

J Acupunct Meridian Stud, 7(2): 59-64, 2014.

3. 学会発表

- 1) 伊藤 和憲. 痛みのケアと健康行動 慢性痛患者に対するセルフケア導入と行動変容について. Health and Behavior Sciences, 13(1):11-12, 2014
- 2) 伊藤 和憲. 神経内科領域の鍼灸治療 筋・筋膜疼痛症候群に対する鍼治療の作用機序. 第67回日本自律神経学会総会プログラム抄録集:51, 2014.
- 3) 伊藤和憲. 線維筋痛症患者に対してセルフケアの有用性を検討したランダム化比較試験. 日本ペインクリニック学会誌, 21(3):454, 2014
- 4) 浅井福太郎, 浅井紗世, 皆川陽一, 伊藤和憲, 中井さち子. 線維筋痛症患者におけるセルフケアの実施と症状の変化. 日本衛生学雑誌, 69:S225, 2014.
- 5) 伊藤和憲. 咬筋における慢性筋痛モデル作成の試み. PAIN RESEARCH. 29(2):112, 2014.
- 6) 並川一利, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 鍼手技の違いが鎮痛効果に及ぼす影響 単刺、雀啄、捻鍼術による鎮痛効果の違い. 第63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 263, 2014.
- 7) 蘆原恵子, 福田文彦, 田口敬太, 石崎直人, 伊藤和憲, 伊藤壽記. 放射線療法による口腔乾燥症状に対する鍼治療の安全性とその効果. 第63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集, 199, 2014.
- 8) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. 線維筋痛症患者に対してセルフケア指導することの臨床的意義 鍼治療無効群での検討. 第63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 183, 2014.
- 9) 佐藤智紀, 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 脳性麻痺を伴う膝痛患者に対する鍼治療の1

症例. 第 63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 180, 2014.

- 10) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 複合的な要因により痺れを発症した患者に対する鍼治療の1症例. 第63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 179, 2014.
- 11) 齊藤真吾, 伊藤和憲. 抜歯後に生じた顔面痛に対する鍼治療の一症例. 第 63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 141:2014
- 12) 浅井福太郎, 皆川 陽一, 伊藤 和憲. 線維筋痛症患者のセルフケアに関する調査. 第43回日本慢性疼痛学会プログラム抄録集. 65, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

侵害刺激がcortical spreading depression発生に及ぼす影響

研究分担者 清水利彦 柴田 護 鳥海春樹 慶應義塾大学 医学部 神経内科

研究要旨

Cortical Spreading Depression (CSD) は、片頭痛発作における前兆に関与するとともに三叉神経血管系に影響をおよぼすことが知られている。我々は、TRPV1を介する三叉神経領域への侵害刺激がCSD発生閾値を低下させることを報告している。今回、三叉神経以外の体性感覚神経に侵害刺激を加えCSD発生に関与する可能性を検討した。Sprague-Dawley の両側足底部に10mM capsaicin を4~6日間連日投与し2群(各5匹)に分けた(4日投与群(feet-d4群)、6日投与群(feet-d6群))。また両側頬部に10mM capsaicin を4~6日間連日投与した群(4日投与群(face-d4群)、6日投与群(face-d6群))ならびにコントロール群(C群;左右頬部にvehicleを4日間)を作成した。各群のラット脳表に、デンタルセメントを用いてDC電極を設置し、濃度調整したKCl (0.1M、0.3M、0.6M、1.0M)を10 μ l毎注入し、CSDの発生回数と持続時間を記録した。1.0M KCl投与におけるCSDの発生回数は、C群 6.7 \pm 1.5回、feet-d4群 6.2 \pm 2.0回、feet-d6群 5.2 \pm 2.2回と有意な差を認めなかったが、face-d4群12.8 \pm 5.4回face-d6群 17.8 \pm 5.0回と有意な増加を示した(p < 0.05)。CSD持続時間は、1.0M KCl投与でC群 35.8 \pm 12.5分、feet-d4群 36.2 \pm 7.5分feet-d6群38.0 \pm 6.9分と有意な差を認めなかったが、face-d4群 89.5 \pm 30.3分、face-d6群 133.5 \pm 73分と有意な延長を示した(p < 0.05)。本研究から、CSDの発生閾値の変化には、三叉神経が重要な役割を担う可能性が示唆された。

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

A. 研究の目的

皮質拡延性抑制(cortical spreading depression; CSD)は、片頭痛発作における前兆に関与していると考えられている。すでに我々は、三叉神経節および脳硬膜に侵害刺激の受容体であるtransient receptor potential vanilloid subfamily, member 1 (TRPV1)受容体が存在することを示し、さらにTRPV1受容体アゴニストのcapsaicinを投

与すると三叉神経節においてextracellular signal-regulated kinase (ERK)のリン酸化が生じることを明らかにした。さらに三叉神経末梢のTRPV1を介した侵害刺激がCSDを三叉神経血管系の活性化に働き片頭痛における頭痛の発生にも重要な役割を果たしている可能性も明らかにした。そこで今回、三叉神経以外の体性感覚神経に侵害刺激を加えた際CSD発生に関与する可能性を検討した。

B. 研究方法

雄性Sprague-Dawleyラット12匹を使用した(①コントロール群(C群;左右頬部にvehicleを4日間)、両側足底部に10mM capsaicinを4~6日間連日

投与し2群（各5匹）に分けた（②4日投与群（feet-d4群）、③6日投与群（feet-d6群））、両側頬部に10mM capsaicinを4～6日間連日投与した群（⑤4日投与群（face-d4群）、⑥6日投与群（face-d6群））。試薬として6%エタノールにcapsaicinを溶解させ、tween80を使用して生理食塩水に混合し、10mMのcapsaicin溶液を調整した。コントロール群（C群）には、6%エタノール、tween80および生理食塩水の混合液をvehicleとして、左右頬部に50 μ lを2日間皮下注射により投与した。4日投与群（d4群）および6日投与群（d6群）には、調整した10mM capsaicin溶液をそれぞれ、4日間および6日間連続皮下注射した。

