

・総括研究年度終了報告

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

研究代表者 鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科 教授

研究要旨

鍼治療は神経内科に関連する疾患を含めさまざまな疾病に効果を示すことが知られている。しかし鍼治療の有用性を検討した臨床試験は少なく、このため鍼治療の有用性を確立するためにはエビデンスの集積が必要と考えられている。さらに鍼治療が疾病に効果を示す作用機序についても未だ明らかにされていない。そこで神経内科の中でもっとも多い疾患の1つである頭痛を対象に、鍼治療が効果をきたす作用機序を探究することおよびガイドライン化に必要なエビデンスを集積することを目的として平成24年度より本研究を開始している。頭痛は、国際頭痛学会頭痛分類第2版において一次性頭痛と二次性頭痛に分類されている。二次性頭痛はくも膜下出血や外傷などの器質的疾患を有している症例に頭痛が生じるものである。一方、一次性頭痛は、慢性頭痛ともよばれ、片頭痛、緊張型頭痛および群発頭痛を含んでおり、本研究では一次性頭痛、中でも片頭痛および緊張型頭痛を対象に研究を進めている。初年度にあたる平成24年度には、三叉神経終末からの侵害刺激が片頭痛の病態に関与すると考えられている皮質拡延性抑制(cortical spreading depression; CSD)の発生に影響することを明らかにし、三叉神経の刺激が片頭痛発作の発生に影響を及ぼす可能性のあることを示した。さらにラットの顔面部および肩背部筋群においてトリガーポイントの作成が可能となり、本年度はマウスを用い三叉神経の支配域である咬筋にトリガーポイントを作成することを試みた。この動物を用いCSD発生閾値の変化をコントロールと比較した。この結果、咬筋にトリガーポイントを有する動物群ではCSDを発生させるのに必要なKCl溶液の濃度はコントロールと比較し低下していることを明らかにした。また、臨床研究においてガイドライン化に必要なエビデンスの集積を継続した。本年度における基礎研究の結果は、頭頸部に形成されたトリガーポイントが、頭痛に対して増悪因子として働く可能性を示す重要な知見と考えられた。

研究分担者

清水利彦 慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

柴田 護 慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

鳥海春樹 慶應義塾大学大学院政策メディア研究科

特任准教授

荒木信夫 埼玉医科大学医学部神経内科教授

山口 智 埼玉医科大学東洋医学センター講師

伊藤和憲 明治国際医療大学鍼灸学部准教授

A. 研究目的

鍼治療は多くの疼痛疾患に施行されており、一部の症例には効果を示すことが知られている。しかし鍼治療の有用性を確立するための臨床試験の質および量は不十分とされ、さらなるエビデンスの集積が求められている。また、鍼治療が効果を示す機序についても明らかにされていない。

我々は、神経内科の中でもっとも多い疾患の1つである頭痛を対象に、鍼治療が効果をきたす作用機序を解明することを目的として平成24年度より本研究をすすめている。

頭痛は、国際頭痛分類第2版において、大きく一次性頭痛および二次性頭痛の2つに分類されている。二次性頭痛はくも膜下出血や脳腫瘍など器質的疾患により頭痛を呈する疾患である。これに対し、一次性頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛および群発頭痛などを含むものである。本研究では一次性頭痛、中でも片頭痛および緊張型頭痛を対象に研究を進めている。

片頭痛は、片側性・拍動性で、中等度から重度の強さもち、4～72時間持続する頭痛である。また動作による増悪を認め、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を有する疾患である。わが国における有病率は約8%とされ、患者の日常生活を大きく阻害するため社会的損失も大きい。片頭痛の病態については明らかにされていないが、皮質拡延性抑制(cortical spreading depression; CSD)と呼ばれる現象が関与してのではないかと考えられている。CSDは、脳局所の神経細胞やグリア細胞の細胞膜に30～60秒の脱分極が生じた後、15分～30分間電気的活動が抑制された状態が約2～3mm/分の速さで周囲に伝播する現象で、ヒトにおいても片頭痛発作前兆期に観察され、片頭痛発作への関与が明らかにされている。CSDが発生した後、三叉神経血管系の異常な活性化が起こり脳血管および硬膜動脈の拡張や硬膜の神経原性炎症により頭痛が生じると考えられている。

