

図1 鍼の種類

鍼にはさまざまなタイプのものが存在し、その用途に応じて使い分ける。なお、Aは毫鍼(ごうしん)と呼ばれる細長い鍼を、Bは円皮鍼と皮内鍼を、Cはローラー鍼や小児鍼を、Dは鍼(ていしん)をそれぞれ示している。

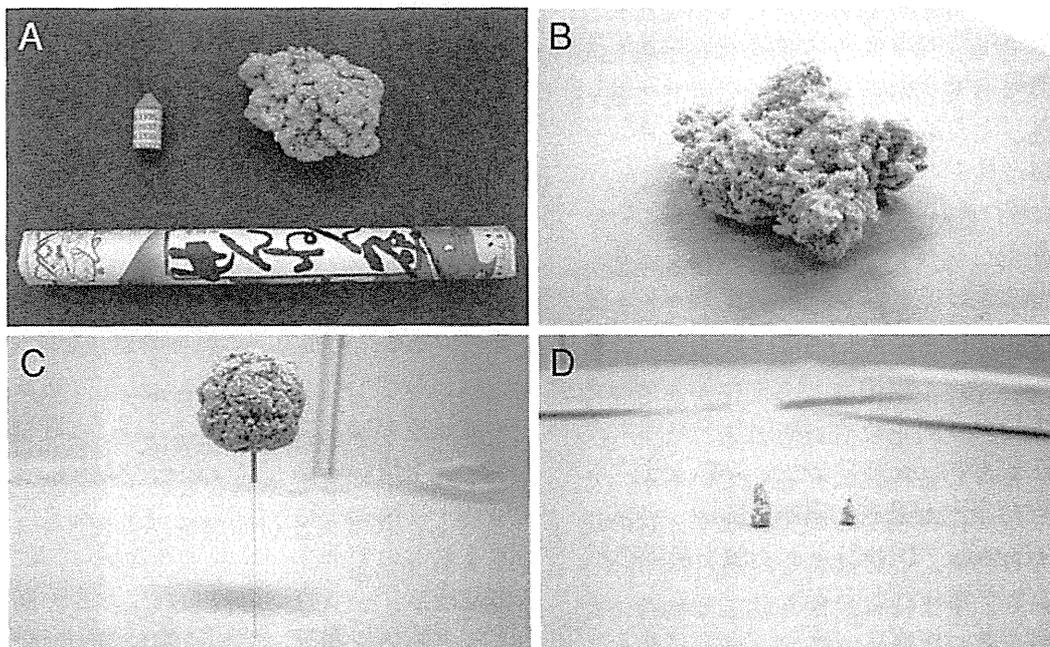


図2 灸の種類

灸にもさまざまなタイプのものが存在し、その用途に応じて使い分ける。なお、Aは実際に用いられているいろいろな種類の灸を、Bは艾(もぐさ)の塊を、Cは灸頭鍼を、Dは艾を米粒大と半米粒大にしたものを示している。

も存在している(図1)。これらの鍼は、毫鍼に比べて刺激量が少ないことから、刺激に敏感な子供や女性、さらには鍼灸治療に恐怖心を持つ患者などに用いられる。

一方、灸はヨモギの葉の裏にある毛を集めて

乾燥させた艾と呼ばれるものを使用し、それを皮膚の上で直接燃やしたり(透熱灸)、生姜やニンニクなど介在物の上で燃やしたり(温灸)、鍼の上で燃やしたり(灸頭鍼)とさまざまな方法がある(図2)。実際の臨床では、鍼と同様の治療

効果を求める場合には透熱灸が、お腹や足の冷えなど患部を温める場合には温灸が、輻射熱を利用して患部を温める場合には灸頭鍼がそれぞれ用いられる。なお、皮膚の上で直接艾を燃やす透熱灸の場合、大きな艾を燃やせば火傷となる。そのため、艾を軽く揉むことで米粒かその半分(半米粒)の大きさに形を整え、それを皮膚の上で燃やすことが一般的である。艾の大きさが米粒大(べいりゅうだい)か半米粒大(はんべいりゅうだい)であれば、燃焼温度は60~100℃の範囲となることから、受ける側の感覚も熱いというよりは、チクツとした痛み感覚となる。しかし、最近ではお灸の跡が残ることを嫌う傾向にあることから、温灸などの間接灸が主流となっている。

このように、鍼灸ではさまざまな道具と方法を使い分けることで治療を行うが、一般的な鍼と灸の使い分けは、顔面部や頭皮などお灸が行いづらい場所や深部の組織に対して治療を行う場合は鍼治療を、冷えを伴う場合は灸治療を用い、それ以外は患者の症状や状況に応じて使い分けている。

### ツボとは何か？

鍼や灸を用いて治療を行う際、ツボと呼ばれる部位に刺激を行う。ツボにはWHOが定めた経穴(けいけつ)と呼ばれる約360穴の部位と、そこに含まれない圧痛や緊張などの反応がある部位(阿是穴:あぜけつ)とに分けられる。

経穴は、全身の各部位に存在しているが、それぞれバラバラに存在するのではなく、14の流れにまとめられる。この流れを経絡(けいらく)と呼んでおり、手または足から始まり体幹に終わる流れと、体幹に始まり手または足に終わる流れとに大別される。また、経絡は五臓(肝・心・脾・肺・腎)六腑(大腸・胃・膀胱・小腸・胆・心包)と呼ばれる臓器(注:これらは東洋医学的な機能分類で必ずしも現在の臓器とは対応していない)に対応しており、経絡の流れが阻害されるとそれに対応した臓腑の機能にも影響が生じ、痛み以外にもさまざまな症状が起こると考えられている。なお、五臓六腑では11経絡しか存在しないが、現在では上記の11経絡に三焦・督脈・

任脈の三つを加えて14経絡としている。

また、全身に約360穴ある経穴以外にも圧痛・緊張・軟弱などの身体反応が認められる部位もあり、これらを阿是穴と呼んでツボの一種と考えている。阿是穴は、疼痛局所や患部に認められることが多いことから、組織の損傷や外傷などに伴い出現した部位と考えられている。実際、日本の鍼灸臨床では経穴と阿是穴の両方を用いる場合が多く、患者の症状や状態に応じて経穴と阿是穴を使い分けている<sup>4)</sup>。

一方、ツボの形態学的・機能学的特徴に関しては、ツボを組織学的に検討すると他の部位と比べて血管や神経終末が豊富に存在するという特徴はあるが、ツボに特異的な構造物や受容器は発見されていない<sup>5)</sup>。一方、機能的にツボをとらえると、電気抵抗が低く、圧痛などの反応が認められやすい部位であるとされている<sup>6)</sup>。また、ツボは鍼だけでなく、灸にも反応することから、機械的刺激・熱刺激・化学的刺激の三つに反応する受容器であることが必要となる。以上の点を踏まえて考えると、その受容器として機械的刺激・熱刺激・化学的刺激に反応し、形態的には神経終末であるポリモーダル受容器がその受容器としてもっとも妥当であると考えられている<sup>7)8)</sup>。

以上のことから、鍼灸治療はさまざまな刺激方法を用いてツボを刺激することで、末梢にあるポリモーダル受容器を興奮させた後、その神経入力としてAβ線維やAδ線維、さらにはC線維などを介して脊髄や脳などの上位中枢に影響を及ぼし、さまざまな作用をひき起こすものと考えられている。

### 鍼灸刺激による脳内物質の影響

鍼灸治療は、鍼と灸という道具でツボに刺激することによりさまざまな効果が期待できる。そこで、本稿は、鍼灸刺激により脳内でどのような物質が変化しているのかに着目し、その作用機序を考えていきたい。

#### 1. 鍼灸刺激によるオピオイドの分泌作用

オピオイドは一般的に鎮痛物質として働くことが知られており、難治性の疼痛や癌性疼痛などの治療に用いられている。オピオイドは受容

表1 鍼灸刺激によるオピオイド量の変化

著者	対象	測定部位	刺激方法	結果
a. $\beta$ エンドロフィン				
Jone AY(2011)	human	血漿・血清	鍼	↑↑
Ma WZ(2011)	Rat	血漿	鍼	↑↑
Han YJ(2011)	Rat	視床下部	鍼	↑↑
Mu JP(2010)	human	血漿	鍼	↑↑
Liu JL(2010)	Rat	視床下部	鍼	↑↑
Lee HJ(2009)	mouse	血漿・血清・視床下部	鍼	↑↑
Habach H(2004)	human	血漿・血清	鍼	→
Stiner V(2004)	Rat	視床下部	鍼	↑↑
Lin JG(2002)	Rat	血漿・血清	鍼	↑
Bossut DF(1989)	Rat	血漿・血清	鍼	↑↑
Szczudil A(1983)	human	血漿・血清	鍼	→
Clement JV(1980)	human	脳脊髄液	鍼	↑
Wen K(1980)	human	脳脊髄液	鍼	↑
b. エンケファリン				
Ling J(2010)	Rat	側坐核	鍼	↑↑
Wang Y(1995)	Rat	延髄・橋・中脳・視床下部など	鍼	↑↑
Wang Y(1992)	Rat	線条体	鍼	↑↑
Yan WX(1991)	Rat	線条体	鍼	↑↑
Bing Z(1991)	Rat	脊髄	鍼	↑↑
Hardebo JE(1989)	human	脳脊髄液	鍼	↑↑
Tsou K(1986)	Rat	線条体	鍼	↑↑
Vacca G(1985)	Rat	脊髄	鍼	↑↑
Kiser RS(1983)	human	脳脊髄液	鍼	↑↑
Clement JV(1980)	human	脳脊髄液	鍼	↑↑
c. ダイノロフィン				
Mu JP(2010)	human	血漿	鍼	↑↑

