

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

研究代表者 鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部 神経内科 教授

研究要旨

鍼灸治療は神経内科に関連する疾患を含めさまざまな疾病に効果を示すことが知られている。しかし鍼灸治療の有用性を検討した臨床試験は少なく、このため鍼灸治療の有用性を確立するためにはエビデンスの集積が必要と考えられている。さらに鍼灸治療が疾病に効果を示す作用機序についても未だ明らかにされていない。このため西洋医学を中心とした現代の医療との整合性が得られていないことが多く、残念ながら活用は制限的なものとなっている。そこで神経内科の中でもっとも多い疾患の1つである頭痛を対象に、鍼灸治療が効果をきたす作用機序を探究することおよびガイドラインに組み入れるため必要なエビデンスを集積することを目的として平成24年度より3年間研究を行った。頭痛は、国際頭痛学会頭痛分類第3版 beta版において一次性頭痛と二次性頭痛に分類されている。二次性頭痛はくも膜下出血や外傷などの器質的疾患を有している症例に頭痛が生じるものである。一方、一次性頭痛は、慢性頭痛ともよばれ、片頭痛、緊張型頭痛および群発頭痛を含んでおり、本研究では一次性頭痛、中でも片頭痛および緊張型頭痛を対象に研究を進めた。基礎研究においては、片頭痛の病態に関与するといわれている皮質拡延性抑制(cortical spreading depression; CSD)および筋のトリガーポイントに着目し、鍼灸治療が効果をきたす機序の検討に有用と考えられる頭痛モデル動物の確立を行った。臨床研究においては Arterial spin labeling MRI を用いた脳血流測定法を用い、鍼灸刺激が片頭痛患者の脳血流に及ぼす影響を検討し、ガイドラインに組み入れるための必要なエビデンスを集積した。本研究は、鍼灸治療のエビデンスを示したものであり、今後、頭痛診療ガイドラインに治療法の選択肢として組み入れる際に有用な知見を呈するとともに、国民に対する医療サービスの向上に多大な貢献がきたすものと考えられる。

研究分担者

清水利彦 慶應義塾大学医学部神経内科専任講師
柴田 護 慶應義塾大学医学部神経内科専任講師
鳥海春樹 慶應義塾大学大学院政策メディア研究科
特任准教授

荒木信夫 埼玉医科大学医学部神経内科教授
山口 智 埼玉医科大学東洋医学センター講師
伊藤和憲 明治国際医療大学鍼灸学部准教授

A. 研究目的

鍼治療は多くの疼痛疾患に施行されており、一部の症例には効果を示すことが知られている。しかし鍼治療の有用性を確立するための臨床試験の質および量は不十分とされ、さらなるエビデンスの集積が求められている。また、鍼治療が効果を示す機序についても明らかにされていない。

我々は、神経内科の中でもっとも多い疾患の1つである頭痛を対象に、鍼治療が効果をきたす作用機序を解明することを目的として平成24年度より3年間研究を行った。

頭痛は、国際頭痛分類第3版 beta版において、大きく一次性頭痛および二次性頭痛の2つに分類されている。二次性頭痛はくも膜下出血や脳腫瘍など器質的疾患により頭痛を呈する疾患である。これに対し、一次性頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛および群発頭痛などを含むものである。本研究では一次性頭痛、中でも片頭痛および緊張型頭痛を対象に研究を進めている。

片頭痛は、片側性・拍動性で、中等度から重度の強さもち、4~72時間持続する頭痛である。また動作による増悪を認め、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を有する疾患である。わが国における有病率は約8%とされ、患者の日常生活を大きく阻害するため社会的損失も大きい。片頭痛の病態については明らかにされていないが、皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression; CSD) と呼ばれる現象が関与してのではないかと考えられている。CSDは、脳局所の神経細胞やグリア細胞の細胞膜に30~60秒の脱分極が生じた後、15分~30分間電気的活動が抑制された状態が約2~5mm/分の速さで周囲に伝播する現象で、ヒトにおいても片頭痛発作前兆期に観察され、片頭痛発作への関与が明らかにされている。CSDが発生した後、三叉神経血管系の異常な活性化が起こり脳血管および脳硬膜動脈の拡張や脳硬膜の神経原性炎症により頭痛が生じると考えられている。

