

領域の遅発性筋痛作成の試み)の承認を得ておこなった。

2. 虚血モデルの作成

全てのラットは、麻酔下(50mg/kg, i. p.)で頸部を切開し、右側の頸動脈と頸静脈を縫合糸(ナイロン製)で部分的に結紮した。結紮の強さは、レーザードップラーにて筋血流が1/3程度低下する強さとし、その後切開部分を縫合し、2-3日程度行動学的に異常がないかを確認し、問題がないもののみ実験に用いた。

3. 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右咬筋に刺入し、電気刺激によって咬筋を強縮させた。咬筋が強縮すると口が閉じるため、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または後頸部の筋肉を引き延ばすことで、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。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。

なお、コントロール群に関しては鍼通電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。

4. 測定項目

(1) von freyの測定

無麻酔下で顔面部または後頸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、咬筋部または後頸部の筋肉部分の皮膚表面にvon freyを押し当てたときに、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、これらの作業を計3回行うこととし、最終的な閾値を決定した。

(2) 筋肉の圧迫閾値

無麻酔下で顔面部または後頸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、咬筋部または後頸部の筋肉部分の筋肉を圧迫し、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時の閾値とし、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。

5. Wind-upの測定

脊髄の可塑的变化を確認するために脊髄のwind-up現象を測定した。なお、咬筋ではWind-up現象を確認しにくいことから、咬筋の慢性筋痛モデルと同様に、腓腹筋を支配する大腿動・静脈を部分的に結紮した後に運動負荷を行い、慢性筋痛モデルを作成した。なお、Wind-upの測定は、腓腹筋に対して絶縁鍼電極を刺入し、1秒に1回、1msの刺激幅で電気刺激し、その際に得られる筋電図は大腿二頭筋から表面電極で記録を行った。なお、筋電図の潜時を確認するためにドットラスターを利用し、解析を行った。

6. 実験プロトコール

各群のラットは購入後、1週間のトレーニング期間を経て、ランダムに2群に振り分けた。その後、運動負荷を開始する前に、①von Frey、②筋肉の圧迫閾値を無麻酔下で、③屈曲反射の誘発閾値を

ペントバルビタール麻酔下で行った。その後、運動負荷を行い、運動負荷1-3日後と1W-6Wまで毎回測定した。また、各群の負荷前と2日後でWind-up現象を測定した。

7. 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の分散分析のち、多重比較検定 (Dunnett 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、Wilcoxon Signed ranks testを行った。

(B) 臨床研究

1. 対象

月に複数回頭痛を持つ大学生の中で、インフォームドコンセントを行った後、書面で同意の得られた被験者12名 (21歳~24歳) を対象とした。なお、本実験は明治国際医療大学倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 群分け

対象者は鍼治療群とsham群 (鍼の先端がカットされており、体内に刺入されないように作られた偽鍼) の2群にコンピューターで無作為に群分けした。

3. 治療方法

鍼灸治療は週に3回とし、ストレスにより緊張しやすい抗重力筋の中から圧痛が存在した筋肉 (最大14本) に鍼を行うこととした。鍼はセイリン社製40mm16号ディスプレイブル鍼を用い、鍼群は10mm程度刺入した後、10分間の置鍼を行った。なお、どの被験者もアイマスクを行い、どのような鍼を行っているかはわからないようにした。

4. 測定内容

①頭痛の評価

主観的な頭痛と肩こりの評価として、100mm幅のVASを用いて評価を行った。VASは0mmを痛みなし、100mmを今まで経験した最大の痛みと記載した。

②睡眠の評価

a. 睡眠の質に関する評価

睡眠の質に関してはピッバーグ式質問評価表を用いて評価した。ピッバーグ式質問評価表は18問 (0-21点) からなり、点数が高ければ高いほど睡眠の質が悪いことを示している。

b. 睡眠の客観的評価

睡眠の深さなどの客観的評価としてタニタ製のスリープスキャンを用いた。スリープスキャンは睡眠中に布団の下に置くことで体動を読み取り、睡眠の状態を判定するもので、客観的な睡眠の評価として今回は用いた。なお、今回は体動などから機械が計算する睡眠得点を (0-100点) を用いて、点数が高いほど睡眠の質がよいとされている。

c. 起床時の疲労感に関する評価

朝起きた時の疲労感に関する度合いをVASで評価した。VASは0mmを不快、100mmを今まで経験した中で一番爽快と記載した。

C. 結果

A. 動物実験

(1) 阻血に伴う影響

頸動脈と頸動脈をナイロンの縫合糸で部分的に結紮し、阻血を行った。その結果、阻血後1週間の範囲で行動学的に異常を示したラットや食事が減ったラットは認められなかった。また、皮膚の状態なども特に影響が認められなかった。しかしながら、阻血度数週間たつと、皮膚が乾燥したり、荒れたりするラットが一部存在した。

(2) 阻血下の運動負荷に伴う皮膚の閾値変化

昨年度、血流が正常な状態の動物で運動負荷を

行った際、皮膚の痛覚閾値は運動反対側ともに変化は認められなかった。一方、阻血下で運動負荷を行った際、皮膚の閾値を経時的に測定したところ、運動負荷側においては、運動1日後に一部のラットで閾値が低下するものが認められたが、その影響は数日のみで、運動前と比べて統計学的に閾値の変化を認められなかった(図1A)。また、阻血のみを行ったコントロール群では皮膚の閾値に変化は認められなかった。一方、6週間の経時的变化を面積化したAUCの結果では、運動群とコントロール群で群間に差は認められず、両者に違いはなかった(図1B)。

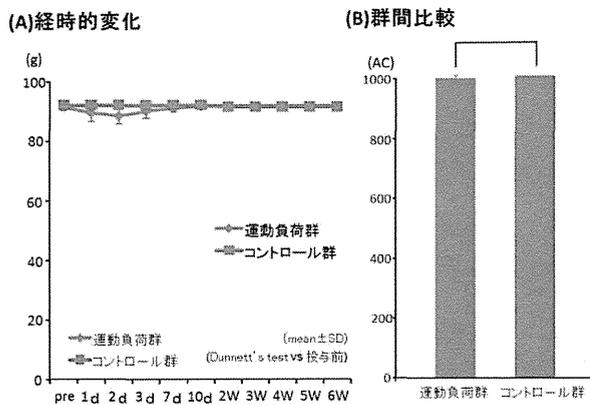


図1: 阻血下で運動負荷を行った際の皮膚痛覚閾値の経時的变化(阻血側)

