

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))

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

(研究課題番号：H24 - 医療 - 一般 - 023)

平成 26 年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 鈴木 則宏

(慶應義塾大学 医学部 神経内科)

平成 27 年 (2015 年) 3 月

## 目 次

・ 総括研究年度終了報告	1
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 鈴木 則宏 (慶應義塾大学医学部 神経内科 教授)	
・ 分担研究年度終了報告	8
1 . 筋痛の慢性・継続因子と頭痛の関係 伊藤和憲 (明治国際医療大学)	
2 . 侵害刺激が cortical spreading depression 発生に及ぼす影響 清水利彦 柴田 護 鳥海春樹 (慶應義塾大学)	
3 . 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 荒木信夫 (埼玉医科大学)	
4 . Arterial spin labeling を用いた鍼刺激が片頭痛患者の 脳血流に及ぼす影響 3 山口 智, 荒木信夫 (埼玉医科大学)	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	34

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。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化に必要なエビデンスを集積することを目的として平成24年度より本研究を開始している。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ている。初年度にあたる平成24年度には、三叉神経終末からの侵害刺激が片頭痛の病態に関与すると考えられている皮質拡延性抑制(cortical spreading depression; CSD)の発生に影響することを明らかにし、三叉神経の刺激が片頭痛発作の発生に影響を及ぼす可能性のあることを示した。さらにラットの顔面部および肩背部筋群においてトリガーポイントの作成が可能となり、平成25年度はマウスを用い三叉神経の支配域である咬筋にトリガーポイントを作成することを試みた。この動物を用いCSD発生閾値の変化をコントロールと比較した。この結果、咬筋にトリガーポイントを有する動物群ではCSDを発生させるのに必要なKCl溶液の濃度はコントロールと比較し低下していることを明らかにした。本年度は、三叉神経以外の体性感覚神経に侵害刺激を加えCSD発生に関与する可能性を検討した。その結果、三叉神経以外の体性感覚神経はCSD発生閾値に影響を及ぼさないことを明らかにした。また、臨床研究においてArterial spin labeling MRIを用いた鍼灸刺激が片頭痛患者の脳血流に及ぼす影響を継続して検討し、ガイドライン化に必要なエビデンスの集積を継続した。さらに開業鍼灸師に対するアンケート調査を行い神経内科専門医との連携についても検討した。

**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年度より本研究をすすめてきた。

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障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分間電氣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。

平成24年度は、三叉神経終末に侵害刺激を関与するとCSDを発生させる閾値の低下することを報告し、三叉神経の刺激が片頭痛発作の発生に影響を及ぼす可能性を指摘した。一部の片頭痛患者では発作前に肩や頸部の筋肉のこりを自覚することが多く片頭痛の予兆として知られている。このことから平成24年度に得られた知見は片頭痛の予兆として現れる肩こりが片頭痛誘発と関係する可能性を示唆するものと推察された。また、ラットの顔面部および肩背部筋群におけるトリガーポイントの作成も行い、片頭痛患者における予兆としての肩こりを実験的に作成することが可能となった。この結果により平成25年度はマウスを用い三叉神経の支配域である咬筋にトリガーポイント作成を試みるとともに、この動物を用いCSD発生閾値の変化をコントロールと比較した。そして今年度は、三叉神経以外の感覚神経がCSDの発生に及ぼす影響を検討した。さらに、咬筋に対して慢性痛モデルの作成を試みたがそのモデルが慢性モデルとして妥当か、脊髄の可塑的変化の指標であるWind-up現象の確認を行った。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。同時に鍼治療を活用するためのガイドラインに必要なエビデンスの集積のためArterial Spin Labeled MRIを用いた脳血流の影響について検討した。平成25年度の研究では片頭痛患者に対する鍼刺激は健常者と異なることを明らかにしている。

片頭痛患者における鍼刺激による脳血流は健常者と比較しより顕著であり、その血流変化が持続していた。そこで今年度は、片頭痛患者に鍼治療を4週間継続し、その前後における脳血流変化を分析し、鍼治療の作用機序について検討した。

## B. 研究方法

### 1.慢性筋痛モデルに関する検討

実験にはSD系雄性ラット16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、虚血モデル群、運動負荷群、虚血および運動負荷をかけた群に群分けした。虚血モデルの作成として、右側の大腿動脈と静脈を縫合糸(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。運動負荷は、電気刺激によって腓腹筋を強縮させた。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腓腹筋筋肉を引き延ばすことで、伸張性収縮運動を行った。

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(伊藤)。

### 2.三叉神経以外の体性感覚神経がCSDの発生閾値に及ぼす影響

Sprague-Dawleyの両側足底部に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))。また両側頬部に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))ならびにコントロール群(C群;左右頬部にvehicleを4日間)を作成した。各群のラット脳表に、デンタルセメントを用いてDC電極を設置し、濃度調整したKCl(0.1M、0.3M、0.6M、1.0M)を10 $\mu$ l毎注入し、CSDの発生回数と持続時間

を記録した。さらに、三叉神経領域へのTRPV1刺激が熱疼痛閾値に与える影響を検討した。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)。

3 Arterial Spin Labeled MRIによる脳血流測定  
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)を行った。脳血流を鍼刺激前(pre)、鍼刺激中5分(stim1)、10分後(stim2)、鍼刺激終了直後(post1)、15分(post2)、30分後(post3)の6回、3T MRI(Siemens社製MAGNETOM Verio)によるpulsed ASL法により測定した。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(山口、荒木)。

### 4 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つ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

### 1.慢性筋痛モデルに関する検討

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つたが、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。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。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つた。

### 2.三叉神経以外の体性感覚神経がCSDの発生閾値に及ぼす影響

1.0M KCl投与におけるCSDの発生回数は、C群  $6.7 \pm 1.5$ 回、feet-d4群  $6.2 \pm 2.0$ 回、feet-d6群  $5.2 \pm 2.2$ 回と有意な差を認めなかつたが、face-d4群  $12.8 \pm 5.4$ 回face-d6群  $17.8 \pm 5.0$ 回と有意な増加を示した ( $p < 0.05$ )。CSD持続時間は、1.0M KCl投与でC群 3

$5.8 \pm 12.5$ 分、feet-d4群  $36.2 \pm 7.5$ 分feet-d6群  $38.0 \pm 6.9$ 分と有意な差を認めなかつたが、face-d4群  $89.5 \pm 30.3$ 分、face-d6群  $133.5 \pm 73$ 分と有意な延長を示した ( $p < 0.05$ )。なおcapsaicin によるTRPV1刺激が顔面の熱疼痛閾値に与える影響について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10mM 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。

