回の実験においても下行性疼痛抑制機構が賦活されることで、三叉神経脊髄路核尾側核でセロトニンが放出され、脊髄後角ニューロンの活性化を抑制した可能性は高いものと考えられる。

一方、内因性オピオイド系に関しては、鍼通電により髄腔内でオピオイドの放出が認められることが報告されている⁹⁾。実際、髄腔内での

オピオイドが脊髄後角ニューロンの活性化やミクログリアの活性化に影響を与える可能性が報告されていることから^{11,12)}、今回の実験においても内因性オピオイド系の賦活により髄腔内に放出されたオピオイドがニューロンやミクログリアの活性化に影響を与えた可能性は否定できないが、鍼刺激による検討は少なく、その詳細は不明である。以上のことから、鍼通電によりオピオイド系の鎮痛機構を賦活させることで、三叉神経脊髄路核尾側核ニューロンの活性化を抑え、中枢の感作を抑制したものと考えられる。

しかしながら、オピオイドに関しては、中枢だけではなく末梢血のオピオイド増加¹⁰⁾や免疫細胞からのオピオイド放出も報告されていることから¹³⁾、本研究においても1次ニューロン末梢部で鎮痛が起った可能性を完全に否定することはできず、今後さらに検討する必要があると考えられた。

なお、今回の実験ではニューロンを安定して長期間記録するために、三叉神経脊髄路核尾側核の中でも深層に存在する侵害受容ニューロンを対象に実験を行ったが、侵害受容ニューロンは浅層にも存在することが知られており、浅層と深層では神経入力やニューロンの反応性が異なるとの報告もあることから、これらの違いについても今後検討する必要があると思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の遂行にご助言を頂きました明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学講座 今井賢治教授、田口玲奈先生に厚く感謝致します。