また、反対側の皮膚の痛覚閾値の変化を調べたところ、運動群とコントロール群に経時的变化は認められず、また群間にも差は認められなかった(図2)。

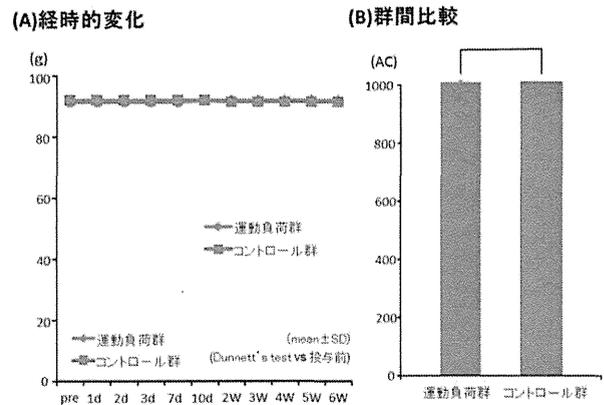


図2: 阻血下で運動負荷を行った際の皮膚痛覚閾値の経時的变化(反対側)

(3) 阻血下の運動負荷に伴う筋肉の閾値変化

昨年度、血流が正常な状態の動物で運動負荷を行った際、筋肉の痛覚閾値に変化は運動側のみ運動後から閾値が低下し、2日後に最も低下し、7日後には元に戻る傾向にあった。

一方、阻血下で運動負荷を行った際、筋肉の閾値を経時的に測定したところ、運動負荷側の筋肉の痛覚閾値は、運動負荷直後から低下し、運動後4週間程度筋肉の閾値低下は継続した ($p < 0.01$, Dunnett test: 図3)。しかしながら、コントロール群の痛覚閾値には変化が認められず、測定期間を通じて同じ閾値であった。また、運動群とコントロール群の経時的变化を面積化したAUCでは、運動群とコントロール群に統計学的に有意な差が認められ、運動負荷群で閾値が低下している傾向にあった ($p < 0.01$, Wilcoxon test)。

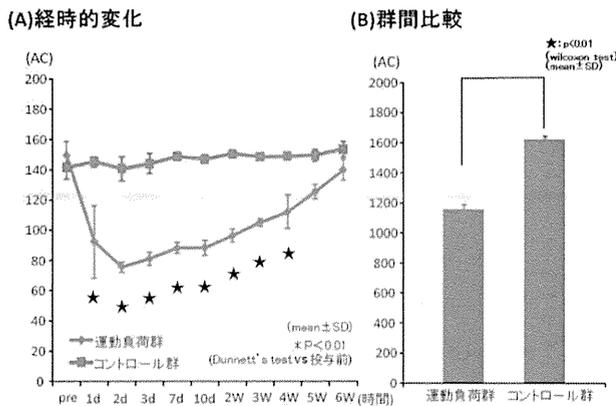


図3: 阻血下で運動負荷を行った際の筋肉痛覚閾値の経時的変化 (阻血側)

また、反対側の筋肉の痛覚閾値の変化を調べたところ、運動群では運動負荷後に閾値が多少低下する傾向はあったものの、コントロール群とともに経時的変化は認められず、また群間にも有意差は認められなかった (図4)。

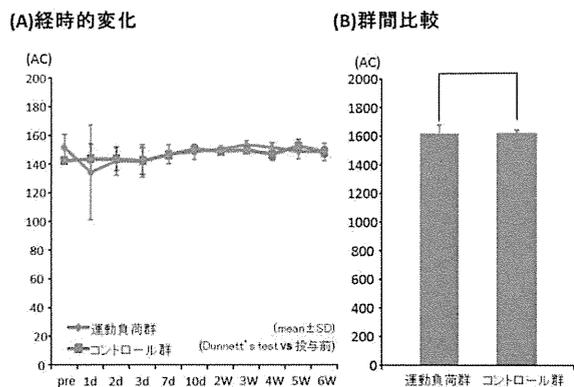


図4: 阻血下で運動負荷を行った際の筋肉痛覚閾値の経時的変化 (反対側)

(4) 筋肉の電気刺激で得られるwind-up現象

作成した腓腹筋モデルの腓腹筋に絶縁鉗電極を10mm刺入し、1秒に1回の間隔で10回刺激を行った。その結果、阻血を行わずに運動負荷を行った対照群では、運動負荷前、運動負荷2日とも、1秒に1

回電気刺激を行ってもWind-up現象は観察されなかったが (図5: 0/6)、大腿動脈を阻血後に運動負荷を行った群では、運動負荷2日目に運動負荷側で殆どの動物でWind-up現象が認められた (図6: 7/8)。また、運動負荷を行っていない側 (反対側) でも、一部の動物でWind-up現象が認められた (5/8)。しかしながら、運動負荷前の阻血を行っただけの状態ではWind-up現象は認められなかった (図7)。

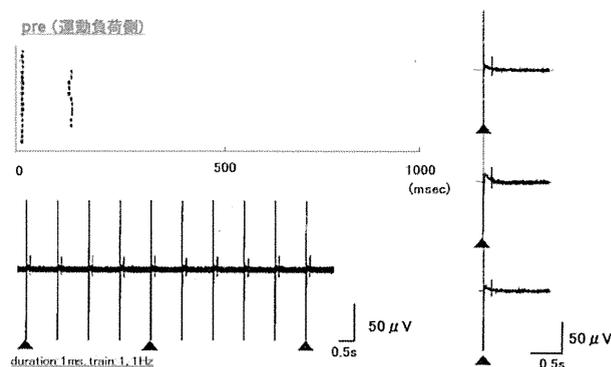


図5: 阻血群の運動負荷前における腓腹筋刺激の変化 (負荷側)

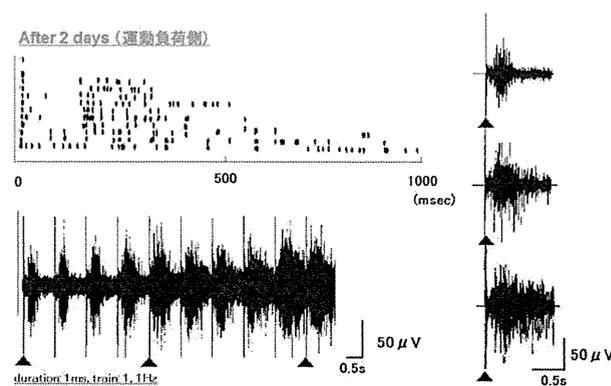


図6: 阻血群の運動負荷2日後における腓腹筋刺激の変化 (負荷側)

【各群における筋電図の変化】

	増加	変化なし	減少
急性モデル 同側	0/6	6/6	0/6
対側	0/6	6/6	0/6
慢性モデル 同側	7/8	1/8	0/8
対側	7/8	1/8	0/8

図7：各モデルから得られたwind-up現象のまとめ

B. 臨床研究

(1) 頭痛と睡眠に対する評価

今回参加した被験者は、月に数回以上の頭痛がある患者で、頭痛の分類は緊張型頭痛、または緊張型頭痛と片頭痛の混合型頭痛であったが、病院に通院しているものはいなかった。そのため、頭痛がない週も存在することから、肩こりと頭痛の総合評価とした。