### 3. Arterial Spin Labeled MRIによる脳血流測定

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つた。

### 4 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%) であつた。(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名以上はなかつた。(4) 主訴との関係のあつ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つた。(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つた。(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) 効果のあつた神経疾患として

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つた。(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。

これらの成果については、平成26年2月14日の平成26年度厚生労働科学研究委託費 地域医療基盤開発推進研究事業(委託事業)「統合医療」に関する研究」第2回合同班会議(世話人 東京有明医療大学 東郷俊宏;東京有明医療大学7F 大会議室)で報告した。

#### D. 考察

本研究は、TRPV1受容体を介した末梢の感覚神経の侵害刺激が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ものである。すでに我々は筋に実験的トリガーポイントを作成したが、この咬筋に作成したトリガーポイントは、本年度の伊藤の検討により、慢性痛モデルとして妥当なモデルであることが示された。また本研究の結果は、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であることを示すものであり、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。また臨床研究においてすでに我々山口らは、片頭痛患者と健康成人では鍼刺激による反応性が異なることを示した。本年度の研究では、片頭痛患者に対する鍼治療後の脳血流は治療前と比べると変化するが、その変化は4週後においても認められ、持続することがわかつた。これ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。さらに開業している鍼灸院において、鍼治療の一次性頭痛に対する効果が高いと考えられており、これらの研究結果をガイドライン化に必要なエビ

デンスとして反映させることは非常に有意義であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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: 59-64, 2014.
2. 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.
3. 清水利彦. 片頭痛を分類する. 日本頭痛学会誌, 2014; 41: 121-125.
4. 柴田 護. 片頭痛のメカニズム. 日本頭痛学会誌 2014; 41: 26-29.
5. 山口 智、菊池 友和、荒木 信夫. 【慢性疼痛】慢性疼痛に対する鍼治療. 神経内科 80 (4): 451-460, 2014.
6. 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.
7. 荒木信夫. 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 38 (4): 228-232, 2014.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 伊藤康男、荒木信夫. 神経疾患最新の治療 . 2015-2017. 南江堂 : 450-456, 2015.
  12. 山口 智、菊池友和、荒木信夫 : 慢性疼痛に対する鍼治療。神経内科 80 巻 4 号;451-460, 2014.
  13. 山口 智 : 東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割 医科大学における鍼灸医療の実践。理療 43 巻 4 号: 3-7, 2014.
  14. 山口 智 : 本学における鍼灸治療に関する研究の歩み 医科大学における研究の実際。理療教育研究 : 36 巻 1 号: 33-49, 2014.
  15. 山口 智 : 東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割。片頭痛の病態と鍼灸治療効果。理療 44 巻 1 号: 8-14, 2014.
  16. 山口 智 : 鍼灸クリニカルレポート 総合医療に向けて医科大学からの発信(第 33 回) 小括 新しい時代の医療として期待される鍼灸医療連携に向けて新たな展望。医道の日本, 73 巻 6 号: 125-133, 2014.
  17. 山口 智 : 東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割 緊張型頭痛の病態と鍼灸治療効果。理療 44 巻 2 号; 7-13, 2014.
  18. 山口 智、若山育郎、形井秀一、篠原昭二、山下 仁、小松秀人 : 病院医療における鍼灸 鍼灸師が病院で鍼灸を行うために。日本東洋医学雑誌 ; 65 巻 5 号; 321-333, 2014.
  19. 山口 智 : 国際頭痛分類に基づく頭痛の病態と鍼灸治療 鍼灸治療は高位中枢を介し症状の改善に關与。現代鍼灸学 14 巻 1 号; 87-99, 2014.
  20. 山口 智 : 東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割 腰痛の病態と鍼灸治療効果。理療 : 44 巻 3 号; 8-15, 2014.
  21. 菊池友和、山口 智 : 専門医より依頼があった片頭痛・緊張型頭痛の鍼治療効果。現代鍼灸学 : 14 巻 1 号, 111-118, 2014.
2. 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. 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, 13:11-12, 2014
  7. 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.
  8. 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, 21:4

## 2. 学会発表

1. Takizawa T, Shibata M, et al, Expression of



- 54, 2014
9. 伊藤和憲. 咬筋における慢性筋痛モデル作成の試み. PAIN RESEARCH. 29:112, 2014.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 菊池友和, 山口 智, 小俣 浩, 小内 愛, 鈴木真理, 津崎正法, 磯部秀之: 西洋医学的治療で期待すべき効果が得られなかった Wallenberg 症候群の顔面部痛に鍼治療が奏功した一症例 日本東洋医学雑誌 65 262(2014.05).
  13. 山口智: 医師のための鍼灸体験講座 足の少陽三焦経 日本東洋医学会第 21 回埼玉県部会(埼玉) 2014 年 2 月.
  14. 山口 智: サテライト ステップアップ セミナー 頭痛の鍼灸治療 第63回(公社)全日本鍼灸学会学術大会(愛媛) 2014 年 5 月.
  15. 山口 智: 東洋医学と頭痛 日本頭痛学会 第 1 回 Headache Master School Japar(大阪) 2014 年 7 月.
  16. 山口 智: 岐阜県県民公開講座 人体の小宇宙 鍼灸治療は脳に影響を及ぼし、自然治癒力を向上 第 10 回(公社)日本鍼灸師会全国大会(岐阜) 2014 年 10 月.
  17. 山口 智: 伝統医療の特質と鍼治療効果 第 67 回日本自律神経学会総会(埼玉) 2014 年 10 月.
  18. 山口智: メディカルスタッフセッション 頭痛の非薬物療法 頭痛と鍼灸治療 第 42 回日本頭痛学会総会(山口) 2014 年 11 月.
  19. 山口 智: 全人的医療と統合医療 東洋医学、特に鍼灸医療の果たす役割 第 20 回日本実存療法学会(東京) 2014 年 11 月.
  20. 菊池友和: 神経内科領域の鍼灸治療 一次性頭痛に対する鍼治療の効果とその作用機序 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 67 回 Page53(2014.10)
  21. Kikuchi T, Yamaguchi S et. al.: Effect of Acupuncture Stimulation on Cerebral Blood Flow using Arterial Spin Labeling MRI in Patients with Migraine. 2014 10 月 昭和大学.
  22. Kikuchi T: Effect of Acupuncture Stimulation on Cerebral Blood Flow using Arterial Spin Labeling MRI in Patients with Migraine. Migraine scientific seminar 2014 11 月下旬 グランドホテル.