各群において、投与期間終了後、イソフルラン吸入麻酔下（2%、400ml/min/air、UNIVENTOR 400, Malta）、ステレオタキシク固定器に固定し、バイタルモニター下（MLT0670 and ML117, ADInstruments, Australia）、頭頂部の頭皮を切除して頭頂骨を露出させた。露出させた頭頂骨に、デンタルドリルを使用し、Bregmaより外方4mm、尾側4mmの位置に直径2mmの骨孔を作成し、ここにCSD検出用白金電極（NBR, Japan）をデンタルセメント（LuxaFlow, DMG, USA）を使用して固定した。頸部皮膚を切開し、同部位に塩化銀不感電極を刺入した。これらの電極をプリアンプ（4002, DAGAN, USA）に接続し、Power Lab（PowerLab 8/30, ADInstruments, Australia）に入力してモニター記録した。同様にデンタルドリルを使用し、Bregmaより外方4mm、尾側8mmの位置に直径2mmの骨孔を作成し、骨孔底部の脳硬膜を除去して脳軟膜を露出した。この骨孔を囲むように、デンタルセメントを使用して内容量10 μ lのcup状に形成し、CSDを発生させるためのKCl溶液の投与ルートを作成した。作成後、脳表の乾燥を避けるため、ただちに生理食塩水でcupを満たした。CSD発生用KCl溶液は、電解質計測器にて、1.0MのKCl標準溶液を作成し、これを濃度調整して、0.1M、0.3M、0.6M、1.0M の4種類の溶液を作成した。

CSD発生および計測については、計測電位の安定を10分間確認した後、ラット頭頂部に作成したKCl投与ルートに満たした乾燥防止用の生理食塩水を払拭し、濃度調整したKCl溶液を低濃度（0.1M）より、ピペットで10 μ l計量し、ルートに投与した。CSD発生の有無を10分間観察し、発生しない場合は順次、高濃度のKClに置換し、CSDが発生したKCl濃度を、そのラットのCSD発生閾値とした。発生回数はCSD発生後、自然収束するまでの出現回数を測定した。CSD持続時間については、全ての群に0.6MのKCl溶液によるCSD誘発を行い、その自然収束にいたるまでの時間を測定した。

さらに三叉神経領域へのTRPV1刺激が熱疼痛閾値に与える影響を検討した。TRPV1刺激は、麻酔下でC57BL/6マウスの右顔面（whisker pad）に10 mM capsaicin を浸透させた綿球に30分間作用させることで行った。疼痛閾値測定は、処置後2日目に施行した。定量的な熱疼痛閾値の測定にはOrofacial Pain Assessment Device (OPAD, 米国 Stoelting社製)を用いた。本装置は、表面温度を変化させることのできるバーにwhisker padを押し付けて、その奥のボトルに貯められたミルクを吸い口から単位時間に吸い付く頻度を定量化することで、熱疼痛閾値の変化を測定する装置である。なお、対照実験として、無処置のC57BL/6マウスのwhisker padに20°C、32°C、45°Cの刺激を与えた際のミルクの吸い付き頻度を測定した。

（倫理面への配慮）本研究は慶應義塾大学動物実験倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

1. CSD発生閾値と発生回数

C群において、KCl 濃度0.1Mおよび0.3MではCSDの誘発が観察されず、0.6M群よりCSDが誘発された。これに対し、feet-d4群およびfeet-d6群ではKCl 濃度0.3Mから、face-d4群およびface-d6群ではKCl 濃度0.1MからCSDの発生が認められた。feet-d

4群d4群およびfeet-d6群ではKCl濃度0.1MからCSDの発生が認められた。

KCl溶液各濃度において誘発されたCSD発生回数は、C群で0.1M (0回)、0.3M (0回)、0.6M (0.25 ± 0.50 回, mean \pm SD)、1.0M (6.75 ± 1.70 回, mean \pm SD)であった。

またfeet-d4群では、0.1M (0回)、0.3M (0.6 ± 0.5 回, mean \pm SD)、0.6M (3.6 ± 3.0 回, mean \pm SD)、1.0M (6.2 ± 1.9 回, mean \pm SD)であり、feet-d6群では、0.1M (0回)、0.3M (2.4 ± 2.6 回, mean \pm SD)、0.6M (5.2 ± 2.8 回, mean \pm SD)、1.0M (5.2 ± 2.2 回, mean \pm SD)であった。

これに対しface-d4群では、0.1M (1.25 ± 0.9 回, mean \pm SD)、0.3M (5.00 ± 1.41 回, mean \pm SD)、0.6M (12.5 ± 2.10 回, mean \pm SD)、1.0M (12.75 ± 3.30 回, mean \pm SD)であり、face-d6群では、0.1M (1.25 ± 0.50 回, mean \pm SD)、0.3M (12.25 ± 2.50 回, mean \pm SD)、0.6M (15.75 ± 4.79 回, mean \pm SD)、1.0M (18.50 ± 4.43 回, mean \pm SD)であった。1.0MのKCl濃度で誘発されるCSDの回数は、face-d4群およびface-d6群では、C群とfeet-d4群およびfeet-d6群に対し有意な差を呈した($P < 0.05$; 図1)。

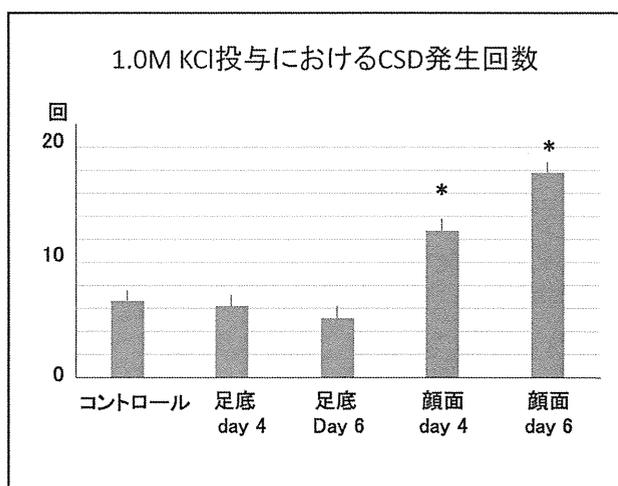


図1 : 1.0M KCl投与におけるCSD発生回数

2. CSD持続時間

1.0MのKCl溶液により誘発されたCSDの持続時間は、C群 (35.8 ± 12.5 分, mean \pm SD)、feet-d4群 (38.0 ± 6.8 分, mean \pm SD)、feet-d6群 (38.0 ± 6.8 分, mean \pm SD)、face-d4群 (89.5 ± 30.3 分, mean \pm SD)、face-d6群 (133.5 ± 73 分, mean \pm SD)で、C群、feet-d4およびfeet-d6群に対しface-d4群およびface-d6群において有意な延長を示した($P < 0.05$; 図2)。

6.2 \pm 7.5分, mean \pm SD)、feet-d6群 (38.0 ± 6.8 分, mean \pm SD)、face-d4群 (89.5 ± 30.3 分, mean \pm SD)、face-d6群 (133.5 ± 73 分, mean \pm SD)で、C群、feet-d4およびfeet-d6群に対しface-d4群およびface-d6群において有意な延長を示した($P < 0.05$; 図2)。