頭痛や肩こりの強さに関しては、sham群では介入前：57.0±18.8mm、介入1週間後：61.5±13.4mm、介入2週間後：71.5±7.9mmであったのに対し、鍼群では介入前：72.8±18.6mm、介入1週間後：62.5±16.1mm、介入2週間後：52.0±11.5mmと鍼治療群で痛みの改善が認められた。一方、睡眠の評価に関しては、質問用紙表のピッツバーグ睡眠評価では、sham群では介入前：5.3±4.9点、介入1週間後：5.8±3.7点、介入2週間後：8.0±4.5点であったのに対し、鍼群では介入前：6.2±2.2点、介入1週間後：7.2±2.4点、介入2週間後：5.2±1.5点と肩こりと同様に鍼治療群で痛みの改善が認められた（図8）。

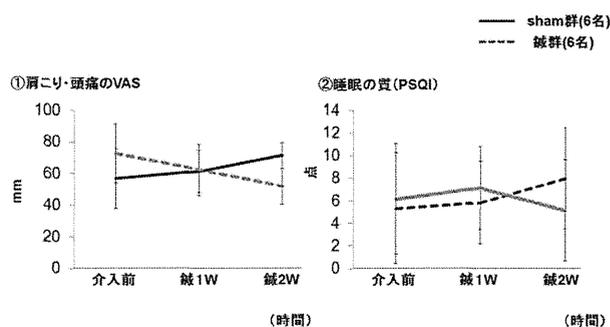


図8：頭痛と睡眠の関係

一方、睡眠の質に関しては、睡眠計の点数では、sham群では介入前：57.9±15.1点、介入1週間後：56.7±19.5点、介入2週間後：48.8±34.8点であったのに対し、鍼群では介入前：49.3±5.6点、介入1週間後：54.4±15.1点、介入2週間後：49.9±12.2点と睡眠計の点数に大きな違いは存在しなかった。一方、起床時の疲労感は、sham群では介入前：50.5±8.7mm、介入1週間後：49.9±16.2mm、介入2週間後：47.9±13.4mmであったのに対し、鍼群では介入前：46.2±20.8mm、介入1週間後：37.9±17.5mm、介入2週間後：31.5±17.8mmと鍼治療群で睡眠による起床時の疲労感は軽減した（図9）。

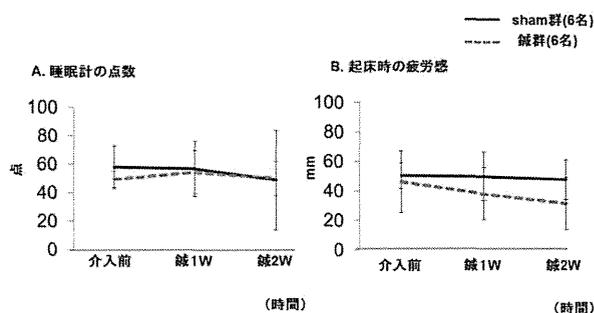


図9：睡眠に関する客観的評価

D. 考察

1. 頭痛研究のための慢性筋痛モデルの作成

頭痛患者では、頭痛以外に肩こりや顎の痛みなど、頭痛と直接関係ないと考えられる痛みを訴える割合が多いことが報告されている。実際、頭痛患者の頸部や顔面部の筋肉にはトリガーポイントと呼ばれる筋肉の痛みの原因部位が存在することが報告されており、トリガーポイントが活性化したり、トリガーポイントの数が多き患者では、頭痛が重篤化しやすい傾向にあることが知られている。その一方で、これらの部位を鍼などで治療すると頭痛が軽減することも知られており、その臨床的な報告は数多い。そのため、頭痛の変化には後頸部や肩背部、さらには顔面部の筋肉の状態が大きく関与している可能性があり、頭痛の慢性化の一要因とも考えられる。そこで、前年度の研究では頸部や顔面部に筋肉痛を作成し、その評価方法などを検討した。しかしながら、前年度作成した筋肉痛は遅発性筋痛と呼ばれる急性筋痛であり、実際の頭痛患者で認められる慢性的な筋肉痛である筋・筋膜疼痛症候群とは大きく異なる。そこで、今年度は頸部または顔面部に慢性的な筋肉痛を作成することを試みた。

一般的に、遅発性筋痛のような急性の筋肉痛が筋・筋膜疼痛症候群のような慢性の筋肉痛に発展するには、様々な要因が関与していることが報告されている。例えば、顎関節症や緊張型頭痛は女性に多いことから、エストロゲンなどの性ホルモンが関与している可能性があるとする性ホルモン説や、局所の筋血流の障害が悪循環を起こしているとする悪循環説、さらには精神的・物理的ストレスの繰り返しが慢性的な筋痛を引き起こすとするストレス説などが存在します。そのため、動物モデルでは、高張食塩水を繰り返し投与する高張食塩水モデル、低温と高温を交互に与えることで精神的ストレスを起こすストレスモデル、強い筋炎を引き起こす筋炎モデルなど様々なモデルが提唱されている。しかしながら、いずれのモデルも

局所的な筋肉の閾値低下というよりは、全身性の筋肉の閾値低下となること、また筋肉の閾値だけでなく皮膚の閾値も低下することなどから、筋・筋膜疼痛症候群のモデルというよりは線維筋痛症のモデルに近いと、頭痛患者で臨床的によく遭遇する肩こりや顎関節症などの慢性的な筋痛と一部異なることもある。そこで、注目されるのは局所的な筋肉への血流障害である阻血モデルである。

頭痛患者の増悪因子にはストレスが関与していることは言うまでもないが、ストレスは頸部や顔面部の筋緊張を引き起こすと同時に、その筋緊張は局所の血流障害を引き起こす。このことから考えると血流障害が筋痛の慢性化を引き起こすことは臨床的に考えても自然である。そこで、今回は咬筋をターゲットに、咬筋を支配する頸動脈と頸静脈を部分的に結紮し、運動負荷を行うことで筋肉痛が慢性化するかについて検討を行った。その結果、阻血を行わない正常の運動群で運動負荷直後から筋痛が出現し、2日目にピークをむかえ、7日後に元に戻ったが、阻血下で運動を行った群は、運動直後から筋肉の閾値は低下し、その低下は運動負荷後4週間まで継続した。また、阻血下の運動負荷により筋肉の閾値は低下するものの、皮膚の閾値は殆ど変化しなかった。以上のことから、阻血が筋肉の血液循環を障害し、痛みを慢性化させている可能性があるものと考えられた。阻血が筋肉痛を慢性化させる要因としては、①阻血下での運動は強烈な痛みを伴うことから脊髄などの可塑的变化を引き起こしやすく、慢性化しやすい可能性、②血流の障害は筋痛の回復を遅らせる可能性があることから筋痛が延長する可能性などが考えられている。しかしながら、今回の阻血は正常な筋血流量の1/3程度の低下であることから、②の可能性は低く、①の阻血下の運動が強烈な痛みを引き起こし、脊髄の可塑的变化を導いたものと考えられる。そこで、我々が作成した慢性化モデルにおいて脊髄の可塑的变化が認められるかを検討する1つの指標として、脊髄のWind-up現象を指標に