## H. 知的所有権の取得

特許取得 なし, 実用新案登録 なし, その他 なし

## 筋痛の慢性・継続因子と頭痛の関係

明治国際医療大学 鍼灸学部 臨床鍼灸学教室 伊藤和憲

### 研究要旨

我々は虚血下の運動負荷により慢性的な筋痛モデルを作成してきたが、慢性痛で一般的に言われている脊髄の可塑的变化が認められるかは不明である。そこで、神経を繰り返し刺激することで得られる筋電図活動(以下、Wind-up現象)がどのように変化するかを検討することで、脊髄の可塑的变化が認められるのかについて検討を行った。その結果、運動負荷のみを行った群や、虚血だけを行った群ではWind-up現象は認められないが、虚血下での運動負荷ではWind-up現象が認められた。以上のことから、虚血下の運動負荷により得られた慢性筋痛モデルは慢性痛モデルとして妥当であると考えられた。

一方、脊髄の可塑的变化の原因の一つにミクログリアの活性化が報告されていることから、ミクログリアの活性化を予防することが临床上重要である。ミクログリアの活性化の予防には事前のオピオイド投与が有効とする報告があることから、鍼治療を予防的に行うことが頭痛の予防につながるのかについて検討を行った。その結果、頸背部に鍼治療を継続的に行うことで頭痛や睡眠状態が改善した。以上のことから、頸背部への鍼治療は頭痛の慢性化の予防につながる可能性があると考えられた。

### A. 研究目的

緊張型頭痛や片頭痛などを有する患者は、単に頭痛だけが存在するのではなく、肩こりなどの様々な症状を呈する。実際、頭痛患者に対する調査では、肩こりや顎関節症を有している患者の割合は高いとの報告もある一方、肩背部や顔面部の筋肉が頭部などに痛みを誘発することも知られている。このように筋肉に関連しておこる頭痛は関連痛といわれ、筋肉の中にある索状硬結上に存在するトリガーポイントがその原因と考えられている。実際、緊張型頭痛や片頭痛患者の半数以上にトリガーポイントが存在しているとの報告があり、頭痛と肩背部や顔面部の筋痛には何らかの関係があるように考えられた。さらに、顔面部や肩背部の痛みが軽減すると頭痛そのものが改善することが知られていることから、鍼灸治療では頭部の治療だけでなく、肩背部や顔面部の治療を行うこと

が多い。以上のことから、顔面部や肩背部の筋肉の状態と頭痛には何らかの関係があると考えられる。

一方、慢性化した頭痛患者は、肩こり以外に手足の冷えや消化器症状、自律神経障害などの不定愁訴を持っていることが多く、単なる肩こりや頭痛から状態が変化していることも多い。このように、痛みは慢性化すると急性の時とはその様相は異なることが知られており、単なる急性痛の延長としての慢性痛とは区別して慢性痛症と呼ばれることもある。さらには、片頭痛や緊張型頭痛をはじめ、月経困難症、間質性膀胱炎、線維筋痛症、慢性疲労症候群、過敏性腸症候群などの病態が慢性化した場合、元々の疾患の種類とは関係なく、最終的に痛み、疲労、消化器症状の3つに症状が集約され、病状が類似することから、これらの病

態をまとめて中枢感作症候群、または中枢過敏性症候群と近年呼ばれている。このように、痛みが慢性化するとその症状は急性とは大きく異なることが知られている。

一方、痛みの慢性化の機序に関しては様々な可能性が近年報告されているが、特に脊髄や脳における神経の可塑性が注目されている。神経の可塑性には、神経膠細胞であるミクログリアやアストログリアが活性化することで痛みの記憶が起こることが報告されていることから、ミクログリアを活性化させないことがとても重要となる。また、神経の可塑性が起こると、痛みに対する感受性の変化をはじめ、自律神経系への影響など様々な変化が起こることが知られており、慢性痛症、または中枢性感作症候群のような状態を引き起こすことから、神経の可塑的变化を導かないことが臨床的にはとても大切である。なお、ミクログリアの活性化は、実験的には脊髄のIBS陽性細胞の免疫染色や、脊髄後角のWind-up現象などで確認することが可能であり、実験的モデルを作成する際の慢性化の指標となるとされている。

そこで、本年は昨年度まで作成したモデルが慢性化モデルとして妥当であるかを確認するために、頸部で行っていたモデルを下肢（腓腹筋）で作成し、Wind-up現象を利用して脊髄の状態を観察した。また、慢性化の予防対策として肩こりを治療することが頭痛や睡眠に影響を及ぼすのかを人で研究した。

## B. 実験方法

### (A) 動物研究

#### A-1. 実験方法

実験にはSD系雄性ラット16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。

なお、本実験は明治国際医療大学動物実験倫理委員会（24-10：実験動物における遅発性筋痛作成の試み）の承認を得ておこなった。

#### A-2. 虚血モデルの作成

全てのラットは、麻酔下(50mg/kg, i.p.)で大腿部を切開し、右側の大腿動脈と静脈を縫合系（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。

#### A-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膝窩部の坐骨神経付近に刺入し、電気刺激によって腓腹筋を強縮させた（図1）。腓腹筋が強縮すると足関節が底屈するため、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腓腹筋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。

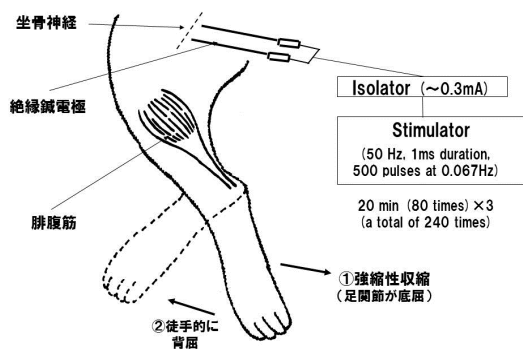


図1：運動負荷方法に関する模式図

#### A-4. 測定項目

##### (1) von freyの測定

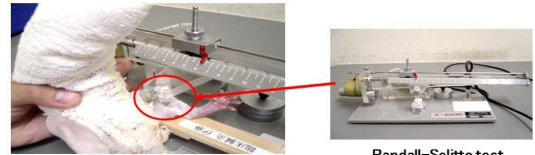
無麻酔下で下腿のみが露出されるように作成した専用ゲージにラットを固定し、腓腹筋の筋肉部分の皮膚表面に von frey を押し当てたときに、ラットが逃避反射を示す閾値を測定した(図2)。測定は、軽い von Frey から順番に重い von Frey を押し当てていき、逃避反射が認められた閾値を確定し、その後、その閾値より重い von Frey から順番に軽い von Frey を押し当てることで同じ値にあるかを確認することで閾値を決定、これらの作業を計3回行うこととし、最終的な閾値を決定した。