↑↑：増加，↑：やや増加，↓：減少，→：変化なし。

器ごとに作用する内因性オピオイド物質が異なることが報告されており， $\mu$ 受容体には $\beta$ エンドロフィン， $\delta$ 受容体にはエンケファリン， $\kappa$ 受容体にはダイノロフィンがそれぞれ関与している。一方，内因性オピオイドごとに薬理的作用も若干異なることから， $\mu$ 受容体では呼吸抑制・悪心・嘔吐・消化管運動抑制， $\kappa$ 受容体では気分不快感・身体違和感， $\delta$ 受容体では呼吸抑制などの副作用があることが報告されている。そのため，臨床ではその副作用を軽減するために，いろいろなオピオイド物質を順番に投与していく，オピオイドローテーションなどの方法が用いられている。

一方，鍼灸刺激により下行性抑制系が賦活されることにより内因性オピオイド物質が増加することが知られており(表1)，鍼通電の刺激周波数の違いにより，2Hzでは $\beta$ エンドロフィン，2/15Hzではエンケファリン，100Hzではダイノ

ロフィンといったように異なる内因性オピオイド物質が誘発されやすいことが報告されている<sup>9)</sup>。実際，鍼灸刺激後には，下行性抑制系の起始核とされる視床下部や線条体にオピオイド物質が存在することが報告されているほか，それらが血管などに放出されるために血中や脳脊髄液でもオピオイドが増加していることが数多く報告されている<sup>9)</sup>。また，炎症などの病態時には，オピオイド物質含有の炎症細胞が鍼灸刺激によりオピオイド物質を放出することも報告されており，末梢性に鎮痛をひき起こすことも報告されている<sup>10)</sup>。

以上のことから，鍼灸刺激後には下行性抑制系の起始核である視床下部が興奮することで，中脳中心灰白質や延髄の大縫線核などの活動を促進し，下行性抑制系を賦活するとともに，血中や脳脊髄液中にも放出され鎮痛が生じると考えられるほか，炎症などの病態時にはオピオイ

表2 鍼灸刺激によるセロトニン量の変化

著者	対象	測定部位	刺激方法	結果
Aihui LI(2011)	rat	脊髄	鍼	↑
Zhang Y(2011)	rat	脊髄	鍼	↑
Wu JC(2010)	rat	背側縫線核	鍼	↓
Qiao LM(2010)	rat	脊髄	鍼	↑
Guo ZL(2008)	rat	縫線核	鍼	↑
Yuan Q(2007)	human	血漿	鍼	↑
Yoshimoto K(2006)	rat	側坐核	鍼	↑
Fukuda(2005)	rat	側坐核	灸	↑
Lee SH(2002)	rat	背側縫線核	鍼	↓
Wang L(1996)	rat	縫線核	鍼	↑
Fang Z(1996)	rat	背側縫線核	鍼	↑
Zhou Y(1995)	rat	視床下部	鍼	↓
Mo Q(1994)	rat	線条体	鍼	↑
Zhu S(1990)	rat	縫線核	鍼	↑

↑ : 増加, ↓ : 減少.

ド含有の炎症細胞が鍼灸刺激によりオピオイドを放出する可能性などが考えられる。

## 2. 鍼灸刺激によるセロトニンの分泌作用

一般的にセロトニンは、うつや不安など感情や情動的な部分と深く関係していることが報告されている。その一方で、セロトニンは情動以外にも、痛み感覚の調整や運動機能にも深く関係していることが知られている。そのため、セロトニン量の変化は感情や痛み、さらには運動機能などにダイレクトに影響することから、臨床的に問題となりやすい。実際、臨床的にはうつや痛みとセロトニン量の関連性が示唆されていることから、うつ症状が認められる患者や慢性痛の患者に対して、セロトニンの取り込み阻害を目的としたSSRI(selective serotonin reuptake inhibitors)などの薬剤(抗うつ薬)を用いている。

一方、鍼灸に関する研究では、動物を中心に鍼灸刺激を行った際の、脳や脊髄でのセロトニン量変化が幅広く報告されており、背側縫線核や線条体などを中心にセロトニン量が増加することが知られている(表2)。このことから、SSRIなどの薬物と併用しながら鍼灸治療を行えば、不安や痛みなどの症状をコントロールできる可能性は高いと思われる。

鍼灸治療を行うことで、セロトニン量が増加するメカニズムに関して、さまざまなメカニズムが報告されている。その一つとして、鍼灸刺激を皮膚や筋肉に行うことで、AδやC線維を介

して中脳水道中心灰角質を含む中枢神経系に伝えられる一方、背側縫線核は中脳水道中心灰白質の腹側部に位置し、中脳水道中心灰角質からの投射を受けており、また、背側縫線核は側坐核にセロトニン神経を投射していることが知られている。以上のことから、鍼灸刺激により背側縫線核が興奮し、側坐核のセロトニン放出を促進することからセロトニンが増加するものと思われる<sup>14)</sup>。

## 3. 鍼灸刺激によるドーパミンの分泌作用

一般的にドーパミンは、運動調節やホルモン調節、快の感情や学習・意欲などと係わり合いが強い物質である。特に神経内科領域で問題となるParkinson病の筋固縮、振戦、無動などの運動症状にはドーパミンが強く関係しており、臨床的にはドーパミンの前駆物質であるL-dopaやドーパミン受容体のantagonistなどを服用することが多い。また、ドーパミンは報酬系と呼ばれる快や情動に関する部分とも関連が深いことから、意欲や感情のコントロールに大切な物質で、情動の安定化などに抗ドーパミン作用を持つ薬物が用いられることが知られている。

一方、鍼灸に関する研究では、動物を中心に鍼灸刺激を行った際の、脳や脊髄でのドーパミン量の変化が報告されており、側坐核や線条体などを中心にドーパミン量が増加することが報告されている(表3)。このことから、薬物と併用しながら鍼灸治療を行えば、運動や情動のコ

表3 鍼灸刺激によるドーパミン量の変化

著者	対象	測定部位	刺激方法	結果
Liang Y(2011)	rat	視床下部	鍼	↑
Murotani T(2010)	rat	中脳中心灰白質	鍼	↓
Vu MS(2009)	rat	線条体	鍼	↑
Chuang CM(2007)	rat	大脳皮質	鍼	↑
Zhou SH(2007)	human	血中	鍼	↑
Shem EY(2007)	rat	線条体	鍼	↑
Zhao RJ(2006)	rat	側坐核	鍼	↑
Zhao RJ(2005)	rat	側坐核	鍼	↓
Fukuda(2005)	rat	側坐核	灸	→
Yoon SS(2004)	rat	側坐核	鍼	↑
Lin Y(2000)	rat	側坐核	鍼	↓

↑ : 増加, ↓ : 減少, → : 変化なし.

表4 鍼灸刺激によるノルアドレナリン量の変化

著者	対象	測定部位	刺激方法	結果
Murotani T(2011)	rat	中脳中心灰白質	鍼	↑↑
Zhou SH(2007)	human	血中	鍼	↑↑
Chen JX(2009)	rat	大脳皮質	鍼	↑↑
Zhou Y(1995)	rat	血中	鍼	↑↑
Shem EY(1994)	rat	傍巨細胞核	鍼	↑↑
Zhu JM(1990)	rabbit	視索前野	鍼	↓
Bragin EO(1989)	rat	視床下部	鍼	→

↑↑ : 増加, ↓ : 減少, → : 変化なし.