このような病態を示す片頭痛であるが、鍼治療が効果を示すことが報告されている。しかしその作用機序については明らかにされていない。そこで、基礎研究として、鍼治療の作用機序を検討するための実験動物モデルの作成、臨床研究として、鍼治療が脳血流に及ぼす影響を検討した。

基礎研究において実験動物モデルを作成するには、CSD発生閾値がホルモンや末梢神経の刺激により影響を受けるかをまず確認した。その後、鍼治療はトリガーポイントと呼ばれる、筋肉の圧痛点に施術することから、実験的にトリガーポイントを作成することを試み、咬筋領域にトリガーポイントを作成し、CSD発生閾値を検討した。

臨床研究においては、Arterial Spin Labeled MRIを用い、片頭痛患者を対象に鍼治療が脳血流におよぼす影響について検討し、ガイドラインに組み入れるためのエビデンスの集積をおこなった。

B. 研究方法

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、ギムザ染色による腔粘膜

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膣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。

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(清水、柴田、鳥海)。

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

各群において、投与期間終了後、イソフルラン吸入麻酔下(2%、400ml/min/air、UNIVENTOR 400, Malta)ステレオタキシク固定器に固定し、バイタルモニター下(MLT0670 and ML117, ADInstruments, Australia)、頭頂部の頭皮を切除して頭頂骨を露出させた。露出させた頭頂骨に、デンタルドリルを使用し、Bregmaより外方4mm、尾側4mmの位置に直径2mmの骨孔を作成し、ここにCS

D検出用白金電極(NBR, Japan)をデンタルセメント(LuxaFlow, DMG, USA)を使用して固定した。頸部皮膚を切開し、同部位に塩化銀不感電極を刺入した。これらの電極をプリアンプ(4002, DAGAN, USA)に接続し、Power Lab(PowerLab 8/30, ADInstruments, Australia)に入力してモニター記録した。同様にデンタルドリルを使用し、Bregmaより外方4mm、尾側8mmの位置に直径2mmの骨孔を作成し、骨孔底部の脳硬膜を除去して脳軟膜を露出した。この骨孔を囲むように、デンタルセメントを使用して内容量10 μ lのcup状に形成し、CSDを発生させるためのKCl溶液の投与ルートを作成した。作成後、脳表の乾燥を避けるため、ただちに生理食塩水でcupを満たした。CSD発生用KCl溶液は、電解質計測器にて、1.0MのKCl標準溶液を作成し、これを濃度調整して、0.1M、0.3M、0.6M、1.0Mの4種類の溶液を作成した。

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

3. 咬筋における慢性筋痛モデルの作成

実験にはSD系雄性ラット15匹(200-350g)を用いた。それぞれのラットは運動負荷1週間以上前からハンドリングを行い、その後運動群とコントロール群の2群に無作為に群分けした。虚血モデルとして麻酔下(50mg/kg, i.p.)で頸部を切開し、右側の頸動脈と頸静脈を縫合系(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。運動負荷の方法として、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。これらの動物群に対し、von freyの測定および筋肉の圧迫閾値の測定を行った (伊藤)。

4. 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匹をコントロール群 (当日CSD計測 n = 4) , コントロール群 (2日後CSD計測 n = 4) および 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。この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。両咬筋に絶縁鍼電極 (ステンレス絶縁電気鍼, 株式会社 松葉) を経皮的に刺入し、この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。この群については、麻酔下での絶縁鍼刺入のみで通電

を行わず、コントロール群とした。この群の動物は前述の操作直後にCSD発生閾値を計測し、この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 (清水、柴田、鳥海、伊藤)。

5. 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, 32, 45 の刺激を与えた際のミルクの吸い付き頻度を測定した (清水、柴田、鳥海)。

(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

1. Arterial Spin Labeled MRIによる脳血流測定
国際頭痛分類第2版の片頭痛の診断分類を満たす年齢が18歳以上65歳未満の片頭痛患者10例 (男性3

例女性7例平均年齢 39.2 ± 11.2 歳 (mean \pm S.D.) と健康成人10例 (男性6例女性4例平均年齢 32.3 ± 9.2 歳) を対象とした。

