

pretended to insert the needle and to use the 'sparrow pecking' technique, then removed the needles. A simulation of needle extraction was performed after 10 minutes by touching the patient and noisily dropping needles into a metal case. The mean number of insertions was 4.8.

The acupuncture was performed by an acupuncturist with 4 years of acupuncture training and 3 years of clinical experience.

2.5. Evaluation

Primary outcome measures were pain intensity during daily activities such as eating and talking, quantified on a 10-cm visual analogue scale [(VAS) 0–100 mm], and oral function assessed by measuring maximal mouth opening (MMO). The pain VAS score was assessed immediately before the first treatment and at 1, 2, 3, 4, 5, and 10 weeks after the first treatment. The MMO was measured before the first treatment and 5 and 10 weeks after the first treatment. The VAS and MMO measurements were completed by participants immediately before each treatment.

To examine the efficacy of the blinding technique used in the study, the participants were asked to select an answer to the question, "How did you feel when the acupuncture needle was inserted?" This question was asked at the end of the first phase. The available answers were: (1) "Needles were inserted into the muscle"; (2) "Needles did not penetrate the skin"; or (3) "I could not tell the difference."

2.6. Statistical analysis

The data are reported as mean \pm standard deviation (SD). Dunnett's multiple comparison test was applied to detect significant changes within each group. To compare the results of two groups, the area under the curve (AUC) of pain VAS was calculated from the summation of the time-response curves for individual patients. The AUC data (arbitrary units) for each group were used for group comparison by one-way analysis of variance followed by post-hoc multiple comparisons using the Bonferroni correction.

The assessment of the success of blinding was analyzed by the chi square test. SPSS (ver 11.0, SPSS Japan Inc., Shibuya, Tokyo, Japan) software for Windows or SYSTAT 11 (SYSTAT Software Inc., Washington, Chicago, USA) was used for the statistical analysis. A p value < 0.050 was defined as statistically significant.

3. Results

3.1. Patient characteristics

No between-group differences were found in age, pain duration, pain intensity (VAS), and drug use, all of which were measured at baseline (Table 2).

A flow chart describing patient progress through the trial is shown in Fig. 1. One patient in the TrP group dropped out due to adverse effects (worsening of symptoms). There was no between-group difference in drop-out rate ($p = 0.390$;

Table 2 Characteristics and baseline values of patients in the two groups.

	Trigger point acupuncture	Sham acupuncture
Sample size	7	8
Age (y)	21.7 \pm 2.1	21.4 \pm 1.4
Pain duration (y)	5.1 \pm 1.8	5.0 \pm 3.7
VAS (mm)	67.1 \pm 19.1	65.6 \pm 15.2
MMO	48.3 \pm 11.9	43.6 \pm 9.9
Drug user	0	0

MMO = maximal mouth opening; VAS = visual analogue scale.

Kruskal-Wallis test). The analyses were performed on the 15 patients who completed the study.

3.2. VAS score

Pain intensity decreased at Weeks 2–10 in the TrP group and Weeks 4–5 in the SH group when compared with pretreatment levels, respectively. These improvements persisted 5 weeks after the cessation of treatment in the TrP group. The mean VAS score decreased significantly in both groups ($p < 0.001$ in the TrP and $p < 0.050$ in the SH groups by repeated measures of analysis of variance). This is shown in Fig. 2.

The AUCs for pain intensity (VAS score) are shown in Fig. 3. The score was significantly lower in the TrP group than in the SH group ($p = 0.003$).

3.3. Functional impairment

The MMO measurements for all patients were almost in the normal range (men, 45–60 mm; women, 40–55 mm); therefore, they did not significantly increase in either group (Fig. 4).

The AUCs of the MMO score of the two groups are shown in Fig. 5. Although higher in the TrP group than the SH group, the MMO scores were not significantly different ($p = 0.236$).

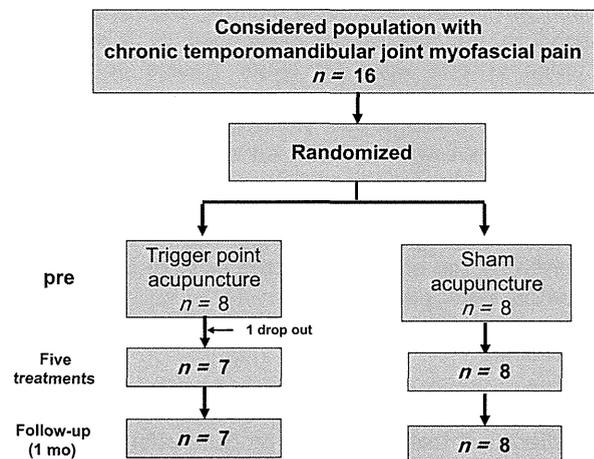


Figure 1 Participation flow in the study. One patient was excluded after she dropped out.

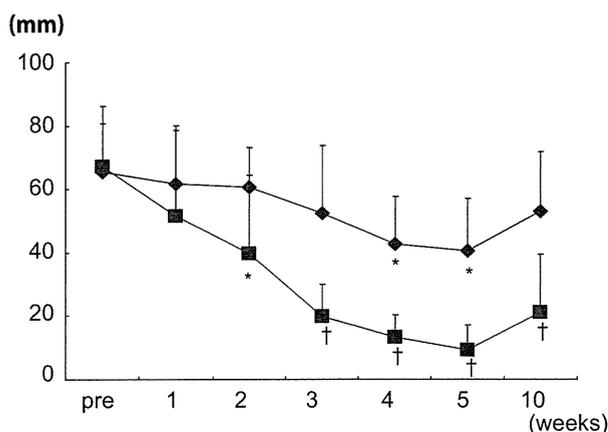


Figure 2 This shows the effect of acupuncture on VAS score for chronic temporomandibular joint myofascial pain. The pain intensity was lower at Weeks 2–10 in the trigger point acupuncture group and Weeks 4–5 in the sham group when compared with pretreatment scores. * $p < 0.05$. † $p < 0.01$. ■ = trigger point acupuncture group ($n = 7$); ◆ = sham acupuncture group ($n = 8$). VAS = visual analogue scale.

3.4. Assessment of the blinding technique

All patients regardless of treatment stated that they had received needle insertion to the muscle.

4. Discussion

In the present study, there was a statistically significant difference in pain relief between the TrP acupuncture and SH acupuncture treatments. The results suggest that trigger point acupuncture treatment may be more effective than sham acupuncture treatment for chronic TMJ myofascial pain.

TMD is a major medical and social problem that causes severe discomfort and reduced ability to eat. In many cases, pain is related to deformation of the TMJ and muscle

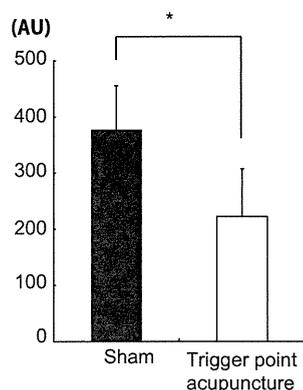


Figure 3 The columns indicate the AUC for changes in the pain VAS score in the two groups. During the observation period, improvement was greater in the trigger point acupuncture group than the sham group ($p = 0.003$). * $p < 0.01$. AUC = area under the curve; VAS = visual analogue scale.

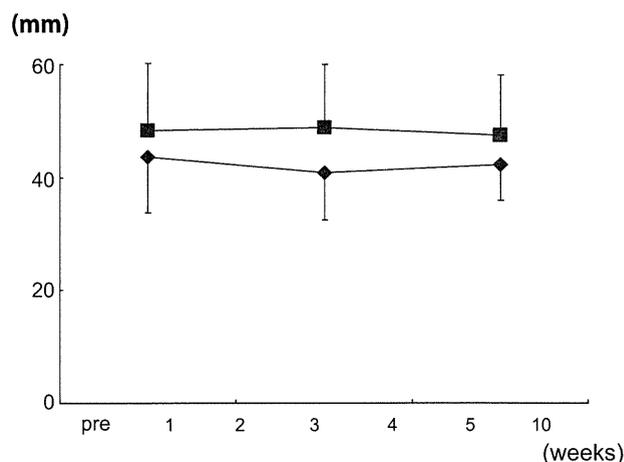


Figure 4 The effect of acupuncture on MMO score indicating oral function. The mean MMO score showed no significant increase both in the sham and in the trigger point acupuncture groups; $p > 0.05$. ■ = trigger point acupuncture group ($n = 7$); ◆ = sham acupuncture group ($n = 8$). MMO = maximal mouth opening.

tension around the joint [9–11]. A wide range of treatments are used, including drugs, physical therapies, and manual treatments [3,4]. Acupuncture treatment has been used for pain relief for a long time. Several studies have examined the efficacy of acupuncture treatment for such conditions [9–11]; however, due to confounding methodology and lack of adequate methods of acupuncture control, the true efficacy of acupuncture has yet to be ascertained [11]. Although a high-quality controlled trial has provided evidence for relief of TMJ pain [14], there remains a need for good quality placebo controlled trials in this area.

The importance of the sham-controlled randomized clinical trial to control for the strong placebo effects of acupuncture has been debated [13,15–17]. Nabeta and colleagues [13] reported that various control groups have

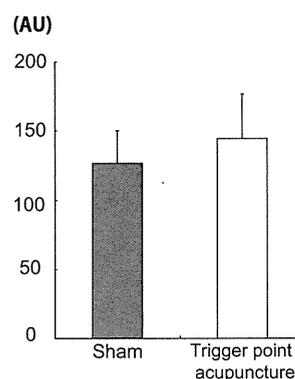


Figure 5 The columns indicate the AUC for changes in oral function in the two groups. The trigger point acupuncture group score was higher than the sham group score, but the difference was not statistically significant ($p = 0.236$). AUC = area under the curve.

been employed in acupuncture randomized controlled trials, such as no-treatment controls [18], mere pricking (without penetration) [19], minimum acupuncture (shallow and weak needling) [20], and mock transcutaneous electrical nerve stimulation [(TENS) without current pulse] [21,22]. However, in most previous studies, results were positive in studies that used a nonacupuncture control group [18,23] and negative in studies that used sham acupuncture or mock TENS as the control [24,25]. Therefore, the choice of control might have important consequences. The sham acupuncture technique used in this study was very simple. We used needles with blunt tips. The practitioner applied the same procedure for both the real and sham acupuncture treatments. Blinding in this study appears to have been successful.

