

文 献

- 1) Chiang, C.Y., Park, S.J., Kwan, C.L., Hu, J.W., Sessle, B.J., NMDA receptor mechanisms contribute to neuroplasticity induced in caudalis nociceptive neurons by tooth pulp stimulation, *J. Neurophysiol.*, 80(1998)2621–2631.
- 2) Drew, G.M., Siddall, P.J., Duggan, A.W., Mechanical allodynia following contusion injury of the rat spinal cord is associated with loss of GABAergic inhibition in the dorsal horn, *Pain*, 109(2004)379–388.
- 3) Guo, Z.L., Longhurst, J.C., Expression of c-Fos in arcuate nucleus induced by electroacupuncture: relations to neurons containing opioids and glutamate, *Brain Res.*, 1166(2007)65–76.
- 4) Hu, J.W., Sessle, B.J., Raboisson, P., Dallel, R., Woda, A., Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brainstem neurons, *Pain*, 48(1992)53–60.
- 5) Itoh, K., Chiang, C.Y., Li, Z., Lee, J.C., Dostrovsky, J.O., Sessle, B.J., Central sensitization of nociceptive neurons in rat medullary dorsal horn involves purinergic P2X7 receptors, *Neuroscience*, 192(2011)721–731.
- 6) Iwata, K., Tashiro, A., Tsuboi, Y., Imai, T., Sumino, R., Morimoto, T., Dubner, R., Ren, K., Medullary dorsal horn neuronal activity in rats with persistent temporomandibular joint and perioral inflammation, *J. Neurophysiol.*, 82(1999)1244–1253.
- 7) Jung, J.Y., Yang, H.R., Jeong, Y.J., Vang, M.S., Park, S.W., Oh, W.M., Kim, S.H., Youn, D.H., Na, C.S., Kim, W.J., Effects of acupuncture on c-Fos expression in brain after noxious tooth stimulation of the rat, *Am. J. Chin. Med.*, 34(2006)989–1003.
- 8) 川喜田健司, 鍼灸刺激による鎮痛発現の機序, *医学のあゆみ*, 203(2002)455–458.
- 9) Lee, H.J., Lee, J.H., Lee, E.O., Lee, H.J., Kim, K.H., Lee, K.S., Lee, C.H., Nam, D.W., Kim, S.H., Lee, H.J., Ahn, K.S., Substance P and beta endorphin mediate electroacupuncture induced analgesic activity in mouse cancer pain model, *Acupunct. Electrother. Res.*, 34(2009)27–40.
- 10) Malizia, E., Andreucci, G., Paolucci, D., Crescenzi, F., Fabbri, A., Fraioli, F., Electroacupuncture and peripheral beta-endorphin and ACTH levels, *Lancet*, 2(1979)535–536.
- 11) Nakamura, Y., Regulating factors for microglial activation, *Biol. Pharm. Bull.*, 25(2002)945–953.
- 12) 佐藤公道, 内因性鎮痛系とオピオイド, *神経研究の進歩*, 42(1998)455–465.
- 13) Sekido, R., Ishimaru, K., Sakita, M., Corticotropin-releasing factor and interleukin-1beta are involved in the electroacupuncture-induced analgesic effect on inflammatory pain elicited by carrageenan, *Am. J. Chin. Med.*, 32(2004)269–279.
- 14) Shen, Y.F., Younger, J., Goddard, G., Mackey, S., Randomized clinical trial of acupuncture for myofascial pain of the jaw muscles, *J. Orofac. Pain*, 23(2009)353–359.
- 15) Takagi, J., Sawada, T., Yonehara, N., A possible involvement of monoaminergic and opioidergic systems in the analgesia induced by electroacupuncture in rabbits, *Jpn. J. Pharmacol.*, 70(1996)73–80.
- 16) Toda, K., Suda, H., Ichioka, M., Iriki, A., Local electrical stimulation: effective needling points for suppressing jaw opening reflex in rat, *Pain*, 9(1980)199–207.
- 17) 和嶋 浩一, 顎関節症, 口腔顔面痛から頭痛治療を考える, *ペインクリニック*, 31(2010)452–462.
- 18) 山中 博樹, 野口 光一, 神経障害性疼痛の病態脊髄後角の分子メカニズム, *神経研究の進歩*, 64(2012)1255–1265.
- 19) Zhang, Y., Zhang, R.X., Zhang, M., Shen, X.Y., Li, A., Xin, J., Ren, K., Berman, B.M., Tan, M., Lao, L., Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of distinct spinal serotonin and norepinephrine receptor subtypes, *Br. J. Anaesth.*, 109(2012)245–252.

Address for correspondence: Kazunori Itoh
Department of Clinical Acupuncture and Moxibustion,
Meiji University of Integrative Medicine
Hiyoshi-cho, Nantan, Kyoto, 629-0392, Japan
Tel: 0771-72-1181 / Fax: 0771-72-0394
E-mail: k_itoh@meiji-u.ac.jp

咬筋に対する遅発性筋痛モデル作成の試み

伊藤和憲, 齊藤真吾*

【目的】口腔顔面領域の疼痛モデルとして、伸張性収縮運動により咬筋の筋痛モデルが作成できるか検討を行った。【方法】実験にはSD系雄性ラット18匹を用い、コントロール群、運動群、鍼群(2Hz, 15分)の3群に無作為に割り振った。その後、運動群と鍼群では、咬筋に絶縁鍼電極を刺入し、40Hzで電気刺激することで伸張性収縮運動を80回2セット行った。また、コントロール群では運動のみとした。なお、筋肉痛の評価は、von Frey、筋圧迫、屈曲反射のそれぞれの閾値を経時的に測定した。【結果】運動群では運動負荷1日後から筋圧迫と屈曲反射の閾値が低下し、7日後には元の値に戻った。しかしながら、von Freyの閾値に関しては、測定期間中変化しなかった。一方、鍼通電を行った鍼群では、伸張性収縮運動を行っても筋肉痛が認められなかった。【考察】伸張性収縮運動を咬筋に行うことで筋肉痛を作成することが可能であり、その筋肉痛は鍼通電により抑制することが明らかとなった。

Objective: The purpose of our investigation was to determine the effect of electroacupuncture on masseter muscle induced by repeated eccentric contraction.

Methods: A total 18 rats were allocated into 3 groups: control, exercise and exercise under electroacupuncture (2Hz, 15min). Repeated eccentric contraction of masseter muscle was made by manual extensions during the titanic contraction induced by electrical stimulation. The development of DOMS was measured with the Randall-Selitto test (RST), von Frey filament test (VFT) and reflex EMG.

Results: In exercise group, RST and reflex EMG were decreased within 1 day after exercise, which was sustained for 2 days. On the other hands, in the control and exercise under electroacupuncture groups, RST and reflex EMG were not substantially changed in the time course.

Conclusion: In the present study, pain of masseter muscle was not detected in the exercise under electroacupuncture groups. This result suggests that the electroacupuncture reversed mechanical hyperalgesia in a muscle pain model.

Kazunori Itoh, Shingo Saito*

はじめに

口腔顔面領域の痛みは、三叉神経痛や歯痛など難治性の疼痛が多く、また慢性化しやすいことから、臨床ではしばしば問題となる¹⁾。その理由の1つとして、口腔顔面部の神経入力が多様であることが挙げられており¹⁾、神経入力が多様なため痛みの原因部位と実際に痛みを感じている部位が離れているといった現象が度々認められ、原因を明確に特定できないケースも少なくない。このように、痛みの原因部位と離れた部位に出現した痛みは異所性疼痛と呼ばれ、筋肉や関節などの深部組織に障害が起こった場合に特に生じやすい¹⁾。そのため、口腔顔面領域では、深部組織、特に顎関節や筋肉に関する研究が数多く行われており、どのような機序で痛みが出現するのか、またどのような治療手段が効果的なのかに関して様々な角度から検討されている。

一方、口腔顔面領域に関する研究は数多く存在しており、様々な実験モデルが存在している。特に動物の筋痛モデルでは、起炎物質を筋肉内に注入する筋炎モデルが中心であり、その他に冷温刺激を繰り返し行うストレスモデルやエストロゲンのバランスを変化させる筋痛を作成するエストロゲンモデルなども存在している。し

* Department of Clinical Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine
明治国際医療大学 鍼灸学部 臨床鍼灸学講座

かしながら、いずれのモデルも臨床でよく遭遇するような非炎症性でなおかつ局所性の筋・筋膜性疼痛ではない。その一方で、伸張性収縮運動を繰り返し行うことで筋肉に限局して痛みである遅発性筋痛が出現することが知られており^{2,3)}、実際の臨床で遭遇するような非炎症性の局所筋痛に似た特徴を持つ。このことから、口腔顔面領域の疼痛モデルの1つに遅発性筋痛モデルはなりうるが、動物を用いた遅発性筋痛モデルの報告は少ない。

そこで、遅発性筋痛の作成方法を応用して、咬筋に実験的に筋肉痛モデルを作成し、口腔顔面領域の疼痛モデルとして妥当であるか検討を行うと共に、その治療法として鍼治療が有効であるかについても検討した。

方 法

1. 実験方法

実験にはSD系雄性ラット18匹(200-350g)を用いた。それぞれのラットは2週間ハンドリング操作を行った後、コントロール群、運動群、鍼群の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動物実験倫理委員会(24-10)の承認を得ておこなった。

2. 運動負荷方法

ラットを軽度麻酔下(40mg/kg, i.p.)で自家製台に固定した状態で、絶縁針電極を経皮的に咬筋に刺入した。その後、電気刺激により咬筋を強縮させた後、その強縮した筋肉を他動的に元の位置まで10秒間かけて戻すことで咬筋を引き延ばす伸張性収縮運動を行った。電気刺激(Interval:20ms, Duration:1ms, Train:500)は定電流刺激装置(日本光電, SEN-3301)からアイソレーター(日本光電, SS-104)を介して15秒おきに行い、計80回の運動負荷を5分間の休憩をはさみ2セット(計160回)行った。なお、刺激の強度は5.0mA以下とし、5.0mA以上で強縮が見られない場合は電極の位置を移動させた。