除外基準は、脳血管障害等の既往歴、緊張型頭痛、群発頭痛を有するものである。また、健康成人の含有基準は、年齢が18歳以上65歳未満、除外基準は、脳血管障害等の既往歴、国際頭痛分類第2版の一次性頭痛を有するものである。

方法は、被験者に30分以上の安静を保持した後、鍼刺激前、鍼刺激中5分・10分、鍼刺激終了直後、終了後15分・30分において3TのMRI装置を用い、全脳平均血流に対する相対的な血流分布を分析し、鍼治療前後の脳血流量を比較した。鍼刺激部位は、頸肩部では板状筋上の完骨穴、僧帽筋上部線維部上の肩井穴および頭部では側頭筋上の頤厭穴、顔面部では咬筋・翼突筋上の頬車穴へ長さ50mm、直径0.2mmの非磁性鍼 (銀鍼：青木実意社製) を使用した。

さらに国際頭痛分類第3版beta版の片頭痛の診断基準を満たした女性10名 (平均年齢33.0歳) を対象に、側頭筋、咬筋、僧帽筋、板状筋上のツボに非磁性針による鍼刺激 (置鍼10分) を行い、鍼治療前と鍼治療4週後のベースのラインと鍼刺激による変化について比較した。

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

ASLMRIは、MRI装置3TのSiemens社製MAGNETOM Verioを用い、pulsed ASLにより、全脳で11スライスの脳血流測定を行い、1回で4分間の平均脳血流を測定した。得られた脳血流画像は脳実質外の信号を取り除いた後、スライス間の補間により28スライスの画像とした。また、安静時の画像にその後の画像の位置あわせを行った後に、線形変換と非線形変換をStatistical Parametric Mapping (SPM) により行い、灰白質の標準脳画像に変形した。さらに画像平滑化を行った後に、SPMで安

静時画像とその後の画像について統計学的検定を行った (山口、荒木) 。

2. 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

国際頭痛分類第2版 (ICHD 2) 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 \pm 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。また、国際頭痛分類第2版 (ICHD 2) 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 \pm 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 (荒木、山口) 。

3. 開業鍼灸師に対するアンケート調査

(公社) 埼玉県鍼灸師会で行われている保険講習会 (医師に同意書を書いてもらい、医療保険による鍼灸治療のレセプトの講習会) を受講し、医療機関と連携している鍼灸院を対象に、(1) 鍼灸院に通院中の患者さんの医療機関の併用の有無と人数、(2) 医療機関の併用患者さん主治医の専門科、(3) 神経内科に通院中の患者さんの割合、(4) 主訴との関係のあった神経内科領域の疾患名や症状名、(5) 医療機関の治療について中止や注意や指示をした内容、(6) 神経内科に患者さんを紹介の有無、(7) 神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果があつたと考えられる疾患や症状、(8) 神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果がなかったと考えられる疾患や症状、(9) 鍼灸治療と西洋医学の併用する効果についてのアンケート調査を行った (荒木、山口) 。

(倫理面への配慮)

動物実験については、各施設の実験動物倫理委員会のガイドラインを遵守し、動物実験倫理委員会

の承認を得て行われている。MRIによる血流解析法 (spin-labeled MRI) を活用した鍼灸治療効果検討法については倫理委員会の承認を得てUMINの「臨床試験登録システム」に登録されている (UMIN000005644)。

C. 研究結果

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。

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CS

Dの発生が認められた。

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

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

これに対しface-d4群では、0.1M (1.25 ± 0.9 回, mean \pm SD)、0.3M (5.00 ± 1.41 回, mean \pm SD)、0.6M (12.5 ± 2.10 回, mean \pm SD)、1.0M (12.75 ± 3.30 回, mean \pm SD)であり、face-d6群では、0.1M (1.25 ± 0.50 回, mean \pm SD)、0.3M (12.25 ± 2.50 回, mean \pm SD)、0.6M (15.75 ± 4.79 回, mean \pm SD)、1.0M (18.50 ± 4.43 回, mean \pm SD)であった。

1.0MのKCl濃度で誘発されるCSDの回数は、face-d4群およびface-d6群では、C群とfeet-d4群およびfeet-d6群に対し有意な差を呈した ($P < 0.05$)。