ントロールに対する有効な手段になりうる可能性は高いものと思われる。

#### 4. 鍼灸治療によるノルアドレナリンの分泌作用

一般的にノルアドレナリンは、痛み、睡眠、さらには情動などに深く関与する物質である。そのため、睡眠障害や情動障害などの病態に強く関与しており、臨床的にはノルアドレナリン取り込み阻害剤 (serotonin & norepinephrine reuptake inhibitors : SNRI) などの薬物開発に応用されている。

一方、鍼灸治療を行うことで、ノルアドレナリン量が増加するメカニズムに関して、さまざまな報告がされている。その一つとして、鍼灸刺激を皮膚や筋肉に行うことで、A $\delta$ やC線維を介して青斑核や外側被蓋のノルアドレナリン神経を興奮させることが知られており、青斑核や外側被蓋への刺激は背側被蓋を上昇し、内側前脳束を通して、視床や視床下部、さらには扁桃体などに影響を及ぼしている可能性がある。実際、鍼灸刺激後には視床下部などでノルアドレ

ナリンの量が増加していることが報告されていることから、鍼灸刺激は青斑核や外側被蓋を興奮させ、ノルアドレナリンを増加させるものと思われる(表4)<sup>11)</sup>。

#### 5. 鍼灸刺激によるオキシトシンの分泌

オキシトシンは、視床下部の室傍核と視索上核の神経分泌細胞で合成され、下垂体後葉から分泌されるホルモンである。オキシトシンは、主に末梢組織では平滑筋の収縮に関与し、分娩時の子宮を収縮させたり、乳汁分泌を促すなどの働きを持つことが知られている。このため、一般的には子宮収縮薬や陣痛促進剤として応用されていた。しかしながら、近年抗ストレスや鎮痛、鎮静、性行動などに関与していることが報告されている。特にストレスとの関係は注目されており、ストレスに関与する抗ストレスホルモンとしての役割が注目されている。

また、オキシトシンは、なでるやさするなどの触刺激により、延髄の腹外側部を介して室傍核あるいは視索上核にあるオキシトシン神経を興奮することで分泌される。実際、鍼刺激やそ

れと類似した経皮的電気刺激(TENS)を行うことにより室傍核でオキシトシン産生細胞の活性化が報告されており、その結果ストレスに関連した症状を抑制できることが報告されている<sup>12)</sup>。以上のことから、鍼灸刺激を行うことで室傍核のオキシトシンが増加する可能性があることから、抗ストレス作用が期待されている。

### まとめ

今回、紙面の都合上、オピオイド、セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン、さらには最近注目されているオキシトシンに焦点を絞りその詳細を解説したが、これら以外にもさまざまな物質が鍼灸治療により脳内で変化しているとの報告がされている。これらのことから、鍼灸治療は薬物を使用しない新たな治療手段として、神経内科領域でも応用範囲は広いものと思われる。

一方、鍼灸治療で起こる脳内物質の変化は、薬物治療に比べればごくわずかであり、薬物の代わりに直接的になるものではない。しかしながら、薬物(抗うつ薬)と鍼治療の併用効果を検討した動物実験では、抗うつ薬単独で治療をした群よりも、抗うつ薬と鍼治療を併用した群の方が、少ない投与量で高い抗うつ効果を示したとの報告がある<sup>13)</sup>。

以上のことから、鍼灸治療は単に薬物の代わりというだけではなく、少ない投与量で効果を得ることができれば、薬物の副作用や投与量を減らすことが可能となり、高齢者などの薬物治療の幅を広げることが可能となる。そのため、神経内科領域の患者に対して鍼灸治療を積極的に取り入れていくことは、治療の選択肢を広げ、患者のQOL改善に寄与するものと考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導・御助言を賜りました明治国際医療大学加齢鍼灸ユニット・江川雅人先生、ならびに臨床鍼灸学ユニット・福田文彦先生、吉元 授先生に深謝致します。

### 文 献

1) 川喜田健司. 鍼灸刺激による鎮痛発現の機序一ボ

リモーダル受容器から脳内オピオイドまで. 医学のあゆみ 2002 ; 203 : 455-8.

- 2) 篠原昭二, 咲田雅一. 鍼灸による免疫増強作用. 医学のあゆみ 2002 ; 204 : 169-72.
- 3) 福田文彦, 矢野 忠. 鍼灸による抗ストレス作用. 医学のあゆみ 2002 ; 203 : 459-64.
- 4) 川喜田健司, 岡田 薫. ポリモーダル受容器の感作. 丹沢章八, 尾崎明弘・編. 鍼灸最前線. 東京: 医道の日本社; 2000. p. 26-7.
- 5) 渡 仲三, 山田鑑照, 豊田勝良. 形態学的から見た経穴の実態. 丹沢章八, 尾崎明弘・編. 鍼灸最前線. 東京: 医道の日本社; 2000. p. 6-7.
- 6) 小田博久. 反応点と低電気抵抗点. 熊沢孝朗, 西條一止・編. 鍼灸臨床の科学. 東京: 医道の日本社; 2004. p. 433-50.
- 7) Kumazawa T. Nociceptors and autonomic nervous control. *Asian Med J* 1981 ; 24 : 632-56.
- 8) Kawakita K, Gotoh K. Role of polymodal receptors in the acupuncture-mediated endogenous pain inhibitory systems. In : Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K, editors. *Prog Brain Res* 113. Amsterdam : Elsevier ; 1996. p. 507-23.
- 9) Chen XH, Han JS. Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors : another cross-tolerance study. *Behav Brain Res* 1992 ; 47 : 143-9.
- 10) Sekido R, Ishimaru K, Sakita M. Differences of electroacupuncture-induced analgesic effect in normal and inflammatory conditions in rats. *Am J Chin Med* 2003 ; 31 : 955-65.
- 11) 福田文彦, 矢野 忠, 加藤 麦, 吉本寛司. 脳報酬系に対する鍼灸治療の影響. 鍼灸Osaka 2009 ; 25 : 257-63.
- 12) Yoshimoto S, Babygirija R, Dobner A, et al. Anti-stress effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on colonic motility in rats. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 1213-21.
- 13) Yu J, Liu Q, Wang YQ, et al. Electroacupuncture combined with clomipramine enhances antidepressant effect in rodents. *Neurosci Lett* 2007 ; 421 : 5-9.

特集

片頭痛を考える

---

# 片頭痛と自律神経

荒木 信夫

埼玉医科大学神経内科

ペインクリニック

Vol.34 No.7 (2013.7) 別刷

真興交易(株)医書出版部

# 片頭痛と自律神経

荒木 信夫

埼玉医科大学神経内科

## 要 旨

片頭痛に伴う症状には、予兆や発作の際などに自律神経の異常を示唆するものが多く認められるが、片頭痛における自律神経の機能に関する研究は少ない。われわれは、片頭痛の発作間欠期の患者において、交感神経機能、血中ニューロペプチド、一酸化窒素 (NO) および発汗機能を検討してきた。最近、発作期の患者における自律神経の検討や、鍼治療による片頭痛患者における脳血流の検討も行ってきたので紹介する

(ペインクリニック 34 : 913-918, 2013)

キーワード：片頭痛, 自律神経, 一酸化窒素 (NO)

## はじめに

片頭痛に伴う症状には自律神経の異常を示唆するものが多く認められる。しかし、片頭痛における自律神経の機能に関する研究は、戦前のドイツでは盛んに行われた<sup>1)</sup>が、戦後は自律神経に関する研究は激減してしまった。われわれは、片頭痛における自律神経機能を検討してきた。本稿は2011年の第39回日本頭痛学会総会の会長講演<sup>2)</sup>を基にまとめたものである。

### 1. 交感神経機能

まず、前兆のある片頭痛患者の発作間欠期において、自律神経機能を様々な面より検討し、健常者と比較した。発作間欠期の片頭痛患者は、健常者に比して、安静時の血中ノルアドレナリンが有意に低いこと (図1)<sup>3)</sup>、head up tilting時の血中ノルアドレナリンの増加の程度が少ないこと<sup>3)</sup>、1.25%のアドレナリン点眼で瞳孔の

軽度散瞳が認められること (図2)<sup>3)</sup>、および少量のノルアドレナリンの bolus injection 後の血圧の回復が有意に遅いこと<sup>3)</sup>(denervation hypersensitivity の存在)を示した。このように、発作間欠期の片頭痛患者では、交感神経機能の低下およびそれに伴う denervation hypersensitivity の存在<sup>3)</sup>が確認された。

### 2. 血中ニューロペプチド

次に、自律神経に多く含まれるニューロペプチドを検討した。前兆のある片頭痛患者において、健常者と比較し、発作間欠期に substance P (SP) (図3a)<sup>4,5)</sup>、calcitonin gene-related peptide (CGRP) (図3b)<sup>4,5)</sup>、hANP の低下を認めた。SP、CGRPの血中濃度の低下は、片頭痛患者において、これらの物質を神経伝達物質とする神経線維の機能低下が存在し、SP受容体およびCGRP受容体では denervation hypersensitivity が生じる可能性を示している。そして、何らかの誘因により脳血管や硬膜に存在す

〈Special Article〉 Consideration about migraine  
Migraine and autonomic nervous system