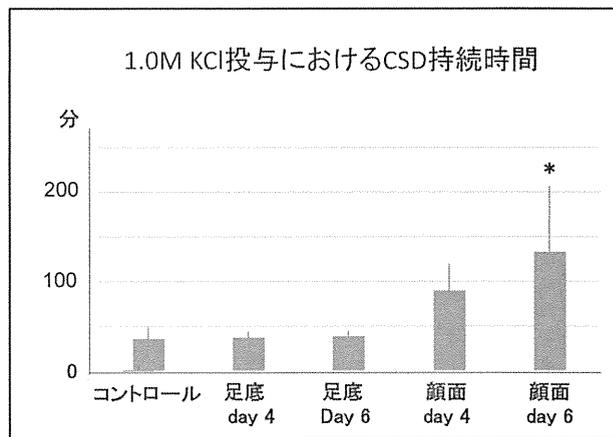


図2 : 1.0M KCl投与におけるCSD持続時間

3. TRPV1刺激が顔面の熱疼痛閾値に与える影響

無処置のマウスでは、訓練による条件付けによって単位時間のミルク吸い付き回数は33°Cにおいて205回/分となった。その状態で、バーの表面温度を45°Cまで上昇させると、90回/分まで吸い付き回数は減少した(図3)。これは熱疼痛による影響と考えられた。一方、あらかじめwhisker padに10 mM capsaicinでTRPV1刺激を行ったマウスでは、33°Cの状態でも有効な吸い付き行動は著明に減少(2回/分)しており、熱疼痛閾値の低下が観察された(図4)。

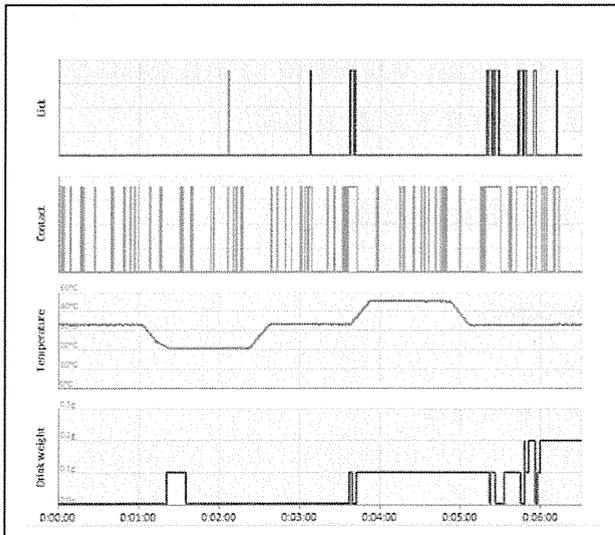


図3. 無処置マウスの温度変化による吸い付き行動の変化

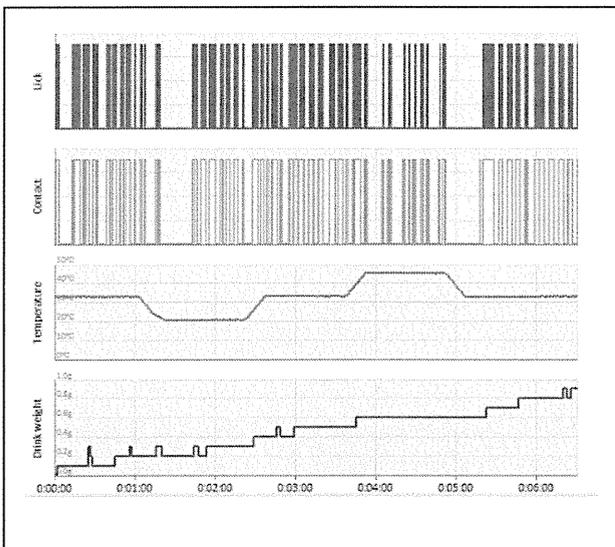


図4. TRPV1刺激による熱疼痛閾値の低下

D. 考察

本研究は、TRPV1受容体を介した末梢の感覚神経の侵害刺激がKCl 投与により誘発されるCSDの出現頻度と持続時間の増加を来たす際、三叉神経が重要な役割を担っていることを明らかにしたものである。これまで三叉神経とCSDの関係について、特にCSDが三叉神経血管系におよぼす影響に着目されさまざまな知見が示されてきた。我々もすでにCSDが三叉神経節においてERKのリン酸化を認めることを報告した。

このような知見のある中で、我々の結果はCSD

と三叉神経血管系の関係についてあらたな見解を与える重要なデータであると考えられる。三叉神経からの刺激がCSDに影響を及ぼす解剖学的経路についてこれまで明らかにされていなかった。しかし、近年、片頭痛発生に強い関連性を示すと考えられる硬膜からの刺激を感受する三叉神経線維が視床ニューロンを介し、体性感覚や辺縁系のみならず、視覚野や膨大後部皮質など多彩な大脳皮質に広範に投射していることが示されており、本研究の結果もこれらの解剖学的経路が関与している可能性が推察される。

本研究結果は臨床的に片頭痛治療に対する統合医療、特に“鍼灸”の作用機序を考える上でも重要な示唆を与えるものではないかと考えられる。これまで片頭痛において、三叉神経支配領域の筋に形成されたTrigger Point（筋硬結）を治療すると片頭痛発作の頻度が低下することが知られていたがその機序については明らかにされていなかった。しかし、本研究の結果より、末梢の感覚神経、その中でも三叉神経を活性化させる可能性のあるTrigger Pointを鍼灸治療により改善させることで、CSDの発生を抑制し、片頭痛発作頻度を低下させる可能性が考えられる。

このように我々の結果は片頭痛の病態に新しい検討の切り口を与えるとともに、統合医療、特に“鍼灸”の片頭痛治療に対する作用機序のエビデンスとして重要な知見を提供するものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 清水利彦. 国際頭痛分類改訂版βのポイント. 日本頭痛学会誌, 2014; 41 : 21-25.
2. 清水利彦. 片頭痛を分類する. 日本頭痛学会誌, 2014; 41 : 121-125.

- 柴田 護. 片頭痛のメカニズム. 日本頭痛学会誌2014; 41 : 26-29.