(2) CSD持続時間

1.0MのKCl溶液により誘発されたCSDの持続時間は、C群 (35.8 ± 12.5 分, mean \pm SD)、feet-d4群 (36.2 ± 7.5 分, mean \pm SD)、feet-d6群 (38.0 ± 6.8 分, mean \pm SD)、face-d4群 (89.5 ± 30.3 分, mean \pm SD)、face-d6群 (133.5 ± 73 分, mean \pm SD)で、C群、feet-d4およびfeet-d6群に対しface-d4群およびface-d6群において有意な延長を示した ($P < 0.05$)。

3. 咬筋における慢性筋痛モデルの作成

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、皮膚の閾値を継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。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週間の経時的変化を面積化した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。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変化は認められず、また群間にも差は認められなかった。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、筋肉の閾値を継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)。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変化を面積化した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)。

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。

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

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 \pm SD), 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。

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 コントロー

ル群（当日CSD計測）と 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1； $p < 0.05$ ）。

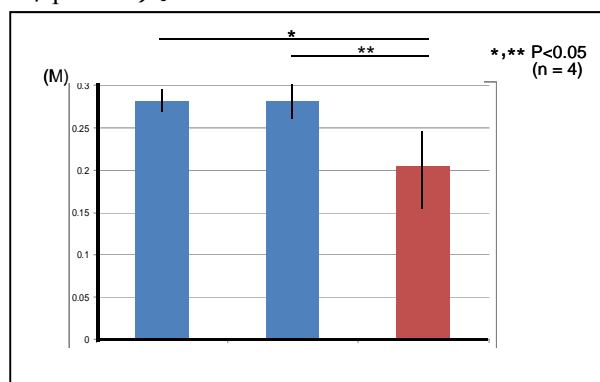


図1：三叉神経のCSD誘発に対する影響。

トリガーポイント作成群のCSD発生閾値は コントロール群（当日CSD計測）と 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 ($p < 0.05$) 。

5. 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 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 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 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

1. Arterial Spin Labeled MRIによる脳血流測定
鍼刺激前の片頭痛患者の脳血流量は、健康成人と比較した結果、後頭葉と右側頭葉で高く、左側頭葉と頭頂葉喫前部で低下していた。

片頭痛患者と健康成人は共に、視床や視床下部および弁蓋部や帯状回、島の血流が、鍼刺激中5分・10分後は増加した。また、片頭痛患者では刺激終了直後および15分・30分後に同部位の血流の増加が持続していた。さらに、片頭痛患者は健康

成人と比較した結果、鍼刺激中・刺激終了後で視床や視床下部および弁蓋部や帯状回、島の血流増加反応が顕著であり、頭頂葉嗅前部が特異的に増加した。

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

2. 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

(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(MA 4例、MO 7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(MA 2例、MO 8)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(MA 1例、MO 20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(MA 4例、MO 8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

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 \pm 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($p < 0.01$)

3. 開業鍼灸師に対するアンケート調査

(1) 医療機関を併用している患者は75/81(92.5%)で、(2) その主治医の診療科は整形外科66/75(88.0%)、心療内科41/74(54.7%)、神経内科35/75(46.7%)であった。(3) 神経内科通院中の患者さんは、5名以下は51鍼灸院。5~10名は8鍼灸院、11名~50名は8鍼灸院、50名以上はなかった。(4) 主訴との関係のあった神経内科領域の疾患は、神経痛、片頭痛、顔面神経麻痺、頭痛、パーキンソン病などであった。(5) 医療機関の治療について指示をした内容として、主治医に無断で服用しているOTCや無断で中止している薬物についてなどがあった。(6) 神経内科には脳血管障害やパーキンソン病などが疑われる症例について16/81(19.8%)が紹介していた。(7) 効果のあった神経疾患として緊張型頭痛、片頭痛、神経痛、顔面神経麻痺、パーキンソン病などがあった。(8) また、効果がなかったと考えられた神経疾患として、難治性疾患全般があげられた。(9) 鍼灸治療と西洋医学の併用については、77/81(95.1%)が効果ありと回答した。