Nobuo Araki

Department of Neurology, Saitama Medical University

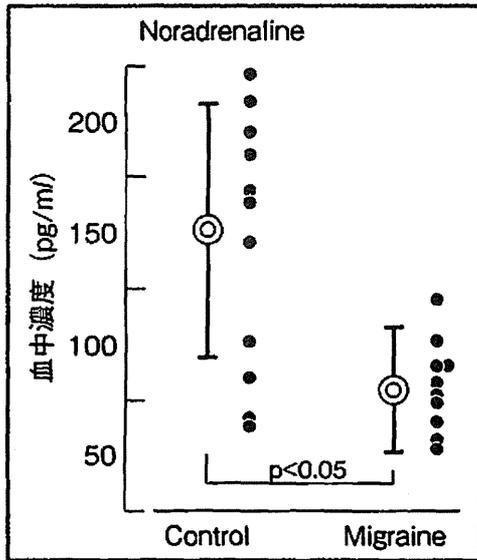


図1 健常者と発作間欠期における片頭痛患者の安静時の血中ノルアドレナリン濃度の比較

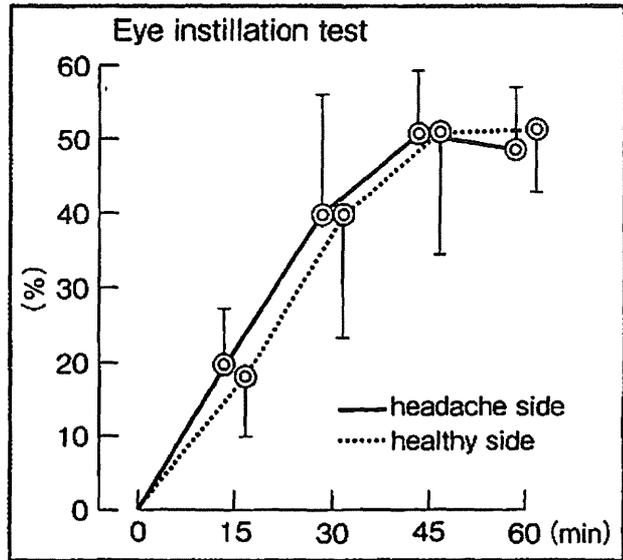


図2 片頭痛患者のアドレナリン点眼による瞳孔の散瞳

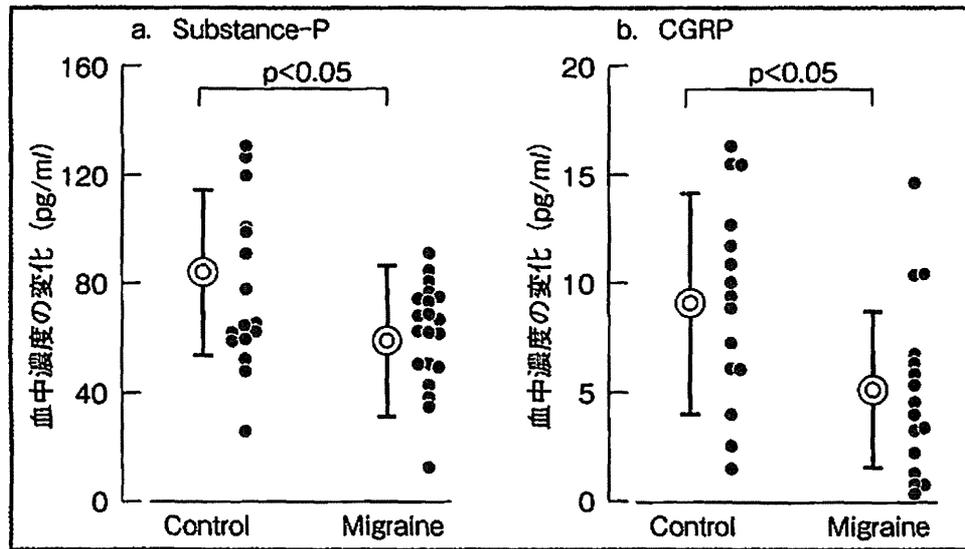


図3 健常者と発作間欠期片頭痛患者の substance P ならびに CGRP の血中濃度の比較

る神経終末より放出される SP と CGRP が、より強い血管拡張および neurogenic inflammation を起こし、片頭痛発作を引き起こしていると推察される。Goadsby ら<sup>6)</sup>は、発作時の片頭痛患者の頸静脈血中の CGRP が高値となるこ

とを示している。この CGRP の変化、すなわち発作間欠期には低値で、発作時に上昇する変化により、より強い血管拡張をきたしうる可能性が考えられる。

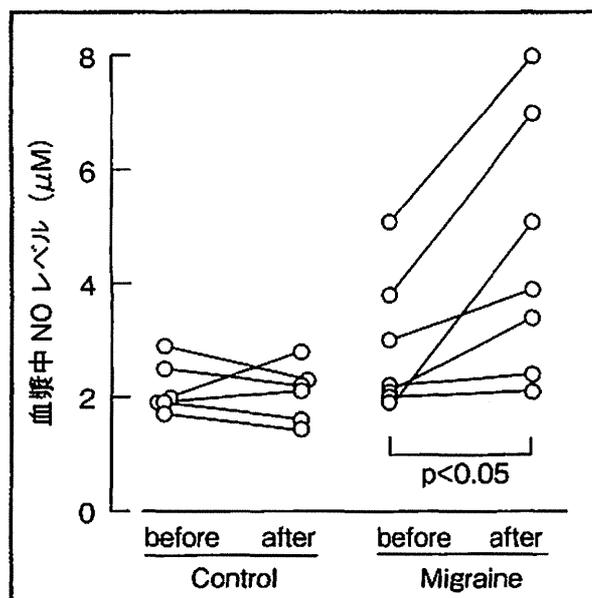


図4 血漿中 NO 濃度に対する L-アルギニン豊の效果

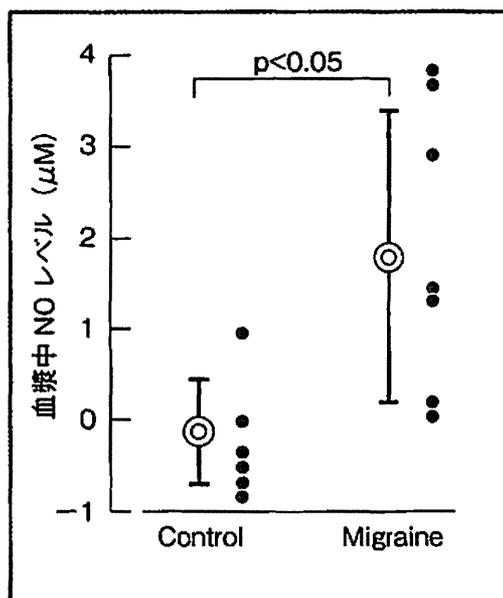


図5 L-アルギニン投与後の血漿中 NO 濃度の変化

### 3. L-arginine 負荷試験および血中一酸化窒素濃度

一酸化窒素 (NO) は、血管内皮由来血管弛緩因子の一つとして発見され、血管拡張因子として最も注目されている<sup>7)</sup>。NO は L-arginine を基質として NO 合成酵素 (nitric oxide synthase : NOS) により合成される。NOS は血管内皮や中膜平滑筋のほか神経系にも存在することが明らかにされ、脳血管周囲にも存在することが示されている<sup>8)</sup>。われわれは、片頭痛患者に L-arginine を静脈内投与した際に、NO 産生が健常者に比して亢進していること (図 4, 図 5)<sup>9)</sup>。および L-arginine 投与による血圧低下が、片頭痛患者においてより顕著に認められ、NO 産生量と血圧低下幅との間には相関関係があること (図 6)<sup>10)</sup>。を示した。一方、Olesen ら<sup>11,12)</sup> は、NO donor である glyceryl trinitrate を投与し、片頭痛患者では、健常者に比して NO の血管拡張作用に対する反応性が亢進して

いることを示し、NO に対する denervation hypersensitivity が存在すると主張している。以上より、発作間欠期の片頭痛患者では、NO 合成酵素活性が上昇していると考えられる。

以上より、片頭痛発作間欠期には、交感神経系の機能低下の他に、SP や CGRP などニューロペプチド系の機能低下および脱神経過敏性、NO 産生亢進および NO の血管拡張作用の増強が存在することが明らかになった。

### 4. 発汗機能

全身の温熱性発汗はエクリン腺で行われている。このエクリン腺は交感神経の節後線維により支配されているが、他の交感神経の末端と異なり、主にコリン作動性線維により支配されている。この交感神経の節後線維が障害された際、汗腺はコリン作動性薬物に対する反応性が低下し、denervation hypersensitivity を生じない。これは、いわゆる Cannon の法則の唯一の例外である。交感神経切除例において、コリン作動

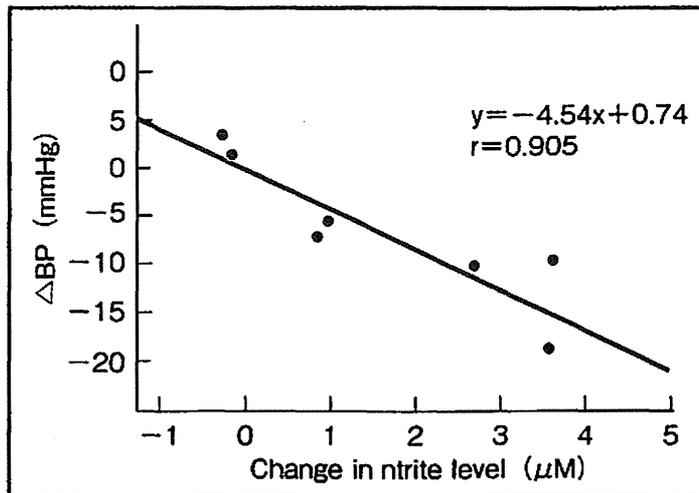


図6 片頭痛患者におけるNO濃度変化とΔBPの相関

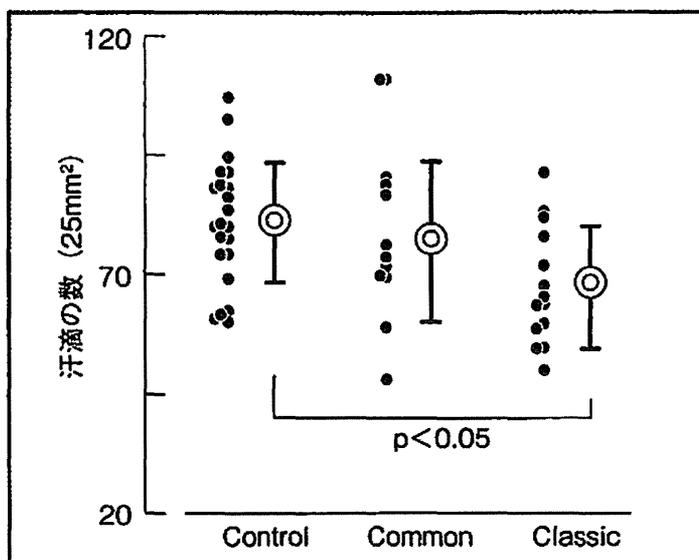


図7 皮膚面積 25 mm<sup>2</sup> 当たりの汗滴の数

性薬物である pilocarpine を投与した際、温熱性発汗の低下部位に一致して、反応性が低下することが示されている。このことより、pilocarpine による発汗を利用して、交感神経節後線維の活動度を測定することが可能である。