2. 学会発表

- Tsubasa Takizawa, Mamoru Shibata, Yohei Kayama, Toshihiko Shimizu, Haruki Toriumi, Taeko Ebine, Anri Koh, Norihiro Suzuki. Expression of high-mobility group box-1 in the cerebral cortex after cortical spreading depression. European Headache and Migraine Trust International Congress 2014; September 2014; Copenhagen, Denmark.
- 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. 脳硬膜および顔面に分布する感覚神経線維の三叉神経節における局在について. 2014年11月14日 下関. 日本頭痛学会誌 41:255, 2014.
- 滝沢 翼、柴田 護、萱間洋平、海老根妙子、清水利彦、鳥海春樹、黄 杏里、清水利彦、鈴木則宏. 皮質拮延性抑制後の大脳皮質における HMGB1 発現誘導. 2014年11月14日下関. 日本頭痛学会誌 41:257, 2014.
- 萱間洋平、柴田 護、滝沢 翼、清水利彦、鳥海春樹、海老根妙子、黄 杏里、鈴木則宏. 炎症性メディエーター存在下における TRPM 8 発現調節. 2014年11月14日下関. 日本頭痛学会誌 41:255, 2014.
- 鳥海春樹、一次性頭痛の病態と鍼治療の可能性. (シンポジウム: 神経内科領域の鍼灸治療). 第67回日本自律神経学会総会、2014年10月30日大宮。
- 鳥海春樹、鍼灸への期待 脳を賦活し、地域のセーフティネットたる 頭痛 病態を鍼灸から考察する. 第15回日本早期認知症学会、2014年9月14日佐倉。
- 滝沢 翼、柴田 護、萱間洋平、海老根妙子、佐藤 仁、黄杏里、鳥海春樹、清水利彦、鈴木

木則宏. 皮質性拮延性抑制後の大脳皮質における HMGB1 発現誘導第 55 回日本神経学会総会. 2014年5月23日福岡.

H. 知的所有権の取得

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

厚生労働科学研究費補助金

(地域医療基盤開発推進研究(「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業))

分担研究年度終了報告書

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

研究分担者 荒木 信夫 埼玉医科大学 神経内科 教授

研究要旨

神経内科専門医と連携もしくは、併用して鍼治療を行っている開業鍼灸院の実態を把握するためアンケート調査をした。鍼灸院に通院中の患者の医療機関の併用は 75/81 (92.5%) であった。その内、主治医の専門科別では整形外科 66/75 (88.0%)、心療内科 41/74 (54.7%)、神経内科 35/75 (46.7%) の順に多かった。神経内科に通院中の患者の割合は、5名以下が 51 鍼灸院、5～10名は 8 院、11名～50名は 8 院、50名以上はなかった。主訴と関係のあった神経内科領域の疾患名は、神経痛、片頭痛、顔面神経麻痺、頭痛、パーキンソン病の順に多かった。医療機関の治療についての指示内容は、主治医に無断で服用している OTC や、無断で中止している薬物についての注意をしていた。脳血管障害やパーキンソン病などが疑われた 16/81 (19.8%) の患者が神経内科に紹介された。神経内科領域で鍼灸治療の効果があったと考えられた疾患は、緊張型頭痛、片頭痛、神経痛、顔面神経麻痺、パーキンソン病と続いた。一方、効果がなかったと考えられたのは難治性疾患全般であった。鍼灸治療と西洋医学の併用効果については 77/81(95.1%)に有効であった。以上、開業している鍼灸院においても神経内科領域の疾患は取り扱われており、特に一次性頭痛の頻度が高く、効果があると考えられていることが分かった。

研究協力者

伊藤康男

埼玉医科大学神経内科 講師

A. 研究目的

開業鍼灸師に対するアンケート調査をすることにより、神経内科専門医と連携しているもしくは、神経内科と併用して鍼治療を行っている開業鍼灸院の実態を把握することが目的である。

B. 研究方法

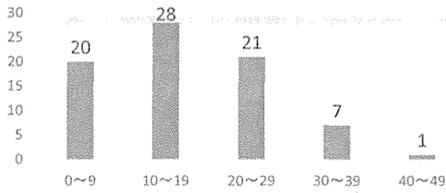
(公社) 埼玉県鍼灸師会で行われている保険講習会(医師に同意書を書いてもらい、医療保険による鍼灸治療のレセプトの講習会)

を受講し、医療機関と連携している鍼灸院を対象に、1.鍼灸院に通院中の患者さんの医療機関の併用の有無と人数、2.医療機関の併用患者さん主治医の専門科、3.神経内科に通院中の患者さんの割合、4. 主訴との関係のあった神経内科領域の疾患名や症状名、5. 医療機関の治療について中止や注意や指示をした内容、6. 神経内科に患者さんを紹介の有無、7. 神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果があったと考えられる疾患や症状、8. 神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果がなかったと考えられる疾患や症状、9. 鍼灸治療と西洋医学の併用する効果についてのアンケート調査を行った。

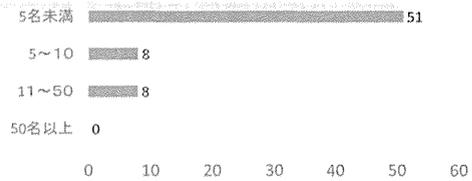
・アンケート対象者の内訳

名は 8 鍼灸院、50 名以上はなかった。

対象となった鍼灸師の経験年数 (N=81)