##### (2) 筋肉の圧迫閾値

無麻酔下で下腿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、腓腹筋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、ランドルセリット (AS One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。

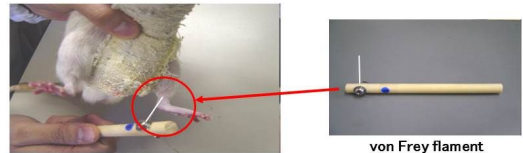
#### Pain measurement

##### A. Measurements of muscle pain



Randall-Selitto test

##### B. Measurements of skin surface pain



von Frey filament  
(18.2~247.8 g/mm<sup>2</sup>)

図3：閾値測定の様子

##### (3) 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。電気刺激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。

#### A-5. 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、 von Frey、 筋肉の圧迫閾値を無麻酔下で測定した。その後、運動負荷を行い、運動負荷前と2日後で Wind-up 現象を測定した。

#### A-6. 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

### B-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。

### B-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。

### B-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箇所)に鍼を行うこととした。鍼はセイリン社製40mm16号ディスポーザブル鍼を用い、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。

### B-4. 測定内容

#### 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。

#### 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

#### (A-1) 腓腹筋モデル

過去の我々の研究から、腓腹筋を栄養している大腿動脈や静脈が通常の状態では運動負荷を腓腹筋に行くと、皮膚の痛覚閾値には変化は認められないが、筋肉に閾値は運動負荷1日目に最も低下し、3日目には元に値に戻った(図4)。しかしながら、大腿動・静脈を部分的に結紮すると、皮膚の閾値に影響は認められないが、筋肉の閾値は負荷2日目が最も低下し、その低下は3週間後まで継続した(図5)。これらのモデルは、我々が作成してきた咬筋モデルと同様である。顔面は三叉神経の支配であり、延髄にその中枢があることから分かりにくいため、今回は腓腹筋モデルを用いて脊髄の状態を観察することとした。

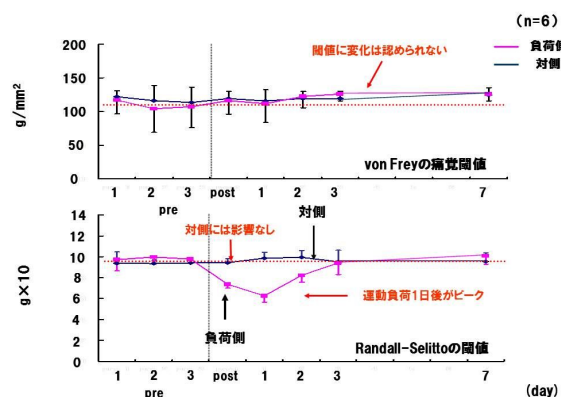


図4：腓腹筋モデル(急性)の経時的変化

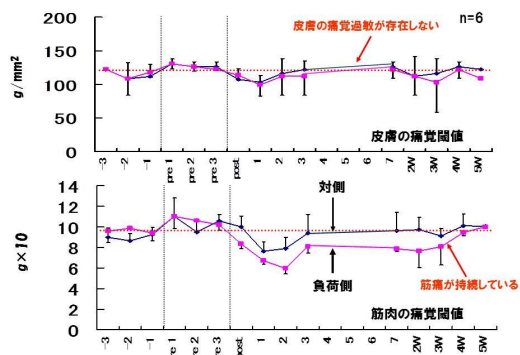


図5：腓腹筋モデル（慢性）の経時的変化

### (A-2) 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鉸電極を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6：0/6）、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7：7/8）。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8）。

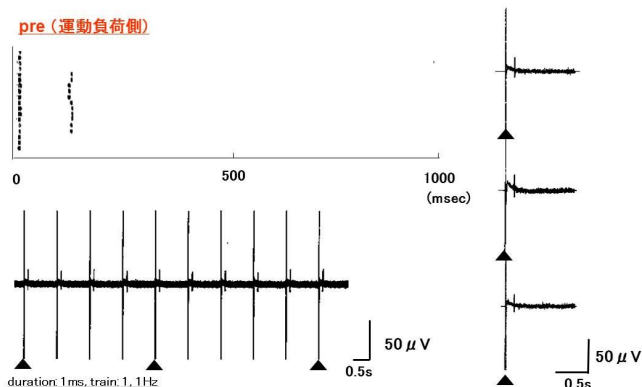


図6：阻血群の運動負荷前における腓腹筋刺激の変化（負荷側）

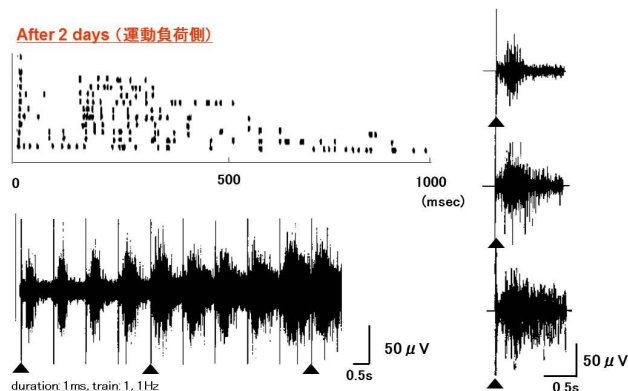


図7：阻血群の運動負荷2日後における腓腹筋刺激の変化（負荷側）

【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8：各モデルから得られたwind-up現象のまとめ

## B. 臨床研究

### (B-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9）。

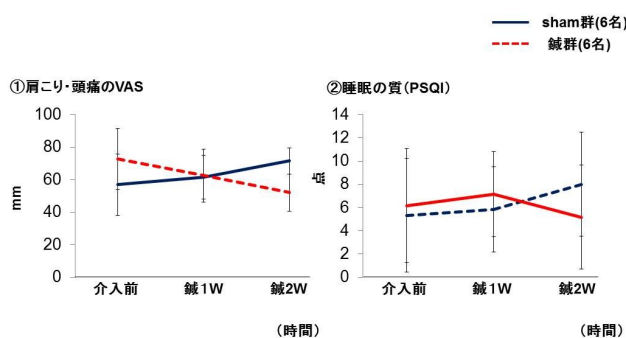


図9：頭痛と睡眠の関係

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、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10）。