われわれは、Sarkany & Gaylarde<sup>13)</sup> により開発されたシリコンゴムを用いた皮膚鑄型法<sup>14,15)</sup> を用いて、発汗機能の定量化を行った。すなわち、室温を 24~25℃ に保ち、30 分間安静にし

た後、両側手背部第 1~2 指間に 1% pilocarpine を 0.05 ml を皮下注射し、1 分後に硬化剤と一定の割合で混合した Silastic を同部に塗布し、7 分後に固まった Silastic を皮膚から剝離する。この Silastic により作られた皮膚鑄型を顕微鏡下に 40 倍に拡大し、画像解析装置 Luzex 500 を用い、sweat droplet により作られた皮膚鑄型上の穴の数、面積を 5×5 mm の範囲で測定する。この測定範囲内の面積 25 mm<sup>2</sup> に対する

sweat droplet による穴の数、面積の和の比率を検討し、発汗度の指標とした<sup>14)</sup>。

前兆のある片頭痛の間欠期の患者において、sweat droplet による穴の数が健常人に比して有意に少なかった (図7)<sup>15)</sup>。このことより、前兆のある片頭痛の間欠期の患者では交感神経末梢機能が低下していることが示された。

### 5. 片頭痛発作時の自律神経機能の検討

次に、われわれは、片頭痛患者の発作中に起立試験などの検討を行い、健常者コントロールと比較した<sup>16)</sup>。片頭痛群の血中ノルアドレナリンは、健常者群に比し高値であったが、有意ではなかった。片頭痛群のアルギニン-バソプレッシン (AVP) は、健常者群に対し高値傾向 ( $p < 0.1$ ) を示した。10分間の受動的 head up-tilting 試験を行った際、片頭痛群での反射性頻脈は、健常者群に比し有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。以上より、片頭痛発作時には交感神経機能は亢進状態にあることが示唆された。

### 6. Arterial spin labeling を用いた片頭痛患者における脳血流の検討

片頭痛患者における脳血流の変化を捉えるため、3TのMRIを用い、Arterial spin labeling (ASL) 法で検討した結果、片頭痛発作時には視床下部を中心とした血流低下がみられた<sup>17)</sup>。また、トリプタンによる治療後30分後には、同部位に血流増加がみられた。視床下部は自律神経系と深く関係している部位であり、片頭痛と自律神経系との関係を示しているものと考えられる。

鍼治療によって、片頭痛患者における発作頻度、頭痛の程度が軽減されることに関連して、瞳孔反応性の改善など自律神経系に関する変化をきたすこと<sup>18)</sup>が示されてきた。鍼治療による中枢神経内での変化をとらえるため、鍼刺激が

片頭痛患者と健常人の脳血流に及ぼす影響をarterial spin labeling (ASL) 法で比較し検討した<sup>19)</sup>。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。片頭痛患者、健常人ともに、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、片頭痛患者では、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。このことより、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。

### 7. その他の検討

最近、Bursteinらのグループが、片頭痛に伴う中枢神経系の変化を詳細に検討しているが、その中で自律神経系の中核の一つと考えられる視床下部に関する検討がある。片頭痛では食欲が低下するが、ラットで硬膜刺激した際、視床下部のニューロンでFos陽性ニューロンが増加する現象、特にcholecystokinin type B受容体を持つニューロンで増加すること<sup>20)</sup>を見出した。これは、片頭痛の予兆などでみられる食欲低下のモデルと考えられ、自律神経系の変化が片頭痛で起こっていることを示唆している。

また、彼らは、片頭痛患者で鼻腔内にリドカインを投与し、sphenopalatine ganglion blockを行った際に、頭痛は軽減するが、アロディニアは変化しないことより、sphenopalatine ganglionからの副交感神経が頭蓋内侵害受容器の感作に関係していることを示した<sup>21)</sup>。彼らの研

究は、片頭痛の病態に中枢および末梢の自律神経系が関与していることを示しており、今後の研究の発展が期待される。

#### 謝 辞

以上、片頭痛と自律神経をテーマに研究をしてきた結果をまとめましたが、これらの研究は、慶應義塾大学神経内科、埼玉医科大学神経内科、埼玉医科大学東洋医学の多くの先生方との共同研究の賜物であります。ここに、お世話になりました先生方に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 田村直俊, 荒木信夫, 山元敏正, 他: Edward Flatau (1868-1932) とドイツ語圏の片頭痛研究: 片頭痛の発生機序. 神経内科 69 : 497-502, 2008
- 2) 荒木信夫: 片頭痛と自律神経. 日本頭痛学会誌 39 : 1-4, 2012
- 3) Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, et al: Noradrenergic nervous activity in migraine. Arch Neurol 41 : 951-955, 1984
- 4) 荒木信夫: 片頭痛における自律神経機能の検討. 臨床神経学 35 : 1336-1338, 1995
- 5) Araki N, Fukuuchi Y, Gomi S, et al: Neuropeptides in migraine. (Rose C, ed: New advances in headache research 3rd ed.) London, Smith-Gordon, 1994, 91-94
- 6) Goadsby PJ, Edvinsson L: The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol 33 : 48-56, 1993
- 7) Furchgott RF, Jothianandan D: Endothelium-dependent and-independent vasodilation involving cyclic GMP: Relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. Blood Vessels 28 : 52-61, 1991
- 8) Suzuki N, Fukuuchi Y, Koto A, et al: Cerebrovascular NADPH diaphorase-containing nerve fibers in the rat. Neurosci Lett 151 : 1-3, 1993
- 9) 清水利彦, 福内靖男, 荒木信夫, 他: 古典型片頭痛患者における L-arginine 投与前後の血中ニューロペプチドの変化. 頭痛研究会会誌 20 : 6-8, 1993
- 10) 柴田 護, 福内靖男, 荒木信夫, 他: 片頭痛患者の L-arginine 負荷時の血中一酸化窒素 (NO) 濃度変化. 頭痛研究会会誌 24 : 48-50, 1997
- 11) Thomsen LL, Iversen HK, Brinck TA, et al: Arterial supersensitivity to nitric oxide (nitroglycerin) in migraine sufferers. Cephalalgia 13 : 395-399, 1993
- 12) Olesen J, Jansen-Olesen I: Nitric oxide mechanisms in migraine. Pathol Biol (Paris) 48 : 648-657, 2000
- 13) Sarkany I, Gaylarde P: A method for demonstration of sweat gland activity. Br J Derm 80 : 601-605, 1968
- 14) 荒木信夫, 後藤文男: 自律神経機能検査: 片頭痛患者の発作時における自律神経症状の検討. 中外医薬 40 : 294-306, 1987
- 15) Gomi S, Gotoh F, Komatsumoto S, et al: Sweating function and retinal vasomotor reactivity in migraine. Cephalalgia 9 : 179-185, 1989
- 16) 光藤 尚, 山元敏正, 三宅晃史, 他: 片頭痛患者の発作時における自律神経症状の検討. 日本頭痛学会誌 38 : 228, 2011
- 17) Kato Y, Araki N, Matsuda H, et al: Arterial spin-labeled MRI study of migraine attacks treated with rizatriptan. J Headache Pain 11 : 255-258, 2010
- 18) 山口 智: 東洋医学と自律神経: 頭痛・脳血管障害に対する鍼治療効果について. 自律神経 43 : 341-347, 2006
- 19) 菊池友和, 山口 智, 小俣 浩, 他: Arterial spin labeling を用いた鍼刺激が片頭痛患者の脳血流に及ぼす影響. 日本頭痛学会誌 38 : 264, 2011
- 20) Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Bajwa ZH, et al: Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine. Headache. 43 : 704-714, 2003
- 21) Malick A, Jakubowski M, Elmquist JK, et al: A neurohistochemical blueprint for pain-induced loss of appetite. Proc Natl Acad Sci USA 98 : 9930-9935, 2001. Erratum in: Proc Natl Acad Sci USA 98 (24) : 14186, 2001

※ ※ ※

## 自律神経疾患の治療と進歩\*

山元 敏正\*\* 荒木 信夫\*\*

Key Words : orthostatic hypotension, autonomic failure, postural tachycardia syndrome, hyperhidrosis, overactive bladder

(神経治療 30 : 431-435, 2013)