Although one patient withdrew from the study, we considered that the influence of this withdrawal on the results would be small. In fact, if the data from the patient who withdrew because of deterioration of symptoms were included in the analysis, they would have reduced the overall effect in that group. This must be regarded as a limitation of the study. Another limitation to this study is its small sample size. Moreover, previous experience with acupuncture and confidence in acupuncture may influence the measurement of efficacy [13]. Therefore, another limitation of the present study is that the subjects were acupuncture school students, who had considerable knowledge of acupuncture and the special sensation of *deqi*, as well as those who had confidence in the efficacy of acupuncture.

4.1. Effectiveness of myofascial trigger points as sites of acupuncture treatment

The myofascial trigger points have often been used in the treatment of myofascial pain syndrome. The myofascial trigger point has been defined as a highly localized and hyperirritable spot in a palpable taut band of skeletal muscle fibers [1]. Important characteristics of myofascial trigger points include local pain or tenderness, referred pain or referred tenderness, and local twitch response [1,12]. Acupuncture or dry needling of a myofascial trigger point appears to provide immediate relief of pain related to that myofascial trigger point [26,27]. However, the effects of trigger point acupuncture on chronic TMJ myofascial pain are still unclear.

In this study, clinical results suggested that the analgesic effect of trigger point acupuncture is better than that of sham acupuncture. Myofascial active trigger points are supposed to be sites where nociceptors, such as polymodal-type receptors, have been sensitized by various factors [28,29]. In particular, sensitized nociceptors might be a possible cause of localized tenderness, referred pain, and local twitch response [30,31]. Moreover, the trigger point insertion of the needle (but not always acupuncture point insertion) affects sensitized nociceptors [31–33]. Thus, acupuncture stimulation of myofascial active trigger points may produce greater activation of sensitized polymodal-type receptors, resulting in greater pain relief.

Trigger point acupuncture provides significantly more relief on chronic low back pain and neck pain as compared

with standard acupuncture [26,34] but not of chronic knee pain [35]. These findings suggest that the myofascial pain near joints in contrast to other types of chronic pain may depend on different factors such as inflammation and joint pain. Therefore, the effects of standard acupuncture on chronic TMJ myofascial pain may be as effective as trigger point acupuncture. However, the limited sample size and poor quality of these studies highlights and supports the need for large scale, good quality, placebo-controlled trials in this area [36].

Acknowledgments

The authors thank Satoko Itoh for his constructive comments on the manuscript and Fukutaro Asai and Yoichi Minakawa for their help during this study.

References

1. Simons D, Travell JG, Simons L. *Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual*, Vol. 1. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999.
2. Gray RJM, Davies SJ, Quayle AA. *A clinical guide to temporomandibular disorders*. London: BDJ Books; 1997. 1–43.
3. McNeely ML, Armijo Olivo S, Magee DJ. A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Phys Ther*. 2006;86:710–725.
4. Hersh EV, Balasubramaniam R, Pinto A. Pharmacologic management of temporomandibular disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008;20:197–210.
5. List T, Helkimo M. Acupuncture and occlusal splint therapy in the treatment of craniomandibular disorders: part II. A 1-year follow-up study. *Acta Odont Scand*. 1992;50:375–385.
6. Hotta TH, Vicente MFR, do Reis AC, Bezzon OL, Bataqlion C, Bataqlion A. Combination therapies in the treatment of temporomandibular disorders: A clinical report. *J Prosthet Dent*. 2003;89:536–539.
7. Michelotti A, de Wijer A, Steenks M, Farella M. Home-exercise regimes for the management of non-specific temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2005;32:779–785.
8. Rancan SV, Bataglion C, Bataglion SA, Bechara OMR, Semprini M, Siéssere S, et al. Acupuncture and temporomandibular disorders: A 3-month follow-up EMG study. *J Altern Complement Med*. 2009;15:1307–1310.
9. Shin BC, Ha CH, Song YS, Lee MS. Effectiveness of combining manual therapy and acupuncture on temporomandibular joint dysfunction: a retrospective study. *Am J Chin Med*. 2007;35:203–208.
10. Wong YK, Cheng J. A case series of temporomandibular disorders treated with acupuncture, occlusal splint and point injection therapy. *Acupunct Med*. 2003;21:138–149.
11. Ernst E, White AR. Acupuncture as a treatment for temporomandibular joint dysfunction: a systematic review of randomized trials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:269–272.
12. Hong C- Z. Persistence of local twitch response with loss of conduction to and from the spinal cord. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:12–16.
13. Nabeta T, Kawakita K. Relief of chronic neck pain and shoulder pain by manual acupuncture to tender points—a sham-controlled randomized trial. *Complement Ther Med*. 2002;10:217–222.
14. Smith P, Mossrop D, Davies S, Sloan P, Al-Ani Z. The efficacy of acupuncture in the treatment of temporomandibular joint myofascial pain: a randomised controlled trial. *J Dent*. 2007;35:259–267.

15. Vincent C, Lewith G. Placebo controls for acupuncture studies. *J R Soc Med*. 1995;88:199–202.
16. Vincent CA, Richardson PH. The evaluation of therapeutic acupuncture: concepts and methods. *Pain*. 1986;24:1–13.
17. Lewith GT, Vincent C. On the evaluation of the clinical effects of acupuncture: a problem reassessed and a framework for future research. *J Altern Complement Med*. 1996;2:79–90.
18. Coan RM, Wong G, Coan PL. The acupuncture treatment of neck pain: a randomized controlled study. *Am J Chin Med*. 1982;9:326–332.
19. Johansson A, Wenneberg B, Wagersten C, Haraldson T. Acupuncture in treatment of facial muscular pain. *Acta Odontol Scand*. 1991;49:153–158.
20. Leibing E, Leonhardt U, Koster G, Goerlitz A, Rosenfeldt JA, Hilgers R, et al. Acupuncture treatment of chronic low-back pain—a randomized, blinded, placebo-controlled trial with nine-month follow-up. *Pain*. 2002;96:189–196.
21. Grant DJ, Bishop-Miller J, Winchester DM, Anderson M, Faulkner S. A randomized comparative trial of acupuncture versus transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic back pain in the elderly. *Pain*. 1999;82:9–13.
22. Carlsson CPO, Sjölund BH. Acupuncture for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled study with long-term follow up. *Clin J Pain*. 2001;17:296–305.
23. Birch S, Jamison RN. Controlled trial of Japanese acupuncture for chronic myofascial neck pain: assessment of specific and non-specific effects of treatment. *Clin J Pain*. 1998;14:248–255.
24. Moore ME, Berk SN. Acupuncture for chronic shoulder pain: an experimental study with attention the role of placebo and hypnotic susceptibility. *Ann Intern Med*. 1976;84:381–384.
25. Petrie JP, Hazleman BL. A controlled study of acupuncture in back pain. *Br J Rheumatol*. 1986;25:271–275.
26. Itoh K, Katsumi K, Kitakoji H. Trigger point acupuncture treatment of chronic low back pain in elderly patients - a blinded RCT. *Acupunct Med*. 2004;22:170–177.
27. Irrnich D, Behrens N, Gleditsch JM, Stor W, Schreiber MA, Schops P, et al. Immediate effects of dry needling and acupuncture at distant points in chronic neck pain: results of a randomized, double-blind, sham-controlled crossover trial. *Pain*. 2002;99:83–89.
28. Kumazawa T. Nociceptors and autonomic nervous control. *Asian Med J*. 1981;24:632–656.
29. Kawakita K. Polymodal receptor hypothesis on the peripheral mechanisms of acupuncture and moxibustion. *Am J Acupunct*. 1993;21:331–338.
30. Itoh K, Kawakita K. Effect of indomethacin on the development of eccentric exercise-induced localized sensitive region in the fascia of the rabbit. *Jpn J Physiol*. 2002;52:173–180.
31. Itoh K, Okada K, Kawakita K. A propose experiment model of myofascial trigger points in human muscle after slow eccentric exercise. *Acupunct Med*. 2004;22:2–13.
32. Ceccherelli F, Rigoni MT, Gagliardi G, Ruzzante L. Comparison of superficial and deep acupuncture in the treatment of lumbar myofascial pain: a double-blind randomized controlled study. *Clin J Pain*. 2002;18:149–153.
33. Ishimaru K, Kawakita K, Sakita M. Analgesic effects by TENS and electroacupuncture with different types of stimulating electrodes on deep tissues in human subjects. *Pain*. 1995;63:181–187.
34. Itoh K, Katsumi Y, Hirota S, Kitakoji H. Randomised trial of trigger point acupuncture compared with other acupuncture for treatment of chronic neck pain. *Complement Ther Med*. 2007;15:172–179.
35. Itoh K, Hirota S, Katsumi Y, Ochi H, Kitakoji H. Trigger point acupuncture for treatment of knee osteoarthritis—a preliminary RCT for a pragmatic trial. *Acupunct Med*. 2008;26:17–26.
36. Tough EA, White AR, Cummings TM, Richards SH, Campbell JL. Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Pain*. 2009;13:3–10.