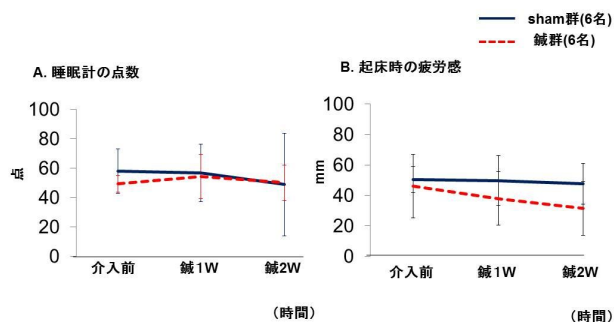


図10：睡眠に関する客観的評価

## 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思わ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い患者では、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。

その一方で、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する。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ともに、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、前年と前々年の研究では、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阻害し、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、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、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、その可能性は低く、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た。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、脊髄の可塑的变化が認められると、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、脊髄の可塑的变化の第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变化を導いたものと考えられた。脊髄の可塑的变化が認められると、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变化が影響している可能性がある。特に脊髄の可塑的变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す結果となる。

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、睡眠の改善、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れるか検討を行った。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・硬結が認められ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た。

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、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、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られる。

## 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性変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た。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：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, 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.

### 3. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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灸治療の作用機序. 第67回日本自律神経学会総会プログラム抄録集:51, 2014.
- 3) 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
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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灸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.
- 8) 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 鍼灸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.

- 9) 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灸治療の1症例. 第63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 180, 2014.
- 10) 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灸治療の1症例. 第63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 179, 2014.
- 11) 齊藤真吾, 伊藤和憲. 抜歯後に生じた顔面痛に対する鍼灸治療の一症例. 第63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 141:2014
- 12) 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

## 侵害刺激がcortical spreading depression発生に及ぼす影響

研究分担者 清水利彦 柴田 護 鳥海春樹 慶應義塾大学 医学部 神経内科

### 研究要旨

Cortical Spreading Depression (CSD) は、片頭痛発作における前兆に関与するとともに三叉神経血管系に影響をおよぼすことが知られている。我々は、TRPV1を介する三叉神経領域への侵害刺激がCSD発生閾値を低下させることを報告している。今回、三叉神経以外の体性感覚神経に侵害刺激を加えCSD発生に関与する可能性を検討した。Sprague-Dawley の両側足底部に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))。また両側頬部に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))ならびにコントロール群(C群; 左右頬部にvehicleを4日間)を作成した。各群のラット脳表に、デンタルセメントを用いてDC電極を設置し、濃度調整したKCl (0.1M、0.3M、0.6M、1.0M)を10 $\mu$ l毎注入し、CSDの発生回数と持続時間を記録した。1.0M KCl 投与におけるCSDの発生回数は、C群 6.7  $\pm$ 1.5 回、feet-d4群 6.2  $\pm$ 2.0 回、feet-d6群 5.2  $\pm$ 2.2 回と有意な差を認めなかったが、face-d4群12.8  $\pm$ 5.4 回face-d6群 17.8  $\pm$ 5.0 回と有意な増加を示した(p < 0.05)。CSD持続時間は、1.0M KCl 投与でC群 35.8  $\pm$ 12.5 分、feet-d4群 36.2  $\pm$ 7.5分feet-d6群38.0  $\pm$ 6.9分と有意な差を認めなかったが、face-d4群 89.5  $\pm$ 30.3 分、face-d6群 133.5  $\pm$ 73分と有意な延長を示した(p < 0.05)。本研究から、CSDの発生閾値の変化には、三叉神経が重要な役割を担う可能性が示唆された。

### 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

### A. 研究の目的

皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression; CSD)は、片頭痛発作における前兆に関与していると考えられている。すでに我々は、三叉神経節および脳硬膜に侵害刺激の受容体であるtransient receptor potential vanilloid subfamily, member 1 (TRPV1) 受容体が存在することを示し、さらにTRPV1受容体アゴニストのcapsaicinを投

与すると三叉神経節においてextracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化が生じることを明らかにした。さらに三叉神経末梢のTRPV1を介した侵害刺激がCSDを三叉神経血管系の活性化に働き片頭痛における頭痛の発生にも重要な役割を果たしている可能性も明らかにした。そこで今回、三叉神経以外の体性感覚神経に侵害刺激を加えた際CSD発生に関与する可能性を検討した。

### B. 研究方法

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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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。

さらに三叉神経領域へのTRPV1刺激が熱疼痛閾値に与える影響を検討した。TRPV1刺激は、麻酔下でC57BL/6マウスの右顔面（whisker pad）に10 mM 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。

（倫理面への配慮）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。

## C. 研究結果

### 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-d

4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 ± 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1)。

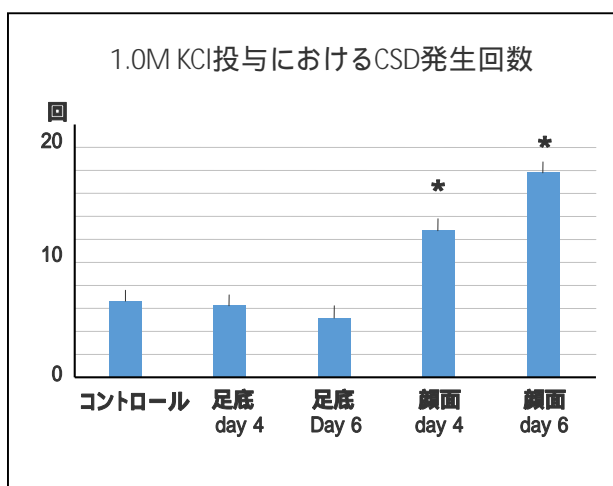


図 1 : 1.0M KCl投与におけるCSD発生回数 .

## 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(3

6.2 ± 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2) .