D. 考察

本研究は、「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」として、平成24年度より3年間、基礎研究および臨床研究から鍼灸治療が効果をきたす機序を解明し、さまざまな疾患の診療ガイドラインにおいて、鍼灸治療を掲載するために必要なエビデンスの集積を目的として行ったものである。

本研究で行われたアンケート結果からは神経内科疾患において、頭痛は鍼灸治療により改善が認められる疾患であることが明らかにされた。

さらに基礎研究において、TRPV1受容体を介した末梢の感覚神経の侵害刺激がKCI 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際、三叉神経が重要な役割を担っていることを明らかにした。また、我々は筋に実験的トリガーポイントを作成することを行ってきたが、本研究の結果より、片頭痛のモデル動物を作成するにあたりトリガーポイントを作成する場合は、三叉神経支配領域に作成することが重要と考えられた。これら本研究の結果より、鍼治療の作用機序を検討する動物モデルの確立を行うことができたと考えられる。

臨床研究において片頭痛患者と健康成人では鍼刺激に対する反応性が異なり、鍼治療により片頭痛患者の脳血流の変化は健常者に近づくことを明らかにした。さらに片頭痛患者では鍼治療後の脳血流は治療前と比べ変化していたが、その変化は治療4週後においても認められ、持続することも明らかにされた。これらの知見は鍼治療が高位中枢の反応性を正常化させ、さらにその変化が持続する可能性を示すものであると考えられた。

また一次性頭痛に対する鍼治療の効果を検討した研究では、片頭痛、緊張型頭痛および慢性緊張型頭痛において鍼治療の有効性が明らかにされた。

以上より、本研究により得られた多くの知見は、

慢性頭痛に対する鍼灸治療の効果のエビデンスとして重要な知見を示すものと考えられた。これらの研究結果は、慢性頭痛の診療ガイドラインを改訂する際に重要なエビデンスとなるものであり、今後、頭痛診療における統合医療の領域において国民に対する医療サービスの向上に多大な貢献をきたし得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. Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Iwashita T, Funakubo M, Sato H, Kuroi T, Ebine T, Koizumi K, Suzuki N. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis.* 2012; 48: 367-378.
2. Kuroi T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Funakubo M, Iwashita T, Sato H, Koizumi K, Suzuki N. Alterations in microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis by repetitive TRPV1 stimulation on the trigeminal nociceptors. *Neuroreport.* 2012; 23: 560-5.
3. Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effect of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. *J Acupunct Meridian Stud.* 5(2);57-62, 2012.
4. 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 .
5. 清水利彦 . 片頭痛を分類する . 日本頭痛学会誌 , 2014; 41 : 121-125 .
6. 柴田 護. 片頭痛のメカニズム . 日本頭痛学会誌 2014; 41 : 26-29.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 千々和香織, 菊池友和, 山口智, 坂井文彦, 丸木雄一. 神経難病を中心とした神経内科領域における鍼治療—専門医と鍼灸師が連携するためには— 現代鍼灸学13巻1号Page9-15、2013
13. 菊池友和, 山口智. 貨幣状頭痛に対する鍼治療効果 鍼灸クリニカルレポート総合医療に向けて医科大学からの発信医道の日本 73 巻2号Page104 - 112 (2014 .2)
14. 小内愛, 山口智. 鍼灸クリニカルレポート 総合医療に向けて医科大学からの発信(第27回) がん患者に対する鍼治療 化学療法による末梢神経障害に対する鍼治療の実際. 医道の日本72巻11号 Page104-112(2013.11)
15. 佐々木詠教, 小俣浩, 山口智. 鍼灸クリニカルレポート 総合医療に向けて医科大学からの発信(第26回) 帯状疱疹痛に対する鍼治療. 医道の日本72巻10号 Page102-111(2013.10)
16. 金子聡一郎, 菊池友和, 山口智. 鍼灸クリニカルレポート 総合医療に向けて医科大学からの発信(第24回) 重症筋無力症に対する鍼治療. 医道の日本72巻8号 Page118-127(2013.08)
17. 山口智, 菊池友和. 頭痛診療におけるPitfallと解決策 薬物療法で期待すべき効果が得られない患者に対する次の治療ツール 予防薬、湯液(漢方薬)でも患者の満足度が得られなかったら. Headache Clinical & Science4巻1号 Page24-25(2013.05)
18. 山口智, 菊池友和, 小俣浩, 鈴木真理, 磯部秀之. 片頭痛発作予防に対する鍼治療効果 頭痛日数の減少と頭頸部等筋群の圧痛改善との関連について. 日本温泉気候物理医学会雑誌76巻3号 Page200-206(2013.05)
19. 山口智, 菊池友和, 鈴木真理, 荒木信夫. 【神経内科診療における鍼灸治療】神経内科診療と連携した鍼灸活用の実例. 神経内科78巻5号 Page530-537(2013.05)
20. 菊池友和, 山口智. 鍼灸クリニカルレポート 総合医療に向けて医科大学からの発信(第21回) めまいに対する鍼治療. 医道の日本72巻5号 Page116-126(2013.05)
21. 荒木信夫. 片頭痛と自律神経. ペインクリニック 34 (7): 913-918、2013
22. 山元敏正, 荒木信夫. 自律神経疾患の治療の進歩. 神経治療30 (4): 431-435、2013
23. 荒木信夫. 「慢性頭痛の診療ガイドライン2013改訂版」概要と改訂のポイント. Nursing BUS INESS 7(8):46-47、2013
24. 荒木信夫. 慢性頭痛の診療ガイドライン2013改訂のポイント. 日本薬剤師会雑誌 66 (3) 261-264、2014
25. 山口 智, 菊池 友和, 荒木 信夫. 【慢性疼 慢性疼痛に対する鍼治療. 神経内科 80 (4): 451-460、2014.
26. 荒木信夫. 頭痛診療の最近の動き 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. Clinical Neuroscience 32 (5):490-492、2014.
27. 荒木信夫. 頭痛診療における漢方薬の選択慢