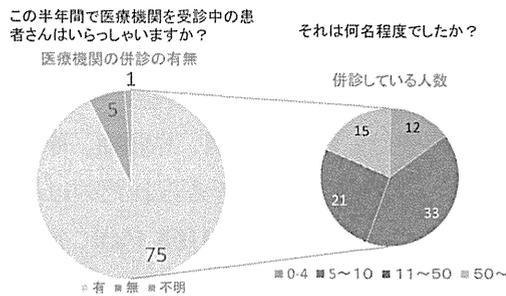
神経内科に通院中の患者さんは何人ぐらいいらっしゃいますか？



C. 研究結果

1. 鍼灸院に通院中の患者さんの医療機関の併用の有無と人数について

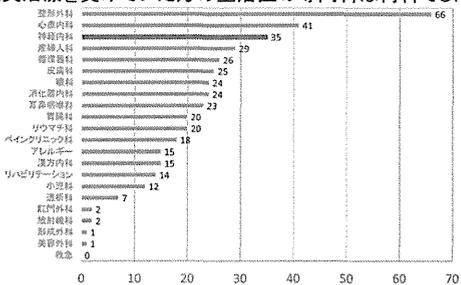
・医療機関の併用は 75/81 (92.5%) であった。



2. 医療機関の併用患者さん主治医の専門科について

・整形外科 66/75 (88.0%)、心療内科 41/74 (54.7%)、神経内科 35/75 (46.7%) の順に多かった。

鍼灸治療を受けていた方の主治医の専門科は何科でしたか？



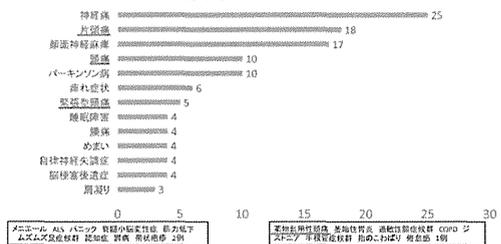
3. 神経内科に通院中の患者さんの割合について

・神経内科通院中の患者さんは、5 名以下は 51 鍼灸院。5~10 名は 8 鍼灸院、11 名~50

4. 主訴との関係のあった神経内科領域の疾患名や症状名について

・神経痛、片頭痛、顔面神経麻痺、頭痛、パーキンソン病の順に多かった。

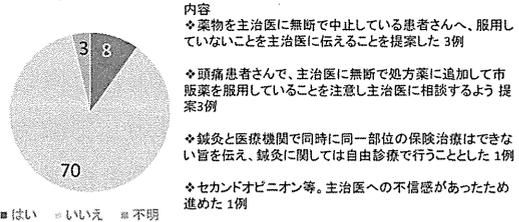
鍼灸治療の主訴との関係のあった神経内科領域の疾患名や症状名はありましたか？



5. 医療機関の治療について中止や注意や指示をした内容について

・主治医に無断で服用している OTC や、無断で中止している薬物について注意を促した。

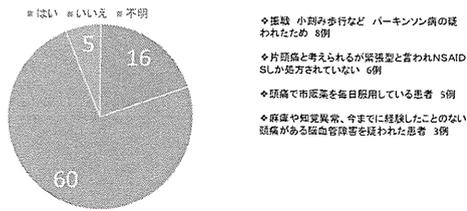
医療機関の治療について中止や注意を指示されましたか？



6. 神経内科に患者さんを紹介の有無について

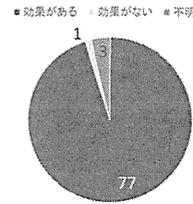
・16/81 (19.8%) が神経内科に紹介。脳血管障害やパーキンソン病などが疑われる症状についての紹介などがあった。

神経内科に患者さんを紹介したことがある



- ◆振動 小刻み歩行など パーキンソン病の疑われたため 4例
- ◆片頭痛と考えられるが薬投薬と言われNSAID Sしか処方されていない 6例
- ◆頭痛で市販薬を毎日服用している患者 5例
- ◆麻痺や感覚異常、今までに経験したことのない頭痛がある脳血管障害を疑われた患者 3例

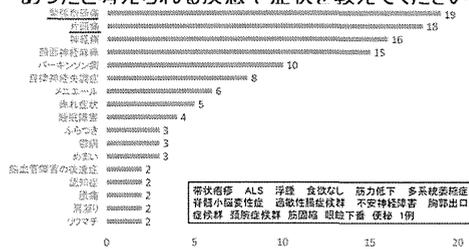
鍼灸治療と西洋医学の併用する効果はいかがでしょうか？



7. 神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果があつたと考えられる疾患や症状について

- ・緊張型頭痛、片頭痛、神経痛、顔面神経麻痺、パーキンソン病と続いた。

神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果があつたと考えられる疾患や症状を教えてください



帯状疱疹	ALS	浮腫	食欲なし	筋力低下	多系統萎縮症
脊髄小脳変性症	過敏性腸症候群	不安神経障害	胸郭出口症候群	頸新症候群	筋固縮
脳動脈瘤	脳腫瘍	脳下垂体	便秘	1例	

8. 神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果がなかったと考えられる疾患や症状について

- ・難治性疾患全般。病気は治らないが症状緩和や進行は遅らせることは可能かもしれないが、改善は難しいとのコメントあり。

神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果がなかったと考えられる疾患や症状を教えてください

- ・難治性疾患全般。病気は治らないが症状緩和 進行は遅らせることは可能かも。改善は難しい。10名
- ・パーキンソン病6名 (巧緻機能障害 すくみ足 振戦 ジストニア レストレスレッグ) 脊髄小脳変性症2名 多発性硬化症 ASL 1名
- ・慢性期の顔面神経麻痺 多汗症 脳血管障害後遺症(めまい、ふらつき 片麻痺 痛み・しびれなどは程度は軽くなるがなくなる。など)4名 薬の副作用
- ・CRPS 三叉神経痛2名 後頭神経痛
- ・顔面けいれん2名 捻転ジストニア
- ・脳脊髄液減少症の患者さんの目眩や頭痛の緩和は可能かもしれないがなくなる。ない。

9. 鍼灸治療と西洋医学の併用する効果について

- ・77/81(95.1%)に効果ありであった。

D. 考察

開業している鍼灸院においても神経内科領域の疾患は取り扱われており、特に一次性頭痛の頻度が高く、効果があると考えられていることが分かった。さらに現在、神経内科専門医に同様に鍼灸治療併用のアンケート調査を実施しており、今後の連携のあり方について検討する予定である。

E. 結論

開業している鍼灸院において神経内科領域の疾患は多く取り扱われており、特に一次性頭痛の頻度が高く、効果があると考えられていることが分かった。

F. 健康危険情報

本研究において健康に危険を及ぼすような情報はない。

G. 研究発表

1. 論文

書籍：

伊藤康男、荒木信夫. 神経疾患最新の治療 2015-2017. 南江堂：450-456、2015.

雑誌：

山口 智、菊池 友和、荒木 信夫. 【慢性疼痛】 慢性疼痛に対する鍼治療. 神経内科 80 (4): 451-460、2014.

荒木信夫. 頭痛診療の最近の動き 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. Clinical Neuro

science 32 (5) :490-492、2014.

荒木信夫. 痛診療における漢方薬の選択
慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 漢方医学 38 (4) : 228-232、2014.

荒木信夫. 頭痛診療Update -新しい慢性頭痛の診療ガイドラインおよび国際頭痛分類第3版β版の活用-.最新医学 69 (6) : 1091-1100、2014.

伊藤康男、荒木信夫. 特集/外来で汎用される薬剤の上手な使い方 片頭痛治療薬. 臨床と研究 91 (3) : 365-370、2014.

伊藤康男、荒木信夫. 慢性頭痛の診療ガイドライン2013を踏まえた片頭痛の治療.
日本病院薬剤師会雑誌 51 (2) : 172-176、2015.

