

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

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、open loop video pupillography を用いて検

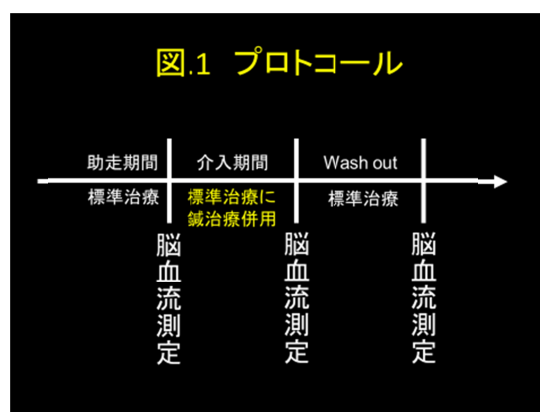
討した結果、頭痛の発症機序は、頭部の筋群よりも後頸部や肩甲上部・肩甲間部の筋群の過緊張が重要な役割を果たし、鍼の作用機序はこうした筋群の過緊張を緩和し、循環動態を正常化することにより頭痛の改善に寄与していることがわかった。また、こうした鎮痛機序は単に局所の反応(軸索反射)のみならず高位中枢 (Edinger-Westphal 核・中脳中心灰白質) に影響を及ぼし、自律神経系が重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、緊張型頭痛患者と健康成人の鍼刺激による生体反応を比較した結果、患者と健康成人に及ぼす影響は異なり、鍼刺激はホメオスタティックな反応であることも示唆された。そこで本研究の目的は、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、

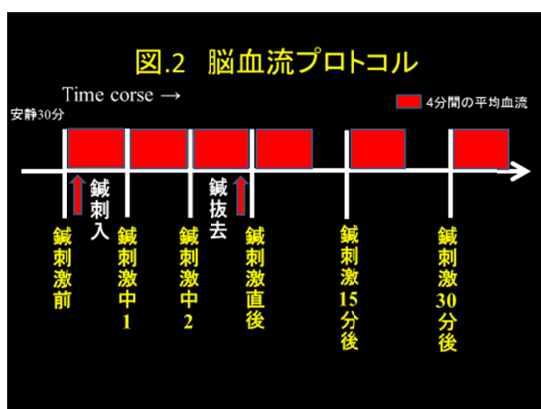
国際頭痛分類第 2 版の一次性頭痛を有するものである。

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頤厭穴、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 3 T の Siemens 社製 MAGNETOM Verio を用い、pulsed ASL により、全脳で 11 スライス of 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 of 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.鍼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 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 . 個人情報は保護されること
- 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

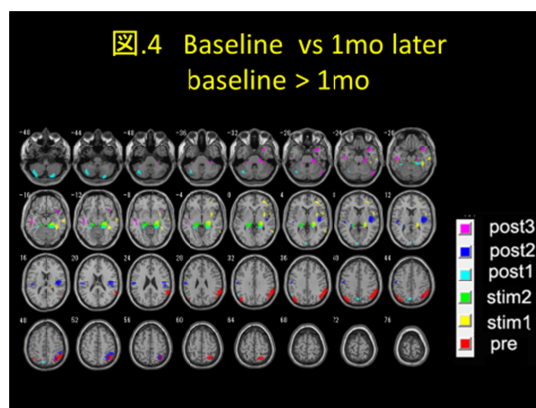
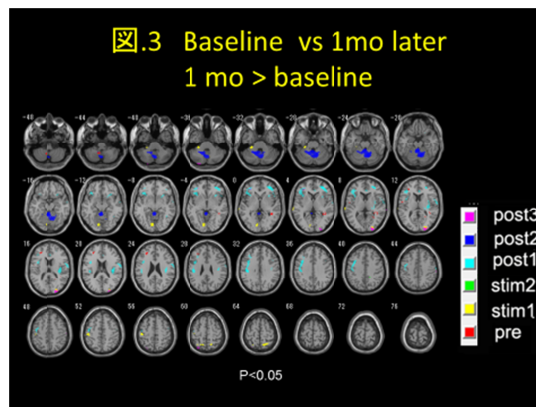
折鍼の事例の報告が極めて稀にありますが、シングルコースで実施することによりリスクは少ない。

稀に内出血が認められることもありますが、10日間程で元に戻るため支障はない。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。

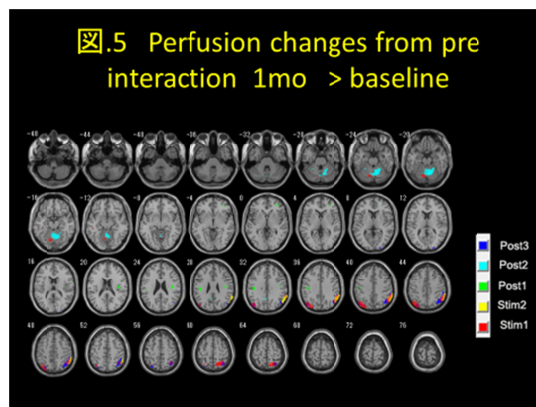
C. 研究結果

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る展望。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灸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 月下旬グランドホテ
ル.

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