## I. Parkinson病 (Parkinson disease : PD) の自律神経障害

Rotigotine パッチの発症早期未治療患者に及ぼす影響については、Rocchiら<sup>1)</sup>が20例を対象として起立試験、バルサルバ試験、深呼吸試験、ハンドグリップ試験を実施し、その使用前後で検査成績に有意な変化はなく、rotigotineの自律神経に対して良好な忍容性が示された。進行期PDに対してL-dopa製剤 (levodopa/carbidopa gel) の十二指腸注入が起立性低血圧、発汗、皮膚温に及ぼす影響が検討された<sup>2)</sup>。L-dopa製剤の十二指腸注入による起立性血圧下降は経口投与と比較し、投与2ヵ月後においても有意に大であったが、発汗と体温に変化はみられなかった。

ラットを対象にした実験で、ghrelinの静脈内投与は経口胃に投与されたL-dopaの胃排泄遅延作用を防ぎ、血漿L-dopaとDA濃度を上昇させたこと<sup>3)</sup>から、今後、L-dopaで治療されているPD患者に対してghrelinの治療効果が期待される。

脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) の自律神経に及ぼす影響については、RR間隔変動や血圧変動のスペクトラル解析による検討でPDの心臓自律神経障害における迷走神経の成分が改善したとする<sup>4)</sup>。一方で、DBSはPDの心拍変動に影響を及ぼさないとする報告もあった<sup>5)</sup>。Guimarãesら<sup>6)</sup>はDBS後に体重が増加する機序として、青斑核、視床下核や視床下部核におけるノルアドレナリン系の相互作用によって生じるとする仮説を示した (総説)。Markakiら<sup>7)</sup>は、DBS後の体重増加が血中ghrelinやleptin

濃度との相関があったことから、DBS後のこれらペプチドの産生増加が体重増加に起因する可能性を指摘した。Araiら<sup>8)</sup>は呼気<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>測定による胃排泄機能を検討し、L-dopa製剤 (levodopa/carbidopa) は胃排泄に影響を及ぼさないが、DBSは胃排泄障害を改善させると述べた。

## II. 体位性頻脈症候群 (postural tachycardia syndrome : POTS)

最近の研究から、POTSでは心臓の萎縮による心拍出量の低下が指摘されている<sup>9)</sup>。Shibataら<sup>9)</sup>は3ヵ月の短期間の運動トレーニングによってPOTSの心拍出量低下が軽減することにより、運動に対する心血管反応性が改善することを明らかにした。Coffinら<sup>10)</sup>は本症30例にdesmopressinを経口投与し、本薬が起立後の頻脈や臨床症状を改善すると報告した。Kanjwalらは難治性POTSに対するmethylphenidate<sup>11)</sup>、octreotide<sup>12)</sup>、erythropoietin<sup>13)</sup>の効果を検討し、これらの薬がいずれも有効であることを示した。

Mathiasら<sup>14)</sup>はPOTSの総説の中で、本症の薬理的治療法についても述べ (Table 1)、適切な治療を実施すればPOTSの予後は良好で、多くの患者は診断後5年以内に改善し、60%は症状が出現する前の機能レベルに回復すると発表した。Zhangら<sup>15)</sup>は、midodrineによる治療効果が得られた小児患者では効果のなかった患者と比較し、midregional pro-adrenomedullin (MR-proADM) は高値であったことから、MR-proADM測定がmidodrine使用の判断に役立つと報告した。

\* Review/Advances in Neurological Therapeutics (2012). Autonomic Nervous System Disorders.

\*\* 埼玉医科大学医学部神経内科学 Toshimasa YAMAMOTO, Nobuo ARAKI : Department of Neurology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University

**Table 1** Pharmacological treatment for postural tachycardia syndrome (POTS). Drugs are need when nonpharmacological measures alone are not effective.

Therapeutic strategy	Drug class or mechanism of action	Agent
Reducing salt loss and /or plasma volume expansion	Mineralocorticoid	Fludrocortisone
Vasoconstriction	Sympathetic action on resistance vessels	Midodrine
Ganglionic nicotinic receptor stimulation	Anticholinesterase inhibitors	Pyridostigmine
Preventing vasodilation and tachycardia	$\beta$ -adrenoreceptor blockers, ideally cardioselective	Bisoprolol
Preventing postprandial tachycardia	Peptide release inhibitors, Somatostatin analogs	Octreotide
Directly reducing tachycardia	Selective sinus node blockade	Ivabradine
Lowering blood pressure if elevated and reducing tachycardia	Central sympatholytic	Clonidine

### III. 自律神経不全症 (autonomic failure : AF)

純粋型AFとPDからなる末梢型AF17例に単盲検クロスオーバー試験<sup>16)</sup>が行われ、偽薬、 $\alpha$ -2アドレナジック受容体拮抗薬であるyohimbine、選択的ノルアドレナリントランスポーター抑制作用を有するatomoxetineの単剤、あるいは両者の併用により治療された。座位での収縮期血圧の改善と起立耐性(起立後の収縮期血圧カーブ×起立時間)の増加が両薬物の併用によってのみ認められた。Shibaoら<sup>17)</sup>はAFの治療は血圧を目標とするのではなく、失神前状態時の症状を軽減することに焦点を置くべきであるとした(総説)。治療は非薬物療法が第一次治療であり、食後性低血圧や臥位高血圧のような併存疾患の有無を検査すべきであるとした。次のステップは血管内容積を増加させる薬剤の使用であり、起立活動に備えて必要な場合には短時間型作用の昇圧剤の服用が好ましいと述べた。

臥位高血圧に対する対処法がレビューされた<sup>18)</sup>。起立性低血圧の治療に使用される昇圧薬は患者が臥位の場合には臨床的有用性はなく、むしろ血圧性利尿によって起立性低血圧を悪化させるので投与されるべきではないこと。臥位高血圧は日中では臥位の姿勢を避け、夜間はベッドから頭を6~9インチあげること。遷延する臥位高血圧の患者には就寝中はnitroglycerinパッチで治療し、朝はそれを外すこと。またsildenafilや短時間作用型のnifedipineで治療することなどが紹介された。

### IV. 失 神

Adenosine 5'-triphosphate (ATP) 試験が失神の治療選択に有用であるとの報告がなされた<sup>19)</sup>。高齢者80例(56%は原因不明の失神でATP静注試験による房室、あるいは洞房ブロックが10秒以上継続した器質的心疾患のないもの)を対象に、プログラマブルペースメーカーを植え込み、ペースメーカーの設定を無作為にactive pacing群とbackup pacing群に割り振り、失神の再発の有無が調査された<sup>19)</sup>。その

結果、active pacing群では39例中8例(21%)に、backup pacing群では41例中27例(66%)に失神の再発が認められ(ハザード比0.25)。backup pacing群で失神が認められた27例をactive pacingに変更したところ、1例のみ失神の再発が認められた。これらの結果から、原因不明の失神発作で、ATP静注試験が陽性である高齢者にはactive dual-chamber pacingが失神再発の予防に有効であるとした。その他、原因不明の失神について第3回国際研究(無作為試験)の成績が報告され、dual-chamber永久ペースメーカーは40歳以上の重篤な心停止をきたす神経調節性失神発作に有効であった<sup>20)</sup>。再発性血管迷走神経性失神発作の予防に、DDDR closed-loop型心臓ペースメーカーが有効<sup>21)</sup>。従来型dual-chamber型心臓ペースメーカーよりもclosed-loop型心臓ペースメーカーが有効<sup>22)</sup>であるとする発表があった。再発性血管迷走神経性失神発作に選択的心房迷走神経の電気的除神経が有効であった1例報告があった<sup>23)</sup>。植込み型心電図ループレコーダーが原因不明の失神発作の診断と治療に有用であることが報告された<sup>24)</sup>。

血管迷走神経性失神に $\beta$ ブロッカーであるmetoprololの効果を検討され、42歳を超える中高年者の方が42歳未満よりも予防効果が高く、年齢により $\beta$ ブロッカーに対する効果の違いが示された<sup>25)</sup>。

Laranjoら<sup>26)</sup>は、起立トレーニングは神経心臓原性失神患者の末梢血管抵抗を増加させ、失神の回数を1年にわたって減少させることを報告した。

献血前の500mlの飲水が思春期における献血時の失神や失神前状態の発現抑制に有効であるか否かについて検討されたが、その有効性は示されなかった<sup>27)</sup>。

心臓に異常を認めない血管迷走神経性失神の患者で、失神のリスクなどの説明、水分摂取の推奨、失神誘発因子を避けることなどの教育プロトコルが失神による外傷や失神の再発に有効であることが報告された<sup>28)</sup>(総説)。Suttonら<sup>29)</sup>は血管迷走神経性失神発作に対して非薬理学的治療が最初のステップとして推奨されていること、薬理学的治療が再発性失

神に実施されているが、効果についてはエビデンスが乏しいこと、心臓ペースングの実施にはまだ異論があることなどを述べた(総説)。

## V. 多汗症

脱毛に使用されるYAG 1064nmレーザーが腋窩多汗症に及ぼす影響が検討され、レーザー前後で組織学的には変化はなかったが、主観的、客観的に多汗症が改善したと発表<sup>30)</sup>された。新規のマイクロ波発生装置が腋窩多汗症に及ぼす治療効果の無作為盲目的臨床的評価がなされ、対象患者の89%に改善がみられ、この効果は1年後もみられたとする報告があった<sup>31)</sup>。