一方、コントロール群に関しては咬筋に針を刺入することで筋肉を収縮させるのみで、筋肉

を引き伸ばす伸張性収縮運動は行わなかった。

2. 測定項目

以下に示す各測定を、運動負荷前、運動負荷1-3日後と7日後にそれぞれ記録した。

(1) von frey の測定

無麻酔下で顔面部のみが露出されるように作成した専用ゲージにラットを固定し、咬筋部の皮膚表面にvon freyを押し当てた際、ラットが逃避反射を示す閾値を測定した。測定は、軽いvon Freyから順番に重いvon Freyを押し当てていき、逃避反射が認められた閾値を確定し、その後、その閾値より重いvon Freyから順番に軽いvon Freyを押し当てることで同じ値にあるかを確認することで閾値を決定した。なお、実験ではこれらの作業を計3回行うこととし、3回の平均値を最終的な閾値として決定した。

(2) 筋肉の圧迫閾値

無麻酔下で顔面部のみが露出されるように作成した専用ゲージにラットを固定し、咬筋部を指頭圧痛計にて圧迫した際、逃避反射が認められる閾値を測定した。閾値の測定は、測定者の指先にひずみストレインゲージ(昭和測器社製)を装着し、1秒に約500gの圧が増加するようなスピードで目的とする筋肉を垂直に圧迫した際に認められる逃避閾値を計5回測定した。なお、押す方向やスピードにより閾値がばらつくことから、5回測定したうちの最大値と最小値を除外し、中央値3回の平均値を解析に用いた。なお、ひずみの単位は任意の単位AUとして評価した。

(3) 屈曲反射の誘発閾値

運動負荷により筋痛が出現しているかどうか調べるために、咬筋部に絶縁鍼電極で刺激した時に、顎二腹筋から記録される逃避反射の誘発筋電図の閾値を評価に用いた。測定はペントバルビター麻酔下(30mg/kg, i.p.)で自家製台に固定し、筋肉が自由に可動できるようにした。その後、咬筋中央まで絶縁鍼電極を刺入し、顎二腹筋から反射性筋電図を記録した。なお、筋電図

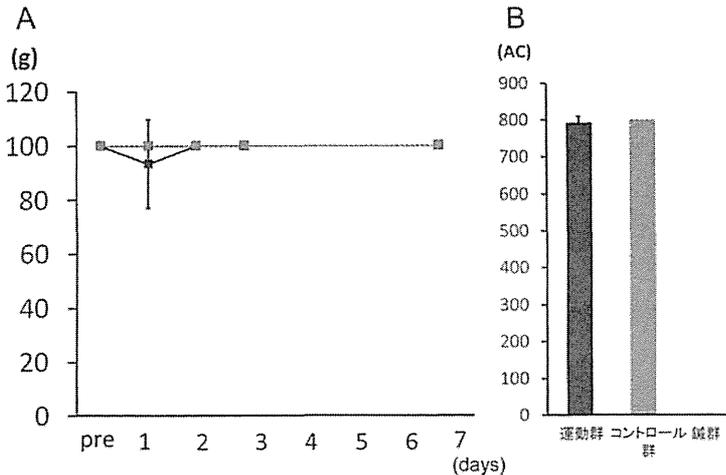


図1 伸張性収縮運動に伴う von Frey 閾値の変化
 図は伸張性収縮運動に伴う von Frey 閾値の変化を示している。A は von Frey 閾値の経時的変化を、B は各群の経時的変化を面積化したエリア・アンダーザ・カーブの結果を示している。いずれの群も運動直後に閾値が多少変化しても、継続的な変化は認められず、群間にも差は認められなかった。

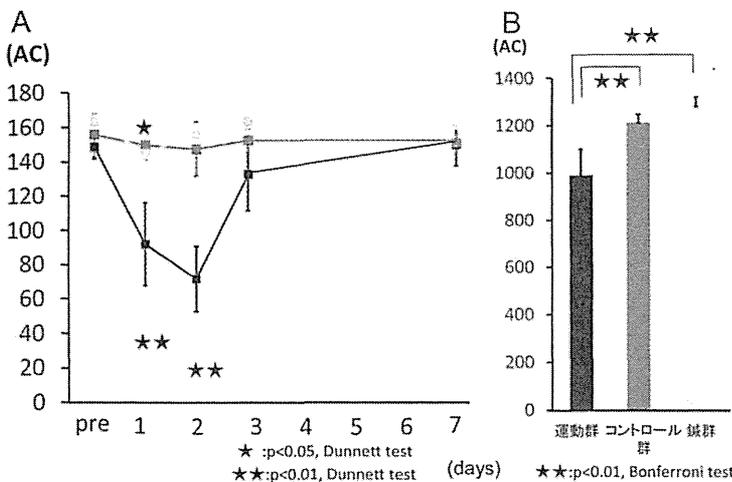


図2 伸張性収縮運動に伴う筋肉の圧迫閾値の変化
 図は伸張性収縮運動に伴う筋肉の圧迫閾値の変化を示している。A は筋肉の圧迫閾値の経時的変化を、B は各群の経時的変化を面積化したエリア・アンダーザ・カーブの結果を示している。運動群のみ運動後1日後から閾値が低下し、2日後に最も閾値が低下したが (p<0.01, Wilcoxon test)、7日後には元に戻っていた。一方、コントロール群と鍼群では運動群で認められたような閾値の低下は認められなかった。B の群間比較では、コントロール群や鍼群と比べて運動群に有意に差が認められた (p<0.01, Wilcoxon test)。

は表面電極を用いて導出し、入力箱(日本光電, JB-101J)を介してオシロスコープ(日本光電, VC-11)で観察した後、ペンレコーダー(日本光電, RTA-1200M)とデータレコーダー(TEAC, RD-1235T)に記録した。測定は反射が誘発される最小値を閾値と定め、それぞれ3回づつ行い、その中央値を代表値として用いた。

(4) 鍼治療の方法

鍼群のみ、咬筋に対して鍼通電刺激を行った。鍼通電刺激は、運動負荷終了直後、ペントバルビタール麻酔下で咬筋に絶縁鍼を2本刺入し、筋肉が軽く収縮する程度に2Hz, 15分間の通電を行った。

(5) 実験プロトコール

運動負荷開始前に、無麻酔下で① von Frey 閾値と②筋肉の圧迫閾値を、またペントバルビタール麻酔下で③屈曲反射の誘発閾値をそれぞれ測定した。

その後、ペントバルビタール麻酔下で運動負荷を行った後、運動負荷1-3日後と7日後に運動負荷前と同様な手順で①~③を測定した。

(6) 統計処理

データは平均値±標準偏差(mean ± SD.)で示し、各群内の経時的変化を反復測定分散分析の後、多重比較検定(Dunnnett test)を行った。また、各群間の比較には、各経時的変化のグラフを面積化することでエリア・アンダーザ・カーブの値を求め、反復測定分散分析の後、多重比較検定(Bonferroni test)を行った。

さらに、von Frey と筋肉の圧迫閾値の評価としての妥当性を検証するために、既に確立している誘発反射の閾値との相関性をスピアマンの順位相関係数にて検討した。なお、有意水準は p<0.05 とした。

結果

(1) 咬筋に対する運動負荷と鍼刺激の影響

咬筋に運動負荷を行った運動群では、実験期間を通じて von Frey の閾値に変化は認められなかったものの(図1)、筋肉の圧迫閾値に関しては運動後1日後から低下し、運動後2日後には閾値が最も低下し (p<0.01, Dunnnett test)、3日後には元の値まで回復していた

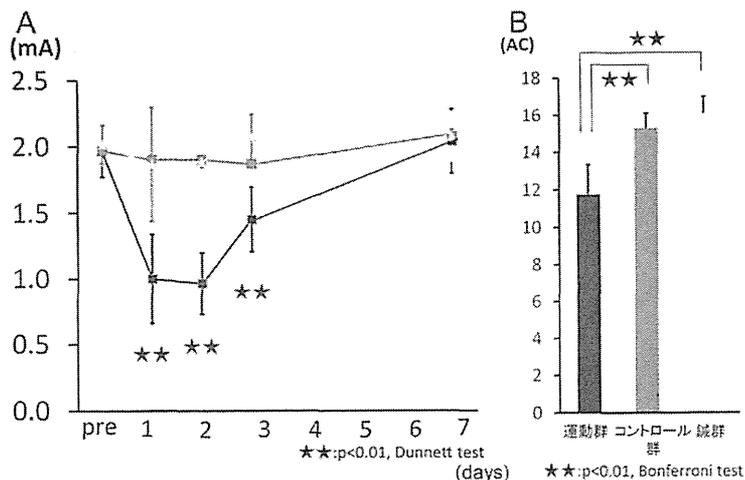


図3 伸張性収縮運動に伴う誘発閾値の変化
 図は伸張性収縮運動に伴う誘発閾値の変化を示している。Aは誘発閾値の経時変化を、Bは各群の経時変化を面積化したエリア・アンダーザ・カーブの結果を示している。筋肉の圧迫閾値と同様、運動群のみ運動負荷1日後から閾値が低下し、2日後に最も閾値が低下したが ($p < 0.01$, Wilcoxon test), 7日後には元に戻っていた。一方、コントロール群と鍼群では運動群で認められたような閾値の低下は認められなかった。Bの群間比較では、コントロール群や鍼群と比べて運動群に有意に差が認められた ($p < 0.01$, Wilcoxon test)。