性頭痛の診療ガイドライン2013. 漢方医学 3
8(4): 228-232, 2014.

28. 荒木信夫. 頭痛診療Update -新しい慢性頭痛の診療ガイドラインおよび国際頭痛分類第3版β版の活用-.最新医学 69(6): 1091-1100, 2014.
29. 伊藤康男, 荒木信夫. 特集/外来で汎用される薬剤の上手な使い方片頭痛治療薬. 臨床と研究 91(3): 365-370, 2014.
30. 伊藤康男, 荒木信夫. 慢性頭痛の診療ガイドライン2013を踏まえた片頭痛の治療. 日本病院薬剤師会雑誌 51(2): 172-176, 2015.

2. 学会発表

1. Tsubasa Takizawa, Mamoru Shibata, Yohei Kayama, Toshihiko Shimizu, Haruki Toriumi, Taeko Ebine, Anri Koh, Norihiro Suzuki. Expression of high-mobility group box-1 in the cerebral cortex after cortical spreading depression. European Headache and Migraine Trust International Congress 2014; September 2014; Copenhagen, Denmark.
2. 海老根妙子, 鳥海春樹, 滝沢 翼, 萱間洋平, 黄 杏里, 柴田 護, 清水利彦, 鈴木則宏 . 脳硬膜および顔面に分布する感覚神経線維の三叉神経節における局在について .2014年11月14日 下関 .日本頭痛学会誌 41:255, 2014.
3. 滝沢 翼, 柴田 護, 萱間洋平, 海老根妙子, 清水利彦, 鳥海春樹, 黄 杏里, 清水利彦, 鈴木則宏 . 皮質拡延性抑制後の大脳皮質における HMGB1 発現誘導 . 2014年11月14日下関 . 日本頭痛学会誌 41:257, 2014.
4. 萱間洋平, 柴田 護, 滝沢 翼, 清水利彦, 鳥海春樹, 海老根妙子, 黄 杏里, 鈴木則宏 . 炎症性メディエーター存在下における

TRPM 8 発現調節 .2014年11月14日下関 .
日本頭痛学会誌 41:255, 2014.