検討を行った。

Wind-up現象は電気生理学的に脊髄の状態を調べるために用いられる指標の1つであり、末梢神経を3秒に1回以下の頻度で刺激することで生じる現象である。Wind-up現象とは、本来であれば1回目の刺激と2回目の刺激の反応は同等であるが、脊髄の可塑的変化が認められると、1回目より2回目の刺激、2回目より3回目の刺激と、刺激を繰り返すごとにその反応は大きくなり、刺激効果が加重するという現象である。この変化には、脊髄のNMDAレセプターの関与が報告されており、脊髄の可塑的変化の第1段階と考えられている。今回のモデルでは、単なる運動負荷を行った状態や虚血を行った状態ではWind-up現象は認められなかったものの、虚血後に運動負荷をした際には、Wind-up現象が認められたことから、虚血下での運動負荷は、強い痛み刺激となり、その結果脊髄の可塑的変化を導いたものと考えられた。脊髄の可塑的変化が認められると、全身の痛みの閾値が低下したり、痛み以外の不定愁訴が増える可能性があり、本モデルは慢性痛モデルとして妥当なモデルであると考えられた。

2. 慢性痛の予防と鍼治療

一般の鍼灸臨床では、慢性化するとなかなか治療効果が得られないことも多い。その理由は不明であるが、慢性痛においては脊髄の可塑的変化が影響している可能性がある。特に脊髄の可塑的変化が生じると痛みが記憶されることが知られており、そのメカニズムには神経膠細胞であるミクログリアの関与が示唆されている。ミクログリアは普通のミクログリアと活性型ミクログリアとがあるが、普通の状態では痛みの伝達機構にも問題がなく、痛みの記憶も起こってはいない。しかしながら、強い痛み刺激、または長期間の痛み刺激が脊髄に入力されると脊髄後角のミクログリアが活性化し、痛み入力なしで脊髄の活性化が見られてしまう。そのため、痛みの記憶という現象を引き

起こされる結果となる。

よって、脊髄のミクログリアの活性化をいかに防止するかということが問題となるが、ミクログリアの活性化の予防にオピオイド物質が有効という報告もあることから、鍼治療などでオピオイド物質を事前に増やしておく、活性化が認められない可能性がある。実際、我々が行った別の実験ではミクログリアの活性化が起こる前に鍼治療をしておく、虚血下で運動しても慢性化は認められないが、慢性が起こってから鍼治療を行っても鍼治療を行っている間の一過性の効果であり、慢性化した痛みを改善することはできなかった。以上のことから、慢性化の予防には早めのオピオイドの投与、言い換えれば鍼治療が必要となる。

一方、頭痛に関して言えば、頭痛の前段階として肩こりや睡眠状態の悪化がある。そのため、定期的に鍼治療を行うことが、睡眠の予防、強いては肩こりや頭痛の予防につながる可能性がある。そこで、定期的に頭痛がある患者に鍼治療を行うことで、頭痛や睡眠状態に改善が認めら得るか検討を行った。その結果、鍼治療により客観的な睡眠の評価である睡眠点数には変化が認められなかったが、主観的な評価であるピッパグや起床時の疲労感に関しては鍼治療群で改善が認められ、その結果頭痛や肩こりの状態も改善が認められた。

今回用いた治療部位は抗重力筋と呼ばれる交感神経の影響が強い筋肉であり、筋緊張や圧痛・硬結が認めら得やすい部位でもある。そのため、筋肉内に存在するポリモーダル受容器は他の筋肉に比べて感作されやすく、下行性疼痛抑制系を賦活しやすい部位でもある。そのため、抗重力筋への鍼治療は他の部位に比べて鎮痛系を賦活しやすく、オピオイド物質を放出しやすいことから、ミクログリアの活性化を抑える可能性が高い。また、抗重力筋は、自律神経への影響も強いことから鎮痛だけでなく、リラックス効果を促し、睡眠状態を改善するものと考えられる。

以上のことから、慢性化の予防にはミクログリ

アの活性化を予防する必要がある、その1つの手段として鍼治療がある。そして、鍼治療の方法の中でも、抗重力筋への鍼治療は鎮痛系の賦活だけでなく、自律神経を介した睡眠の改善にもつながり、頭痛の慢性化の予防にもつながるものと考えられる。なお、抗重力筋は頸背部に多く存在することを考慮すると、頸背部の治療は①頭痛を誘発する三叉神経領域の筋活動の抑制につながる、②抗重力筋を介した鎮痛、さらには自律神経調節に有効である、③緊張型頭痛や片頭痛の原因の1つであるトリガーポイントの活動を抑制するなどの利点があることから、頭痛患者への頸背部治療はとても重要であると考ええる。

E. 結論

虚血により作成した慢性痛モデルは脊髄後角の可塑的变化を導く可能性があり、慢性モデルとして妥当であると考えられる。また、頸部をはじめとした抗重力筋の治療は、鎮痛系の賦活を効率よく行えるなど、治療部位としては最適であり、慢性化する前から、頸背部に定期的に鍼治療を行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 著書

- 1) 伊藤和憲. 痛みが楽になるトリガーポイントストレッチ&マッサージ. 緑書房, 2013.
- 2) 伊藤和憲. 痛みが楽になるトリガーポイント筋肉トレーニング. 緑書房, 2013.
- 3) 伊藤和憲. 症状から治療点がすぐわかる! トリガーポイントマップ. 医道の日本, 2013.
- 4) 伊藤和憲: 子供のためのトリガーポイントマッサージ&タッチ. 緑書房, 2014.

2. 論文

- 1) Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effectd of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. J Acupunct Meridian Stud, 5(2):57-62, 2012.
- 2) 齊藤真吾, 伊藤和憲, 北小路博司. 咬筋へのマスタート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(3): 167-176, 2013.
- 3) 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(1):177-182, 2013.
- 4) 齊藤真吾, 伊藤和憲. 炎症モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果の検討. 慢性疼痛, 32(1):171-176, 2013.
- 5) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性があるか? 慢性疼痛, 32(1):207-212, 2013.
- 6) 伊藤和憲, 内藤由規, 佐原俊作, 齊藤真吾. 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. 神経内科, 78(5):543-549, 2013.
- 7) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized trial of trigger point acupuncture treatment for chronic shoulder pain: A preliminary study. J Acupunct Meridian Stud, 7(2): 59-64, 2014.
- 8) 伊藤和憲, 内藤由規. 【原因不明の腰痛を治す】鍼灸臨床において痛みをどのように捉えるか? 腰痛を題材に痛みの診療を考える. 鍼灸Osaka. 30(1):57-63, 2014.
- 9) 内藤由規, 伊藤和憲, 阪上未紀, 松本めぐみ, 林紀行, 前田和久, 伊藤壽記. 災害の後遺症に対する鍼治療の試み ~鍼手技の違いが効果に及ぼす影響~. 日本統合医療学会誌. 8(1), 2015.