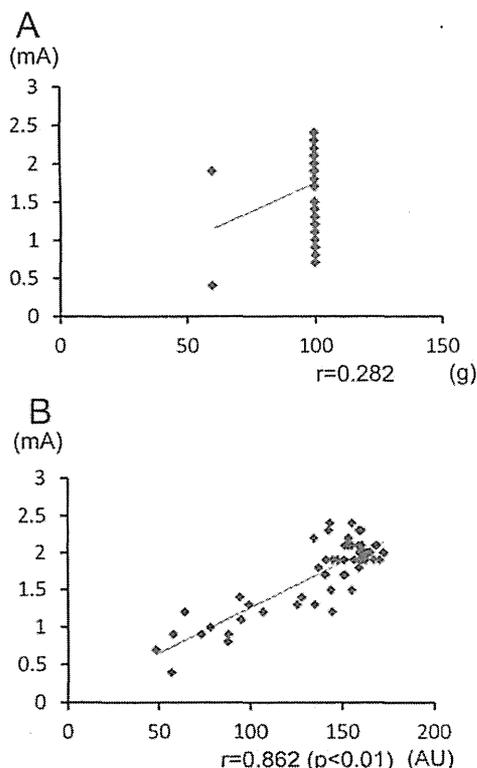


図4 von Frey 閾値や筋肉の圧迫閾値と誘発閾値の関係
 図は von Frey 閾値や筋肉の圧迫閾値の変化と誘発閾値の関係を示している。Aは von Frey 閾値と誘発閾値の関係を、Bは筋肉の圧迫閾値と誘発閾値の関係を示している。von Frey 閾値との間には強い相関が認められなかったが、筋肉の圧迫閾値の間には強い相関が認められた ($r = 0.862$, $p < 0.01$)。

(図2)。また、屈曲反射の誘発閾値に関しては、筋肉の圧迫閾値と同様に運動負荷後から低下し、運動負荷2日後には閾値が最も低下し、3日後まで閾値の低下が続いたが ($p < 0.01$, Dunnett test), 7日後には元の値まで回復していた (図3)。しかしながら、電気刺激のみを行ったコントロール群では、測定期間を通じて、von Frey 閾値、筋肉の圧迫閾値、屈曲反射閾値ともに、変化は認められなかった (図1-3)。さらに、運動負荷直後に咬筋に対して鍼通電を行った鍼群では、実験期間を通じて von Frey の閾値、筋肉の圧迫閾値、屈曲反射の誘発閾値のいずれにも変化が認められず、コントロール群と同様な経時変化を示した (図1-3)。

一方、各群の群間比較に関しては、von Frey の閾値、筋肉の圧迫閾値、屈曲反射の誘発閾値いずれに関してもコントロール群と鍼群の間に統計学的に有意な差は存在しないが、コントロール群と運動群、または鍼群と運動群との間には、筋肉の圧迫閾値と屈曲反射の誘発閾値のみ、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.01$, Wilcoxon test)。

(2) von Frey と筋肉の圧迫閾値の妥当性について

今回用いた von Frey 閾値と筋肉の圧迫閾値が屈曲反射の誘発閾値と関連性があるかを検討するため、屈曲反射の誘発閾値とそれぞれの値の相関を検討した。その結果、屈曲反射の誘発閾値との相関は von Frey 閾値と $r = 0.282$ 、筋肉の圧迫閾値と $r = 0.862$ ($p < 0.01$: 図4) となり、誘発閾値と筋肉の圧迫閾値との間に強い相関が認められた。

考察

(1) 評価方法の妥当性について

動物実験では痛みを定量的、かつ客観的に測定することが難しいため、痛みの評価方法がしばしば問題となる。過去の研究では、筋肉の閾

値を評価する方法としてランダルセリットテストが用いられることが多い⁴⁾。また、一部の研究では、痛み刺激を与えた際に認められる屈曲反射の誘発閾値や振幅を用いることもある⁵⁾。しかし、ランダルセリットテストに関しては、皮膚を介して筋肉を圧迫することから、純粋に筋肉の痛みだけを反映しているとは考えにくく、皮膚表面の閾値を評価する方法である von Frey と合わせて総合的に評価されることが一般的である^{4,6)}。

一方、筋痛に関する研究は下肢を対象にしたものが多く、顔面部における動物モデルは存在しておらず、筋痛の評価方法が確立されていなかった。そこで、従来下肢で行われている評価方法として von Frey の閾値と屈曲反射の誘発閾値を用いると共に、ランダルセリットテストの変わりとして筋肉を直接指頭で圧迫することで、圧迫閾値を測定した。その結果、伸張性収縮運動負荷を行った運動群では、皮膚表面の閾値と考えられる von Frey の閾値には変化が認められなかったが、筋肉の圧迫閾値と屈曲反射の誘発閾値には変化が認められた。

従来、屈曲反射の誘発閾値は、痛みの変化を表していると考えられていることから、運動負荷により筋肉のみが痛みの変化を示したものと考えられた。また、従来筋肉の痛みの指標として用いられている屈曲反射の誘発閾値の変化と、今回行った筋肉の圧迫閾値の変化には強い相関が認められた。以上のことから、筋肉の圧迫による閾値変化は、屈曲反射と同様に筋肉の痛みを捉えている可能性が考えられた。

(2) 筋痛モデル作成の試み

一般的に筋痛を作成する研究では、カラゲニンやマスタードオイルなどの起炎物質を筋肉内に注入する筋炎モデルや、冷温刺激を繰り返す行うストレスモデル、さらにはエストロゲンのバランスを変化させるエストロゲンモデルなど様々なモデルが報告されている。しかしながら、筋痛のいずれのモデルも炎症モデルであったり、全身的に痛みを引き起こすモデルであるこ

とから、日常的に遭遇する口腔顔面領域の筋痛とは異なっていた。そこで、今回遅発性筋痛のモデルで利用されている伸張性収縮運動負荷を応用して、顔面部に局所的な筋痛を作成することを試みた。

伸張性収縮運動負荷は等尺性収縮や短縮性収縮よりも筋線維あたりに発生する張力は大きく、また損傷も強いことから筋肉痛を作成する方法として最もよい運動とされている⁷⁾。実際、今回でも伸張性収縮を行った運動群では、筋肉の圧迫閾値が運動負荷1日後から低下し、2日後にはピークとなり、7日後には元に戻る傾向にあった。しかしながら、短縮性収縮を行ったコントロール群では、筋肉の閾値に変化は認められなかった。実際、今回運動群で認められた伸張性収縮運動による痛みの変化は、過去に別の筋肉で行った伸張性収縮の報告とほぼ同様であることから、咬筋に対して非炎症性の筋痛が作成できたものと考えられた。

(3) 鍼通電の効果について

今回、運動直後に鍼通電を行うことで、伸張性収縮運動負荷により生じた筋肉痛を抑制することが可能であった。特に、今回は運動直後に鍼通電をただけにも関わらず、運動負荷2日後までその効果が継続したことから、その機序としていくつかの可能性が考えられる。

先行研究で、鍼通電によりオピオイド物質が放出されることが報告されており、周波数の違いにより2Hzの低頻度で β エンドロフィンが、2/15Hzでエンケファリンが、100Hzの高頻度ではダイノロフィンがそれぞれ放出されることが知られている⁸⁾。そのため、今回鍼通電により痛みが抑制した機序の1つとして、内因性のオピオイド物質、特に β エンドロフィンの放出が考えられる。オピオイドは下行性抑制系を賦活して神経性に痛みを抑制するだけでなく、視床下部で作られた β エンドロフィンが血行性に分泌されることが報告されており、それらは持続的な鎮痛効果を引き起こすことが知られている。このことから、血行性に放出された β エ

ンドロフィンが痛みを抑制した可能性が考えられた。

一方、その他の可能性としては、運動負荷を行った局所に鍼通電を行っていることから、鍼通電の筋ポンプ作用や軸索反射による局所血流の改善により、運動負荷で生じた発痛物質が早期に消失し、修復が早く進んだ可能性が考えられる⁹⁾。また、炎症局所の鍼は末梢性鎮痛を引き起こすことが知られていることから¹⁰⁾、炎症局所に集まったオピオイド含有細胞が鍼刺激によりオピオイドを放出し、痛みが改善した可能性も否定できない。

今回、鎮痛機序に関する検討を行っていないためその詳細は不明であるが、過去の研究の成果と合わせて考えると、オピオイドに代表される鎮痛機構と血流の改善の2つの効果により、痛みが改善した可能性が高いものと考えられた。

謝 辞

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金・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診と連携した鍼灸活用ガイドラインの作成」の研究助成により行った。

文 献

- 1) 日本口腔顔面痛学会編：口腔顔面痛の診断と治療ガイドブック，医歯薬出版，東京，2013
- 2) Itoh K, Kawakita K : Effects of indomethacin in development of an exercise-induced sensitive region in fascia of the rabbit. *Jpn J Physiol*, 52(2): 173-180, 2002
- 3) Itoh K, Okada K, Kawakita K: An experimental model of the trigger points produced by eccentric exercise in human subjects. *Acupuncture Med*, 22(1): 2-13, 2004.
- 4) 皆川陽一，伊藤和憲，今井賢治ら。Carrageenanの筋注により引き起こされた筋痛モデルに対する鍼通電の効果。 *Pain Res*, 25, 211-221, 2010
- 5) 伊藤和憲，村瀬健太郎，岡田薫ら：屈曲反射を指標とした刺激部位と刺激強度による抑制効果の違いの検討。 *全日本鍼灸学会誌*, 48(1): 10-16, 1998
- 6) Takahashi K, Taguchi T, Itoh K et al. Influence of surface anesthesia on the pressure pain threshold measured with different-sized probes. *Somatosens Mot Res*, 22(4): 299-305, 2005
- 7) 伊藤和憲，岡田 薫，川喜田健司：伸張性収縮運動負荷によるトリガーポイントモデル作成の試み。 *全日本鍼灸学会誌*, 51(1): 84-93, 2001
- 8) Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci*, 26(2003):17-22
- 9) Pomeranz B. Scientific basis of acupuncture. *Basics of acupuncture*. Springer-Verlag, New York, 1-272, 1988
- 10) Sekido,R., Ishimaru,K., Sakita,M., Differences of electroacupuncture-induced analgesic effect in normal and inflammatory conditions in rats, *Am J Chin Med*,31(2003) 955-65.

顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性はあるか？

内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲*

【目的】頸部に関連のある額部の圧痛と頸部痛の変化に関連性があるか、また額部を刺激することで頸部痛に変化がみられるか検討した。【方法】慢性的に頸部痛のある6名の被験者を対象とし、額部と頸部痛の関係性について、顔面各部位の圧痛の強さと頸部痛(動作時痛)の痛みの強さをVASで評価した。また、額部(頸部領域)をコントロール期間(3日間)とローラー期間(4日間)で比較した際の痛みの強さをVASで評価した。【結果】額部の圧痛と頸部痛では $r=0.75$ ($p<0.01$)と他の顔面部位より強い相関が有意に認められた。また、額部にローラー刺激を行うことで頸部痛が軽減した($p<0.05$)。【考察】頸部痛と顔面部(額部)に統計学的に強い相関性が有意に認められ、また額部にマッサージを行うことで頸部痛が軽減した。以上のことから顔面部は身体の痛み変化と関連がある可能性があり、顔面部を刺激することは痛みの軽減に繋がる可能性が示唆された。

Background: Massage is often used to treat chronic pain patients, but it remains unclear which facial self-massage is effective. This study aims to evaluate the effects of cosmetic facial-massage on pain in chronic neck pain (CNP) patients.

Methods: Six patients (28.2 ± 8.4 year) suffering from CNP were enforced two tests: First steps, the relationships between the neck pain (visual analogue scale, VAS) and pressure pain threshold (PPT) in face were measured in CNP patients. Other steps, the CNP patients received self-massages period after the no-treatment period.

Results: The change in PPT of amount was related to neck pain ($r=0.75$, $p<0.01$). The neck pain decreased significantly between no-treatment period and facial self-massage period ($p<0.05$).

Conclusion: The present study suggests the cosmetic facial self-massage is effective to relieve pain for CNP patients.

Yuki Naitoh, Shingo Saito, Kazunori Itoh*

Key word: chronic neck pain, cosmetic facial-massage, self care

はじめに

日本成人の4.4人に1人、約2315万人が慢性的な痛みを抱えているとの報告があり、慢性痛を保有する患者の割合は人口あたり推計22.5%と非常に高い¹⁾。しかしながら、慢性痛の患者のうち、現在の治療に満足している患者の割合は20%程度と非常に低く、満足できない理由として「症状に変化がない」、「納得のいく原因が分からない」、「理解してもらえない」などといった理由が挙げられている²⁾。特に、慢性痛では、治療を行っても「症状が変化しない」ことが多く、より良い治療を求めて病院を転々としている患者は少なくない。しかしながら、慢性痛の治療では継続的な治療が必要不可欠であるため、手軽で効果的であり、尚且つ治療に対する満足度が高くない限り、継続的に治療を行うことは困難であると思われる。

一方、頭痛や線維筋痛症、関節リウマチなど、慢性的に痛みを訴える疾患は女性患者の割合が高いことが知られている。このことから、痛みの治療を継続的に行うには、女性が楽しめるような治療法の開発が必要不可欠である。実際、女性の多くは美に対する興味が強く、日頃、顔面部の継続的なケアを行っていることから、美容(スキンケアや化粧品)と痛みのケアが融合すれば、自身で治療をするセルフケアとして手軽に用い

* Department of Clinical Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine
明治国際医療大学 鍼灸学部 臨床鍼灸学講座

てもらえる可能性は高い。実際、東洋医学をはじめとした各種の伝統医学でも、顔面部と身体に関連性を示している文献は多く、顔面部と身体には何らかの関連があるものと思われる³⁾。

そこで、慢性的に頸部痛のある被験者を対象に、頸部に関連のある顔面領域の圧痛と頸部痛の変化に関連性があるか、また顔面部を刺激することで頸部痛に変化がみられるのかについて検討し、慢性痛の治療法として顔面部のセルフマッサージが有効であるか検討を行った。

方法

1. 対象

対象は実験の趣旨を説明し、同意の得られた慢性的に頸部痛のある6名(28.2 ± 8.4歳)の被験者とした。本研究は明治国際医療大学倫理委員会において承認を得た上で実施した(承認番号24-16-1)。

被験者の組み入れ条件として①6ヵ月以上、頸肩部に痛みやこりがある②関節リウマチなどの全身性疾患を有していない③上肢の神経学的な検査に異常が存在しない④現在、頸肩部に関する治療(薬物治療、鍼灸・マッサージなど)を行っていない、の4点を満たす者とし、研究期間中に、治療を開始した場合は研究対象から除外した。

2. 評価方法

a. 主観的な頸部の痛みの評価

主観的な頸部の痛みの強さを評価するために、頸部を動かした際に最も痛い動作を行った痛みの強さを Visual Analogue Scale (以下VAS) を用いて評価を行った。なお、標準的な100mm幅のVASを用い、左端(0mm)に「痛みなし」、右端(100mm)に「想像しうる最大の痛み」と記載とした。

b. 顔面各部位における痛みの評価

顔面各部位の痛みの強さを把握する目的で、顔面部を指頭で圧迫した際の痛みの強さをVASで評価した。VASは標準的な100mm幅のものをを用い、左端(0mm)に「痛みなし」、右端(100mm)

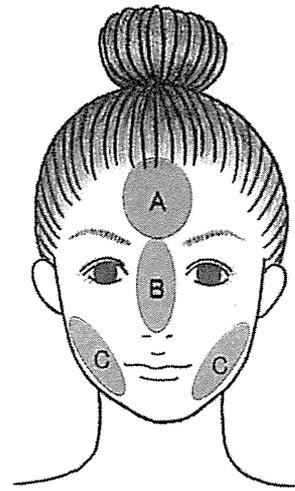


図1 顔面部と身体部位との関連図

図は過去の文献を元に、身体の部位と顔面部の関係を示したものである。頸部は額部に、腰部は鼻部に、下肢は下顎部に反映しやすいと言われている。

に「想像しうる最大の痛み」と記載とした。

なお、顔面部の測定部位は、過去の文献から頸部痛と関連が深いと思われる額部(頸部領域)、腰痛と関連が深いと思われる鼻部(腰部領域)、下肢痛と関連が深いと思われる下顎部(下肢領域)の3ヵ所とし、各自で鏡を見ながら爪の先が白くなるまで利き手の人差し指で圧迫した際(約2kg)の痛みの強さをVASで評価した。なお、測定は2回行い、最小圧痛値を解析に用いた。

3. 実験デザイン

被験者は以下に示す2つの実験を行った。なお、実験2を行う際には、実験1が終了してから、最低1ヵ月以上間隔を空けてから行った。

a. 実験1: 顔面各部位の圧痛と頸部痛の関係について

顔面各部位の圧痛と頸部痛の関連について検討するために、被験者は1週間、朝・晩の2回、自身で決めた時間に頸部を動かしたときの痛みの強さと、額部(頸部領域)、鼻部(腰部領域)、下顎部(下肢領域)の各部位(図1)を約2kgの強さで圧迫した際の痛みの強さについて、それぞれVASで評価した。

b. 実験2: 顔面部をマッサージ刺激した際の頸

表1 介入前における被験者の背景

	年齢	性別	症状	罹病期間	初診VAS
被験者1	39歳	男	肩こり・緊張型頭痛	6年	49
被験者2	39歳	男	肩こり	11年	48
被験者3	24歳	男	肩こり・緊張型頭痛	6年	35
被験者4	23歳	女	肩こり・混合型頭痛	5年	69
被験者5	22歳	女	肩こり・混合型頭痛	11年	51
被験者6	22歳	女	肩こり・緊張型頭痛	5年	75

部痛の変化について

顔面部をローラーでマッサージ刺激した際の頸部の痛み変化について検討するために、額部(頸部領域)を刺激した際の頸部痛の変化を検討した。

実験は額部を刺激せずに経過を観察する期間(コントロール期間)を3日間と、額部を朝・晩の2回、毎日5分以上ローラーでマッサージ刺激をする期間(ローラー期間)を4日間設定した。なお、ローラーは皮膚考学研究所の開発したハペロールIを使用した。

4. 解析方法

すべてのデータは平均値±標準偏差(mean±SD.)で表示した。

実験1では顔面各部位と頸部痛の関連を、また実験2では額部の圧痛と頸部痛の関連について、それぞれ相関係数を求めた後、Bartlett検定を用いて解析を行った。また、実験2では額部の圧痛と頸部痛の変化率を調べるために、経時的変化のグラフを面積化することでエリア・アンダーザ・カーブの値を求め、反復測定分散分析のうち、コントロール期間とローラー期間の関係を多重比較検定(wilcoxon test)にて解析を行った。なお、面積に関しては任意単位(AU)を用いた。

結果

1. 被験者の背景

今回、対象とした被験者は年齢 28.1 ± 8.4 歳(男性:3名, 女性:3名)であった。また、いずれの被験者も頸部の痛み(肩こり)を持っており、頸部痛の罹病年数は 7.3 ± 2.8 年、初回時の痛みに強さは 54.5 ± 14.8 mmであったことから、慢性的な頸部痛を持つ被験者であることがわかる(表1)。