昨年度は、三叉神経終末に侵害刺激を関与するとCSDを発生させる閾値の低下することを報告し、三叉神経の刺激が片頭痛発作の発生に影響を及ぼす可能性を指摘した。一部の片頭痛患者では発作前に肩や頸部の筋肉のこりを自覚することが多く片頭痛の予兆として知られている。このことから昨年度に得られた知見は片頭痛の予兆として現れる肩こりが片頭痛誘発と関係する可能性を示唆するものと推察された。また、ラットの顔面部および肩背部筋群におけるトリガーポイントの作成もを行い、片頭痛患者における予兆としての肩こりを実験的に作成することが可能となった。そこで本年度はマウスを用い三叉神経の支配域である咬筋にトリガーポイント作成を試みるとともに、この動物を用いCSD発生閾値の変化をコントロールと比較した。この研究は、実験的に作成した三叉神経領域のトリガーポイントがCSDにおよぼす影響を明らかにすることを目的として行うものである。同時に鍼治療を活用するためのガイドライン化に必要なエビデンスの集積についても継続した検討をおこなった。

B. 研究方法

-1 動物モデル(トリガーポイントモデル)の確立

動物としてSprague-DawleyラットおよびC57Bl/6Jマウスを用いた。それぞれの動物の咬筋に伸張性収縮運動および虚血を加えトリガーポイントを作成し、圧痛に対する閾値の変化を検討した。なお圧痛点形成は筋電図と圧痛閾値の計測により確認した。さらに、この動物を用いCSDの発生閾値をコントロールと比較検討した。CSDの誘発にはKClを用い、0.025Mの低濃度より滴下して、CSDが発生したKCl濃度をその動物のCSD発生閾値とし各群で比較検討した。

-2 人体における作用機序の解明

Arterial Spin Labeled MRIを使用し鍼治療前後で脳血流の変化をヒトにおいて検討した。また頭頸部筋群にトリガーポイントを認める頭痛症例において鍼治療によるトリガーポイントおよび頭痛の改善の有無についても検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験については、各施設の実験動物倫理委員会のガイドラインを遵守し、動物実験倫理委員会の承認を得て行われている。MRIによる血流解析法 (spin-labeled MRI) を活用した鍼灸治療効果検討法については倫理委員会の承認を得てUMINの「臨床試験登録システム」に登録されている (UMIN000005644)。

C. 研究結果

-1 動物モデル (トリガーポイントモデル) の確立

トリガーポイントを咬筋に作成した動物では顔面皮膚の痛覚閾値に変化を認めず、一方、圧痛に対する閾値は作成後2日をピークに低下した。さらにこの圧痛に対する閾値の低下は虚血負荷により増強することを明らかにした (伊藤ら)。またトリガーポイントを咬筋に作成した動物群においてCSD発生の閾値をコントロールと比較すると低下していることを明らかにした (清水、柴田、鳥海)。

-2 人体における作用機序の解明

片頭痛患者の発作間欠期における脳血流は健常者と異なる分布を示した。しかし鍼治療後は健常者に類似した分布を示す傾向を認めた (山口、荒木)。

これらの成果については、平成26年2月22日の厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業「統合医療」に関する研究」合同班会議 (世話人 明治国際医療大学 篠原昭二; 京都エミナース 平安の間) で報告するとともに、同日市民公開講座「厚生労働省: 地域医療基盤開発推