3. 学会発表

- 1) 伊藤和憲. 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), 2013.
- 2) 皆川 陽一, 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 高橋 秀則, 福田 悟: カラゲニン筋痛モデルに対するミノサイクリン投与の検討. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 301, 2012.
- 3) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路博司. マスタードオイルの投与により感作された脊髄の侵害受容ニューロンに対する鍼通電の効果. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 80, 2012.
- 4) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 咬筋へマスタードオイルを注入した際の鍼通電の影響 ニューロン活動を指標. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 218, 2012. 6. 8.
- 5) Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effects of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders (TMD): A preliminary RCT. *Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies*, 10, 2012.
- 6) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Effects of electrical acupuncture on mustard oil-induced craniofacial pain in rats. *Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies*, 21, 2012.
- 7) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized Trial of Trigger Point Acupuncture Treatment for Chronic Shoulder Pain (Frozen Shoulder): ~ A Preliminary Study~. *Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies*, 22, 2012.
- 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) 齊藤真吾, 伊藤 和憲: 筋痛モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果. 第42回慢性疼痛学会 (東京), 113, 2013.
- 10) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性はあるか? 第42回慢性疼痛学会 (東京), 125, 2013.
- 11) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. 線維筋痛症患者に森林セラピーを取り入れることの臨床的意義. 第42回慢性疼痛学会 (東京), 83, 2013.
- 12) 伊藤和憲: 線維筋痛症患者にヨガを指導することの臨床的意義. 日本ペインクリニック学会, 20(3):434, 2013.
- 13) 内藤由規, 齊藤真吾, 佐原秀作, 伊藤和憲: 美容鍼 (ローラー鍼) が身体の痛みを変化させるか? 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 136, 2013.
- 14) 伊藤和憲, 内藤由規, 佐原秀作, 齊藤真吾. 美容鍼が線維筋痛症患者の痛みに与える影響. 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 133, 2013.
- 15) 伊藤和憲: ラットの咬筋を用いた遅発性筋痛モデル作成の試み. *Pain Res*, 28(2):86, 2013.
- 16) Itoh K, Saito S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomised trial of cosmetic facial acupuncture on fibromyalgia: A preliminary study for a pragmatic trial. *Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies*, 31, 2013.
- 17) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Electrical acupuncture reduces mustard oil-induced craniofacial pain in rats. *Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies*, 41, 2013.
- 18) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized Trial of Tri

- gger Point Acupuncture Treatment for Chronic Shoulder Pain (Frozen Shoulder): ~ A Preliminary Study~. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 22, 2013.
- 19) 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
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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
- 30) 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

はり治療作用機序の検討のための頭痛モデル動物の作成および
頭痛外来と連携したはり治療による効果の評価

慶應義塾大学 医学部 神経内科 清水 利彦 柴田 護 鳥海 春樹

研究要旨: 頭痛の重症度や発作頻度の改善に「はり治療」の有効性を示す報告は多い。はり治療が頭頸部や肩部の筋硬結を改善させた結果であると考えられるが、作用機序の詳細は明らかにされていない。

そこで、当研究室で進行している頭痛病態モデルの検討を進展させ、片頭痛発作のTriggerの一つと考えられている大脳皮質拡延性抑制(Cortical Spreading Depression: CSD)につき、その発生閾値に影響を及ぼす要因について研究を進めた。血中性ホルモン濃度がCSD発生に及ぼす影響については、独自の実験系を確立して重要な知見を集積した。また、三叉神経の侵害刺激がCSD発生に影響することを示した。この知見に基づき、三叉神経支配領域の筋にTrigger Pointを作成すると、CSD発生に影響することについても明らかにした。以上の知見は、はり治療作用機序検討のための頭痛モデル動物作成に有用と考えられた。また、頭痛患者における「はり治療」の有効性を検討するため、頭痛外来から「神経疼痛疾患はり治療外来」へ紹介された頭痛患者に対し、はり治療を行った症例の症状緩和に対する評価を行った。一般の頭痛診療とはり治療の併用は、頭痛の発作頻度、重症度両者の改善に有効性を見せた。これらの結果は、はり治療を併用した治療戦略は、薬剤乱用頭痛の予防などに対する有力な対応策となっていく可能性を示すものと考えられた。

A. 研究の目的

はり治療はさまざまな疾患に用いられているがその作用機序については明らかにされていない。その中で、はり治療における経験的な刺激ポイントである「経穴」と「Trigger Point」の類似性が指摘され、はり治療の科学的な作用機序を解明する方策として、Trigger Point研究が行われている。

Trigger Pointとは筋中に出現する自発性の収縮部位で、それが存在する筋の筋膜上には感覚の過敏スポットが形成される。このような筋の変化がどのような機序で出現するのか、またそれに対してはり治療による刺激を加えた場合、どのような

反応がおこるのかを詳細に検討することが、はり治療の作用機序を証明していくための重要なステップになると考えられる。そこで本研究では、片頭痛発作の病態に関係すると考えられているCSDの発生閾値を変化させる要因につき、動物実験による検討を行う。CSDは、脳局所に存在する神経細胞やグリア細胞の細胞膜におこる脱分極で、脱分極後15~30分の間、神経細胞は電氣的活動が抑制された状態になり、毎分約2~5mmの速さで開始部位から周囲に伝播するといわれており、大脳表面への、電氣的・機械的・化学的的刺激で誘発される。これは、片頭痛の“前兆”に相当す

る現象と考えられる神経症状であり、典型的症状として、閃輝暗点が知られる。このCSDに関する検討の結果からTrigger Pointとの関連性の可能性を検索し、はり治療作用機序検討のための頭痛モデル動物作成につなげることを目的とする。また臨床研究として、頭痛患者にみられるTrigger Pointに対するはり治療が頭痛症状をどの程度改善させるかについて、評価を行った。

B. 実験方法

■ 基礎研究

片頭痛発作の病態に関係すると考えられているCSDの発生閾値を変化させる要因につき、動物実験による検討を行った。

1. 性ホルモンの血中濃度変化とCSDの発生閾値に関する検討

CSDは、片頭痛の病態に関与していると考えられており、月経周期とCSDの相関研究が、様々な形態で行われてきた。しかしながら、血中の性ホルモン濃度とCSDの発生について、明瞭な関連性を示す研究は存在しなかった。そこで我々は、健康雌マウスから、高精度にその性周期を決定するプロトコルを確立し、4期に分類した各性周期のCSD発生閾値を計測した。