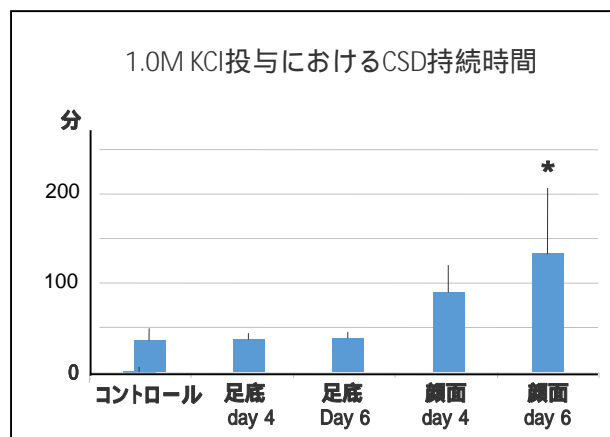


図 2 : 1.0M KCl投与におけるCSD持続時間

## 3. 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 (図3)。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 (図4)。



図3. 無処置マウスの温度変化による吸い付き行動の変化

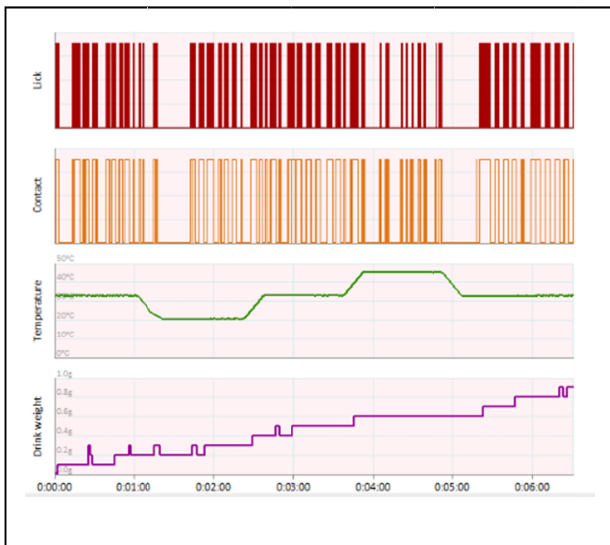


図4. TRPV1刺激による熱疼痛閾値の低下

#### D. 考察

本研究は、TRPV1受容体を介した末梢の感覚神経の侵害刺激が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たす際、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ものである。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。

本研究結果は臨床的に片頭痛治療に対する統合医療、特に“鍼灸”の作用機序を考える上でも重要な示唆を与えるものではないかと考えられる。これまで片頭痛において、三叉神経支配領域の筋に形成されたTrigger Point(筋硬結)を治療すると片頭痛発作の頻度が低下することが知られていたがその機序については明らかにされていなかった。しかし、本研究の結果より、末梢の感覚神経、その中でも三叉神経を活性化させる可能性のあるTrigger Pointを鍼灸治療により改善させることで、CSDの発生を抑制し、片頭痛発作頻度を低下させる可能性が考えられる。

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. 清水利彦．国際頭痛分類改訂版 のポイント．日本頭痛学会誌，2014；41：21-25．

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

## 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; Copenhhegen, 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 . 皮質拮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 . 鳥海春樹、一次性頭痛の病態と鍼治療の可能性 . (シンポジウム：神経内科領域の鍼灸治療) .第 67 回日本自律神経学会総会、2014年10月30日大宮。
- 6 . 鳥海春樹、鍼灸への期待 脳を賦活し、地域のセーフティネットたる 頭痛 病態を

鍼灸から考察する . 第 15 回日本早期認知症学会、2014年9月14日佐倉。

- 7 . 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 . 皮質性拮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 .

## 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

厚生労働科学研究費補助金

(地域医療基盤開発推進研究(「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業))

分担研究年度終了報告書

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 教授

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

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っ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。

・アンケート対象者の内訳

A. 研究目的

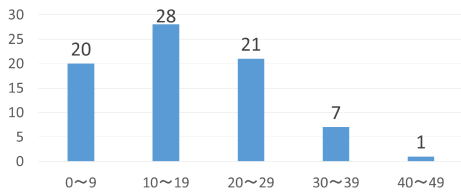
開業鍼灸師に対するアンケート調査をすることにより、神経内科専門医と連携しているもしくは、神経内科と併用して鍼治療を行っている開業鍼灸院の実態を把握することが目的である。

B. 研究方法

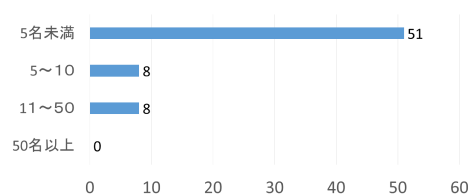
(公社)埼玉県鍼灸師会で行われている保険講習会(医師に同意書を書いてもらい、医療保険による鍼灸治療のレセプトの講習会)を受講し、医療機関と連携している鍼



対象となった鍼灸師の経験年数 (N = 81)

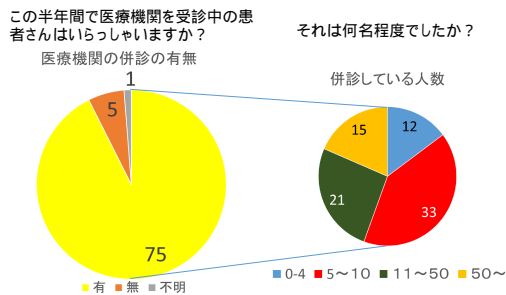


神経内科に通院中の患者さんは何人くらいいらっしゃいますか？



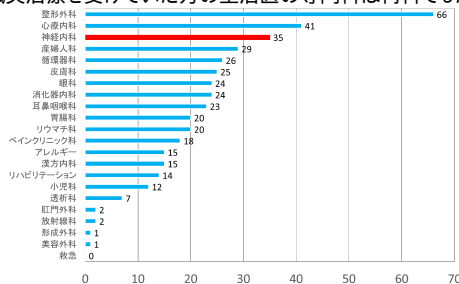
### C. 研究結果

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について
- ・医療機関の併用は 75/81 (92.5%) であった。



2. 医療機関の併用患者さん主治医の専門科について
- ・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。

鍼灸治療を受けていた方の主治医の専門科は何科でしたか？

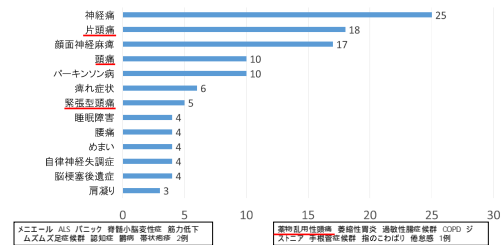


3. 神経内科に通院中の患者さんの割合について
- ・神経内科通院中の患者さんは、5名以下は 51 鍼灸院。5~10名は 8 鍼灸院、11名~50名は 8 鍼灸院、50名以上はなかった。