2. 学会発表

荒木 信夫. 神経内科領域の鍼灸治療 神経内科領域における鍼灸治療の必要性. 第67回日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 50 : 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金

(地域医療基盤開発推進研究 (「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業))

分担研究年度終了報告書

Arterial spin labeling MRI を用いた鍼刺激が片頭痛患者の脳血流に及ぼす影響 3

研究分担者 山口 智 埼玉医科大学 東洋医学科

研究要旨

[背景]我々は片頭痛患者と健康成人に対する脳血流に及ぼす影響について ASLMRI を用い検討した。その結果、片頭痛患者に対する鍼刺激は健康成人と異なり、片頭痛患者は鍼刺激により脳血流の変化はより顕著であり、その効果も持続していた。

[目的]本研究の目的は、片頭痛患者に鍼治療を 4 週間継続し、その前後における脳血流変化を分析し、鍼治療の作用機序について検討した。

[方法]対象は、国際頭痛分類第 3 版の片頭痛を満たした 10 人である。女性 10 名、平均年齢：39.2±11.2 歳である。鍼刺激部位は側頭筋 咬筋 僧帽筋 板状筋上のツボに置鍼 10 分行い、使用鍼は非磁性針（銀鍼 直径 0.20mm 鍼長 50mm）を用いた。脳血流の測定方法は、3T の MRI（Siemens 社製 MAGNETOM Verio）を用い、pulsed ASL 法により、脳血流を 1 回の測定で 4 分間、鍼刺激前 (pre)、鍼刺激中 5 分(stim1)・10 分後(stim2)、鍼刺激終了直後(post1)、15 分(post2)・30 分後(post3)にそれぞれ 6 回行い、統計学的検定を行った。鍼治療前と鍼治療 4 週後のベースラインと鍼刺激による変化について比較した。

[結果]4 週間の鍼治療後における pre の脳血流は、鍼治療前と比較し、両側頭頂葉の血流は有意に低下し、左前頭葉や右後頭葉などの血流は有意に軽度増加した。一方、鍼刺激による変化は、4 週間の鍼治療後の方が鍼治療前と比較し、視床や島皮質の血流の変化が有意に少なかった。

[結論]片頭痛患者に対し 4 週間の鍼治療を行った結果、ベースラインの pre と比較し 4 週後の pre に変化があった。さらに疼痛関連領域の反応性も低下した。

研究協力者

菊池友和

埼玉医科大学 東洋医学科

介して自律神経や免疫・内分泌機能などの反応が関与し、数多くの疾患や症状の改善に寄与しているという理念のもとに、我々は、鍼治療が各種生体機能や主に疼痛性疾患に及ぼす影響を研究してきた。これまで、一次性頭痛である緊張型頭痛の発症機序や鍼治療の作用機序について、plethysmography や EMG、thermography、

A. 研究目的

東洋古来の伝統医療である鍼治療は、単に局所の反応だけでなく、主に高位中枢を

open loop video pupillography を用いて検討した結果、頭痛の発症機序は、頭部の筋群よりも後頸部や肩甲上部・肩甲間部の筋群の過緊張が重要な役割を果たし、鍼の作用機序はこうした筋群の過緊張を緩和し、循環動態を正常化することにより頭痛の改善に寄与していることがわかった。また、こうした鎮痛機序は単に局所の反応(軸索反射)のみならず高位中枢(Edinger-Westphal核・中脳中心灰白質)に影響を及ぼし、自律神経系が重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、緊張型頭痛患者と健康成人の鍼刺激による生体反応を比較した結果、患者と健康成人に及ぼす影響は異なり、鍼刺激はホメオスターティックな反応であることも示唆された。そこで本研究の目的は、片頭痛の病態と片頭痛の発作予防に対する鍼治療の作用機序について、非侵襲的で反復検査が可能である ASLMRI を用い、脳血流量の変化を鍼治療前後で比較することである。

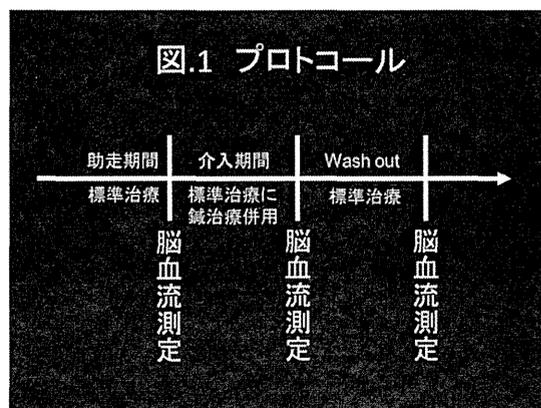
B. 研究方法

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

方法は、被験者に 30 分間以上の安静を保持した後、鍼刺激前、鍼刺激中 5 分・10 分、鍼刺激終了直後、終了後 15 分・30 分にお

いて 3T の MRI 装置を用い、全脳平均血流に対する相対的な血流分布を分析し、鍼治療前後の脳血流量を比較した。鍼刺激部位は、頸肩部では板状筋上の完骨穴、僧帽筋上部線維部上の肩井穴および頭部では側頭筋上の頷厭穴、顔面部では咬筋・翼突筋上の頬車穴へ長さ 50mm、直径 0.2mm の非磁性鍼(銀鍼：青木実意社製)を使用した。

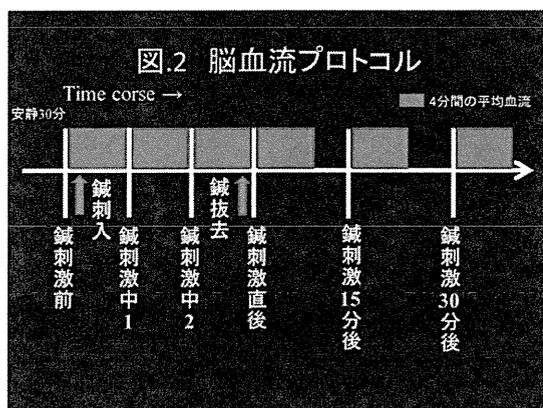
研究プロトコールは 4 週間以上の助走期間中に神経内科専門医による標準治療を行い、脳血流を測定し、鍼治療を 4 週間併用する。その後脳血流を測定し、4 週間の標準治療のみの wash out 期間を設け、脳血流を測定した(図.1)。



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

ASLMRI は、MRI 装置 3T の Siemens 社製 MAGNETOM Verio を用い、pulsed ASL により、全脳で 11 スライスの脳血流測定を行い、1 回で 4 分間の平均脳血流を測定した。得られた脳血流画像は脳実質外の信号を取り除いた後、スライス間の補間により 28 スライスの画像とした。また、安静時の画像にその後の画像の位置あわせを

行った後に、線形変換と非線形変換を Statistical Parametric Mapping (SPM) により行い、灰白質の標準脳画像に変形した。さらに画像平滑化を行った後に、SPM で安静時画像とその後の画像について統計学的検定を行った (図.2)。