第 53 回日本神経学会総会 (2012 年)

大会長講演

脳血管疾患病態の多様性と神経伝達物質機能の解明を目指して

鈴木 則宏

(臨床神経 2012;52:819-824)

Key words : 脳血管の神経支配, 三叉神経, 副交感神経, 片頭痛, 皮質拡延性抑制

「(前略)…僕の視野のうちに妙な物を見つけ出した。妙なものを?—と云ふのは絶えずまはつてゐる半透明の歯車だつた。僕はかう云ふ経験を前にも何度か持ち合せてゐた。歯車は次第に数を殖やし、半ば僕の視野を塞いでしまふ、が、それも長いことではない、暫らくの後には消え失せる代りに今度は頭痛を感じはじめる、—それはいつも同じことだつた。…(後略)」芥川龍之介『歯車』(1927.4.7)[遺稿](岩波文庫 1957 刊)

1. はじめに

脳の活動は神経細胞およびグリア細胞が主役を演じているが、それらが十二分に機能を発揮するためには、細胞のみでは不可能であり、酸素とグルコースの供給が必要である。その供給は専ら脳血管を経路とする脳血流によってまかなわれている。私の研究の最大テーマはこの脳血管と脳血流の調節機序および脳血管自体の病的状態の解明にある。脳血流の調節は、脳組織の代謝を反映する炭酸ガス分圧の変化に対応して稼働する化学的調節と、脳灌流圧変動などの中枢神経外環境変化に応じて稼働する脳血管に分布する多くの種類の神経線維による神経性調節によりおこなわれている。驚くべきことに神経性調節は 1970 年代まではその存在が否定的であった。しかし、カテコラミン染色同定法の Falck-Hillarp 法やグリオキシル酸法そしてアセチルコリンエステラーゼ法などの組織化学手法の進歩により脳血管壁に交感神経と副交感神経の存在が証明され、さらに臨床的に脱交感神経モデルともいえる Shy Drager 症候群での脳循環自動調節能廃絶にともなう起立性低血圧による失神時の脳循環測定から、神経性調節の重要性が証明された。本会長講演では、私が携わってきた研究のうち、脳血管の神経支配の証明から、各神経線維の分布と起源の同定、各神経の機能、そして脳血管の異常反応が症状の主座を占める片頭痛の病態解明研究の現状までを概説する。

2. 脳血管の神経支配

研究の端緒は電子顕微鏡による脳血管壁の超微形態の分析

であり、分布する交感神経終末と副交感神経終末内の小胞を定量解析してその動的な変化を確認した。さらに、脳血管に分布する神経系の機能を明らかにするために、げっ歯類、霊長類を対象として、SP, CGRP, VIP, NPY 含有神経を免疫組織化学的に同定し、神経切断実験および逆行性軸索トレーサーによる解析により、脳血管壁の感覚神経は三叉神経節に起源を發し鼻毛様体神経を介して脳血管に分布することを (Fig. 1, 2)、また副交感神経は翼口蓋神経節から眼窩枝を經由して脳血管に分布することを証明した。

3. 神経原性脳血管拡張現象

脳血管の拡張現象は専ら、血管内血流の灌流圧の低下(脳血管自動調節反応)および灌流組織内の pH の低下、すなわち二酸化炭素分圧の上昇によって生じるとされてきた。しかし、灌流圧にも二酸化炭素分圧にも依存しない、脳血管に分布する血管拡張性神経刺激による血管拡張現象、すなわち神経原性

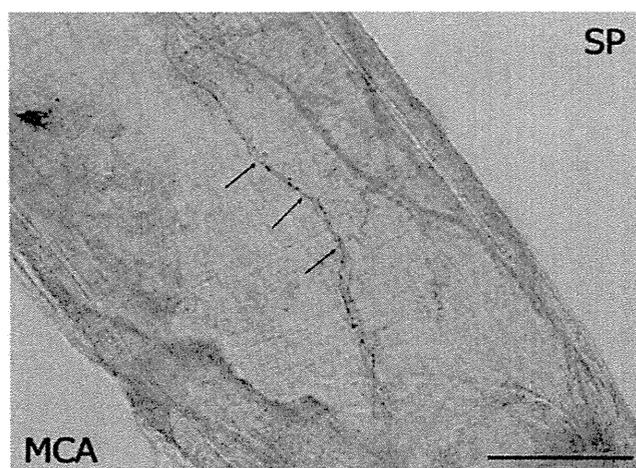


Fig. 1 Appearance of substance-P positive nerve fibers in the middle cerebral artery in the rat. Immunostaining of whole mount preparation. Delicate varicose nerve fibers run longitudinally along the blood vessel (arrows). Scale bar = 50 μ m.

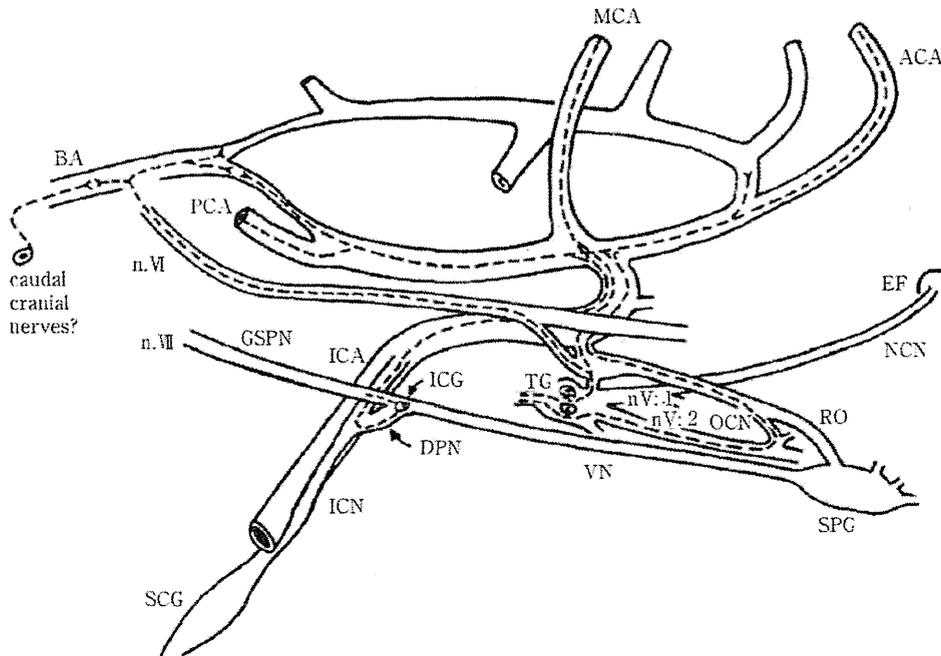


Fig. 2 An overview of the probable origins and pathways of sensory nerve fibers to the intracranial segment of the internal carotid artery (ICA) and the cerebral artery in man. The assumptions are based both on the findings in man and monkey. ACA: anterior cerebral artery, BA: basilar artery, CG: cavernous ganglion, DPN: deep perusal nerve, RF: ethmoidal foramen, GSPN: greater superficial petrosal nerve, ICG: internal carotid ganglion, ICN: internal carotid nerve, LSPN: lesser superficial petrosal nerve, MCA: middle cerebral artery, NCN: nasociliary nerve, nV: 1: ophthalmic nerve, nV: 2: maxillary nerve, OTG: otic ganglion, PCA: posterior cerebral artery, RO: rami orbitales, SCG: superior cervical ganglion, SPG: sphenopalatine ganglion, TG: trigeminal ganglion, VN: vidian (pterygoid) nerve.

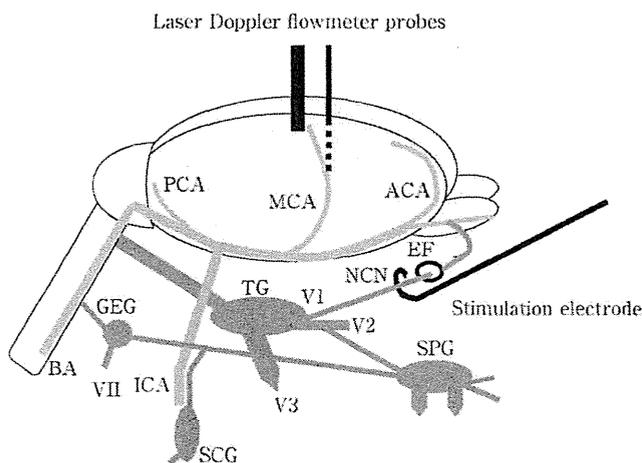


Fig. 3 Schematic representation of measurement of cerebral blood flow through electrical stimulation of the nasociliary nerve (NCN). The cerebral cortical blood flow (ipsilateral side) and the thalamic blood flow (contralateral side) are measured continuously by laser Doppler flowmetry. The nasociliary nerve is electrically stimulated outside of the ethmoidal foramen (EF). ACA: anterior cerebral artery, BA: basilar artery, GEG: geniculate ganglion, ICA: internal carotid artery, SCG: superior cervical ganglion, SPG: sphenopalatine ganglion, TG: trigeminal ganglion, V1: ophthalmic nerve, V2: maxillary nerve, V3: mandibular nerve, VII: facial nerve.

血管拡張現象が想定されていた。そこで、げっ歯類(ラット)で証明した副交感神経の翼口蓋神経由来の脳血管枝あるいは三叉神経脳血管枝(鼻毛様体神経)をラットにおいて単独電気刺激してその脳血流へおよぼす影響をしらべた(Fig. 3)。電気刺激(5V, 0.5msec, 10Hz, 30秒)により全身血圧の変化や血中二酸化炭素分圧の変化をとみなわない約10~40%の脳表血流の増加を認めた。すなわち、神経原性脳血管拡張現象をin vivoで証明した。

4. 片頭痛の病態研究への発展

4-1. 三叉神経終末とセロトニンとの関係の解明

一方、1990年代になり脳血管の異常反応を示す代表的疾患である片頭痛ではセロトニン(5-HT)の機能低下がその基本的病態として知られており、5-HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(トリプタン)は脳血管の病的状態を即座に是正させることが明らかとなった。この病態の解明を目指して、脳血管壁での感覚神経と5-HT受容体との関係を解明するために、動物で鼻毛様体神経電気刺激による片頭痛発作時の脳血管モデルを作成し、SPおよびCGRP拮抗薬(h-CGRP 8-37)とトリプタンを使用してその関係を分析した。その結果、トリプタンはCGRPを直接抑制する際と同等に、脳血管の反応性を是正することを明らかにした(Fig. 4)。Fig. 5に、脳血管と三叉神経終末、

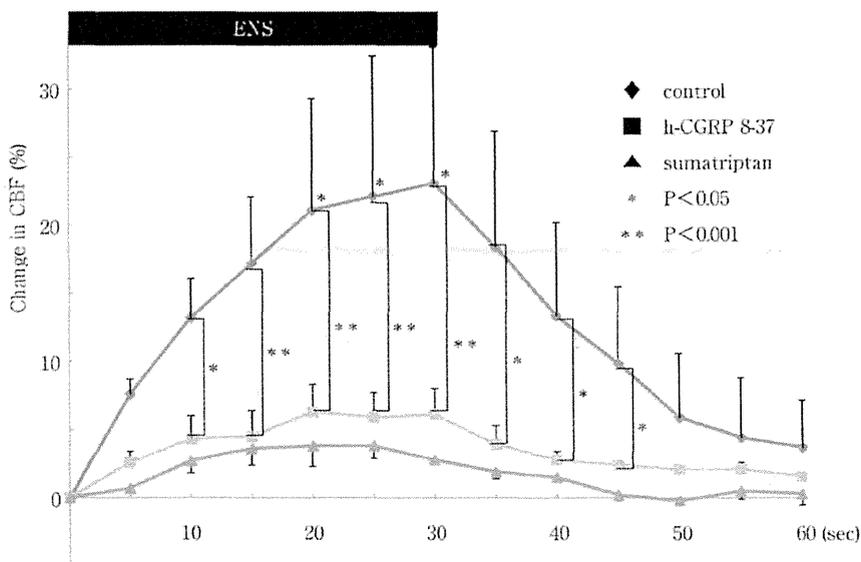


Fig. 4 Change of cerebral cortical blood flow upon electrical stimulation (ENS) of the nassociliary nerve (5V, 10Hz, 0.5msec impulse duration as a continuous stimulation for 30sec). Comparison with flow after administration of h-CGRP 8-37 (60µg/kg) or sumatriptan. Values are means and SEM of 10 animals. The cortical blood flow increases significantly upon electrical stimulation of NCN. This flow increase is attenuated by sumatriptan of CGRP antagonist, h-CGRP 8-37.

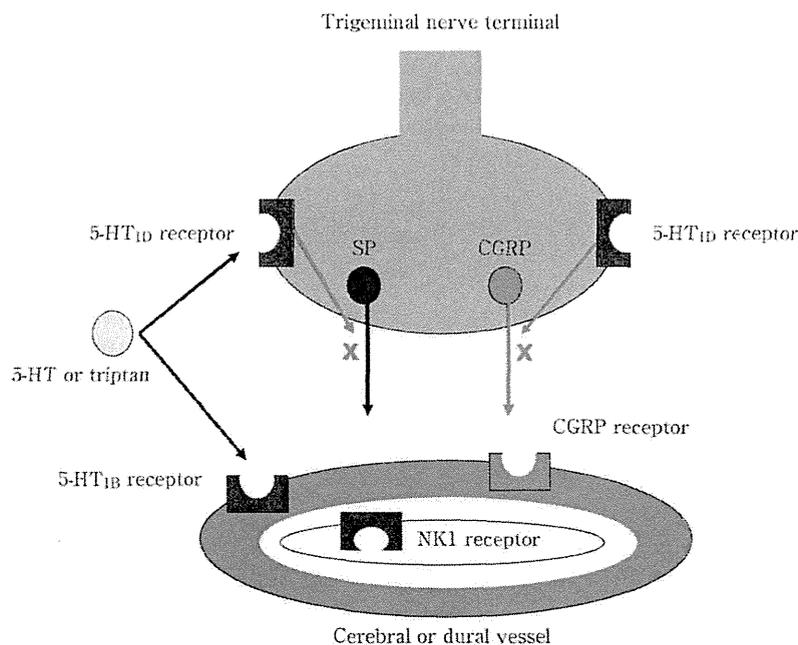


Fig. 5 The schematic illustration of the cerebral blood vessel and innervated trigeminal nerve terminal with 5-hydroxytryptamine (5-HT), calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P (SP) receptors and action sites of 5-HT and sumatriptan.

および各々に分布する受容体と5-HT,トリプタンの作用点を示す。

4-2. 片頭痛前兆としての皮質拡延性抑制と脳微小循環

さらに、脳実質内の血流調節機構を明らかにするために、片頭痛前兆の機序とされている皮質拡延性抑制に着目し、共焦点レーザー顕微鏡をもちいて、脳微小循環動態の解析を独自に開発した微小脳血流解析ソフトおよび血管内血球運動解析

ソフトをもちいて研究を進めている。ウサギの大脳皮質表面を局所的にカリウム (K⁺) 溶液で刺激すると、刺激点に生じた脱分極が同心円状に約2~3mm/分の速度で伝播し、それともなっていく脳波上の抑制が経時的に観察される。この現象は1944年Leãoによってcortical spreading depression (皮質拡延性抑制:CSD)と命名され報告された。報告後、CSDは長きにわたり等閑視されていたが、1990年代になり片頭痛前兆

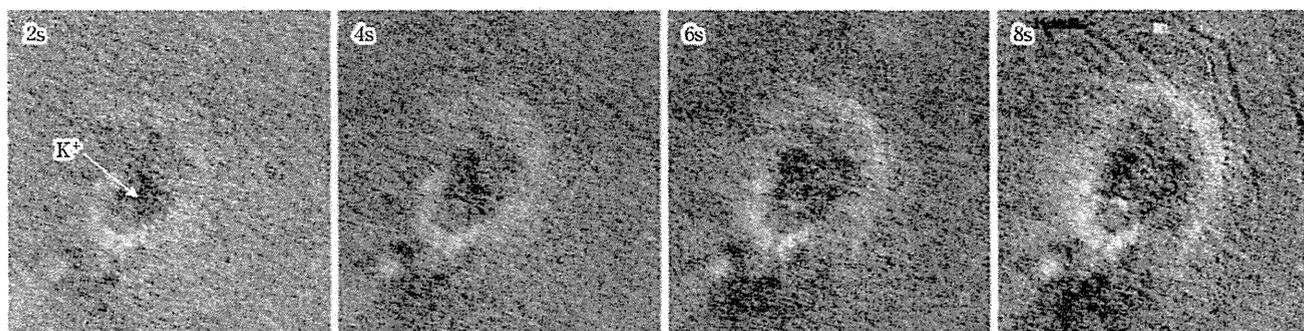


Fig. 6 Cortical spread depression (CSD) demonstrated by micro-application of KCl (K^+) onto surface of the cerebral cortex. Images (subtraction images) are observed by a photoelectric technique for continuous measurement of cerebral blood volume. CSD propagates in a speed of 3mm/min and the change in diameter of small blood vessels is recognized at 8 second (8s) after K^+ application.

の病態研究において、脳血流の減少が後頭葉から前方に向かって約2~3mm/分の速度で伝播する現象が報告され、spreading oligemia (拡張性乏血)として報告されるや、CSDとの関連がにわかに注目され始めた。片頭痛の視覚前兆のもっとも如実な表現は、文豪芥川龍之介により、主人公「僕」の独白に現実性をもって著わされており、著者龍之介自身の「前兆のある片頭痛」の有病が示唆される(本稿冒頭)。

現在、片頭痛の病態にはCSDがもっとも重要な現象とされ、盛んに研究が進められており、片頭痛の治療創薬のターゲットとなっている。しかし、CSDは片頭痛のみでなく、脳虚血、外傷、てんかんなどの中枢神経系の疾患においても病態の進展にかかわっていることが注目されてきている。片頭痛と脳虚血の両者にかかわる病態としてのCSDとそれともなう脳微小循環変化に着目して研究を進めてきた。

4-2-1. 光透過法

ヘモグロビンの等吸収点である波長550nmの光を照射すると、脳血流量の増加にともなって透過光が減弱することを利用して、微小領域における脳血流量を測定することができる。 α -クロラロース-ウレタンで麻酔したラットまたはネコの側頭・頭頂部に直径3mmの頭窓を作成し、2×2mmの関心領域(ROI)の直下の灰白質にガラスファイバーを後方から挿入して固定した。キセノンランプにて光照射し、脳表から撮影した動画から経時的にサブトラクションすることによって透過光量、すなわち脳血流量の変化を算出した。ROI中心部にマイクロピペットをもちいて0.5M KCl溶液を脳表実質内に微量投与してCSDを誘発したところ、血流量の一過性低下および増加領域が2.3mm/minの速度で血管走行に無関係に同心円状に伝播した(Fig. 6)。また、血液希釈法を利用したMatlab応用自家製ソフトウェアKEIO-ISIをもちい、非拡散性トレーサー投与後の平均通過時間から微小領域における脳血流量を可視化することができる。KEIO-ISIでは生理的食塩水あるいはカーボンブラック溶液を外頸動脈枝から内頸動脈に挿入したカテーテルを通してボーラス投与した際の平均通過時間から脳血流量を算出する。一般的に使われるレーザードップラー血流計にくらべて約500倍の解像度を有し、毛細

血管からなる微小領域の血流を測定することができる。その結果CSD誘発後微小領域の血流は一過性に低下(32%)し、続いて増加(215%)する現象が観察される。

4-2-2. dual illumination technique (透過光・反射光二重照射による血流測定法)

脳表血管の挙動を観察するため、dual illumination technique (trans- and epi-illumination technique)をもちいた。 α -クロラロース-ウレタンで麻酔したネコの左側頭・後頭部に直径1cmの頭窓を作成し、ガラスファイバーを後方からROI中心部で脳表から深さ3mmの位置に挿入し、ハロゲンランプによって光照射して透過光を測定した(trans-illumination)。同時にdouble-beam cold lightによって脳表に落射し、バンドパスフィルタ($\lambda=550\text{nm}$)を通してdigital video-cameraにて動画撮影し、経時的にサブトラクションをおこなった(epi-illumination)。0.3M KCl溶液を脳表に微量投与することによりCSDを誘発した。投与部位から血流増加領域(暗部)続いて血流低下領域(明部)がくりかえし出現し、約3mm/sで速位方向に向かって帯状に伝播した。明部では直径15~50 μm の比較的細い小動脈の口径変化が認められた。脳表血管は、CSDの通過にともなって大口徑動脈は変化しなかったが、小動脈ではCSD初期に収縮(55%)続いて1分以内に拡張(155%)し、二相性変化を示した。動脈は一樣に収縮するわけではなく、分節状の収縮部分が移動しながら血管全体が収縮する。この反応はKCl溶液の直接滴下によって再現されたことより、細胞外液の K^+ 濃度の上昇による直接作用が想定される。

4-2-3. 直接観察による血管口径の測定

血管をさらに鮮明に可視化するため、血管内皮細胞に特異的に蛍光を有するTie2-GFPマウスにおいて、ウレタン麻酔下で左側頭・後頭葉に直径3mmの頭窓を作成し、近接部位でDC電位およびレーザードップラー血流計による脳血流を記録しながら蛍光顕微鏡下で動画撮影し、画像解析ソフトImageProをもちいて血管口径を測定した。後方に作成した小頭窓に1M KCl溶液を滴下するとDC電位の一過性低下、すなわちCSDが発生し、軟膜動脈の著しい収縮(63%)、続い

て拡張 (112%) が認められ、近位部から遠位部への移動が観察される。この収縮反応は脳血流の一過性低下と時系列で一致し、CSD 通過後、脳血流は低下し (post-CSD oligemia)、軽微な血管収縮が認められる。蛍光物質 FITC でラベルした赤血球懸濁液を静脈内投与して実質血管内の赤血球の挙動を観察すると、CSD 通過時、しばしば一部の動-動脈吻合間で赤血球の逆流が認められる。

4-2-4. 毛細血管内赤血球速度の測定

FITC でラベルした赤血球懸濁液を静脈内投与し、高速度カメラ (~500frames/sec) 共焦点レーザー顕微鏡および Matlab を利用した教室で開発したソフトウェア KEIO-IS2 をもちいて、頭窓内大脳皮質第 I 層における赤血球速度を自動解析し、毛細血管内を通過する赤血球のみを抽出して解析する手法を確立した。ウレタンで麻酔したラットに頭窓を作成して硬膜を除去し、ROI 近傍に KCl 溶液を微量投与することによって CSD を誘発し、毛細血管に富む微小領域における毛細血管内赤血球速度を算出すると、KCl 投与から数秒後、平均 3.3 秒間にわたって移動する赤血球が検出不能な、すなわち赤血球の毛細血管内への流入停止あるいは血管内での流速停止が観察される。ROI を蛍光顕微鏡下で撮影し、画像のサブトラクションによって相対的な神経活動レベルを推定すると、background darkness が一過性に上昇、すなわち神経活動レベルの上昇時、毛細血管内の赤血球は低速化し、その後回復する。この反応はくりかえし出現し、ピーク時の background darkness と赤血球速度との間には負の相関関係があった、すなわち神経活動亢進時は赤血球速度が低下することが明らかになった。このとき、毛細血管口径は変化せず、あたかも血液粘度が高まっている血管内を微速度で通過する赤血球が観察される。

さらに、イソフルランで麻酔したラットに頭窓を作成して硬膜を除去し、頭窓の尾側および鼻側端にて DC 電位、その中間部にて組織内酸素分圧 (PO_2)、レーザードップラー血流計による脳血流を測定しながら同時に赤血球速度を測定した。後方の小頭窓に 1M の KCl 溶液を滴下すると CSD が誘発され、CSD の通過に同期して PO_2 の低下およびやや緩徐で著しい脳血流の増大反応がおり、CSD は遠位側に伝播した。CSD 通過時、赤血球速度は低速を示す例が著増したが、高速を示す例も多く検出された。この傾向は CSD 通過後も維持され、投与から約 1 時間後、CSD が発生しなくなる頃には回復傾向を示し、個々の毛細血管について通過する赤血球速度を追跡すると、変化は一樣ではなく、現象の多様性が示された。

5. おわりに

脳血管の神経支配の証明から、各神経線維の分布と起源の同定、各神経の機能の証明を経て、脳血管の異常反応が症状の主座を占める片頭痛の病態解明研究の現状を述べた。CSD は脳微小循環に特異的な変化をもたらす、CSD にともなう特異的な脳微小循環変化が疾患の病態の進展にかかわっていると考えられた。これらの基礎的結果を基に、脳血管疾患の予防

や治療に発展させたい。

謝辞：本研究の一部は、文部科学省科学研究助成費 平成 17~20 年度基盤研究 B 「脳虚血初期および片頭痛前兆にみられる大脳皮質拡張性抑制と毛細血管血流変化」(#17390255 研究代表者：鈴木則宏) および平成 22~25 年度基盤研究 B 「片頭痛前兆大脳皮質拡張性抑制が神経障害性疼痛を惹起する脳可塑性と疼痛制御系の解明」(#22390182 研究代表者：鈴木則宏) により遂行された。本研究の第一歩からご指導いただいた後藤文男先生 (慶應義塾大学医学部名誉教授)、福内靖男先生 (福内ペインクリニック院長)、厚東篤生先生 (よみうりランド慶友病院院長)、故富田 稔先生 (前富田病院院長) また、留学中にお世話になった Christer Owman 先生 (スウェーデン Lund 大学名誉教授)、Jan Erik Hardebo 先生 (同准教授) および慶應義塾大学医学部神経内科教室員に深謝する。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of cerebrovascular nerves storing substance P and calcitonin gene-related peptide in rat. *Neuroscience* 1989;31:427-438.
- 2) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of choline acetyltransferase-positive parasympathetic nerve fibers to cerebral vessels in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:399-408.
- 3) Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, et al. Effect on cortical flow of electrical stimulation of sensory trigeminal cerebrovascular nerve fibres in the rat. *Acta Physiol Scand* 1990;138:307-315.
- 4) Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, et al. Selective electrical stimulation of postganglionic cerebrovascular parasympathetic nerve fibers originating from the sphenopalatine ganglion enhances cortical blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:383-391.
- 5) Hardebo JE, Arbab MAR, Suzuki N, et al. Pathways of parasympathetic and sensory cerebrovascular nerves in monkeys. *Stroke* 1991;22:331-342.
- 6) Suzuki N, Gotoh F, Gotoh J, et al. Evidence for in vivo cerebrovascular neurogenic vasodilatation in the rat. *Clin Auton Res* 1991;1:23-26.
- 7) Tomita M, Schiszler I, Tomita Y, et al. Initial oligemia with capillary flow stop followed by hyperemia during K^+ -induced cortical spreading depression in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:742-747.
- 8) Osada T, Tomita M, Suzuki N. Spindle-shaped constriction and propagated dilation of arterioles during cortical spreading depression. *NeuroReport* 2006;17:1365-1368.
- 9) Tomita M, Tomita Y, Unekawa M, et al. Oscillating neuro-capillary coupling during cortical spreading de-

pression as observed by tracking of FITC-labeled RBCs in single capillaries. *NeuroImage* 2011;56:1001-1010.

10) Unekawa M, Tomita M, Tomita Y, et al. Sustained decrease and remarkable increase in red blood cell velocity

in intraparenchymal capillaries associated with potassium-induced cortical spreading depression. *Microcirculation* 2012;19:166-174.

Abstract

Roles of cerebrovascular innervations and their neurotransmitters in various pathological conditions of central nervous system

Norihiro Suzuki, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Keio University School of Medicine

The concept of neurogenic control of the cerebral circulation began to develop only as recent as the middle of the 20th century, when it was elucidated that the cerebral blood vessels are supplied by a very dense plexus of adrenergic nerves innervating the vascular bed. After then, already in the course of several decades, more than ten types of neurotransmitters including acetylcholine, serotonin, substance P, and calcitonin gene-related peptide, etc., have been observed in these nerves. To determine the origins and pathways of cerebrovascular parasympathetic nerves and sensory nerves, retrograde axonal tracing with immunohistochemistry has been studied. The cerebrovascular parasympathetic nerves originated 1) in the sphenopalatine ganglion (SPG), and 2) from the internal carotid ganglion, and also 3) from the otic ganglion. While the cerebrovascular sensory nerves originated 1) in the trigeminal ganglion (TG), and 2) from the internal carotid ganglion, and also 3) from the upper cervical dorsal root ganglia. The neurogenic cerebrovascular vasodilatation was demonstrated in vivo, by the electrical stimulation of the cerebrovascular branches of TG or SPG. This vasodilatation was attenuated not by anticholinergic agents but triptans as well as anti-CGRP agents. This implicates the mechanism of pathological neurogenic inflammation and vasodilatation during the migraine attacks.

(*Clin Neurol* 2012;52:819-824)

Key words: innervations of cerebral blood vessels, trigeminal nerve, parasympathetic nerve, migraine, cortical spreading depression

片頭痛慢性化のメカニズム

柴田 護

(臨床神経 2012;52:1012-1013)

Key words : 片頭痛慢性化, 慢性片頭痛, 下行性疼痛抑制系, TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1), A型ボツリヌス毒素

片頭痛症例のうち年間約3%は頭痛症状が慢性化することが指摘されている。一方、ひとたび頭痛が慢性化し、いわゆる慢性連日性頭痛にいたった症例でも数年後には約半数で症状の改善をみとめていることから、病態は可逆性であることがわかる。反復性片頭痛と慢性片頭痛の間の移行は動的な平衡状態にあると考えられているが、慢性片頭痛に移行させやすい要因としては、肥満や気分障害が代表的である。また、Scherら¹⁾は、頭痛の慢性化にはベースラインでの頭痛頻度が関連しており、とくに月2回以上頭痛のエピソードがある患者では慢性化するリスクが高まると報告している。このことは、片頭痛発作のたびに生じる生体の変化が慢性化を促進していることを示唆している。また、片頭痛は慢性化すると典型的な片頭痛というよりは緊張型頭痛と同様の性状の頭痛が主体となる。このような変容が、いかなるメカニズムによってひきおこされるのかは不明であるが、痛覚系の感作が成立した結果、頭頸部筋膜を支配している三叉神経および上部頸髄神経の反応性が上昇していることをうかがわせる現象と解釈できる。そのような感作は末梢レベルだけでなく、片頭痛慢性化にともなってみとめられるアロディニアの分布から中枢レベルにおいても生じていると推察されている。片頭痛患者の中枢性感作は、functional MRIの検討から下行性疼痛抑制系の機能低下によってひきおこされていることが明らかにされている。下行性疼痛抑制系に関与する部位は多様であり、吻側延髄腹内側部(rostral ventromedial medulla)以外に青斑核・視床下部A11・楔状核(N. cuneiformis)が重要である。また、慢性片頭痛あるいは病期の長い片頭痛患者では中枢神経系での器質的変化が生じていることも指摘されている。Welchら²⁾は中脳水道周囲灰白質で、Kruitら³⁾は赤核・被殻・尾状核頭部でMRIの結果から鉄沈着の可能性を報告している。さらに、高磁場MRIをもちいたvoxel-based morphometry (VBM)の解析から、大脳灰白質の複数の部位で灰白質密度の変化が報告されている。とくに、Schmitzら⁴⁾は、そのような器質的変化と病期の長さあるいは頭痛発作頻度との間の相関性を指摘している。月に3回以上の発作をみとめる群とそれ未満の群と比較すると、前者において傍海馬皮質・左上前頭回・上頭頂回などで灰白質密度の低下が顕著であったことや、病期が15年以上とそれ未満では、基底核・脳幹・小脳において灰白

質密度低下が前者で明らかであったと報告されている。慢性疼痛と関連の深い体性感覚系や辺縁系などと関連性の乏しい部位にも、器質的変化が生じているようであるが、このような変化が慢性化の原因なのかあるいは結果なのかは未解決の問題であり、voxel-based morphometryのデータがどのような病理学的変化を反映しているのかも明らかでないが、片頭痛の疾患性格上それら諸問題に対する答をえるのは非常に困難である。動物実験では、片頭痛の前兆発現の原因とされる皮質性拡延性抑制(cortical spreading depression)が、matrix metalloproteinase-9の活性化によって血液脳関門の破綻をひきおこすことが示されており、片頭痛が脳実質障害をひきおこす機序の1つと解釈されている⁵⁾。さらに、われわれは三叉神経領域におけるTRPV1(transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1)の刺激が三叉神経脊髄路核においてミクログリアおよびアストロサイトの形態変化を惹起することを報告した⁶⁾。末梢性の侵害刺激が中枢性の器質的変化をひきおこす例であり、さらにグリア細胞からのサイトカイン分泌などを介して、ニューロンに変化を与える可能性も考えられる。一方、白血球をもちいたcDNAマイクロアレイ解析によって慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の患者を比較すると、アポトーシス関連遺伝子の発現に有意な差異があることが最近報告されている⁷⁾。これは、白血球が慢性片頭痛の病態に関与していることを示す所見であり、さらに慢性片頭痛の有用なバイオマーカーの開発につながりえる研究結果である。最近A型ボツリヌス毒素(BoNT-A)がアメリカやイギリスなどで慢性片頭痛の治療に認可された。反復性片頭痛の予防には一貫した有効性を示さなかったBoNT-Aであるが、慢性片頭痛に対する薬効は、欧米の多施設でおこなわれた第III相のプラセボ対照ランダム化二重盲検試験で実証された⁸⁾⁹⁾。BoNT-Aはメタロプロテアーゼ活性を有し、注射部位近傍の神経終末に取り込まれて細胞質内でSNARE蛋白の1つであるSNAP-25を切断することで細胞内小胞のエクソサイトーシス(exocytosis)を阻害する。その結果、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)などの神経ペプチドの分泌やTRPV1などの侵害受容に関連した膜蛋白の細胞表面表出を阻害することで疼痛抑制効果を示すと考えられている。BoNT-Aの有効性から、慢性片頭痛には三

又神経一次ニューロンレベルの異常が関与する可能性が浮上したといえる。片頭痛発作に際しては、三叉神経終末近傍の神経原性炎症が引き起こされると想定されているが¹⁰⁾、炎症は三叉神経終末における TRPV1 機能増強を誘導する。現在われわれは、TRPV1 刺激によって引き起こされる三叉神経一次ニューロンの形態変化に注目しながら、慢性片頭痛の病態機序について研究をおこなっている。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81-89.
- 2) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001;41:629-637.
- 3) Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, et al. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2009;29:351-359.
- 4) Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 2008;48:1044-1055.
- 5) GURSOY-OZDEMIR Y, QIU J, MATSUOKA N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *The Journal of clinical investigation* 2004;113:1447-1455.
- 6) KUROI T, SHIMIZU T, SHIBATA M, et al. Alterations in microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis by repetitive TRPV1 stimulation on the trigeminal nociceptors. *Neuroreport* 2012;23:560-565.
- 7) HERSHEY AD, BURDINE D, KABBUCHE MA, et al. Genomic expression patterns in medication overuse headaches. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2011;31:161-171.
- 8) DIENER HC, DODICK DW, AURORA SK, et al. Onabotulinum-toxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2010;30:804-814.
- 9) AURORA SK, DODICK DW, TURKEL CC, et al. Onabotulinum-toxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2010;30:793-803.
- 10) SARCHIELLI P, ALBERTI A, FLORIDI A, et al. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology* 2001;57:132-134.

Abstract

Mechanisms underlying migraine chronification

Mamoru Shibata

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

Chronification of migraine occurs in approximately 3% of entire cases annually. Some risk factors, like obesity and affective disorder, exacerbate the migraine disease conditions. The incidence of migraine chronification is dependent on the baseline frequency of migraine attacks. Functional MRI data support that dysfunction of the descending anti-nociceptive systems plays an important role in the development of migraine chronification. Moreover, several studies employing voxel-based morphometry have revealed morphological alterations of gray matter density in various brain regions, some of which are irrelevant to the sensory or limbic systems. It remains to be determined whether such organic changes are either causative of or attributable to migraine chronification. A preclinical study showed that cortical spreading depression can activate matrix metalloproteinase-9, potentially leading to disruption of blood-brain barrier and subsequent parenchymal damage. We demonstrated that TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1) stimulation in the trigeminal nociceptors induces morphological changes of microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis. Recently, botulinum neurotoxin type-A (BoNT-A) has been approved for patients with chronic migraine. The primary action of BoNT-A is inhibition of regulated exocytosis at the peripheral nerve terminals, raising the possibility that certain peripheral factors are implicated in the development of migraine chronification.

(Clin Neurol 2012;52:1012-1013)

Key words: migraine chronification, chronic migraine, descending anti-nociceptive system, TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1), botulinum neurotoxin type-A (BoNT-A)

＜シンポジウム (3)—8—1＞神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る —神経科学を背景とした医療技術として鍼灸を捉える

神経内科診療と連携した鍼灸活用の実際

山口 智¹⁾ 荒木 信夫²⁾

(臨床神経 2012;52:1287-1289)

Key words : 鍼治療, 片頭痛, 緊張型頭痛, Arterial spin-labeling MRI, 自律神経

1. 神経内科との連携

鍼灸治療は二千年以上の長い歴史を有する東洋古来の伝統医療であり, 多くの疾患や症状に効果が期待できる. 本学における東洋医学部門の経緯は, 1984年に当時名誉病院長であった大島良雄先生が第二内科の中に設立された. 以来, 四半世紀にわたり東洋医学, とくに鍼灸医療の科学化に向けて, 診療や研究・教育に従事してきた¹⁾.

当科における診療の実態分析によると他科より診療依頼があったものは58.5%であり, その中で入院患者は29.3%であった. 依頼診療科では神経内科が49.7%と約半数を占め, 次いで, リウマチ・膠原病科, 整形外科, 神経耳科, リハビリテーション科, 腎臓内科, 糖尿病・内分泌内科などが上位にランクされた (Fig. 1). このように神経内科からの診療依頼がもっとも多く, その内訳は末梢性顔面神経麻痺や一次性頭痛, 脳血管障害などであった. こうした患者群に対する鍼灸治療効果は70%以上の有効率であり, 神経内科領域における伝統医療である鍼灸治療の有用性はきわめて高いことが示唆された.

そこで本稿では, 神経内科学教室と共同研究を推進した一次性頭痛の鍼灸治療効果とその作用機序について概説し, 神経内科領域における鍼灸治療の有用性と伝統医療の特質について論述する.

2. 片頭痛

(1) 発作予防に対する鍼灸治療効果

対象は, ICHD-II (International Classification of Headache Disorders) 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歳であり, 前兆のある者が13例, 前兆のない者が57例であった. 方法は, 頭頸部などの筋群の圧痛と中等度以上の頭痛日数について初診時と2カ月後で比較した. さらに頭痛日数の減少と頭頸部などの筋群の圧痛との関連についても分析した. その結果, 筋の圧痛は僧帽筋や板状筋, 咬・翼突筋, 側頭筋などにみとめられ, 鍼治療により有意

に改善した. また, 頭痛日数は鍼治療により, 鍼治療前6.4日, 1カ月後3.2日, 2カ月後1.8日と有意に減少した (Fig. 2). さらに, 頭痛日数の減少と頸部圧痛 ($p=0.805$), 肩部圧痛 ($p=0.604$), 咀嚼筋部圧痛 ($p=0.485$) の改善が正の相関を示した.

以上より, 片頭痛の発作予防に対する鍼治療は頸肩部の筋群の過緊張緩和が重要な役割を果たし, 鍼治療は, 上位頸神経や三叉神経からの入力が主に視床や視床下部, 中脳水道周囲灰白質などの高位中枢に影響をおよぼし発作予防に寄与している可能性が示唆された²⁾.

(2) Arterial Spin-Labeling MRI をもちいた鍼刺激前後の脳血流量の変化

対象は, 片頭痛患者10例 (男性3例, 女性7例) 平均年齢39.2±11.2歳, 健常者10例 (男性6例, 女性4例) 平均年齢32.3±9.2歳の鍼刺激が脳血流におよぼす影響について, Arterial Spin-Labeling MRI をもちい, 脳血流量変化を鍼治療前後で比較した. その結果, 片頭痛患者は鍼刺激により, 視床や視床下部および弁蓋部帯状回, 島で鍼刺激中および鍼刺激終了後に脳血流量が増加した. 健常者群は鍼刺激中一過性に同部位の血流増加がみとめられた.

以上より片頭痛患者と健常者に対する鍼刺激による脳血流増加反応はことなり, 片頭痛の発作予防に対する鍼治療の作用機序は, 主に高位中枢が関与する可能性が示唆された³⁾.

3. 緊張型頭痛

(1) 鍼治療効果

対象は, ICHD-II の緊張型頭痛患者96例 (男性23例, 女性73例) 平均年齢54.0±14.9歳の鍼治療効果を分析した結果, その有効率は82.3%であった. また, 鍼治療による改善率と関連する因子について重回帰分析をおこなった結果, 頸肩こりの改善率と満足度で関連があった⁴⁾.

以上のことから緊張型頭痛の発症機序に後頭部や肩甲上部の筋群の過緊張が重要な役割を果たし, 鍼治療はこうした筋群の過緊張を緩和することにより頭痛の改善に寄与することが示唆された.

¹⁾埼玉医科大学東洋医学センター [〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38]

²⁾同 神経内科

(受付日: 2012年5月25日)

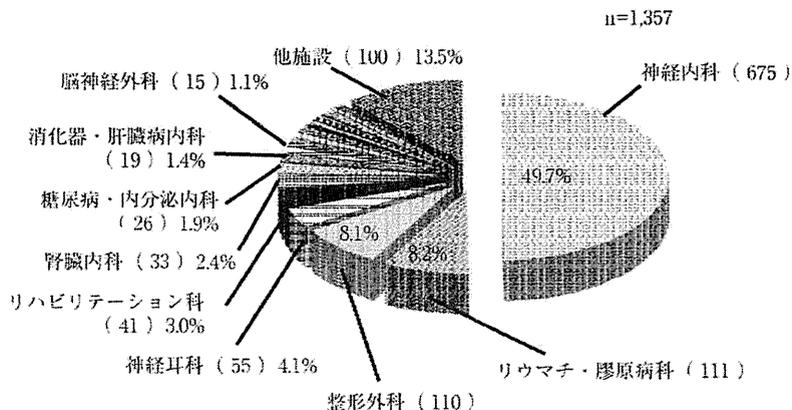


Fig. 1 依頼診療科名.

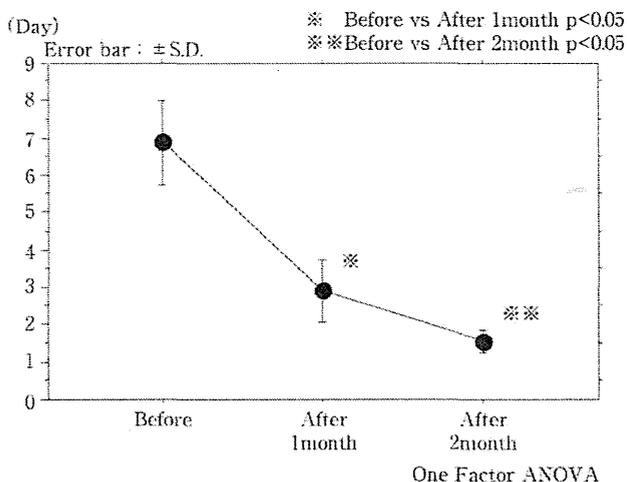


Fig. 2 鍼治療前後における頭痛日数の変化(中等度～重度).

4. まとめ

当科外来は神経内科からの診療依頼がもっとも多く、その内訳は末梢性顔面神経麻痺や一次性頭痛・脳血管障害などであり、鍼治療により概ね期待すべき効果がえられた。また、鍼治療の作用機序を神経内科の専門医と共同研究を推進した結果、鍼治療は単に局所の反応のみならず高位中枢に影響をおよぼし、homeostasisの向上に関与していることが明らかとなり、伝統医療である鍼灸医療の科学化に一石を投じたものと考えている。

今後さらに神経内科の専門医と連携し、EBMに基づいた鍼灸治療に関する基礎・臨床研究を推進し、神経内科領域における鍼灸治療の果たす役割を明らかにするとともに伝統医療の科学化を推進する所存である。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織や団体 埼玉医科大学学内グラント・日本温泉気候物理医学会研究奨励賞

文 献

- 1) 山口 智. 医科大学における鍼灸医療の成果と新しい展開—伝統医学の科学化への道—. 全日鍼灸会誌 2010;60: 121-133.
- 2) 山口 智. 片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果. 日頭痛会誌 2012;39:25-27.
- 3) 山口 智, 荒木 信夫, 松田 博史ら. Arterial spin-labeled MRIを用いた鍼刺激前後の脳血流評価—片頭痛患者と健康成人の比較—. 埼玉医大誌 2012;39(1):39-40.
- 4) 菊池友和, 山口 智, 小俣 浩ら. 他科より診療依頼のあった緊張型頭痛患者に対する鍼治療効果. 医道の日誌 2011; 70:25-31.
- 5) 山口 智. 鍼治療が瞳孔反応に及ぼす影響. 日温気物医誌 1995;58:232-240.

(2) 鍼治療の作用機序

緊張型頭痛の発症機序と鍼治療の作用機序について plethysmography や EMG, thermography をもちいて検討した結果、頭部の筋群よりも後頭部や肩甲上部の筋群の過緊張が重要な役割を果たし、鍼治療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を報告した。また、open loop video pupillography をもちい、鍼の作用機序を検討した。その結果、緊張型頭痛患者に対する鍼治療は、縮瞳層に影響をおよぼし、瞳孔を支配する副交感神経の機能亢進が示された。こうした反応は、鍼治療が単に局所の反応だけではなく、高位中枢(Edinger-Westphal核・中心灰白質)に影響をおよぼし、頭痛の改善に寄与することが示唆された。また、健常者に対する鍼治療は有意な変化はみとめられず、緊張型頭痛患者と健常者に対する鍼治療の反応はことなり、鍼治療が生体の homeostasis の向上に関与していることが明らかとなった⁵⁾。

Abstract**The practical use of acupuncture and moxibustion treatment cooperated with neurological practice**Satoru Yamaguchi, Ph.D.¹⁾ and Nobuo Araki, M.D., Ph.D.²⁾¹⁾The Center for Oriental and Integrative Medicine, Saitama Medical University²⁾Department of Neurology, Saitama Medical University

The greatest number of patients in our department are those referred from the Department of Neurology. These patients usually present symptoms or conditions such as peripheral facial paralysis, primary headache, or cerebrovascular disorders; acupuncture and moxibustion treatment have resulted in an overall favorable effect.

Regarding the effect of acupuncture and moxibustion treatment on the prevention of migraine attacks, a two-month course of acupuncture has been shown to decrease the number of days with a slight or moderate headache. Furthermore, we have seen a relation between the alleviation of headache and that of muscular tenderness in the neck-shoulder region and masticatory muscles. The results of Arterial Spin-Labeling MRI, by which we determine changes in cerebral blood flow before and after acupuncture stimulation in patients with migraine, have revealed that acupuncture stimulation induces an increase of blood flow in the thalamus and hypothalamus, opercular part, cingulate gyrus, and islet. This differs from the response obtained in healthy individuals.

It has been shown that acupuncture and moxibustion for tension headache is highly effective and the action mechanism of acupuncture and moxibustion is associated with relaxation of masticatory muscles hypertonicity in the neck-shoulder region and normalization of circulation dynamics, contributing thereby to the alleviation of headache. Moreover, the automatic nervous system has been found to be related to such analgesic mechanism.

Based on our experience, we consider that traditional medicine based on acupuncture and moxibustion is highly effective in patients with neurological symptoms.

(Clin Neurol 2012;52:1287-1289)

Key words: Acupuncture, Migraine, Tension type headache, Arterial spin-labeling MRI, Automatic nerve

〈シンポジウム (3)—8—3〉神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る
—神経科学を背景とした医療技術として鍼灸を捉える

鍼灸の作用機序から神経内科領域の可能性を探る

伊藤 和憲 齊藤 真吾 佐原 俊作 内藤 由規

(臨床神経 2012;52:1294-1296)

Key words : 鍼灸, セロトニン, ドーパミン

はじめに

鍼灸治療は、近年非薬物的な治療法の1つとして、頭痛をはじめ、パーキンソン病やジストニア、さらには脳卒中後の後遺症や認知症など様々な神経内科領域の疾患で応用されている。しかしながら、その鍼灸治療の作用機序に関してはあまり知られていない。

一般的に鍼灸の刺激は重だるさや熱さといった特有の感覚をひきおこすことが知られている。これは細径線維の受容器であるポリモーダル受容器を興奮させ、A δ 線維やC線維といった神経線維の興奮にともなうものとされている¹⁾。一方、A δ 線維やC線維の発火は脊髄後角を經由して延髄大縫線核や中脳水道中心灰白質などを興奮させ、下行性抑制系や広汎性侵害抑制調節 (diffuse noxious inhibitory controls : DNIC) などの鎮痛機構を賦活させる²⁾。これらの鎮痛機構には内因性オピオイド物質が関与しており、刺激周波数により2Hzでは β エンドロフィン、2/15Hzではエンケファリン、100Hzではダイノルフィンといったように、刺激頻度によりことなる物質が誘発されやすいことが報告されている²⁾。

一方、鍼灸刺激は鎮痛系を賦活するだけでなく、体性—自律神経反射 (体性—内臓反射) を介して各臓器の機能を調節することや、NK活性やサイトカイン産生に影響をおよぼすなど自律神経系や免疫系にも作用することが明らかとなっている³⁾。さらに、鎮痛時に誘発される内因性オピオイド物質には抗ストレス作用や免疫系に影響をおよぼすことが報告されている⁴⁾。このことから鍼灸治療は単なる痛みの治療としてだけでなく、消化器機能や循環器機能の調節、さらには睡眠状態やうつ気分の改善などのリラクゼーション作用を含め様々な効果が期待できるとされている。

そこで、今回は鍼灸治療の効果の中でも脳内物質の変化に着目し、鍼灸の作用機序から神経内科領域での可能性を模索したいと考える。

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。また、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、うつや痛みを有する患者のセロトニン量は減少していることが報告されていることから、うつ症状がみと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) がもちいられている。

一方、鍼灸に関する研究では、動物を中心に鍼灸刺激をおこなった際の、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 (Table 1)。このことから、SSRIなどの薬物と併用しながら鍼灸治療をおこなえば、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。

鍼灸治療をおこなうことで、セロトニン量が増加するメカニズムに関して、様々な可能性がある。その一つとして、鍼灸刺激を皮膚や筋肉におこなうことで、A δ やC線維を介して中脳水道中心灰白質をふくむ中枢神経系に刺激が伝わる。一方、セロトニンと関連の深い背側縫線核は中脳水道中心灰白質の腹側部に位置し、中脳水道中心灰白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⁵⁾。

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・意欲などにかかわり合いが強い物質である。とくに神経内科領域で問題となるパーキンソン病の筋固縮、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

Table 1 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

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もち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おこなった際の、脳や脊髄でのドーパミン量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 (Table 2)。このことから、薬物と併用しながら鍼灸治療をおこなえば、運動や情動のコ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。

まとめ

今回、紙面の都合上、セロトニンとドーパミンにかぎりその詳細を解説したが、これら以外にもオピオイドやノルアドレナリンなどの様々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、鍼灸治療でおこる脳内物質の変化は、薬物治療にくらべればごくわずかであり、薬物の代わりになるものではない。しかしながら、薬物(抗うつ薬)と鍼灸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、抗うつ薬と鍼灸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⁶⁾。

Table 2 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	↑
Shen 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

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えることができれば、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。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 川喜田健司. 鍼灸刺激による鎮痛発現の機序—ポ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; 203:455-458.
- 2) 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;47:142-149.
- 3) 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;204:169-172.
- 4) 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;203:459-464.
- 5) 福田文彦, 矢野 忠, 加藤 麦ら. 脳報酬系に対する鍼灸治療の影響. 鍼灸 OSAKA 2009;25:257-263.
- 6) Yu J, Liu Q, Wang YQ, et al. Electroacupuncture combined with clomipramine enhances antidepressant effect in Rodents. Neuroscience Letters 2007;421:5-9.

Abstract**Mechanisms of acupuncture and moxibustion on symptoms of neurology**

Kazunori Itoh, Shingo Saito, Shunsaku Sahara and Yuki Naitoh

Department of Clinical Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine

There is some evidence for the efficacy of acupuncture and moxibustion treatment in symptoms of neurology (pain, anxiety, depression and motor ability), but the mechanisms of acupuncture and moxibustion remain unclear. We examined the remediation mechanisms of acupuncture and moxibustion on symptoms (pain, anxiety, depression and motor ability). Some of papers reported that the serotonin and dopamine was increased in brain by the acupuncture and moxibustion. In addition, the treatments of acupuncture and drug reported less depression intensity than the drug only. These results suggest that the serotonin and dopamine in brain was improved by the acupuncture and moxibustion, and acupuncture and drug therapy may be more effective on symptoms (pain, anxiety, depression, motor ability) than drug therapy.

(Clin Neurol 2012;52:1294-1296)

Key words: Acupuncture, Moxibustion, Serotonin, Dopamine

1296

＜シンポジウム (3)—8—4＞神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る
—神経科学を背景とした医療技術として鍼灸を捉える—

頭痛専門診療における鍼灸併用の可能性

鳥海 春樹 海老根妙子 黒井 俊哉
柴田 護 清水 利彦 鈴木 則宏

(臨床神経 2012;52:1297-1298)

Key words : 鍼灸, 圧痛点, トリガーポイント, 併用効果

片頭痛は本邦における有病率8%といわれる疾病で、患者のQOLを大きく阻害し、それにとまなう社会的損失も非常に大きい¹⁾。労働人口にあたる若年～中年層に患者が多く、今後人口減少が見込まれる本邦では、片頭痛の有効な治療法確立は、社会経済学的観点からも喫緊の課題といえる。片頭痛にはトリプタン製剤が有効であるが、ノンレスポnderの存在や薬剤乱用頭痛の問題が指摘されており、新たな視点の治療法の確立が求められている。慶應義塾大学医学部神経内科では、経口薬剤に依らない治療法である「鍼」に注目し、頭痛診療に併用した鍼灸活用の可能性を探るため、平成23年より神経内科特別外来として「はり外来」を開設している。これは神経内科の専門医の主導により頭痛専門診と連携して鍼を活用し、研究することを目的とした神経内科「科内の」特別外来であり、非常に画期的なものといえる。現在、鍼の頭痛に対する効果は世界的にも注目されており²⁾、経験的な刺激ポイントである「経穴」の科学的な根拠を解明する方策として、Trigger Point³⁾研究が進みつつある。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知覚の過敏部位が存在する事が示唆されている。我が国でも、いわゆる「コリ」あるいは「圧痛点」として捉えられ、戦前より研究されて来た伝統があるが、このような筋の変化がどのような機序で出現するのか、またそれに対して刺鍼や施灸のような刺激を加えたばあいにどのような反応がおこるのかについては、未だ詳細は不明のままである。当教室では従来より、脳表血管に作用するニューロトランスミッター研究の伝統があり、齧歯類における鼻毛様体神経(Nasociliary nerve)を介したSP(Substans P)やCGRP(Calcitonin Gene Related Peptide)などの動態研究には独自のモデルを提示して来た^{4)~7)}。また、脳硬膜の知覚神経に発現する疼痛レセプターについても、TRPV1の存在を報告し⁸⁾、多角的な片頭痛の病態研究をおこなっている。これに加え、最近、三叉神経系への慢性的な侵害性刺激が、片頭痛発作の前兆に関与するCortical spreading depression(CSD)の発生閾値を大きく低下させる事を見

いだした⁹⁾。この知見は、三叉神経の支配領域に受容される慢性侵害性刺激が片頭痛発作の発生に影響をおよぼすことを示唆するもので、頭頸部の筋硬結や筋痛を治療する鍼治療が、片頭痛発作を抑制する機構を示唆するものといえる。今後、当研究室で進められてきた片頭痛の病態モデルと、世界的に注目されつつあるTrigger Pointの病態モデルを連結させて活用することで、片頭痛病態に対する「コリ」「圧痛点」に対する鍼灸効果を解明するための、非常に汎用的な病態モデルを構築できる可能性がある。薬剤によらない「鍼灸」の作用機序を、このような動物を使用した病態モデルを使用して詳細に解明できれば、薬剤乱用性頭痛の予防などには、非常に有用な「薬剤に依らない」診療ツールとして鍼灸を位置づけ、活用することが可能となる。また、作用機序が解明されることで、様々な薬剤との有効な併用法が検討でき、より多様性のある治療戦略の構築も望めると考える。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 清水利彦, 柴田 護, 鈴木則宏. 臨床神経学 2011;51:103-109.
- 2) Sun-Edelstein C, et al. Headache 2011;51:469-483.
- 3) Simons D, Simons L. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. 1999.
- 4) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Neuroscience 1989;31:427-438.
- 5) Suzuki N, Hardebo JE, Kährström J, et al. Neurosci Lett 1989;100:123-129.
- 6) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Neuroscience 1989;31:427-438.
- 7) Suzuki N, Hardebo JE, Kährström J, et al. J Cereb Blood Flow Metab 1990;10:383-391.
- 8) Shimizu T, et al. Brain Res 2007;1173:84-91.
- 9) 鳥海春樹. 第39回日本頭痛学会.

Abstract**Acupuncture; as a valuable tool for headache**

Haruki Toriumi, Taeko Ebine, Toshiya Kuroi,
Shibata Mamoru, Toshihiko Shimizu and Norihiro Suzuki
Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

Acupuncture is known as the effective tool for headache, but the mechanism of the effect is unknown. We already revealed the acupuncture effect in the clinical team of headache center in Keio University Hospital. Therefore, we tried to establish the animal model for elucidation of mechanism of acupuncture effect in the pathophysiology of headache.

Resent study, we reveal the threshold-reduction of the genesis of the cortical spreading depression (CSD; thought as the trigger of migraine attack) during the trigeminal nerve stimulation. This result suggests that, the somatosensory stimulation may influence the occurrence and severity of the pathogenesis of migraine.

Furthermore, we assume that our result may lead to the underlying mechanism of acupuncture effect.

(Clin Neurol 2012;52:1297-1298)

Key words: acupuncture, trigger point, somatosensory stimulation, CSD