4. 主訴との関係のあった神経内科領域の疾患名や症状名について

- ・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。

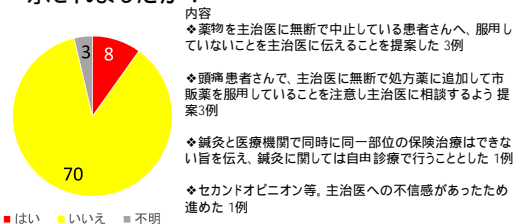
鍼灸治療の主訴との関係のあった神経内科領域の疾患名や症状名はありましたか？



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について

- ・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注意を促した。

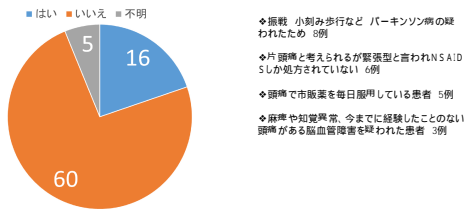
医療機関の治療について中止や注意を指示されましたか？



6. 神経内科に患者さんを紹介の有無について

- ・16/81 (19.8%) が神経内科に紹介。脳血管障害やパーキンソン病などが疑われる症状についての紹介などがあった。

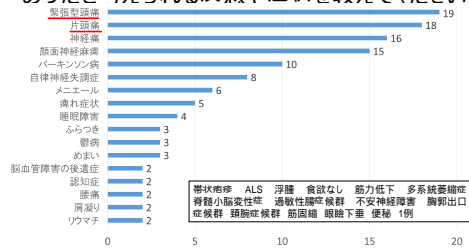
## 神経内科に患者さんを紹介したことがある



## 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について

- ・緊張型頭痛、片頭痛、神経痛、顔面神経麻痺、パーキンソン病と続いた。

### 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を教えてください



## 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について

- ・難治性疾患全般。病気は治らないが症状緩和や進行は遅らせることは可能かもしれないが、改善は難しいとのコメントあり。

### 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を教えてください

- ・難治性疾患全般。病気は治らないが症状緩和 進行は遅らせることは可能かも。改善は難しい。10名
- ・パーキンソン病6名 (巧緻機能障害 すくみ足 振戦 ジストニア レストレスレッグ) 脊髄小脳変性症 2名 多発性硬化症 ASL 1名
- ・慢性期の顔面神経麻痺 多汗症 脳血管障害後遺症(めまい、ふらつき 片麻痺 痛み・しびれなどは程度は軽くなるがなくなる。など)4名 薬の副作用
- ・CRPS 三叉神経痛2名 後頭神経痛
- ・顔面けいれん2名 捻転ジストニア
- ・脳脊髄液減少症の患者さんの目眩や頭痛の緩和は可能かもしれないがなくなる。

## 9. 鍼灸治療と西洋医学の併用する効果について

- ・77/81(95.1%)に効果ありであった。

## 鍼灸治療と西洋医学の併用する効果はいかがでしょうか？



## D. 考察

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。さらに現在、神経内科専門医に同様に鍼灸治療併用のアンケート調査を実施しており、今後の連携のあり方について検討する予定である。

## E. 結論

開業している鍼灸院において神経内科領域の疾患は多く取り扱われており、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。

## F. 健康危険情報

本研究において健康に危険を及ぼすような情報は無い。

## G. 研究発表

### 1. 論文

#### 書籍：

伊藤康男、荒木信夫. 神経疾患最新の治療 2015-2017. 南江堂：450-456、2015.

#### 雑誌：

山口 智、菊池 友和、荒木 信夫. 【慢性疼痛】慢性疼痛に対する鍼灸治療. 神経内科 80 (4): 451-460、2014.

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 Neuro

science 32(5):490-492、2014.

荒木信夫. 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 38(4): 228-232、2014.

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.

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  
牀と研究 91(3): 365-370、2014.

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

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. 知的財産権の出願・登録状況

### 1.特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

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))

分担研究年度終了報告書

Arterial spin labeling MRI を用いた鍼刺激が片頭痛患者の脳血流に及ぼす影響 3

研究分担者 山口 智 埼玉医科大学 東洋医学科

### 研究要旨

[背景]我々は片頭痛患者と健康成人に対する脳血流に及ぼす影響について ASLMRI を用い検討した。その結果、片頭痛患者に対する鍼刺激は健康成人と異なり、片頭痛患者は鍼刺激により脳血流の変化はより顕著であり、その効果も持続していた。

[目的]本研究の目的は、片頭痛患者に鍼治療を 4 週間継続し、その前後における脳血流変化を分析し、鍼治療の作用機序について検討した。

[方法]対象は、国際頭痛分類第 3 版の片頭痛を満たした 10 人である。女性 10 名、平均年齢：39.2 ± 11.2 歳である。鍼刺激部位は側頭筋 咬筋 僧帽筋 板状筋上のツボに置鍼 10 分 行い、使用鍼は非磁性針（銀鍼 直径 0.20mm 鍼長 50mm）を用いた。脳血流の測定方法は、3T の MRI（Siemens 社製 MAGNETOM Verio）を用い、pulsed ASL 法により、脳血流を 1 回の測定で 4 分間、鍼刺激前（pre）鍼刺激中 5 分(stim1)・10 分後(stim2)、鍼刺激終了直後(post1), 15 分(post2)・30 分後(post3)にそれぞれ 6 回行い、統計学的検定を行った。鍼治療前と鍼治療 4 週後のベースラインと鍼刺激による変化について比較した。

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

[結論] 片頭痛患者に対し 4 週間の鍼治療を行った結果、ベースラインの pre と比較し 4 週後の pre に変化があった。さらに疼痛関連領域の反応性も低下した。

研究協力者

菊池友和

埼玉医科大学 東洋医学科

### A . 研究目的

東洋古来の伝統医療である鍼治療は、単に局所の反応だけでなく、主に高位中枢を介して自律神経や免疫・内分泌機能などの

反応が関与し、数多くの疾患や症状の改善に寄与しているという理念のもとに、我々は、鍼治療が各種生体機能や主に疼痛性疾患に及ぼす影響を研究してきた。これまで、一次性頭痛である緊張型頭痛の発症機序や鍼治療の作用機序について、plethysmography や EMG、thermography、open loop video pupillography を用いて検