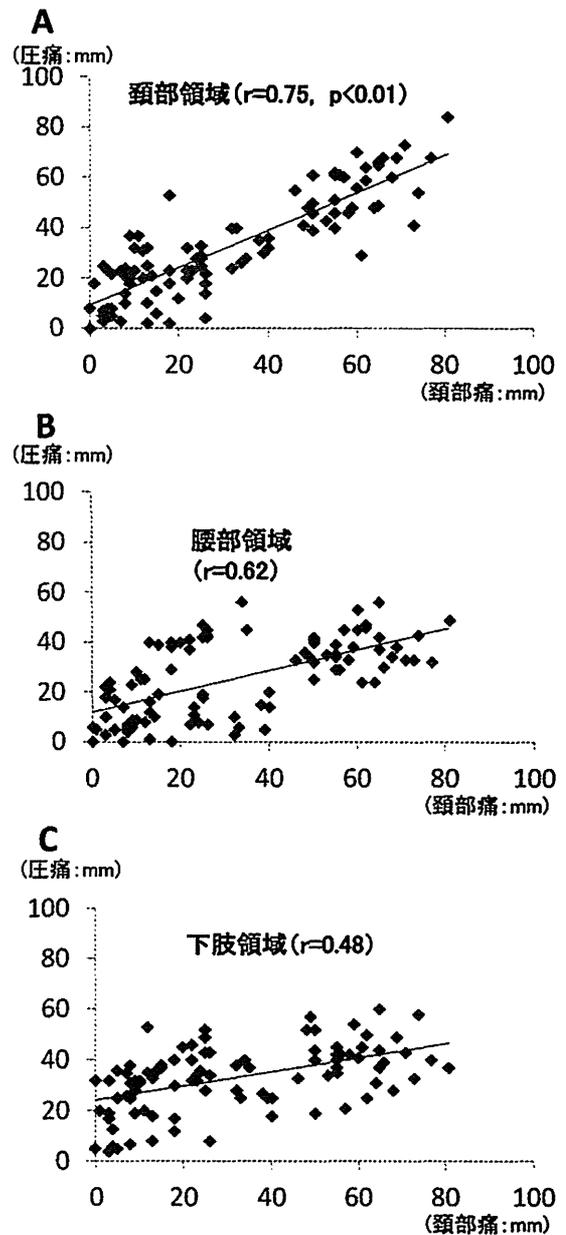


図2 頸部痛と顔面各部位の圧痛との相関図
図のAは頸肩部領域(額部)、Bは腰部領域(鼻部)、Cは下肢領域(下顎部)と頸部痛の相関関係を示している。顔面領域の中でも特に頸部領域(額部)と頸部痛の相関が強かった。

さらに、肩こりに加えて頭痛を持つ被験者が5名存在していたが、頸部の神経学的所見に異常があるものや、全身疾患を有する者はいなかった。

2. 実験1: 顔面各部位の圧痛と頸部痛の関係について

顔面各部位の圧痛と頸部痛(動作時痛)との関連を経時的に検討したところ、顔面の各部位と頸部痛の強さと頸部領域の相関係数は $r=0.75$,

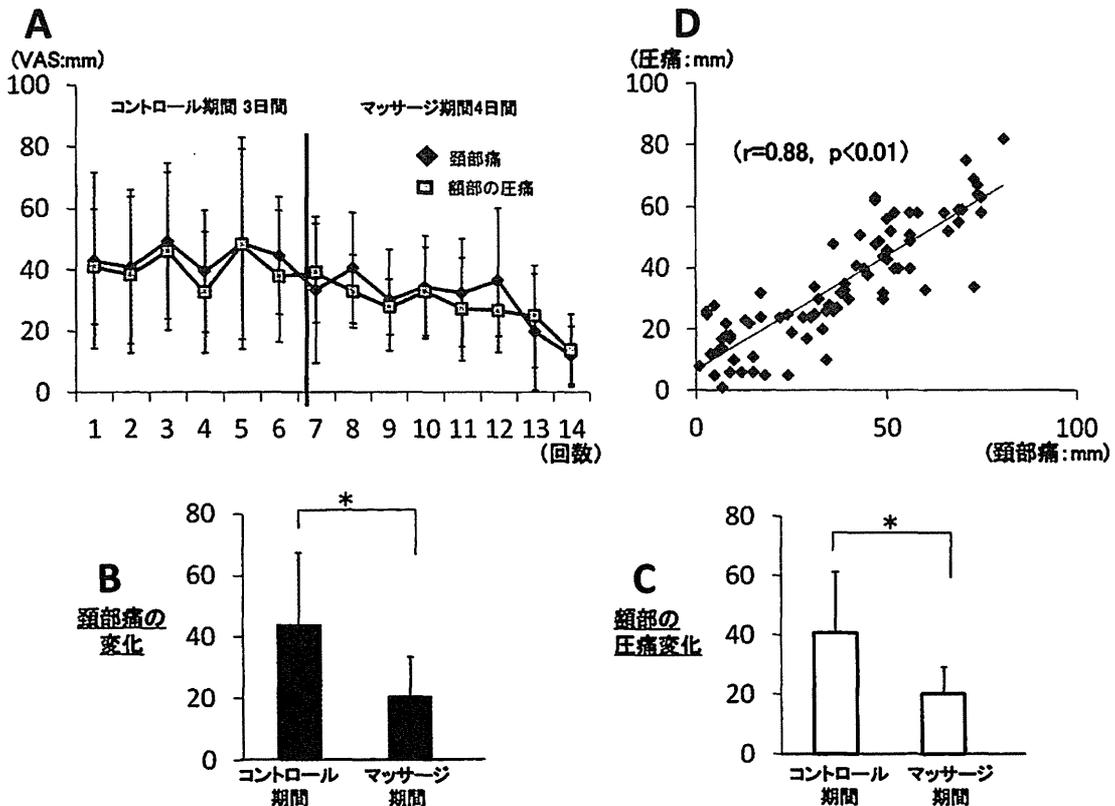


図3 顔面部をローラーで刺激した際の頸部痛の変化
 図Aはコントロール期間からローラー期間にかけての頸部痛、顔面部の圧痛の経時的な変化を示しており、縦軸がVASを、横軸が測定回数を、◆が頸部痛を、□が顔面部の圧痛の変化をそれぞれ示している。また、図BはAの頸部痛の経時的変化を面積化したものを示している。図CはAの顔面部の圧痛の経時的変化を面積化したものを、図Dは頸部痛と顔面部の相関関係を示している。縦軸が面積 (AU) を、横軸が各期間を表している。顔面部をローラー刺激することで、刺激していないコントロール期間と比べて、頸部痛や顔面部の圧痛に統計学的に有意な差が認められた。

腰部領域は $r=0.62$ 、下肢領域は $r=0.42$ と、それぞれ相関が認められた (図2A-C)。しかしながら、統計学的に最も有意な相関が認められたのは額部 (頸部領域) であり、頸部痛と額部 (頸部領域) に強い相関が有意に認められた ($p<0.01$, 図2D)。

3. 実験2: 顔面部 (額部) をマッサージした際の頸部痛の変化について

顔面部 (額部) の圧痛と頸部痛の関連を経時的に検討したところ、頸部領域である額部にローラー刺激を行わないコントロール期間では、額部の圧痛や頸部痛に変化は認められず、期間中の頸部痛の平均は 44.3 ± 24.3 mmであった。しかしながら、ローラー期間では額部にローラー刺激を行うと刺激後から額部の圧痛や頸部痛が軽減する傾向が認められ、期間中の頸部痛

の平均は 31.6 ± 19.2 mm と、ローラーで額部を刺激することで、頸部痛の軽減が認められた ($p<0.05$, 図3A)。また、コントロール期間からローラー期間にかけての頸部痛と額部の圧痛の関連性に関しては、相関係数が $r=0.88$ と頸部痛と額部の圧痛に強い相関性が認められた ($p<0.05$, 図3B)。

一方、コントロール期間とローラー期間を面積化することで比較したところ、頸部痛はコントロール期間中 44.3 ± 23.1 AUであったのに対し、ローラー期間は 20.9 ± 12.6 AUであり ($p<0.05$, 図3C)、また額部の圧痛もコントロール期間中 40.7 ± 20.7 AUであったのに対し、ローラー期間は 20.1 ± 12.6 AUであり ($p<0.05$, 図3D)、頸部痛、額部の圧痛ともにコントロール期間とローラー期間の間に統計学的に有意な差が存在した。

考 察

1. 顔面と身体との関係性

今回、慢性的に頸部痛のある被験者を対象に、顔面各部位の圧痛と頸部痛に関連があるかについて検討したところ、実験1で頸部に関連のある顔面領域(額部)の圧痛と頸部痛に強い相関があった。このことは、顔面部の特定の場所が特定の身体の状態を反映している可能性があることを示している。

実際、顔面部などの特定のエリアに身体各部位が投射することをマイクロ・システムと呼ぶが、マイクロ・システムは身体に何らかの問題が発生すると身体各部位に生じる神経反射により、圧痛増大、皮膚血流の変化、皮膚の色や質感の変化などが起こるとされており、伝統医学でもよく取り入れられている概念である³⁾。以上のことから、今回の結果は従来伝統医学で言われている顔面部と身体との関係を裏付けるものとなった可能性が高い。

一方、何故、顔面部のある領域と身体特定部位に強い関連が認められたのかについては不明であるが、その理由として一番考えられるのがトリガーポイントや内臓の痛みに関連痛による可能性である。関連痛は、身体各部位で起こった変化が脊髄に収束し、その後脳へ投射される過程で情報に変調が起こり、違った部位からの情報と誤認してしまう収束投射説が一般的である。今回痛みが認められた肩背部の神経支配領域は、顔面部の神経支配領域と近く、頸部の痛みが脊髄に収束し、それが顔面部に投射した可能性は高い。また、胸鎖乳突筋、頭半棘筋のトリガーポイントは、額部に関連痛を誘発することが知られていることから^{4,5)}、胸鎖乳突筋、頭半棘筋のトリガーポイントの状態を反映している可能性も否定できない。しかしながら、頸部に限らず腰部など全身の痛みも顔面部に反映していることを考えると、単純な収束投射説では説明できないことも多く、顔面部の特定領域に何故、身体症状が現れるのかに関しては、今後更なる検討が必要であると思われる。

2. 顔面部をローラー刺激することで、頸部痛が軽減するメカニズム

実験2では、頸部に関連があるとされている額部にローラー刺激すると頸部痛が軽減した。以上のことから、顔面部を刺激することは、頸部痛をはじめとした痛みのケアに有効である可能性があり、痛みの新しい治療部位として顔面部は有効であると共に、顔面部は美容の中で最も重視される部位であることから、美容と組み合わせれば新たな痛み治療が開発できる可能性がある。