使用動物は、C57BL/6Jの雌性マウス30匹。性周期を判別したマウスに対してCSDの計測実験を行った。性周期の判別は、ギムザ染色による膈粘膜細胞のスミア標本の顕微鏡観察および、ホルモン変動に対応した膈口の形態変化の目視観察を行い、proestrus発情前期、estrus発情期、metestrus発情後期、diestrus発情休止期の4群分類を採用した。

性周期を決定後、速やかに動物の脳表にDC電極を設置し、KCl溶液を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(図1)。

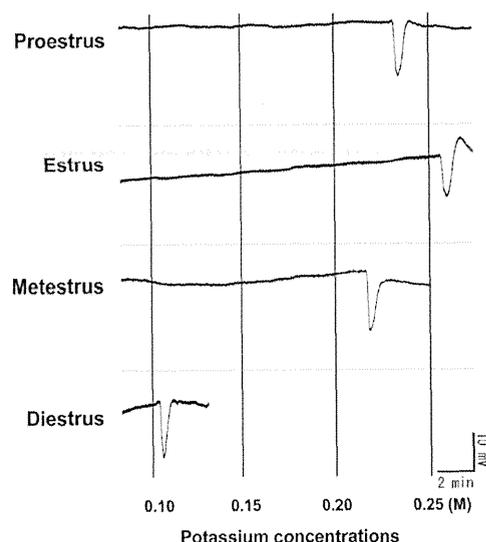


図1

CSD計測終了後、速やかに全血採血し、血中のestradiol(E2)とprogesterone(P4)について、LC-MS/MS法で濃度測定した。

2. 感覚神経に対する侵害刺激がCSDの発生閾値に及ぼす影響

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50μl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。

3. 三叉神経支配域のtrigger pointがCSD発生閾値におよぼす影響

C57BL/6J雄性マウス（8週齢・22~25g）12匹を①コントロール群（当日CSD計測 n = 4）、②コントロール群（2日後CSD計測 n = 4）および③トリガーポイント作成群（2日後CSD計測 n = 4）の3群に分類した。①~③群のマウスをイソフルラン吸入麻酔下（1.2%/400ml/min）で定位固定器に固定し保温パット上に背臥位で静置した。両咬筋に絶縁鉗電極（ステンレス絶縁電気鉗、株式会社 松葉）を経皮的に刺入し、③群に対して低周波通電器（LFP7000、株式会社 全医療器）で通電し、咬筋を強縮させた。咬筋の強縮により強く咬合したマウスの口をペアンで開口させ、伸張性収縮刺激を加えた。この操作を5分間に80回繰り返し、咬筋のトリガーポイントを作成モデルとした。①、②群については、麻酔下での絶縁鉗刺入のみで通電を行わず、コントロール群とした。①群の動物は前述の操作直後にCSD発生閾値を計測し②、③群の動物は慶應動物センターで2日間の飼育後CSD発生閾値を計測した。頭皮を切開し露出した頭頂骨にデンタルドリルを使用して直径0.5mmの微小孔を2つ形成した。微小孔の位置は、Bregma外方2mm、尾側2mmおよび4mmに統一した。尾側2mmの微小孔に対してデンタルセメントを用いDC電極を設置し測定した。尾側4mmの微小孔は、デンタルセメント（UniFil LoFlo、株式会社ジーシー）で孔を囲ってCupを作成し、KCl投与ルートとした。この投与ルートへ0.1M~0.5Mまで0.025M毎に濃度を振ったKCl溶液を低濃度のものから順に満たしていき、それぞれ5分間の静置観察の間にCSDが発生したKCl濃度をその動物のCSD発生閾値とした。

4. TRPV1刺激が顔面の熱疼痛閾値に与える影響
TRPV1刺激は、麻酔下でC57BL/6マウスの右顔面（whisker pad）に10mM 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) なお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。

■臨床研究

慶應義塾大学医学部神経内科頭痛外来診患者のうち、平成23年9月より平成24年9月まで「神経疼痛疾患はり治療外来」に紹介された患者の診療情報から、薬物治療に抵抗性をみせ、3か月以上症状改善のなかった患者を抽出して、はり治療追加後の症状改善を、後ろ向き研究として行った。

対象は、ICHD-2の診断基準で緊張型頭痛と診断された患者14名(男性3名、女性11名、平均年齢 48.8 ± 13.0 歳(mean \pm SD)、うち3例は片頭痛との合併型)であった。はり治療頻度は月1~4回であった。診療録より、患者が最も強い圧痛を訴えて、はり治療の対象となった筋硬結を「後頸部」「側頸部」「肩部」に分類し、はり治療前後の頭痛発作の頻度とvisual analogue scaleを用いた重症度の変化を検討した。

倫理的配慮

本研究は頭痛患者の診療情報使用について、慶應義塾大学医学部倫理委員会に研究計画を提出し承認を受けた上で行われた(慶應義塾大学倫理委員会 承認番号2012-134)。

対象となる個人の人権の擁護

対象者は「神経疼痛疾患はり治療外来」受診に先立ち十分な説明を受け、診療情報の使用について、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された。加えて、Web上に公開された当科HPにおいて、上記の件についての説明文が掲載された。データは個人情報管理者が厳重に管理した。

C. 結果

■基礎研究

1. 性ホルモンの血中濃度変化とCSDの発生閾値に関する検討

分類された各周期毎のCSD発生閾値は、発情前期 0.21 ± 0.06 M (n = 4)、発情期 0.24 ± 0.05 M (n = 4)、発情後期 0.25 ± 0.09 M (n = 7)、発情休止期 0.13 ± 0.05 M (n = 6)であった。発情前期、発情期および発情後期の3群間においては、CSD発生閾値に有意な差を認めなかったが、発情休止期ではCSDが他の3群に比較し、有意なCSD発生閾値がの低下が見出された。特に発情後期と比べ有意に低値を示した(P < 0.05)。

E2の血中濃度は、発情前期 4.82 ± 4.88 pg/mL (n = 5)、発情期 1.55 ± 1.96 pg/mL (n = 5)、発情後期 1.47 ± 0.80 pg/mL (n = 5)、発情休止期 2.26 ± 2.63 pg/mL (n = 5)で、P4の血中濃度は、発情前期 0.73 ± 0.91 ng/mL、発情期 1.78 ± 1.54 ng/mL、発情後期 0.95 ± 0.67 ng/mL、発情休止期 0.49 ± 0.48 ng/mLであった。血中のE2は、発情前期に高濃度を示した後急速に濃度低下し、P4は、発情期に高濃度を示した後急速に濃度低下した(図2)。