倫理的配慮

本研究は片頭痛患者については埼玉医科大学病院 IRB(Institutional Review Board) と同総合医療センターIRB を得て施行した。

対象となる個人の人権の擁護

対象者は試験に先立ち本試験について十分な説明を受け、本試験を拒否する権利、又は拒否をすることにより、対象者が不利益な取り扱いを受けないことを保障する。さらに本試験中に、中止した場合には、データを速やかに破棄する。データは、鍵の掛かるロッカーに入れ個人情報管理者が管理する。当科でデータを回収し、Web には接続していない PC でデータの入力を行う。

対象者に理解を求め同意を得る方法

本試験はヘルシンキ宣言・GCP に基づき、試験開始に先立ち被験者に対して下記の説

明をし、文書により、本試験の参加についての自由意志による同意を得るものとする。担当者が口頭および文書にて 1.鋳治療が脳血流へ与える調査の目的 2.脳血流の測定方法 3.予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 4.試験の結果が発表される場合であっても、被験者のプライバシーは保障されること。以上のことを説明し本人の同意を得るものとする。

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

1. 内容
2. 方法
3. 必要性
4. 危険性・合併症
5. 他の方法の有無
6. 同意の自由
7. 個人情報保護されること
8. 質問の自由

対象者に予想されうる不利益及び危険性 MRI による ASL 測定の実施に当たっての注意点

MRI による ASL 測定の問題点は通常の MRI 測定一般の問題点と共通である。MRI 測定の被験者の健康に対する影響を考えるに当たっては、静磁場、磁場強度の変化、RF 発熱の三つの要素がある。MRI による ASL 測定においては体内の血液に反転パルスを与えて、トレーサとし ASL に限った不利益はない。FDA のガイドラインと 3T-MRI 装置の安全性の放射線技術学会におけるガイドラインに基づき行う。また同位元素は用いない。

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

静磁場

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

磁場強度の時間変化

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

RF 発熱

スピンの励起および反転などをおこなう RF 磁気パルスは、170MHz 以上と周波数が高いため神経等の刺激を引き起こすことはない。しかし、組織へ熱を与えることがある。また、体温調節機能が正常でない人は、RF 発熱の設定根拠が成り立たない可能性があるが、今回使用する鍼は非磁性の鍼を用い、発熱のリスクがあることを考慮し、撮像においては Specific Absorption Ratio (SAR) を小さく設定する。さらに、被験者が少しでも痛みや熱感を感じた場合には、即時検査を中止するため安全に行うことが出来る。

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

次のいずれかの項目に該当する人は被験者として用いない。

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

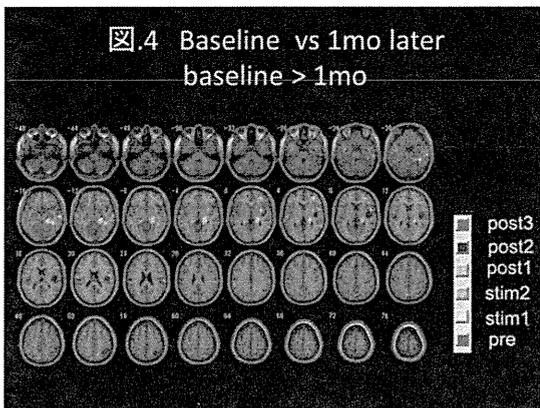
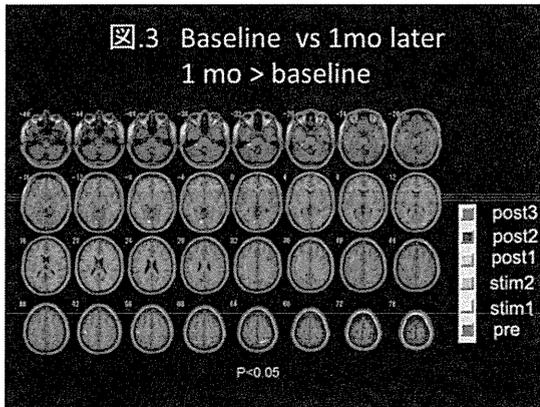
MRI 検査を前・中・直後、15 分、30 分後と 6 回連続して実施されることのリスクについては、これまで、磁場や高周波磁場が健康に何らかの影響を与えるという知見は得られていない。MRI が実用化されて以来 2 億回を超える測定が行われているが、磁場や高周波磁場に起因する悪影響は一例も報告されていないので安全といえる。

鍼による ASL 測定の実施に当たっての注意点

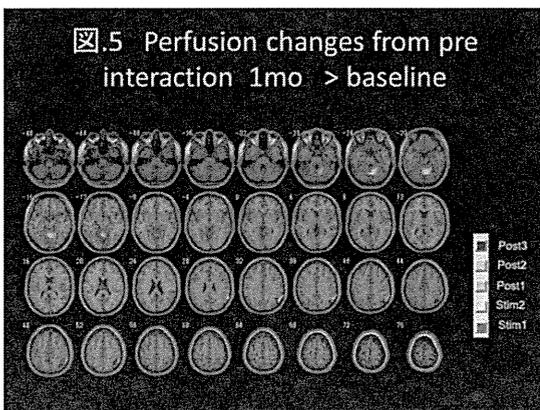
折鍼の事例の報告が極めて稀にありますが、シングルコースで実施することによりリスクは少ない。稀に内出血が認められることもありますが、10 日間程で元に戻るなので支障はない。なお、使用する鍼は直径 0.2mm であり鍼先の形態は、一般的な注射針とは異なり松葉型でありほとんど無痛である。

C. 研究結果

4 週間の鍼治療後における pre の脳血流は、鍼治療前と比較し、両側頭頂葉の血流は有意に低下し（図.3）、左前頭葉や右後頭葉などの血流は有意に軽度増加した（図.4）。