実際、顔面部はカナダ医学者ペンフィールド博士が示したホムンクルスでも示されているように⁶⁾、脳の中で顔面部の占める割合は他の身体と比べて非常に大きい。このことから、顔面部へ刺激は、他の部位と比べて脳への影響が強いと考えられ、脳を刺激することで下行性痛覚抑制系のような脳を介した鎮痛系が賦活し、痛みが軽減した可能性が考えられる。

また、顔面部の筋、特に表情筋は抗重力筋であるとともに、抗重力筋はセロトニン神経支配を強く受けている。特に表情筋は表情と関係することから、セロトニン量が低下するうつ病などでは表情が乏しい仮面様顔貌などを呈することが有名である。一方、逆に表情筋がローラーなどで刺激されることでセロトニン神経が刺激されれば、脳全体(大脳辺縁系、小脳、脊髄など)を賦活し、セロトニン量が増えることで、痛みの軽減につながった可能性は否定できない⁷⁾、⁸⁾。以上のことから、ローラー刺激(触圧刺激)を顔面部に与える事により、PAG(中脳水道周囲灰白質)や延髄の大縫線核、巨大細胞網様核などの部位が関与して下行性痛覚抑制系が賦活させることでオピオイドの量が増える可能性と、セロトニン神経が興奮し、セロトニンの量が増え、鎮痛が起こった可能性の2つが考えられる⁹⁾。

しかし、下行性痛覚抑制系やセロトニン神経が刺激されることで鎮痛が起こっているのであれば、それは全身性の鎮痛効果であると考えられ、頸部痛のみが変化するというよりは全身の疼痛閾値に変化が認められている可能性もあ

る。ただし、今回は頸部痛の変化しか検討していないことから、今後は全身各部位の痛覚閾値についても検討する必要があると思われる。しかしながら、実験1の結果を踏まえれば、顔面の特定領域に身体の影響が現れるということは、顔面部の刺激による影響も身体の特定期間域にしか現れない可能性が高く、下行性痛覚抑制系やセロトニン神経の賦活だけでは説明ができないため、今後はさらに鎮痛のメカニズムを検討する必要があると思われる。

まとめ

今回慢性的に頸部痛を訴える被験者を対象に、顔面各部位の圧痛と頸部痛の変化に関連性があるか、また顔面部を刺激することで頸部痛に変化がみられるのかについて検討した。その結果、顔面領域の中でも頸部痛の関係する領域(額部)と頸部痛に強い相関性が認められた。また顔面部(額部)へのローラー刺激により、頸部痛が軽減した。

以上のことから、慢性痛治療法の1つとして顔面部の刺激は有用であり、美容(スキンケアや化粧)と合わせることで、痛みをコントロールする新たな手段(セルフケア)になる可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、多大なるご助言を頂きました明治国際医療大学大学院生の佐原俊作先生に深謝致します。

本研究は、皮膚考学研究所からの受託研究費を得て行われたものである。

文 献

- 1) 服部政治, 竹島直純, 木村信康: 日本における慢性疼痛を保有する患者に関する大規模調査. ペインクリニック 25: 1541-1551, 2004
- 2) 伊藤和憲: 厚生労働省科学研究費補助金「慢性疼痛患者に対する統合医療的セルフケアプログラムの構築」報告書, p2-12, 2013
- 3) ロネ・ソレンセン: フェイシャルリフレクソロジー,

- フレグランスジャーナル社, 東京, 2010, p3-4
- 4) 伊藤和憲, 岡田 薫, 川喜多健司: トリガーポイントに関する基礎的な研究. 鍼灸 OSAKA: 329-335, 2000
 - 5) 監訳 伊藤和憲: ビジュアルでわかるトリガーポイント治療. 緑書房, 東京, 2010, p70-71, 78-79
 - 6) 山下九三夫: 鍼灸科学化. 全日本鍼灸学会誌, 34, 171-173, 1985
 - 7) 有田秀穂: システム神経生理学: セロトニン神経系 (一) 分布, 投射, 活動様式. 中外医学社, 中外医学社, 東京, 1998, p480
 - 8) 有田秀穂「システム神経生理学: セロトニン神経系 (二) 運動系への促通作用」, 中外医学社, 東京, 1998, p600
 - 9) 佐藤公道: 痛みと制御, 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編集, 化学増刊号「オピオイドー化学物質が解き明かす生体の謎」, 化学同人, 京都, 55-61, 1991

炎症モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節 (Diffuse Noxious Inhibitory Controls: DNIC) の効果の検討

齊藤真吾, 伊藤和憲*

【目的】MOとCFAを咬筋に投与することで生じた痛みに対し、Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC)の鎮痛効果に違いが認められるかについて、ニューロンの反応性を指標に検討した。【方法】SDラットをコントロール群、マスタードオイルを投与したMO群、完全フロイントアジュバントを投与したCFA群に群分けした。その後、NSニューロンを記録し、侵害刺激を加えて発火させたニューロンに対して、各条件刺激を加えた際の発火数の変化を記録した。【結果】各群とも、刺激前と比較してブラシ刺激中には変化が認められなかったが、ピンチ・鍼の刺激中には有意な抑制が認められた($p<0.01$)。一方、刺激中の各群の抑制率の比較では大きな違いは認められなかった。【考察】各群でDNICに伴う鎮痛効果が同様に認められた。以上のことから、異なる炎症の病態においてもDNICに関して同様の効果が期待できることが示唆された。

Objective: We examined the effects of Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) on MO or CFA-induced inflammation pain in rats.

Methods: SD rats (250–350g) were randomized into three groups: normal [NORMAL] group, Mustard oil [MO] group, and Complete Freund's adjuvant [CFA] group. Extracellular single nociceptive neurons in the trigeminal subnucleus caudalis were recorded. Neuronal responses (evoked discharge by pinch) before, during and after the application of conditioning stimuli to the left hind paw were measured to evaluate DNIC. The conditioning stimuli consisted of brush, pinch and acupuncture. The inflammation was induced 24h before the recordings by injecting CFA and 10 min before the recordings by injecting MO into the left masseter muscle.

Results: In the NORMAL group, inhibition of the evoked discharge by pinch was induced by pinch and acupuncture ($p<0.05$ vs before), while brush had no effects on the discharge. In the MO and CFA, inhibition was similar to those of the NORMAL group. There was no significant difference in the degree of inhibition between the three groups.

Conclusion: The results suggest that DNIC-like inhibition may be effective in reducing various

inflammation pains.

Shingo Saito, Kazunori Itoh*

Keywords: Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC), acupuncture, inflammation, mustard oil, complete Freund's adjuvant

はじめに

腰痛、肩こり、手足の関節が痛むなどの筋骨格系の痛みは、病院を受診する理由としてとても多く、実際、平成22年度国民生活基礎調査においても有訴者率の上位を占めている。

一方、鍼灸治療は、肩こり、腰下肢痛、膝痛などの筋骨格系の痛みを主訴とした患者の割合が多く、また、このような痛みに対して有効との報告が多い¹⁾。その鎮痛機序としては、ゲートコントロールセオリー、内因性オピオイド、下行性疼痛抑制機構などがあるが、即時効果としては、広汎性侵害抑制調節 (Diffuse Noxious Inhibitory Controls: DNIC) が考えられている。しかしながら、慢性疼痛などの病態時には鎮痛機構が正常に働いていない可能性が報告されており²⁾、患者を用いてDNIC効果を検討した研究においても、健常人よりも鎮痛効果が低下していることが指摘されている³⁾。そのため、痛みが継続されるような病態では、鍼の鎮痛効果にも違いが認められる可能性がある。

* Department of Clinical Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine
明治国際医療大学 鍼灸学部 臨床鍼灸学講座

そこで、今回炎症動物モデルの中でも痛みの持続時間が異なるマスタードオイル (MO) と完全フロイントアジュバンド (CFA) を咬筋に投与することで生じた2次性痛覚過敏に対して、広汎性侵害抑制調節 (DNIC) の鎮痛効果に違いが認められるかどうかを、ニューロンの反応性を指標に検討した。

方法

1. 対象

実験には、室温 $21 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、明暗周期 12 時間の条件下で自由給餌および自由給水で飼育された雄性 Sprague-Dawley 系ラット 20 匹 (250g ~ 350g) を用い、ノーマル (薬物非投与) 群 (n=7)、CFA (完全フロイントアジュバンド) 群 (n=7)、MO (マスタードオイル) 群 (n=6) 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 (22-84) を得て行った。

2. 病態モデルの作成

CFA 投与モデルは、実験開始 24 時間前に、吸入麻酔器によるイソフルラン麻酔下で 26G 注射針を用いて起炎物質である 50% CFA (SIGMA, USA) 0.05ml を左咬筋部に投与した。また、MO 投与モデルに関しては、実験の開始前に 5% MO (ナカライテスク, 京都) 5 μl をマイクロシリンジ (MS-N25, 伊藤製作所, 静岡) にて口外から咬筋の奥にある下顎枝周囲まで針を刺入し、1-2mm 程度引いて左咬筋深部に投与した。

3. ニューロン活動の測定方法

ウレタン麻酔下 (ウレタン 1g/kg \cdot α クロロース 50mg/kg) にて静脈・動脈・気管のカニューレーションを行ない、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 (0.2g/ml) / パンクロニウム (1mg/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。なお、実験は混合液注入 30 分経過後から開始した。

一方、ニューロンの記録電極には、Pontamine Sky Blue (2%, 0.5M 酢酸ナトリウム) を補填したガラス管微小電極 (8 ~ 12M Ω) を用いた。ニューロンの記録部位は、左の延髄三叉神経脊髄路核尾側亜核とし、油圧式マニピュレータ (PE5-1, 成茂, 東京) で 10 μm ずつ深さを変えながら、顔面部の皮膚を触 (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なった。