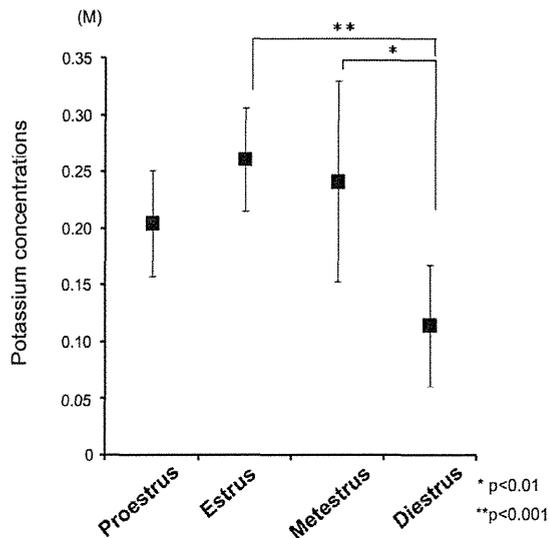


図2

2. 感覚神経に対する侵害刺激がCSDの発生閾値に及ぼす影響

(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-d4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±SD)、1.0M (6.75±1.70回, mean±SD)であった。

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

これに対しface-d4群では、0.1M (1.25±0.9回, mean±SD)、0.3M (5.00±1.41回, mean±SD)、0.6M (12.5±2.10回, mean±SD)、1.0M (12.75±3.30

回, mean±SD)であり、face-d6群では、0.1M (1.25±0.50回, mean±SD)、0.3M (12.25±2.50回, mean±SD)、0.6M (15.75±4.79回, mean±SD)、1.0M (18.50±4.43回, mean±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3)。

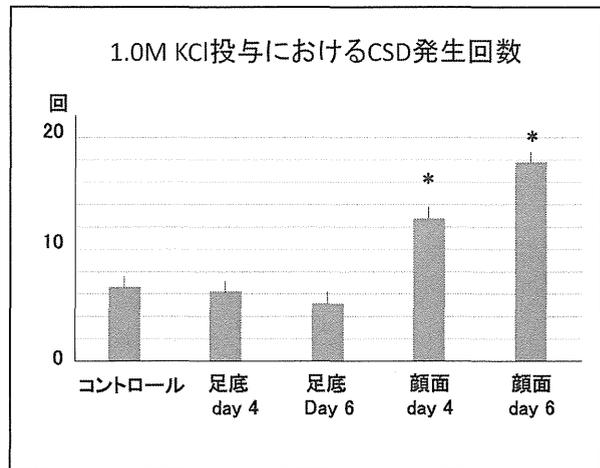


図3：1.0M KCl投与におけるCSD発生回数

(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±SD)、feet-d4群 (36.2±7.5分, mean±SD)、feet-d6群 (38.0±6.8分, mean±SD)、face-d4群 (89.5±30.3分, mean±SD)、face-d6群 (133.5±73分, mean±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4)。

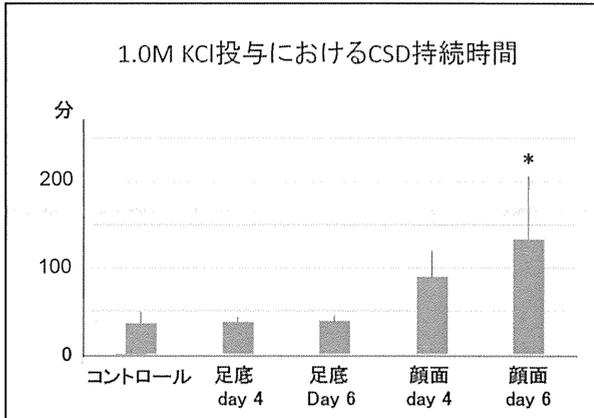


図4：1.0M KCl投与におけるCSD持続時間

3. 三叉神経支配域のtrigger pointがCSD発生閾値におよぼす影響

①コントロール群（当日CSD計測）のCSD発生閾値は 0.28 ± 0.01 M (mean±SD)、②コントロール群（2日後CSD計測）では 0.28 ± 0.02 Mで両群間においてCSD発生閾値には有意差を認めなかった。③トリガーポイント作成群（2日後CSD計測）のCSD発生閾値は 0.21 ± 0.05 Mであり①コントロール群（当日CSD計測）と②コントロール群（2日後CSD計測）との間に有意な低下が観察された（図5； $p < 0.05$ ）。

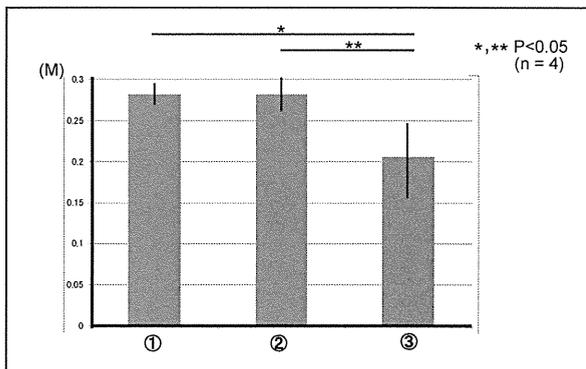


図5：三叉神経のCSD誘発に対する影響

③トリガーポイント作成群のCSD発生閾値は①コントロール群（当日CSD計測）と②コントロール群（2日後CSD計測）と比較し有意な低下を示した（ $p < 0.05$ ）。

4. 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。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。

■臨床研究

頭痛日数は鍼治療施行前 5.6 ± 2.2 日（mean±SD）から鍼治療施行1ヶ月後 4.1 ± 2.4 日、2ヶ月後 3.0 ± 2.4 日、3ヶ月後 1.7 ± 2.3 日と減少した。

頭痛日記の重症度は鍼治療施行前 8.1 ± 1.6 から鍼治療施行1ヶ月後 5.5 ± 2.5 、2ヶ月後 4.2 ± 2.9 、3ヶ月後 2.3 ± 2.4 と減少した。

重症度が半減するまでの平均治療回数は、 2.8 ± 3.3 回であった。患者が最も強い圧痛を訴えて鍼治療対象となった筋硬結は、後頭部9例、側頸部4例、肩部1例であった。

D. 考察

臨床研究によるはり治療の効果検討の結果は、患者の頭痛頻度と重症度の両者が頭頸部のTrigger pointの緩解に相関して低下していくというものであった。これは緊張型頭痛のみならず、片頭痛発作に対するはり治療の作用の主体は、発作が起こりにくくするものである可能性を示唆するものと考えられる。この片頭痛発作を誘発する因子については、発作の発生に重要な関与が示唆されるCSDの発生閾値に影響を与える因子について検討した。そして、本研究により、TRPV1受容体を介した三叉神経の侵害刺激が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すこ

とを明らかにした。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。

上記の結果に加え、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も明らかにした。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。片頭痛患者では頭痛発作があらわれる前に肩こりや後頸部筋のこりを自覚することがあり、このような症例に鍼治療を行うと、肩こりのみならず頭痛の改善も認められることが知られている。本研究により得られた知見はこのような現象の解明に役立つ可能性を有しているだけでなく、鍼治療が片頭痛に効果を示す作用機序を検討するための頭痛の動物モデルとしても重要な役割を有している。