一方、鍼刺激による変化は、4週間の鍼治療後の方が鍼治療前と比較し、視床や島皮質の血流の変化が有意に少なかった（図.5）。



片頭痛患者に対し4週間の鍼治療を行った結果、ベースラインのpreと比較し4週後のpreに変化があった。さらに疼痛関連領域の反応性も低下した。

D. 考察

片頭痛患者と健康成人では鍼刺激による反応性が異なることが示され、さらに、鍼治療介入前のベースラインにおいても、健康成人と片頭痛患者においても後頭葉や頭頂葉内側の楔前部、左右の側頭葉の不均一などの知見も得られ、鍼刺激により、おおむね同様の部位に影響を及ぼし、健康成人と比較し高い部位は低下し、低い部位は上昇することを報告した。今回の結果は4週間の鍼治療により、片頭痛患者の鍼治療前における脳の不均衡の状態を健康成人に近づけていることから、鍼治療は単に直後の効果のみならず継続して行うことで、少なくとも1週間以上の持続効果があるものと考えられた。一方刺激中の変化においては、片頭痛の病態の一つに中枢における脳の機能異常が関与していることが報告されており、現象としては外部からの刺激に対し、過剰に反応（音・光・臭いなど）することが分かっている。今回鍼治療を4週間継続した結果、刺激中の反応性が有意に低下し、鍼治療により外部の刺激に対する反応性が低下し、現象としても健康成人のパターンに近づいたものと考えられる。しかし、今回の結果は、対象群もなくプラセボ効果の可能性は否定できない。また、慢性片頭痛とepisodicな片頭痛との比較、予防薬物服用群との差異など、今後片頭痛の再分類や併用薬物、共存症状、偽鍼との比較など、更なる検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 山口 智、菊池友和、荒木信夫：慢性疼痛に対する鍼治療。神経内科 80 巻 4 号; 451-460, 2014.
2. 山口 智：東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割 医科大学における鍼灸医療の実践。理療 43 巻 4 号: 3-7, 2014.
3. 山口 智：本学における鍼灸治療に関する研究の歩み 医科大学における研究の実際。理療教育研究:36 巻 1 号: 33-49, 2014.
4. 山口 智：東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割。片頭痛の病態と鍼灸治療効果。理療 44 巻 1 号: 8-14, 2014.
5. 山口 智：鍼灸クリニカルレポート 総合医療に向けて医科大学からの発信 (第 33 回) 小括 新しい時代の医療として期待される鍼灸 医療連携に向けて新たな展望。医道の日本, 73 巻 6 号: 125-133, 2014.
6. 山口 智：東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割 緊張型頭痛の病態と鍼灸治療効果。理療 44 巻 2 号; 7-13, 2014.
7. 山口 智、若山育郎、形井 秀一、篠原昭二、山下 仁、小松秀人：病院医療における鍼灸 鍼灸師が病院で鍼灸を行うために。日本東洋医学雑誌 ; 65 巻 5 号; 321-333, 2014.
8. 山口 智：国際頭痛分類に基づく頭痛の病態と鍼灸治療 鍼灸治療は高位中枢を介し症状の改善に関与。現代鍼灸学 14 巻 1 号; 87-99, 2014.

9. 山口 智：東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割 腰痛の病態と鍼灸治療効果。理療 : 44 巻 3 号; 8-15, 2014.
10. 菊池友和、山口 智：専門医より依頼があった片頭痛・緊張型頭痛の鍼灸治療効果。現代鍼灸学 : 14 巻 1 号, 111-118, 2014.

2. 学会発表

1. 菊池友和、山口 智、小俣 浩、小内 愛、鈴木真理、津崎正法、磯部秀之：西洋医学的治療で期待すべき効果が得られなかった Wallenberg 症候群の顔面部痛に鍼灸治療が奏功した一症例 日本東洋医学雑誌 65 262(2014.05).
2. 山口 智：医師のための鍼灸体験講座 足の少陽三焦経 日本東洋医学会第 21 回埼玉県部会 (埼玉) 2014 年 2 月.
3. 山口 智：サテライト ステップアップ セミナー 頭痛の鍼灸治療 第 63 回 (公社) 全日本鍼灸学会学術大会 (愛媛) 2014 年 5 月.
4. 山口 智：東洋医学と頭痛 日本頭痛学会 第 1 回 Headache Master School Japan (大阪) 2014 年 7 月.
5. 山口 智：岐阜県県民公開講座 人体の小宇宙 鍼灸治療は脳に影響を及ぼし、自然治癒力を向上 第 10 回 (公社) 日本鍼灸師会全国大会 (岐阜) 2014 年 10 月.
6. 山口 智：伝統医療の特質と鍼灸治療効果 第 67 回日本自律神経学会総会 (埼玉) 2014 年 10 月.
7. 山口 智：メディカルスタッフセッション 頭痛の非薬物療法 頭痛と鍼灸治

- 療 第 42 回日本頭痛学会総会（山口）
2014 年 11 月.
8. 山口 智：全人的医療と統合医療 東洋
医学、特に鍼灸医療の果たす役割 第
20 回日本実存療法学会（東京） 2014
年 11 月.
 9. 菊池友和：神経内科領域の鍼灸治療 一
次性頭痛に対する鍼治療の効果とその
作用機序 日本自律神経学会総会プロ
グラム・抄録集 67 回 Page53(2014.10)
 10. Tomokazu Kikuchi, Satoru Yamaguchi,
Nobuo Araki, Hiroshi Matsuda, Norinari
Honda : Effect of Acupuncture Stimulation
on Cerebral Blood Flow using Arterial Spin
Labeling MRI in Patients with Migraine.
2014 10 月 昭和大学.
 11. Tomokazu Kikuchi:Effect of Acupuncture
Stimulation on Cerebral Blood Flow using
Arterial Spin Labeling MRI in Patients
with Migraine. Migraine scientific
seminar2014 11 月下関グランドホテ
ル.

H. 知的所有権の取得

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木則宏	頭痛診療の最近の動き.概説	Clinical Neuroscience	32	484-486	2014
鈴木則宏	「頭痛学」からみる片頭痛の病態と治療 Mechanism Based Treatmentを目指して	Headache Clinical & Science	5	65-67	2014
清水利彦、鈴木則宏	老化と頭痛(解説)	アンチ・エイジング医学	10	57-61	2014
清水利彦	群発頭痛の治療	神経内科	81	660-664	2014
清水利彦	片頭痛を分類する	日本頭痛学会誌	41	121-125	2014
清水利彦	国際頭痛分類改訂版βのポイント	日本頭痛学会誌	41	21-25	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
清水利彦	緊張型頭痛の病態と治療法	最新医学	69	1156-1160	2014
柴田 護	片頭痛のメカニズム	日本頭痛学会誌	41	26-29	2014
柴田 護	慢性片頭痛の診療	最新医学	69	1137-1144	2014
柴田 護	片頭痛のメカニズムと診断の実際	Mebio	6	8-16	2014
清水利彦	発作性片側頭痛	神経症候群（第2版；別冊 日本臨牀）新領域別症候群 シリーズ	31	725-728	2014
清水利彦	持続性片側頭痛	神経症候群（第2版；別冊 日本臨牀）新領域別症候群 シリーズ	31	733-736	2014
鳥海春樹	慢性頭痛に対する鍼治療の有効性を示すエビデンスはどの程度ありますか	Headache Clinical & Science	5	40-41	2014