4. 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。

5. DNIC 効果の測定

(1) 測定方法

受容野の中で最もニューロン活動が確認される部位に、ピンチ刺激を行うことでニューロンを発火させ、刺激前 (5 秒間 ; 無刺激)、刺激中 (5 秒間 ; 左後肢に各刺激)、刺激後 (5 秒間 ; 無刺激) の計 15 秒間ニューロン活動を記録した。なお、各刺激の間隔は、ニューロン活動が安定してから 5 分後とした。

(2) 侵害刺激の誘発方法

痛みを誘発させるための侵害刺激は、ニューロンを特定した後に、デジタルピンセット (Pinch Meter PM-1, HI-TEQ, 東京) を用いて、受容野で最もニューロン活動が確認される部位に行った。なお、刺激量はニューロンが発火した閾値の 1.5 倍の刺激とした。

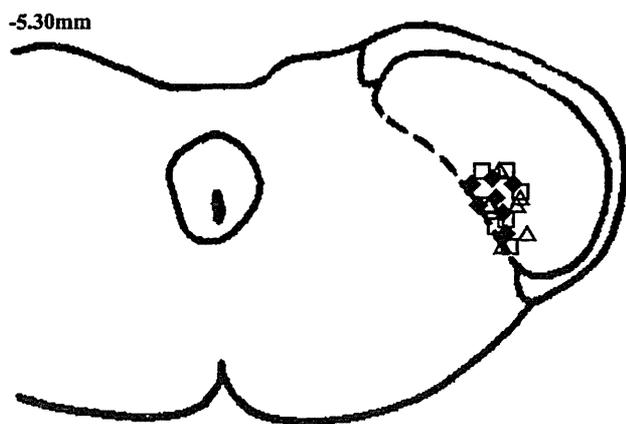


図1 組織学的な解析
いずれの記録部位も、延髄の三叉神経脊髄路核尾側亜核であった。

◆：ノーマル群 (n=7) □：CFA 群 (n=7)
△：MO 群 (n=6)

(3) 条件刺激の方法

予備実験で全身にピンチ刺激を行った際、両側の前肢と後肢および尾のどの部位でも抑制が認められたことから、今回は刺激の代表部位として、Muraseら⁴⁾の報告を参考に、同側の左後肢に刺激を行うこととし、その条件刺激は触刺激、ピンチ刺激、鍼刺激の順番で行った。なお、触刺激ではブラシを用いて一定速度で刺激する方法、ピンチ刺激では鉗子を用いて定量で皮膚を挟む方法、鍼刺激では0.25mmのステンレス鍼を皮下10mm程刺入し、1Hzのスピードで回旋させる方法で行った。また、コントロール(無刺激)は、15秒間の顔面部への刺激のみで、条件刺激を行わないものとした。

6. 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(2μA × 30min)した後、生理食塩水と10%ホルマリン緩衝液で灌流固定し、延髄を摘出した。その後、マイクロスライサー(DTK-1000, 堂阪EM, 京都)で50-100μm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。

7. 統計解析

各測定時の値は刺激前の発火数を100%とし

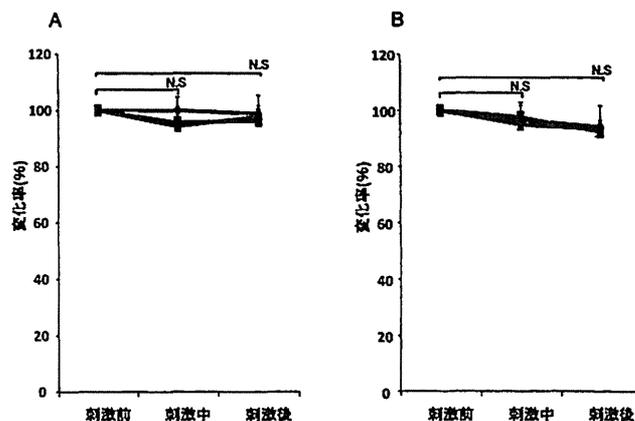


図2 各条件刺激での発火数の変化
図は各条件刺激での発火数の変化を示している。Aは無刺激での発火数の変化を、Bはブラシ刺激での発火数の変化を示している。グラフの縦軸は刺激前の値を100%とした時のその変化率を示し、横軸は時間経過を示す。刺激前と比較して刺激中・刺激後に有意差は認められない(Dunnett's test)。

◆：ノーマル群 (n=7) ■：CFA 群 (n=7)
▲：MO 群 (n=6)

た時の変化率で算出し、平均±標準偏差(mean ± S.D.)で表示した。

統計処理にはStatView Version5.0 (SAS Institute Inc.)を使用し、群内比較に関してはDunnett検定で、各群間の比較は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なった。なお、危険率5%未満を有意差ありとした。

結果

1. 組織学的な解析

今回記録したNSニューロンは合計20ニューロンで、その内訳はノーマル群で7ニューロン、CFA群で7ニューロン、MO群で6ニューロンであった。なお、全ての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であった(図1)。

2. 各条件刺激での発火数の変化

条件刺激前の発火数を100%とした時の、刺激中・刺激後の発火数を算出した結果、何も刺激を加えない無刺激では、ノーマル群刺激中(100 ± 5%)・刺激後(99 ± 7%)、CFA群刺激中

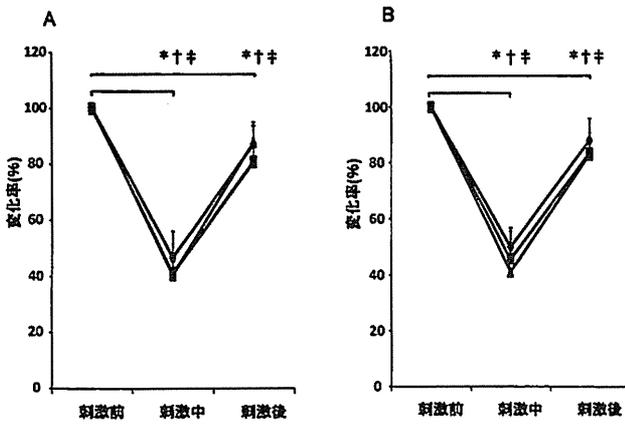


図3 各条件刺激での発火数の変化
 図は各条件刺激での発火数の変化を示している。Aはピンチ刺激での発火数の変化を、Bは鉞刺激での発火数の変化を示している。グラフの縦軸は刺激前の値を100%とした時のその変化率を示し、横軸は時間経過を示す。刺激前と比較して刺激中・刺激後に有意差が認められる(ノーマル群: *; P<0.01 CFA群: †; P<0.01 MO群: ‡; P<0.01 Dunnett's test)。
 ◆:ノーマル群 (n=7) ■:CFA群 (n=7) ▲:MO群 (n=6)

(96 ± 5%)・刺激後(96 ± 5%), MO群刺激中(96 ± 3%)・刺激後(98 ± 3%) (図2A), 非侵襲的な刺激であるブラシ刺激ではノーマル群刺激中(97 ± 6%)・刺激後(94 ± 8%), CFA群刺激中(98 ± 4%)・刺激後(96 ± 5%), MO群刺激中(96 ± 4%)・刺激後(96 ± 5%)となり抑制は認められなかった(図2B)。一方, 侵襲的なピンチ刺激ではノーマル群刺激中(47 ± 9%)・刺激後(93 ± 4%), CFA群刺激中(41 ± 7%)・刺激後(81 ± 7%), MO群刺激中(41 ± 7%)・刺激後(90 ± 4%) (図3A), 鉞刺激ではノーマル群刺激中(50 ± 7%)・刺激後(94 ± 6%), CFA群刺激中(46 ± 10%)・刺激後(83 ± 7%), MO群刺激中(41 ± 5%)・刺激後(83 ± 6%)となり(図3B), 刺激前と比較してピンチと鉞では刺激中・刺激後に有意な抑制が認められた(p<0.01: Dunnett 検定)。

3. 各条件刺激中の抑制率の比較

各条件刺激前の発火数を100%とした時の、各条件刺激中の抑制率を比較した結果は、無刺激では、ノーマル群(100 ± 5%), CFA群(96 ± 5%), MO群(96 ± 3%) (図4A), ブラシ刺激では、ノーマル群(97 ± 6%), CFA群(98 ± 4%), MO群(96 ± 4%) (図4B), ピンチ刺激ではノ-

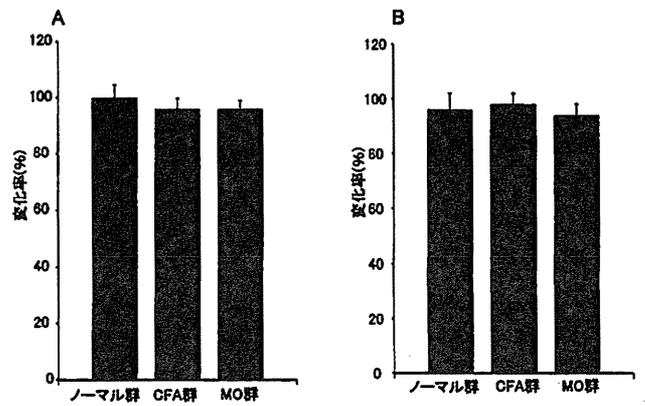


図4 各条件刺激中の抑制率の比較
 図は各条件刺激中の抑制率の比較を示している。Aは無刺激での3群の刺激中の抑制率の比較を、Bはブラシ刺激での3群の刺激中の抑制率の比較を示している。グラフの縦軸は刺激前の値を100%とした時の刺激中の変化率を示し、横軸は各群を示す。3群間に有意差は認められない(Scheffe's test)。