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. Uekawa M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N. Suppressing effect of chronic peroral topiramate on potassium-induced cortical spreading depression in rats. *Cephalalgia*. 32 518-27 2012
2. Uekawa M, Tomita M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N. Sustained decrease and remarkable increase in red blood cell velocity in intraparenchymal capillaries associated with potassium-induced cortical spreading depression. *Microcirculation*. 19 166-74 2012
3. 清水利彦 片頭痛の治療新薬 医学のあゆみ 2 43 1296-1299. 2012
4. 清水利彦、鈴木則宏 片頭痛の病態生理. *神経内科* 77 331-336. 2012
5. 清水利彦 発作性片側頭痛と持続性片側頭痛. *Clinical Neuroscience* 30 565-566 2012
6. 清水利彦 慢性反復性頭痛. *Medical Practice* 2 9 471-475 2012
7. 柴田 護 顔面痛の診断と治療. *神経内科* 77 447-455 2012
8. 柴田 護 鈴木則宏 Horner症候群と群発頭痛発作時の自律神経異常. *Clinical Neuroscience* 30 558-559 2012
9. 柴田 護 片頭痛慢性化と慢性片頭痛. *医学のあゆみ* 243 1117-1122 2012
10. 鳥海春樹 神経内科「頭痛専門診」における鍼灸活用-頭痛に対する強力な診療ツールとしての鍼灸- *東洋医学鍼灸ジャーナル*30 75-80 2013
11. 鳥海春樹 海老根妙子 黒井俊哉 柴田護 清水利彦 鈴木則宏 頭痛専門診療における鍼灸併用の可能性 *臨床神経学* 52 1297-1298, 2012
12. Sato H, Shibata M, Shimizu T, Shibata S, Tor

iumi H, Ebine T, Kuroi T, Iwashita T, Funakubo M, Kayama Y, Akazawa C, Wajima K, Nakagawa T, Okano H, Suzuki N. Differential cellular localization of antioxidant enzymes in the trigeminal ganglion. Neuroscience. 2013; 248: 345-358.

13. 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.
14. 清水利彦. 片頭痛を分類する. 日本頭痛学会誌, 2014; 41 : 121-125.
15. 柴田 護. 片頭痛のメカニズム. 日本頭痛学会誌2014; 41 : 26-29.

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

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))

総合研究報告書

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

【平成25年度研究テーマ】片頭痛および緊張型頭痛に対する鍼治療効果の検討

研究要旨：片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果、および緊張型頭痛に対する鍼治療効果を検討した。片頭痛のみ(11例)では、頭痛日数が鍼治療前7.9日から鍼治療後2.0日に減少した。慢性片頭痛(5例)では、頭痛日数が鍼治療前23.6日から治療後11.6日に減少した。片頭痛+緊張型頭痛(21例)では、頭痛日数が鍼治療前22.5日から鍼治療後15.2日に減少した。片頭痛+薬物乱用頭痛の既往(12例)では、頭痛日数が鍼治療前28.3日から鍼治療後23.7日に減少した。頻発反復性緊張型頭痛(23例)では、有効率が82.6%であった。慢性緊張型頭痛(38例)では有効率が57.9%であった。

片頭痛患者における鍼治療は、片頭痛のみの患者では高い有効性を得られたが、慢性化片頭痛、薬物乱用頭痛などを伴ってくると有効率がやや低下した。しかし、これらは薬剤による治療に抵抗性がつよい頭痛でもあり、鍼治療は薬物療法との併用効果や慢性化の予防効果もあるため、片頭痛治療において、今後さらに検討されるべき分野といえる。

【平成26年度研究テーマ】開業鍼灸師に対するアンケート調査

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ていた。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

片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果、および緊張型頭痛に対する鍼治療効果を検討することを目的とした。

【平成25年度研究テーマ】片頭痛および緊張型頭痛に対する鍼治療効果の検討

B. 研究方法

1. 片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果

国際頭痛分類第2版（ICHD-II）の片頭痛と診断された70例（男性22例、女性48例）、平均年齢35.5±14.3歳（mean±S.D.）において片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果を検討した。すなわち、前兆のない片頭痛57例（81.4%）および前兆のある片頭痛13例（18.6%）において検討した。

2. 緊張型頭痛に対する鍼治療効果

国際頭痛分類第2版（ICHD-II）の緊張型頭痛と診断された61例（男性16例、女性45例）、平均年齢50.8±17.2歳（mean±S.D.）において緊張型頭痛予防に対する鍼治療効果を検討した。

（倫理面への配慮）

鍼治療に同意した患者のみにおいて検討した。

C. 研究結果

1. 片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果

第1群：片頭痛のみ（11例）男性2例女性7例、年齢38.2±16.1歳（MA4例、MO7例）では頭痛日数が鍼治療前7.9日から鍼治療後2.0日に減少した。

第2群：慢性片頭痛（5例）男性1例女性4例 年齢35.0±18.3歳（MA2例、MO3例）では頭痛日数が鍼治療前23.6日から鍼治療後11.6日に減少した。

第3群：片頭痛+緊張型頭痛（21例）男性7例女性14例、年齢42.2±13.1歳（MA1例、MO20例）では頭痛日数が鍼治療前22.5日から鍼治療後15.2日に減少した。

第4群：片頭痛+薬物乱用頭痛の既往（12

例）男性4例女性8例、年齢37.2±12.1歳（MA4例、MO8例）では頭痛日数が鍼治療前28.3日から鍼治療後23.7日に減少した。

2. 緊張型頭痛に対する鍼治療効果

国際頭痛分類第2版（ICHD-II）の緊張型頭痛と診断された61例（男性16例、女性45例）、平均年齢50.8±17.2歳（mean±S.D.）は以下の2群に分けて検討した。

第1群：頻発反復性緊張型頭痛（23例）
男性5例女性18例

1. 年齢51.3±16.1歳
2. 罹病期間2383.7±2888.3日
3. 入院3例 外来20例
4. 薬物療法18/23例 78.3%

第2群：慢性緊張型頭痛（38例）：男性11例女性27例

1. 年齢50.2±18.3歳
2. 罹病期間2415.7±2319.4日
3. 入院9例 外来29例
4. 薬物療法31/38例 81.5%

結果としては、頻発反復性緊張型頭痛では、有効率が82.6%であった。慢性緊張型頭痛では、有効率が57.9%であった。

自覚症状が5割以上改善するまでの期間と回数は、頻発反復性緊張型頭痛では、2.8回、14.9日であった。慢性緊張型頭痛では、8.9回、35.9日であり、頻発反復性緊張型頭痛の方が少ない回数で短期間に有意に改善した（ $p<0.01$ ）

D. 考察

片頭痛患者における鍼治療は、片頭痛のみの患者では高い有効性を得られたが、慢