5. 滝沢 翼, 柴田 護, 萱間洋平, 海老根妙子, 佐藤 仁, 黄杏里, 鳥海春樹, 清水利彦, 鈴木則宏. 皮質性拡延性抑制後の大脳皮質における HMGB1 発現誘導第 55 回日本神経学会総会 . 2014年5月23日福岡 .
6. 鈴木則宏 . 脳血管疾患病態の多様性と神経伝達物質の解明を目指して . 大会長講演 . 第53回日本神経学会総会 . 2012年5月23日東京 .
7. 荒木信夫 . ホットトピックス 慢性頭痛診療ガイドラインの改訂状況について . 第53回日本神経学会総会 . 2012年5月23日東京 .
8. 清水利彦 . シンポジウム1-10 . 片頭痛の病態研究Update . 片頭痛の病態overview . 第53回日本神経学会総会 . 2012年5月23日東京 .
9. 柴田 護 . シンポジウム1-10 . 片頭痛の病態研究Update . 片頭痛慢性化のメカニズム . 第53回日本神経学会総会 . 2012年5月23日東京 .
10. 山口 智 . シンポジウム3-8 . 神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る . 神経内科診療と連携した鍼灸活用の実際 . 第53回日本神経学会総会 . 2012年5月25日東京 .
11. 伊藤和憲 . シンポジウム3-8 . 神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る . 鍼灸の作用機序から神経内科領域への可能性を考える . 第53回日本神経学会総会 . 2012年5月25日東京 .
12. 鳥海春樹 . シンポジウム3-8 . 神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る . 頭痛専門診療における鍼灸併用の可能性 . 第53回日本神経学会総会 . 2012年5月25日東京 .
13. 清水利彦 . 片頭痛の治療新薬 . 特別企画3 頭痛診療のトピックス . 第40回日本頭痛学会総会 . 2012年11月17日東京 . 日本頭痛学会誌 39: 182, 2012.

14. 清水利彦．群発頭痛．特別企画1新たな慢性頭痛診療ガイドライン：公開直前討論：新しいクリニカルクエッションと改訂ポイントを中心に．第40回日本頭痛学会総会．2012年11月16日東京．日本頭痛学会誌 39: 174, 2012.
15. 鳥海春樹，海老根妙子，萱間洋平，岩下達雄，柴田 護，清水利彦，鈴木則宏．頭痛外来における鍼治療の活用と効果検討．2012年11月17日 東京．日本頭痛学会誌 39: 249, 2012.
16. 萱間洋平，鳥海春樹，海老根妙子，佐藤仁，舟久保恵美，岩下達雄，柴田 護，清水利彦，鈴木則宏．齧歯類脳幹および三叉神経節におけるTRPM 8 の局在—免疫組織化学染色による検討—．2012年11月16日 東京．日本頭痛学会誌 39:226, 2012
17. Suzuki N. Dynamic changes in brain microcirculation during cortical spreading depression. The 4th Asian Regional Conference for Headache 2012; October 2012; Taipei, Taiwan
18. Shimizu T. The effect of botulinum neurotoxin type A on TRPV1 expression in the trigeminal system. The 4th Asian Regional Conference for Headache 2012; October 2012; Taipei, Taiwan.
19. Iwashita T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Ebine T, Funakubo M, Suzuki N. The population of trigeminal ganglion neurons with pERK immunoreactivity after nociceptive stimulation of the dura mater. The 4th Asian Regional Conference for Headache 2012; October 2012; Taipei, Taiwan.
20. Ebine T, Toriumi H, Unekawa M, Sato H, Funakubo M, Iwashita T, Shibata M, Shimizu T, Suzuki N. Alterations of potassium concentration to evoke cortical spreading depression during natural estrous cycle in mice. The 4th Asian Regional Conference for Headache 2012; October 2012; Taipei, Taiwan.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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, 2882:86, 2013.
29. 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.

30. 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, 2013.
31. 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
32. 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
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 菊池 友和、山口 智、小俣 浩、鈴木 真理、荒木 信夫 . 西洋医学的な治療で期待すべき効果が得られなかった緊張型頭痛に対する. 鍼治療の臨床的検討 神経治療学(0916-8443)30 (5) 695 : 20
37. 荒木信夫 . 薬物乱用頭痛の診断と治療 神経治療学(0916-8443)30 (5 号) 603 : 2013
38. 荒木 信夫. 神経内科領域の鍼灸治療 神経内科領域における鍼灸治療の必要性. 第

67 回日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 50 : 2014.

H . 知的所有権の取得

特許取得 なし,実用新案登録 なし,その他 なし