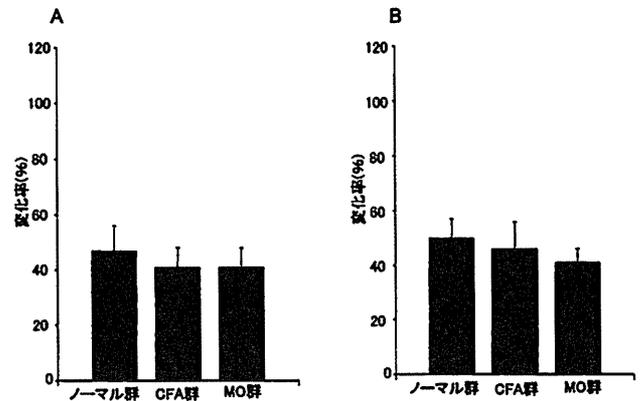


図5 各条件刺激中の抑制率の比較
 図は各条件刺激中の抑制率の比較を示している。Aはピンチ刺激での3群の刺激中の抑制率の比較を、Bは鉞刺激での3群の刺激中の抑制率の比較を示している。グラフの縦軸は刺激前の値を100%とした時の刺激中の変化率を示し、横軸は各群を示す。3群間に有意差は認められない(Scheffe's test)。

マル群(47 ± 9%), CFA群(41 ± 7%), MO群(41 ± 7%) (図5A), 鉞刺激ではノーマル群(50 ± 7%), CFA群(46 ± 10%), MO群(41 ± 5%) (図5B)となり、各条件刺激中の抑制率において、各群に違いは認められなかった(scheffe多重比較)。

考察

1. DNIC と鉞刺激について

DNICによる鎮痛の特徴は、全身のさまざま

な部位に刺激を行うことで抑制が認められること、抑制が認められる刺激は侵害刺激のみであることなどがあげられる。今回の実験では、過去に多くの報告があるラットの三叉神経脊髄路核尾側亜核からのニューロン活動を指標とした。予備実験で全身にピンチ刺激を行った際、両側の前肢と後肢および尾のどの部位でも抑制が認められた。また、今回のニューロン活動の抑制はブラシなどの非侵害刺激では抑制せず、ピンチ刺激の侵害刺激で抑制し、その抑制効果は刺激中が中心であり、鍼刺激においてもピンチ刺激同様の抑制効果を示した。DNICはA δ 線維やC線維の興奮によっておこるとされ、鍼灸刺激でもA δ 線維やC線維が興奮することが報告されていることから⁵⁾、鍼灸刺激によりDNICが引き起こされる可能性は高い。また、過去に鍼の抑制の経時的変化がDNICのそれに類似していること、さらにはこれらの鍼刺激効果はナロキソンにより部分的に拮抗されることなどから、DNICと鍼刺激による鎮痛の類似性が指摘されている⁶⁾。以上のように、今回の実験で鍼刺激はピンチ刺激と同様な抑制効果が認められたことから、鍼刺激がA δ 線維やC線維などを興奮させることで侵害刺激となり、DNICによる鎮痛が起こったものと考えられる。

2. 炎症モデルの違いによるDNIC効果について

過去に慢性疼痛患者ではDNIC効果が減弱しているとの報告があり³⁾、病態によってはその効果に違いが認められる可能性があるため、今回は痛みの持続時間が異なる起炎物質を用いることで、DNIC効果を検討した。その結果、コントロール群、CFA群、MO群とも侵害刺激においてDNIC効果が認められたものの、その抑制率に違いは認められなかった。

今回使用した起炎物質であるMOはC線維を選択的に興奮させ、比較的短時間の炎症を起こす起炎物質で、電気生理学的には投与5～10分後にニューロンの反応性が変化し、それが30分程度続くことが、またCFAはマクロファー

ジを中心とした免疫応答を起こすことで数週間炎症が続く起炎物質で、行動学的な実験において1日後に有意な閾値の低下が認められ、その閾値低下は2週間程度継続することが報告されている^{7,8)}。これらいずれのモデルも慢性化の要因である中枢の感作が疑われるモデルではあるが、中枢の感作には、脊髄後角ニューロンの活性化、ミクログリアの活性化、脱抑制、神経発芽などが関与することが報告されている⁹⁾。今回の炎症に対してどの要因が関与したかについての詳細は不明であるが、今回のMOの痛みの発現時間を考えると、炎症後短時間で起こるとされる脊髄後角ニューロンの活性化やミクログリアの活性化が関与し、またCFAでは上記の2つに加え、炎症後比較的長時間が必要な脱抑制、神経発芽などの変化が起きていると予測し、鎮痛効果に違いが生じるのではないかと考えた。しかしながら、今回の実験では、抑制効果に違いが認められなかった。その要因としては、痛みの継続時間は違うが、いずれの実験も痛みのピークとなる炎症後比較的早い段階で検討を行っているため、脱抑制や神経発芽など慢性痛の病態の中心となる変化が起こっていない可能性が考えられた。

今後は、痛みがさらに慢性化した状態に実験を行うことで、どのような因子が内因性の痛覚抑制機構に影響を与えるかを明らかにし、痛みの慢性化の予防につなげる必要がある。

まとめ

異なる起炎物質(CFA・MO)を咬筋に投与することで生じた痛みに対し、DNICの鎮痛効果に違いが認められるかについてニューロンの反応性を指標に検討を行った。その結果、各群とも刺激前と比較してブラシ刺激中には変化が認められなかったが、ピンチ・鍼の刺激中には有意な抑制が認められた。一方、刺激中の各群の抑制率の比較では大きな違いは認められなかった。以上のことから、異なる炎症の病態においてもDNICに関しては同様の効果が期待できることが示唆された。

文 献

- 1) 川喜田健司：筋骨格系の痛みに対する鍼治療効果の臨床研究の現状. *ペインクリニック* 30: 193-200, 2009
- 2) 井辺弘樹, 仙波恵美子：慢性痛における下行性疼痛調節系と5HTの役割. *医学のあゆみ* 223: 695-699, 2007
- 3) Julien N, Goffaux P, Arsenault P, et al: Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114: 295-302, 2005
- 4) Murase K and Kawakita K: Diffuse noxious inhibitory controls in anti-nociception produced by acupuncture and moxibustion on trigeminal caudalis neurons in rats. *Jpn J Physiol* 50: 133-140, 2000
- 5) Kawakita K, Gotoh K: Role of polymodal receptors in the acupuncture-mediated endogenous pain inhibitory systems. *Prog Brain Res* 113: 507-523, 1996
- 6) Bing Z, Villanueva L, Le Bars D: Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxone-reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons. *Neuroscience* 37: 809-818, 1990
- 7) Hu JW, Sessle BJ, Raboisson P, et al: Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brainstem neurons. *Pain* 48: 53-60, 1992
- 8) Iwata K, Tashiro A, Tsuboi Y, et al: Medullary dorsal horn neuronal activity in rats with persistent temporomandibular joint and perioral inflammation. *J Neurophysiol* 82: 1244-53, 1999
- 9) 小山なつ：痛みと鎮痛の基礎知識. 技術評論社, 東京, 2010, p145-152



鍼灸刺激による脳内物質の変化から 神経内科領域の可能性を探る*

● 伊藤和憲** / 内藤由規** / 佐原俊作** / 齊藤真吾**

Key Words : acupuncture, moxibustion, serotonin, dopamine

はじめに

鍼灸治療は、近年非薬物的な治療法の一つとして、頭痛をはじめ、Parkinson病やジストニア、さらには脳卒中後の後遺症や認知症などさまざまな神経内科領域の疾患で応用されている。しかしながら、その鍼灸治療の作用機序に関してはあまり知られていない。

一般的に鍼や灸の刺激は重だるさや熱さといった特有の感覚をひき起こすことが知られている。これは細径線維の受容器であるポリモーダル受容器を介して、A δ 線維やC線維といった神経線維が興奮するためとされている¹⁾。一方、A δ 線維やC線維の発火は脊髄後角を經由して延髄大縦線核や中脳水道中心灰白質などを興奮させ、下行性抑制系や広汎性侵害抑制調節 (diffuse noxious inhibitory controls : DNIC) などの鎮痛機構を賦活させることが知られている¹⁾。

一方、鍼灸刺激は鎮痛系を賦活するだけでなく、体性-自律神経反射 (体性-内臓反射) を介して各臓器の機能を調節することや、NK活性やサイトカイン産生に影響を及ぼすなど自律神経系や免疫系にも作用することが明らかとなっている²⁾。さらに、鎮痛時に誘発される内因性オピオイド物質

には抗ストレス作用や免疫系に影響を及ぼすことが報告されている³⁾。このことから鍼灸治療は単なる痛みの治療としてだけでなく、消化器機能や循環器機能の調節、さらには睡眠状態やうつ気分の改善などのリラクゼーション作用などさまざまな効果が期待できるとされている。

そこで、今回は鍼灸についての概要を説明した後、鍼灸治療の効果の中でも脳内物質の変化に着目し、鍼灸の作用機序から神経内科領域での可能性を模索したいと考える。

鍼と灸とは？

鍼灸は鍼 (はり) と呼ばれる先端が尖った金属と、灸 (きゅう) と呼ばれる艾 (もぐさ) を用いて行う治療法である。そして、これらの道具を単独または組み合わせて行う治療が鍼灸治療である。

鍼治療では主に毫鍼 (ごうしん) と呼ばれる細長い鍼を用いることが一般的であり、その長さは10~150mm、太さは0.02~0.50mmまでとさまざまなものがある。このような鍼は、鍼を刺入する部位により使い分けられており、顔面部のように敏感な部位には短く細い鍼を、腰のように筋肉が何層にも重なっている部位には太く長い鍼が用いられる。また、毫鍼以外にも数mmの楔形 (くさびがた) の鍼を皮膚に貼り付ける皮内鍼や円皮鍼、皮膚に接触するだけのローラー鍼や鍔鍼 (ていしん) など、さまざまなタイプの鍼

* Mechanisms of acupuncture and moxibustion on symptoms of neurology.

** Kazunori ITOH, Ph.D., Yuki NAITOH, Syunsaku SAHARA & Shingo SAITO : 明治国際医療大学鍼灸学部臨床鍼灸学教室 [〒629-0392 京都府南丹市日吉町] ; Department of Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine, Nantan, Kyoto 629-0392, Japan.