Strekerらは含有量の異なる塩化aluminiumが足底多汗症に及ぼす効果と安全性を検討し、外来患者の治療には12.5%のものが最も推奨された<sup>32)</sup>。また彼ら<sup>33)</sup>は耳介側頭症候群、Ross症候群、エクリン腺母斑(過誤腫)のような局所性多汗症の亜型には塩化aluminium 6水和物溶液で治療するのが適切であると述べた(総説)。

多汗にムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬を用いた検討が報告された。Pallerらはglycopyrrolateの経口投与(平均用量2mg)が小児の原発性手掌多汗症に有効であったと報告した<sup>34)</sup>。原発性多汗症に対するglycopyrrolateとclonidineの効果が後向研究で検討され、これらの薬剤は2/3の症例に有効、副作用は1/4未満で自然緩解し、重篤なものはなく、また薬剤間で治療効果と副作用に差はなかったと報告された<sup>35)</sup>。Woloskerら<sup>36)</sup>は手掌と腋窩の多汗症にoxybutyninの経口投与は有効で、患者のQOLを改善し副作用も軽微であることから、初期治療の選択肢に成り得ることを示した。Oxybutyninと従来の治療法の併用に治療抵抗性であった原発性多汗症にoxybutynin 7.5 mgへの増量が有効であったと発表された<sup>37)</sup>。Chiaら<sup>38)</sup>は臭化glycopyrroniumとイオントフォレーシスの併用が手掌多汗症に有用であったと報告した。

Botulinum toxinについては、incobotulinumtoxin Aは複合体形成タンパク質を持たない新しいbotulinum toxin A (BTX-A)で、2005年から利用可能であるが、治療効果はonabotulinum toxin Aと同等で、抗原性は少ないとされ、今まで抗体による治療の失敗例はないと発表された(総説)<sup>39)</sup>。原発性腋窩多汗症に対して、BTX-Aをlidocaineによる希釈と生食によるものとで治療効果を検討し、lidocaineによる希釈は痛みが少なく、治療効果は同じであったと報告された<sup>40)</sup>。Hospら<sup>41)</sup>はBTX-Aは原発性手掌多汗症に対して簡便に試行でき、高い有効性を示し、合併症はほとんどみられないことから、確立した治療法であると述べた(総説)。また多汗症の中で二番目に多い局所性多汗症のBTX-A療法では、薬剤注入時の痛み、注入量の多いこと、効果期間が4ヵ月と短いことから、その使用は制限されるとし、BTX-Bの方がBTX-A

より治療効果は高いが、全身性の有害事象が多いと報告した。

多汗症を伴う453名を対象に実施された内視鏡的胸部交感神経切除術は手術直後から術後5年間、患者のQoLを改善したため、本治療の長期効果が示された<sup>42)</sup>。多汗症の手掌-腋窩の亜型に対して、ビデオ補助による胸腔交感神経切除の長期予後を検討した報告では、十分な改善が得られたのは手掌の多汗症であり、腋窩ではわずか2/3の症例であったとする報告<sup>43)</sup>があった。

多汗症に対して新たな技法による交感神経切除術が報告された。CT補助による交感神経遮断<sup>44)</sup>や単孔式ビデオ補助による胸腔内視鏡的交感神経切除<sup>45)</sup>、単孔式胸腔内視鏡的交感神経切除<sup>46)</sup>の臨床的有用性が報告された。胸部交感神経節切除後に生じた代償性発汗過多に対して、交感神経幹のクリップの除去や胸部交感神経6-9のブロックよりも腹部・腰部におけるイオントフォレーシスが最も有効であった<sup>47)</sup>。代償性に生じた体幹の発汗過多に対して、従来行われていた交感神経切除術ではなく、細径内視鏡によるビデオ補助胸腔手術による肋間神経移植が有効であった1例報告<sup>48)</sup>がなされた。

小児の手掌多汗症に対して胸腔内視鏡的交感神経切除術が有効であることが示された<sup>49,50)</sup>。

## VI. 神経因性膀胱

神経原性過活動性膀胱(overactive bladder: OAB)を伴う小児と成人に対するpropiverineの後向き長期試験の結果<sup>51)</sup>では、本薬の長期効果と忍容性は示され、とくにウロダイナミック検査での改善は尿失禁スコアの改善と並行していた。

抗コリン作動薬が無効であった脊髄損傷や多発性硬化症のOABによる尿失禁に対して、onabotulinum toxin Aの有効性と安全性のエビデンスにより多くの国で認可されるようになった<sup>52)</sup>。小児の後天性神経因性膀胱の内排尿筋にBTX-Aを注入すると、排尿筋の圧は減少し、その効果は継続的に維持された<sup>53)</sup>。Alovaら<sup>54)</sup>は小児の神経因性膀胱による尿失禁に対して、経内視鏡的にデキストラノーマ/ヒアルロン酸注入療法の長期的効果について検討し、半数の患者に有効であったと述べた。Cochrane Incontinence Group Specialised Registerを中心に検索(2012年9月4日)し、成人の非神経因性OAB症候群において抗コリン作動薬と非薬剤性能動的治療の効果が比較検討された<sup>55)</sup>。OAB症候群の初期治療では、抗コリン薬、あるいは膀胱訓練と抗コリン薬との併用は膀胱訓練単独に比較し症状を改善させた。抗コリン薬に治療抵抗性の場合には電気刺激が選択肢になることが示唆された(総説)。Layら<sup>56)</sup>によって神経因性OAB患者に対する治療法、とくに坐骨神経刺激療法の検討が報告され、本法は仙骨孔内に埋め込まれた刺激発生器に接続された電極で第3仙髄神経を刺激するもので、低侵襲であり、恒久的に留置された患者の約70%に有効であった(総説)。脊髄損傷患者の変形膀胱の容積と伸展性に及ぼす背側陰茎神経の電気刺激の影響

が検討された<sup>52)</sup>。本法は神経原性排尿筋の過活動を効果的に抑制し、膀胱を生理的に膨張させ、膀胱変形だけではなく、膀胱容積と伸展性を改善させた。

Loutochinら<sup>53)</sup>は、神経原性排尿筋の過活動示すラットの動物モデルにpregabalinとlamotrigineの抗けいれん薬が尿流動態のパラメーターに及ぼす影響を検討し、ベースラインの膀胱圧、最大容量での排尿筋圧、膀胱容積、排尿筋の過活動の頻度のいずれも改善し、両薬物が神経原性排尿筋の過活動の新規の代替治療薬になりうる事が示された。

## VII. その他

交感神経節性3-AChR抗体陽性の女子例で、消化管の偽閉塞、膀胱機能障害、節後性散瞳を伴い、ステロイド抵抗性であったが、azathioprineによって症状がほぼ緩解したとの報告<sup>54)</sup>があった。思春期慢性疲労症候群に対するclonidineの効果を検討したバロット研究が実施され、起立試験での反応が正常化したと発表された<sup>55)</sup>。

### [注]

(一般名)	(商品名)
Rotigotine patch	ニュープロ パッチ
levodopa/carbidopa gel	本邦未発売
levodopa/carbidopa	メネシット
desmopressin	デスモプレシン
methylphenidate	リタリン
octreotide	サンドスタチン
erythropoietin	エスポー
fludrocortisone	コルチゾール
midodrine	メトリジン
pyridostigmine	メスチノン
bisoprolol	メインテート
ivabradine	イバブラジン
clonidine	カタプレス
yohimbine	ガラナポーン
atomoxetine	ストラテラ
nitroglycerin	バソレーター
sildenafil	バイアグラ
nifedipine	アダラート
adenosine 5'-triphosphate	アデホスールコーワ
metoprolol	プロレゾール
aluminium chloride	塩化アルミニウム (医薬部外品)
glycopyrrolate	本邦未発売
oxybutynin	ボラキス
glycopyrronium	シーブリ
Incobotulinumtoxin A	本邦未発売
onabotulinum toxin A	本邦未発売
lidocaine	キシロカイン
propiverine	パップフォー
botulinum toxin A	ボトックス
botulinum toxin B	ナーブロック
pregabalin	リリカ
lamotrigine	ラミクタール
azathioprine	イムラン