進事業; 病気とどのように向き合っていくのか?」を開催し一般市民にも報告した。

考察

本研究は、咬筋に作成したトリガーポイントがCSD発生閾値を変化させることを明らかにしたものである。すでに我々は、三叉神経終末に侵害刺激を加えるとCSD発生の閾値が低下することを示しており、これらの結果より頭頸部に形成されたトリガーポイントは三叉神経終末を介しCSD発生の閾値を低下させている可能性があるかと推察される。本研究により、頭頸部に形成されたトリガーポイントは、片頭痛を増悪させている可能性が示唆された。これらの結果より、来年度はトリガーポイントを作成した動物においてCSDを発生させる閾値や睡眠リズムに対する影響について実験をすすめるとともに、鍼治療がこれらのパラメーターにおよぼす変化についても検討を加える。さらに臨床研究においてガイドライン化に必要なエビデンスの集積を継続する予定である。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwashita T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Ebine T, Funakubo M, Suzuki N. Activation of extracellular signal-regulated kinase in the trigeminal ganglion following both treatment of the dura mater with capsaicin and cortical spreading depression. *Neurosci Res.* 2013; 77: 110-9.
2. Sato H, Shibata M, Shimizu T, Shibata S, Toriumi H, Ebine T, Kuroi T, Iwashita T, Funakubo M, Kayama Y, Akazawa C, Wajima K, Nakagawa T, Okano H, Suzuki N. Differential ce

- llular localization of antioxidant enzymes in the trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2013; 248: 345-358.
3. 齊藤真吾, 伊藤和憲, 北小路博司. 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. *Pain Res*, 28: 167-176, 2013.
 4. 伊藤和憲, 齊藤真吾. 咬筋に対する遅発性筋痛モデル作成の試み. *慢性疼痛*, 32:177-182, 2013.
2. 学会発表
1. 海老根妙子, 鳥海春樹, 滝沢 翼, 萱間洋平, 黄 杏里, 柴田 護, 清水利彦, 鈴木則宏. 脳硬膜の神経原性炎症における三叉神経侵害刺激の関与について. 2013年11月15日 盛岡. *日本頭痛学会誌* 40:333, 2013.
 2. 滝沢 翼, 柴田 護, 萱間洋平, 海老根妙子, 清水利彦, 鳥海春樹, 鈴木則宏. TRPV1刺激時の三叉神経脊髄路核におけるHMGB1発現誘導. 2013年11月15日 盛岡. *日本頭痛学会誌* 40:334, 2013.
 3. 滝沢 翼, 萱間洋平, 海老根妙子, 鳥海春樹, 岩下達雄, 舟久保恵美, 柴田 護, 清水利彦, 鈴木則宏. 三叉神経領域カプサイシン刺激時のTRPV1陽性ニューロンにおけるJNKのリン酸化. 第54回日本神経学会総会. 2013年5月31日東京.
 4. Ebine T, Toriumi H, Unekawa M, Funakubo M, Iwashita T, Shibata M, Shimizu T, Suzuki N. Changes in the threshold for potassium induced cortical spreading depression occurrence during the natural estrous cycle in mice. 16th Congress of the International Headache Society 2013 June 2013; Boston.
 5. Kayama Y, Shibata M, Takizawa T, Shimizu T, Toriumi H, Ebine T, Funakubo M, Iwashita T, Sato H, Suzuki N. Implication of TRPM 8 in the TRPV1-mediated trigeminal nociception. 16th Congress of the International Headache Society 2013 June 2013; Boston.
 6. Iwashita T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Kayama Y, Ebine T, Takizawa T, Funakubo M, Suzuki N. Effect of cortical spreading depression on the phosphorylation of ERK in the trigeminal ganglion of rat. 16th Congress of the International Headache Society 2013 June 2013; Boston.
 7. Shibata M, Ebine T, Nagai T, Toriumi H, Shimizu T, Iwashita T, Funakubo M, Takizawa T, Kayama Y, Suzuki N. Capsaicin-induced nerve fiber degeneration in the spinal tract of the trigeminal nucleus. 16th Congress of the International Headache Society 2013 June 2013; Boston.
 8. 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. ラットを用いた伸張運動負荷による顎関節症モデル作成の試み. 第42回慢性疼痛学会(東京), 114, 2013.
 9. 菊池 友和 専門医より依頼のあった片頭痛・緊張型頭痛の鍼治療効果 2013年11月 現代医療鍼灸臨床研究会
 10. 山口 智, 菊池友和, 小俣 浩, 鈴木真理, 松田博史, 本田憲業, 荒木信夫. ASL MRI を用いた鍼刺激が脳血流に及ぼす影響-片頭痛に対する鍼治療効果-. *日本頭痛学会誌*40巻2号 ; 337, 2013

F. 知的所有権の取得

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし