

図1 三叉神経血管説(文献4より引用)

三叉神経一次ニューロンに加えられた侵害刺激が頭痛発生に重要な役割を果たし、炎症やそれに伴う感作が持続性頭痛発生に関連していることを指摘している。

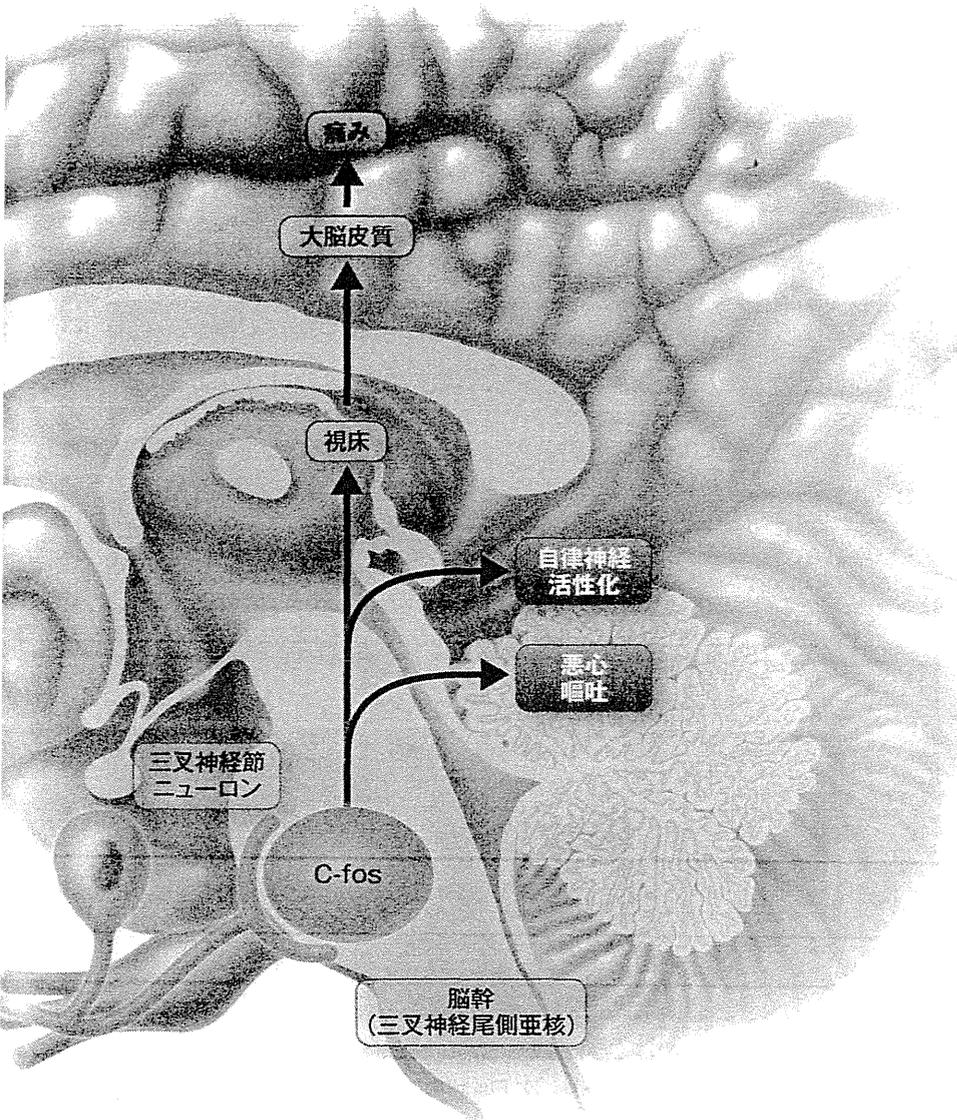
片頭痛の基本病態は中枢神経系にある

前述のように、片頭痛の前兆はCSDによって生じるとする説が有力である(以前は、脳血流低下によって起こると考えられていた)。CSDは、2~3mm/

分で皮質を電気活動抑制帯が伝播する現象である。電気活動の抑制によって脳血流は低下するが、この二次的な脳血流低下が、fMRIによって前兆時に捉えられている⁷⁾(図2)。

片頭痛の病態の主座が神経側にあるという考え方は神経説(neural theory)あるいはneuronal theory)とよばれている。片頭痛患者では、発作前後にも気分や感覚系の異常がしばしば認められる(図3)。前述の前兆や頭痛発作が起こる数日前から、食欲の亢進・倦

怠感・あくび・感覚系の機能亢進・体液貯留などの変調を患者が自覚していることがある⁸⁾。このような視床下部や視床の機能異常を示唆する症状は、予兆(prodrome)あるいは前駆症状(premonitory symptom)とよばれる。さらに、片頭痛発作間歇期において、痛覚や視覚刺激により誘発される事象関連電位で通常では認められる慣れ(habituation)が欠如することが明らかになっており、感覚系のプロセッシング異常が常に存在することが明ら



能に関連する遺伝子である¹⁰⁾。片頭痛の予防にCa拮抗薬や抗てんかん薬が有効である事実は、シナプス機能の是正が片頭痛病態改善に寄与することを強く裏付ける。

片頭痛の原因を、三叉神経一次ニューロンと二次ニューロン間のシナプス伝達異常に求める立場もある。これを支持する臨床的な証拠として、発作が近くなると三叉神経脊髄路核の興奮性が次第に高まることがfMRIによって実証されている¹¹⁾。中脳水道周囲灰白質(periaqueductal gray : PAG)は吻側延髄腹内側部(rostral ventromedial medulla : RVM)を介して下行性ニューロンを脳幹や脊髄に送り、二次ニューロンレベルで痛覚調節機能を果たすことが知られている。片頭痛患者ではこの下行性痛覚抑制系の機能変調によって痛覚伝達が亢進している可能性も指摘されている¹²⁾。

中枢神経疾患である片頭痛が、どのようなメカニズムで予兆や前兆などの症状とほぼ同期して三叉神経終末近傍の神経原性現象を引き起こすのかはいまだに解決されていない謎である。

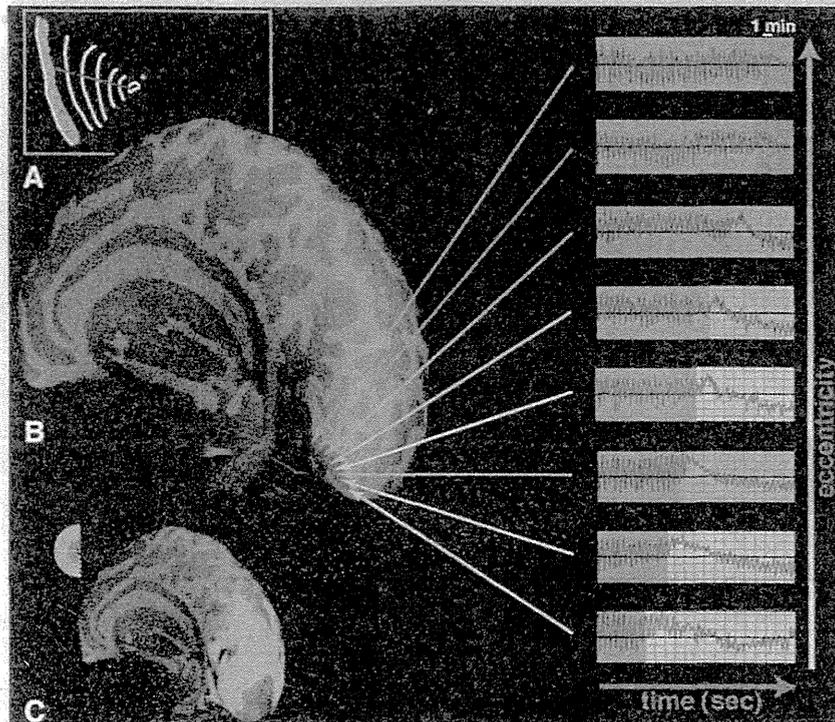
片頭痛診断の実際

CQ II-1-2
片頭痛はどのように診断するか
推奨
片頭痛の診断は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の診断基準に従って行うように勧められる。ICHD-IIは階層的な分類(hierarchical classification)を採用しており、通常の一般診療で

かとなっている⁹⁾。このような点を踏まえると、片頭痛は根本的には中枢神経疾患であると考えられる。

最近の遺伝学研究的結果も片頭痛の病態におけるイオンチャネルの異常や興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の機能亢進の重要性を支持している。主な家族性片頭痛の責任遺伝子は現在のところ表1に示すように複数同定されている。そのうち3つはイオンチャネルの遺伝子変異に起因する(図4)。例えば、家族性片麻痺性片

頭痛(familial hemiplegic migraine : FHM)2ではNa⁺/K⁺ポンプの遺伝子変異による同蛋白質の機能低下が原因で、結果として細胞外グルタミン酸の濃度が上昇する方向に作用する(図4)。このように家族性片頭痛で認められるイオンチャネル機能の異常はシナプス機能の異常亢進をもたらすものと考えられる。一般の片頭痛患者を対象にしたゲノムワイド関連解析で疾患感受性遺伝子候補も解明されてきているが、その多くはやはりシナプス機



Copyright© 2001, National Academy of Sciences, U.S.A. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischi B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 4687-92.

図2 後頭葉における皮質拡延性抑制(CSD)発生を示すfMRI所見
(文献7より許可を得て引用)

は2桁(サブタイプ)のレベルの診断基準の使用が勧められ、専門診療、頭痛センターなどの診療では、2桁(サブタイプ)または3桁(サブフォーム)の最も深い階層レベルの診断基準による診断が勧められる。

【グレードA】

片頭痛の診断は、前兆のない片頭痛(表2)および前兆のある片頭痛(表3)を国際頭痛分類第2版(International

Classification of Headache Disorders; 2nd Edition: ICHD-II)の診断基準に従って診断することがガイドラインに明記されている。しかし、2013年に国際頭痛学会によってICHD-3βが発表されたため、現時点では可能な限りこちらを使用すべきである(日本語版は近いうちに日本頭痛学会から発表される予定である)。

前兆のない片頭痛に関してはまったく変更がない。問診では、頭痛の持続

時間・性状・随伴症状(悪心・嘔吐・光過敏・音過敏)の有無・動作による頭痛増悪をチェックする。診断には、基準に合致する頭痛発作が最低5回あることを要求している。また、片頭痛は拍動性の片側頭痛が典型的であるが、中等度以上の頭痛で動作によって増悪すればそのような特徴を欠いても片頭痛と診断できる。器質的疾患の除外は常に重要である(表4)。持続時間が長い頭痛、遷延する神経学的脱落

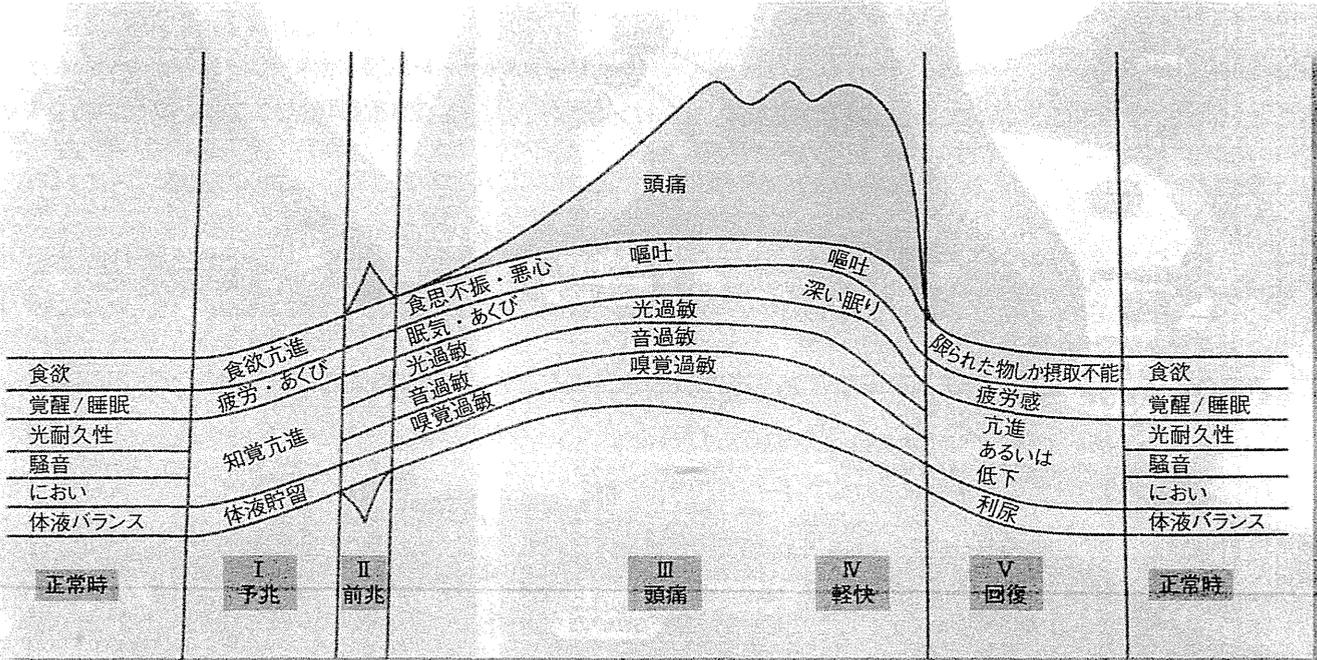


図3 片頭痛発作の時間経過 (文献8より引用)

名称	責任遺伝子	遺伝子産物	蛋白質機能	遺伝形式	MIM (表現型)	文献
FHM1	CACNA1A	Cav2.1 α_1 サブユニット	亢進	AD	141500	13
FHM2	ATP1A2	Na ⁺ /K ⁺ ポンプ α_2 サブユニット	低下	AD	602481	14
FHM3	SCN1A	Nav1.1	亢進あるいは低下	AD	609634	15
	KCNK18	TRESK K2Pチャネル (K ⁺ チャネル)	低下	AD	613656	16
	SLC4A4	Na ⁺ -HCO ₃ ⁻ 共輸送体 (NBCe1)	低下	AD		17
	PRRT2	PRRT2 (シナプス蛋白)	低下	AD		18

表1 家族性片頭痛の遺伝子異常

FHM : familial hemiplegic migraine (家族性片麻痺性片頭痛)

症状、発熱などの全身症状などは典型的なred flagであり、画像検査やときには髄液検査を含めた積極的な原因精査が必要である。

前兆のある片頭痛の診断基準の文

言は大きく変わっている(表5)。前兆を視覚症状・感覚症状・言語症状・運動症状・脳幹症状・網膜症状と再分類している。このなかで、典型的な前兆 (typical aura) とは5~60分間持続する

視覚・感覚・言語症状に関する神経症状と定義されている。前兆の症状は複数出現してもよいが、そのうち1つは片側性でなければいけない(言語症状は優位半球による片側性症状と解釈

- A. B~Dを満たす頭痛発作が5回以上ある。
- B. 頭痛の持続時間は4~72時間（未治療もしくは治療が無効の場合）。
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす。
1. 片側性
 2. 拍動性
 3. 中等度~重度の頭痛
 4. 日常的な動作（歩行や階段昇降などの）により頭痛が増悪する。あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける。
- D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす。
1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方）
 2. 光過敏および音過敏
- E. そのほかの疾患によらない

表2 前兆のない片頭痛の診断基準（日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会，訳，国際頭痛分類第2版 新訂増補日本語版，東京：医学書院，2007より引用）

- A. B~Dを満たす頭痛発作が2回以上ある。
- B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺（脱力）は伴わない。
1. 陽性徴候（例えばきらきらした光・点・線）および・または陰性徴候（視覚消失）を含む完全可逆性の視覚症状
 2. 陽性徴候（チクチク感）および・または陰性徴候（感覚鈍麻）を含む完全可逆性の感覚症状
 3. 完全可逆性の失語性言語障害
- C. 少なくとも以下の2項目を満たす。
1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状（あるいはその両方）
 2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
 3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
- D. 「前兆のない片頭痛」の診断基準B~Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる。
- E. その他の疾患によらない。

表3 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの診断基準（日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会，訳，国際頭痛分類第2版 新訂増補日本語版，東京：医学書院，2007より引用）

- くも膜下出血
- 脳出血
- 動脈解離
- 小脳梗塞
- 可逆性脳血管攣縮症候群（reversible cerebral vasoconstriction syndrome）
- 下垂体卒中
- 髄膜炎
- The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis（HaNDL症候群）
- 第三脳室コロイド嚢胞
- 急性副鼻腔炎
- 緑内障発作
- 側頭動脈炎

表4 片頭痛と鑑別を有する主な器質的疾患

- A. At least two attacks fulfilling criteria B and C
- B. One or more of the following fully reversible aura symptoms:
1. visual
 2. sensory
 3. speech and/or language
 4. motor
 5. brainstem
 6. retinal
- C. At least two of the following four characteristics:
1. at least one aura symptom spreads gradually over ≥ 5 min, and/or two or more symptoms occur in succession
 2. each individual aura symptom lasts 5-60 min¹
 3. at least one aura symptom is unilateral²
 4. the aura is accompanied, or followed within 60 min, by headache
- D. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis, and transient ischaemic attack has been excluded.

有無についても聴取する。漠然とした倦怠感などを訴える。また、一部の患者では誘発因子が存在する。女性では月経が多い。男女共通の因子としては、睡眠不足・睡眠過多・低気圧・空腹などが挙げられる。

1. When for example three symptoms occur during an aura, the acceptable maximal duration is 3×60 minutes. Motor symptoms may last up to 72 hours.
2. Aphasia is always regarded as a unilateral symptom; dysarthria may or may not be.

表5 ICHD-3 β による前兆のある片頭痛の診断基準(原文)
(国際頭痛学会; 2013. <http://www.ihs-headache.org/>)

文献

- 1) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791-8.
- 2) Amin FM, Olesen J, Ashina M. Intracranial and extracranial arteries in migraine-authors' reply. *Lancet Neurol* 2013; 12: 848-9.
- 3) Farkkila M, Diener HC, Geraud G, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F)receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 405-13.
- 4) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157-68.
- 5) Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)and migraine current understanding and state of development. *Headache* 2013; 53: 1230-44.
- 6) Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol* 2010; 68: 81-91.
- 7) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4687-92.
- 8) Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992; 339: 1202-7.
- 9) de Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 144-55.
- 10) Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2013; 45: 912-7.
- 11) Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, et al. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci* 2011; 31: 1937-43.
- 12) Moulton EA, Burstein R, Tully S, et al. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS one* 2008; 3: e3799.
- 13) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-52.
- 14) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of *ATP1A2* encoding the Na⁺/K⁺ pump $\alpha 2$ subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33: 192-6.
- 15) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel *SCN1A* in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371-7.
- 16) Lafreniere RG, Cader MZ, Poulin JF, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010; 16: 1157-60.
- 17) Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, et al. Defective membrane expression of the Na⁽⁺⁾-HCO⁽³⁾(-)cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 15963-8.
- 18) Riant F, Roze E, Barbance C, et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology* 2012; 79: 2122-4.

特集 I 慢性疼痛

慢性疼痛に対する鍼治療*

山口 智**
 菊池 友和**
 荒木 信夫***

Key Words : acupuncture, chronic low back pain, primary headache, analgesia

はじめに

東洋医学は2000年以上の長い歴史を有する伝統医療であり、わが国には仏教伝来より遅れること10年、飛鳥朝の時代に中国から朝鮮半島を経て伝えられたといわれている。その後、江戸時代から明治初期にかけてわが国の医療の中で大きく発展した。しかし、明治時代以降は西洋医学が医療の中心となり現在に至っている。1972年に中国での鍼麻酔の報道を契機にわが国においても鍼治療の基礎・臨床研究が進められ、さらに、1997年には米国国立衛生研究所(National Institute of Health : NIH)の合意形成声明¹⁾が報告され、世界的に鍼治療への関心が高まり、近年、特に欧米においても鍼治療の臨床や研究が進んでいる。現在、わが国における鍼治療は、鎮痛効果や筋緊張の緩和、また自律神経や免疫機能の調整効果が期待され^{2)~4)}、数多くの疾患や症状に対して、鍼治療が実施されている。

鍼治療で主に用いられている鍼は、豪鍼(円柱線状の生体刺入鍼で古代より形状はあまり変化していないもの)と呼ばれるもので、鍼体の長さは10~150 mmの17種、直径は0.10 mmが最も細く0.02 mmずつ太くなり0.50 mmまで21種類の組

み合わせがあり、従来の分寸法による呼称は少なくなってきた。近年、感染防止の面からステンレス製のディスプレイ鍼が普及し、衛生上安全性が高くなった(図1)。こうした豪鍼以外に、鍼長数mmの短い皮内鍼や円皮鍼と呼ばれる鍼がある。現在、円皮鍼は新しいタイプが開発され、スポーツ領域や産業医学の分野での研究がすすめられている⁵⁾⁶⁾。そのほか、皮膚を貫かない小児のための接触鍼やローラー鍼などもある。

鍼治療の適応症については、WHOが、1979年に43疾患を鍼灸の草案として発表した。その後、20年間の研究を踏まえて、1996年には再検討を行い、49疾患を適応症とし、その後、EBMにより検討の上、37疾患とした(表1)。また、前述のように1997年には、NIHが合意形成声明として、「鍼は術後や薬物療法時の吐き気、嘔吐、および歯科の術後痛に対して有効であり、薬物中毒、脳卒中後のリハビリテーション、頭痛、月経痙攣、テニス肘、線維性筋痛、筋・筋膜性疼痛、変形性関節炎、腰痛、手根管症候群、喘息の治療には補助的ないしは代替的治療法として有用な可能性がある」と結論づけた¹⁾。

そこで本稿では、痛みに対する鍼の作用機序、また慢性腰痛や一次性頭痛に対する鍼治療の実際について論述する。

* Acupuncture for chronic pain.

** Satoru YAMAGUCHI, AC., Ph.D., Tomokazu KIKUCHI, AC. & ***Nobuo ARAKI, M.D.: 埼玉医科大学東洋医学センター, ***神経内科(☎350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38); The Center for Oriental and Integrated Medicine and ***Department of Neurology, Saitama Medical University, Saitama 350-0495, Japan.

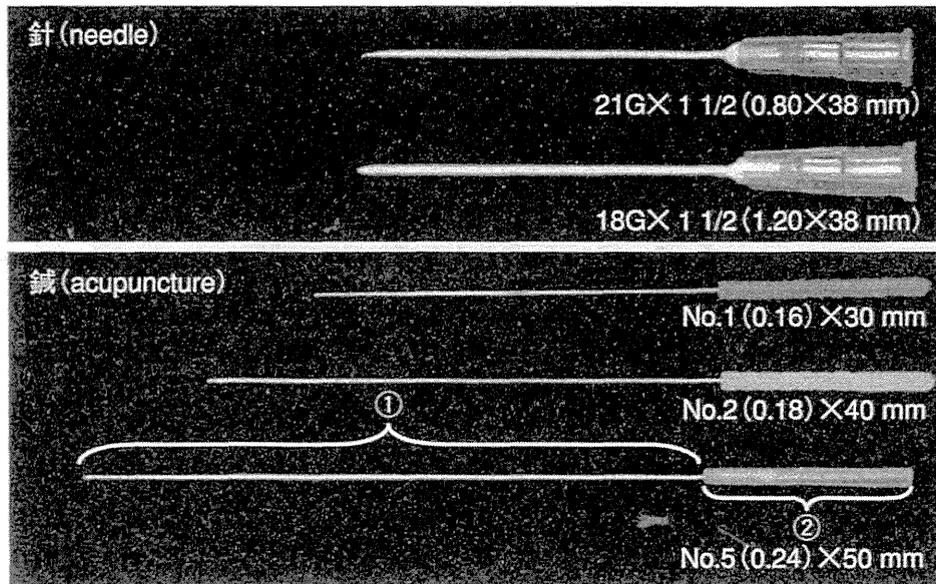


図1 針(needle)と鍼(acupuncture)

上段の注射針(needle)に対し、下段は鍼灸治療で使用するディスプレイ鍼灸針(acupuncture)を示す。鍼灸針の部位名称：①鍼体，②鍼柄。

鍼の作用機序

鍼治療の作用機序については、鎮痛作用や循環改善、筋緊張の緩和などが知られている。特に鎮痛機序については、以下の項目が関与しているものと考えられる。

1. 下行性痛覚抑制機構

脊髄視床路が側枝を出している中脳水道周囲灰白質や中脳網様体を起点として下行性痛覚抑制機構が存在する。これは生体における防御機構の一つで、侵害情報インパルスによって痛みを感じる前に、そのインパルスを抑制しようというフィードバック機構である。これにはノルアドレナリン作動系とセロトニン作動系があり、脊髄後角の侵害受容機構を抑制する⁷⁾。鍼の鎮痛作用は、この抑制系の賦活が重要な役割を果たしている。

2. 内因性痛覚抑制機構

内因性オピオイドが関与する鍼の鎮痛機序として、高頻度刺激で速やかに発現し、中止でただちに消失する鎮痛効果がみられ、 γ アミノ酪酸(GABA)作動性の抑制介在ニューロンを介する効果が推測されている。また、低頻度刺激では、緩徐に発現し、刺激中止後も鎮痛効果が続き、ナロキソンにより拮抗されることから、内因性オピオイドを介する作用と考えられている⁸⁾。鍼

通電刺激は、脳内の中脳水道周囲灰白質や扁桃核など、脊髄の内因性オピオイド受容体に作用し、下垂体から分泌される内因性オピオイドペプチド(β エンドルフィンやエンケファリン)の放出を増加させ、オピオイド神経系を賦活し、内因性痛覚抑制機構として鍼の鎮痛作用と深く関わっている⁹⁾。

3. 脊髄後角に関与した分節性の機序

鍼通電刺激による情報は、触覚や鋭い痛みの伝達を担う伝達速度の速い、大径の有髄神経を介して、鈍い痛みを担う小径線維よりも早く脊髄へ伝えられる。それが脊髄後角内でのシナプス前抑制として痛覚に対し抑制的に働くというMelzackとWallの門調節説(gate control theory)で説明¹⁰⁾される。たとえば、痛みが生じたところを擦っていると、痛みが和らぐことはよく経験されることがある。このメカニズムの説明として門調節説が広く知られている。

4. 軸索反射

鍼刺激による血流反応として、近年では軸索反射が目玉されている。鍼治療による刺激は、ポリモーダル受容器の興奮が軸索反射を介して逆行性に血管拡張を起こすことで、痛みの悪循環に陥った筋の痛みを和らげる可能性もある¹¹⁾。また、鍼刺激によってカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)やsubstance Pを含む第1次知

表 1 WHOの適応疾患(WHO, 1996)

アルコール中毒	アレルギー性鼻炎	スポーツ障害
Bell麻痺	胆道疝痛	気管支喘息
心臓神経症	頸椎症	運動器系の慢性痛
うつ病	薬物中毒	月経困難症
頭痛	片麻痺とその後遺症	帯状疱疹
高血圧症	低血圧症	インポテンツ
分娩誘導	白血球減少症	不眠症
腰痛	片頭痛	つわり
悪心、嘔吐	肩関節周囲炎	術後疼痛
月経前緊張症	神経根性疼痛症候群	腎性疼痛
関節リウマチ	捻挫	顎関節症
緊張型頭痛	タバコ中毒	三叉神経痛
尿道結石		

覚神経終末が刺激され、軸索反射によって、コリン作動性神経終末の末端に働き、アセチルコリンの遊離を増大し、筋血管を拡張して筋血流が改善または増大する¹²⁾。

5. 慢性疼痛に及ぼす機序

慢性疼痛は、長期的な対応困難な痛みが継続して出現することから、心身交互による「痛みとストレスの悪循環」が生じることが以前よりわかっており¹³⁾、慢性疼痛には理学的な所見に一致する「感覚の痛み(末梢の痛み)」と、またこれと一致しないもしくは痛みの程度が明らかに強すぎる「感情の痛み(高位中枢の痛み)」が混在して存在する。こうした慢性疼痛の悪循環に陥ってしまうと、全身的に自律神経系、内分泌系、免疫系にも悪影響を及ぼすことが明らかとなっている。特に、高位中枢における疼痛制御系の異常は「中脳辺縁系dopamine system」が注目され¹⁴⁾、これらが機能異常を起こすと痛覚の過敏状態となる。また、末梢では痛みの入力により交感神経が興奮すると、血管の収縮に伴う虚血痛や筋肉の攣縮痛、さらには血管から分泌される物質による炎症性疼痛が生じ、虚血状態が組織の酸素欠乏状態をもたらす、発痛物質や痛みに関連した代謝産物を蓄積させ痛みを増幅させる。また、交感神経の興奮自体が知覚神経の過敏をもたらすことにより、悪循環が形成される¹⁵⁾。これらのことから、鍼灸治療では悪循環を断ち切ることを目的に、高位中枢では先に述べたように、低頻度の刺激により脳内オピオイド系を賦活¹⁶⁾¹⁷⁾し、脳機能の正常化を期待する。また、末梢では一時的に痛みを減少させることを期待する。この

ような鍼灸治療の作用機序は、自律神経系の正常化や筋血流の改善や免疫系の正常化作用なども報告されており、こうした機序が高位中枢や末梢レベルにおいても悪循環を断ち切ることにより、慢性疼痛に有用性があるものと考えられる。

慢性腰痛に対する鍼治療の実際

腰痛は日常の臨床で取り扱う頻度がきわめて高い症状である。特に非特異的腰痛は重篤な原因(炎症・腫瘍・外傷など)がなく、下肢の神経症状を呈さないものと定義されており、腰痛患者の約80%を占めている。しかし、その病態や診断・治療には多くの課題が残されており、鍼灸治療に対する期待も大きい。

慢性腰痛は一般的に3カ月以上続く腰痛といわれている。この腰痛の原因の多くは、腰部の生理的・構築学的な脆弱性にあり、生活機能障害ともいえる不良姿勢による原因がほとんどであり、発症源は椎間板、椎間関節、椎間関節包、椎骨、靭帯、体幹筋、筋膜などが相当するという報告がある¹⁸⁾¹⁹⁾。また、こうした腰痛の発症に社会的・心理的背景が大きく関与しているなど明確な病態や診断基準は明らかではないのが現状である。慢性腰痛に対する鍼灸治療の臨床研究の現状は、鍼治療ではシャム鍼と比較し、正しい方法論で行った場合、短期的な効果はある。しかし、ほかの保存療法より有効という結果もないが、未治療と比較し鍼治療は有効とされている²⁰⁾。また灸の研究はきわめて少ないが、温熱療法では、急性腰痛において4日後の比較では、