## 文 献

1) Rocchi C et al : Eur Neurol 68 : 187-192

2) Pursiainen V et al : Acta Neurol Scand 126 : e20-24  
 3) Wang L et al : Neurogastroenterol Motil 24 : e235-245  
 4) Sumi K et al : Stereotact Funct Neurosurg 90 : 248-254  
 5) Guimarães J et al : Mov Disord 27 : 1078-1082  
 6) Trachani E et al : Acta Neurol Scand 126 : 56-61  
 7) Markaki E et al : Stereotact Funct Neurosurg 90 : 104-112  
 8) Arai E et al : Brain 135 : 1478-1485  
 9) Shibata S et al : J Physiol 590 : 3495-3505  
 10) Coffin ST et al : Heart Rhythm 9 : 1484-1490  
 11) Kanjwal K et al : Am J Ther 19 : 2-6  
 12) Kanjwal K et al : Am J Ther 19 : 7-10  
 13) Kanjwal K et al : Am J Ther 19 : 92-95  
 14) Mathias CJ et al : Nat Rev Neurol 8 : 22-34  
 15) Zhang F et al : J Am Coll Cardiol 60 : 315-320  
 16) Okamoto LE et al : Hypertension 59 : 650-656  
 17) Shibao C et al : Pharmacol Ther 134 : 279-286  
 18) Arnold AC et al : Curr Opin Nephrol Hypertens 21 : 481-485  
 19) Flammang D et al : Circulation 125 : 31-36  
 20) Brignole M et al : Circulation 125 : 2566-2571  
 21) Bortnik M : J Cardiovasc Med (Hagerstown) 13 : 242-245  
 22) Palmisano P et al : Europace 14 (7) : 1038-1043  
 23) Liang Z et al : Pacing Clin Electrophysiol 35 : e214-218  
 24) Shanmugam N et al : Ann Acad Med Singapore 41 : 115-123  
 25) Sheldon RS et al : Circ Arrhythm Electrophysiol 5 : 920-926  
 26) Laranjo S et al : Rev Port Cardiol 31 : 469-476  
 27) van den Berg K et al : Transfusion 52 : 2577-2584  
 28) Aydin MA et al : Europace 14 : 410-415  
 29) Sutton R et al : Nat Rev Cardiol 9 : 590-598  
 30) Letada PRJ : Drugs Dermatol 11 : 59-63  
 31) Glaser DA et al : Dermatol Surg 38 : 185-191  
 32) Streker M et al : J Dtsch Dermatol Ges 10 : 115-119  
 33) Streker M et al : Hautarzt 63 : 452-455  
 34) Paller AS : J Am Acad Dermatol 67 : 918-923  
 35) Walling HW et al : J Am Acad Dermatol 66 : 387-392  
 36) Wolosker N et al : J Vasc Surg 55 : 1696-1700  
 37) Try C : Rev Med Liege 67 : 520-526  
 38) Chia HY et al : J Eur Acad Dermatol Venereol 26 : 1167-1170  
 39) Dressler D : Eur J Neurol 19 : 385-389  
 40) Güleç AT : J Eur Acad Dermatol Venereol 26 : 314-318  
 41) Hosp C et al : Hautarzt 63 : 469-476  
 42) Wolosker N et al : J Vasc Surg 55 : 154-156  
 43) Flores LP : Arq Neuropsiquiatr 70 : 398-403  
 44) Scheer F et al : RöFo 184 : 624-628  
 45) Apiliogullari B et al : Thorac Cardiovasc Surg 60 : 285-289  
 46) Unal O et al : BMJ Case Rep 11 : 2012  
 47) Stefaniak T et al : Scientific World Journal 2012 : Article ID134547  
 48) Wong RH et al : Interact Cardiovasc Thorac Surg 14 : 350-352  
 49) Kravarusic D et al : Afr J Paediatr Surg 9 : 143-147  
 50) Neves S et al : Pediatr Dermatol 29 : 575-579  
 51) Schulte-Baukloh H et al : J Pediatr Urol 8 : 386-392  
 52) Goessaert AS et al : Expert Rev Neurother 12 : 763-775  
 53) Le Nué R et al : J Pediatr Urol 8 : 497-503  
 54) Alova I et al : J Urol 188 : 1905-1909  
 55) Rai BP et al : Cochrane Database Syst Rev 12 : 12 CD003193

56) Lay AH et al : Curr Urol Rep 13 : 343-347

57) Lee YH et al : Spinal Cord 50 : 289-293

58) Loutochin O et al : Neurorol Urodyn 31 : 1197-1202

59) Dale RC et al : Eur J Paediatr Neurol 16 : 396-398

60) Fagermoen E et al : BMC Res Notes 5 : 418

## Review/Advances in Neurological Therapeutics (2012). Autonomic Nervous System Disorders

Toshimasa YAMAMOTO, Nobuo ARAKI

Department of Neurology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University

Articles in 2012 dealing with treatments for autonomic nervous system disorders were reviewed. Rotigotine patch did not influence cardiovascular autonomic responses in early *de novo* PD patients. Although there were two reports on the effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) for heart rate variability, the consensus for this matter was not obtained. STN-DBS improved the gastrointestinal dysfunction in patients with PD. Exercise training improved physical fitness and cardiovascular responses during exercise in postural tachycardia syndrome (POTS). Desmopressin, methylphenidate, octreotide and erythropoietin improved symptoms in POTS. The combination of yohimbine and atomoxetine had a beneficial effect on blood pressure and orthostatic tolerance in peripheral autonomic failure. Active dual-chamber pacing reduced recurrence risk of syncopal attack in elderly patients with syncope of unknown origin with positive ATP tests. Permanent dual-chamber pacing or closed-loop car-

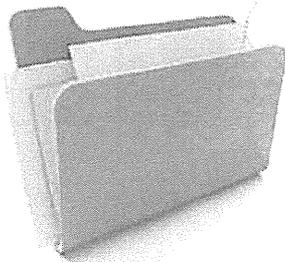
diac pacing was effective in reducing recurrence of syncope. Beta-blocker treatment suppressed vasovagal syncope in middle-aged patients. Tilt training was effective in refractory neurocardiogenic syncope. Laser hair reduction and new microwave device were recommended for the treatment of focal axillary hyperhidrosis. Aluminium chloride was reported as a suitable treatment for focal hyperhidrosis. Muscarinic anticholinergic antagonist (glycopyrrolate, glycopyrrolate, oxybutynin) improved symptoms in focal hyperhidrosis. IncobotulinumtoxinA (a new botulinum toxin type A) was introduced to the treatment of axillary hyperhidrosis. New methods of surgical sympathectomy (CT-assisted, single-port video-assisted endoscopic, single port endoscopic sympathectomy) were also useful for the treatment of focal hyperhidrosis. For the treatment of overactive bladder, endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid, and electrical stimulation of the third sacral nerve or the dorsal penile nerve were recommended.

*Nursing* チームケア時代を拓く  
看護マネジメント力UPマガジン

# BUSINESS

第7巻8号 (通巻91号) ● 別刷

## NURSE TREND



最新の医療に関する情報を  
ピックアップしてお伝えします

### ① 頭痛に関する新たな知見が盛り込まれた

# 「慢性頭痛の診療ガイドライン改訂版」 概要と改訂のポイント

#### ▶ 頭痛ガイドラインに関するこれまでの経緯

1988年に、国際頭痛学会が「The International Classification of Headache Disorders」<sup>1)</sup>を発表し、世界共通の頭痛研究の基盤ができました。それに応ずるかたちで、わが国でも、日本頭痛学会、日本神経学会を中心に慢性頭痛の研究が進められ、2002年には日本神経学会治療ガイドラインのひとつとして「慢性頭痛治療ガイドライン2002」<sup>2)</sup>が出されました。

2004年になり、国際頭痛学会は「The International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition (ICHD-II)」<sup>3)</sup>を発表。これに対応し、厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業として、「慢性頭痛の診療ガイドライン作成における研究班」(主任研究者：坂井文彦)が中心となり、2005年に「慢性頭痛の診療ガイドライン」がまとめられ、2006年には「慢性頭痛の診療ガイドライン」<sup>4)</sup>として出版されました。さらに、2007年にはICHD-IIの日本語訳バージョン「国際頭痛分類 第2版 新訂増補日本語版」<sup>5)</sup>が出されました。

2006年のガイドラインが普及したことにより、多くの頭痛外来が設けられ、片頭痛急性期治療薬のトリプタンがより普及しました。また、片頭痛の予防薬も広く認知されるようになってきました。

#### 2010年からのガイドライン改訂の取り組み

2006年のガイドラインが果たした役割は大きなも

のありましたが、その後も頭痛に関する新しい知見が増えてきたため、同ガイドラインを改訂する必要が生じてきました。そこで日本頭痛学会では、2010年11月より39人のメンバーで、作業を開始しました。

2011年には、日本頭痛学会と日本神経学会を中心に、日本神経治療学会、日本脳神経外科学会の協力のもと、改訂作業を行うことになりました。日本頭痛学会ガイドライン委員39人のうち、グループリーダー12人を神経学会のガイドライン委員に、27人を神経学会のガイドライン協力委員としました。また、新たに評価・調整委員7人を加え、委員会は計46人構成となりました。

はじめに全委員が集まり、医療情報サービス「Minds」の吉田雅博先生に、ガイドラインについての基本的考え方をご教授いただき、その後も数回集まって議論を重ねました。さらに、web上での意見交換を頻繁に行い、最終的には全委員で集まり、議論し、まとめていきました。

改訂作業をするにあたり、構成は第1版にならいました。第1版で「Clinical Question (CQ)」を採用していたので、同様に以下の8つの章に分けました。  
I. 頭痛一般、II. 片頭痛 (1. 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後、2. 急性期治療、3. 予防療法)、III. 緊張型頭痛、IV. 群発頭痛およびその他の三叉神経自律神経性頭痛、V. その他の一次性頭痛、VI. 薬物乱用頭痛、VII. 小児の頭痛、VIII. 遺伝子

さらに、「スマトリプタン在宅自己注射ガイドライ