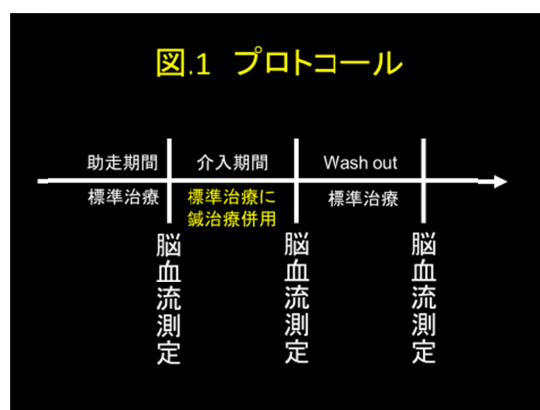
討した結果、頭痛の発症機序は、頭部の筋群よりも後頸部や肩甲上部・肩甲間部の筋群の過緊張が重要な役割を果たし、鍼の作用機序はこうした筋群の過緊張を緩和し、循環動態を正常化することにより頭痛の改善に寄与していることがわかった。また、こうした鎮痛機序は単に局所の反応(軸索反射)のみならず高位中枢 (Edinger-Westphal 核・中脳中心灰白質) に影響を及ぼし、自律神経系が重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、緊張型頭痛患者と健康成人の鍼刺激による生体反応を比較した結果、患者と健康成人に及ぼす影響は異なり、鍼刺激はホメオスタティックな反応であることも示唆された。そこで本研究の目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

## B . 研究方法

対象は、関係学会の HP などにより募集した。片頭痛患者の含有基準は、年齢が 18 歳以上 65 歳未満、国際頭痛分類第 2 版の片頭痛の診断分類を満たすことである。除外基準は、脳血管障害等の既往歴、緊張型頭痛、群発頭痛を有するものである。また、健康成人の含有基準は、年齢が 18 歳以上 65 歳未満、除外基準は、脳血管障害等の既往歴、

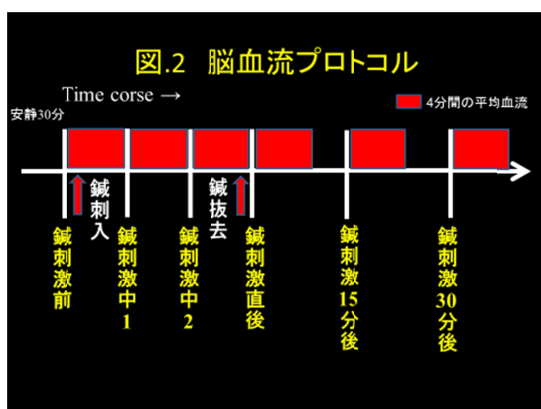
国際頭痛分類第 2 版の一次性頭痛を有するものである。

方法は、被験者に 30 分間以上の安静を保持した後、鍼刺激前、鍼刺激中 5 分・10 分、鍼刺激終了直後、終了後 15 分・30 分において 3T の MRI 装置を用い、全脳平均血流に対する相対的な血流分布を分析し、鍼治療前後の脳血流量を比較した。鍼刺激部位は、頸肩部では板状筋上の完骨穴、僧帽筋上部線維部上の肩井穴および頭部では側頭筋上の頤厭穴、顔面部では咬筋・翼突筋上の頬車穴へ長さ 50mm、直径 0.2mm の非磁性鍼(銀鍼:青木実意社製)を使用した。研究プロトコールは 4 週間以上の助走期間中に神経内科専門医による標準治療を行い、脳血流を測定し、鍼治療を 4 週間併用する。その後脳血流を測定し、4 週間の標準治療のみの wash out 期間を設け、脳血流を測定した(図.1)。



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

ASLMRI は、MRI 装置 3 T の Siemens 社製 MAGNETOM Verio を用い、pulsed ASL により、全脳で 11 スライス of 脳血流測定を行い、1 回で 4 分間の平均脳血流を測定した。得られた脳血流画像は脳実質外の信号を取り除いた後、スライス間の補間により 28 スライス of 画像とした。また、安静時の画像にその後の画像の位置あわせを行った後に、線形変換と非線形変換を Statistical Parametric Mapping (SPM) により行い、灰白質の標準脳画像に変形した。さらに画像平滑化を行った後に、SPM で安静時画像とその後の画像について統計学的検定を行った (図.2)。



#### 倫理的配慮

本研究は片頭痛患者については埼玉医科大学病院 IRB(Institutional Review Board)と同総合医療センターIRB を得て施行した。

#### 対象となる個人の人権の擁護

対象者は試験に先立ち本試験について十分な説明を受け、本試験を拒否する権利、又

は拒否をすることにより、対象者が不利益な取り扱いを受けないことを保障する。さらに本試験中に、中止した場合には、データを速やかに破棄する。

データは、鍵の掛かるロッカーに入れ個人情報管理者が管理する。

当科でデータを回収し、Web には接続していない PC でデータの入力を行う。

#### 対象者に理解を求め同意を得る方法

本試験はヘルシンキ宣言・GCP に基づき、試験開始に先立ち被験者に対して下記の説明をし、文書により、本試験の参加についての自由意志による同意を得るものとする。担当者が口頭および文書にて 1.鍼治療が脳血流へ与える調査の目的 2.脳血流の測定方法 3.予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 4.試験の結果が発表される場合であっても、被験者のプライバシーは保障されること。以上のことを説明し本人の同意を得るものとする。

同意書には以下の項目が必須項目で、各項目の文頭に を記してチェックできるようにすること。

- 1 . 内容
- 2 . 方法
- 3 . 必要性
- 4 . 危険性・合併症
- 5 . 他の方法の有無
- 6 . 同意の自由
- 7 . 個人情報は保護されること
- 8 . 質問の自由

対象者に予想されうる不利益及び危険性

MRI による ASL 測定の実施に当たっての  
注意点

MRI による ASL 測定の問題点は通常の  
MRI 測定一般の問題点と共通である。  
MRI 測定 of 被験者の健康に対する影響を考  
えるに当たっては、静磁場、磁場強度の変  
化、RF 発熱の三つの要素がある。MRI に  
よる ASL 測定においては体内の血液に反  
転パルスを与えて、トレーサとし ASL に限  
った不利益はない。FDA のガイドラインと  
3T-MRI 装置の安全性の放射線技術学会に  
おけるガイドラインに基づき行う。また同  
位元素は用いない。

ASLMRI の測定方法は体内の血液に反転  
パルスを与えて、自身の血液を指標として  
3T-MRI 装置を用い、脳血流を測定し放射  
性同位元素（アイソトープ等）は用いない  
安全な方法である。

#### 静磁場

高い静磁場では、3 価の鉄イオンを持つ酵  
素活性が影響を受けるが、4 T 以下におい  
ては顕著ではありません。現時点において  
は米国や国際電子工業会も、それぞれの研  
究機関での倫理委員会の許可を得れば 4 T  
までは実験してよいとされている。

#### 磁場強度の時間変化

磁場強度の時間変化が大きくなると、磁場  
変化に伴う電流で末梢神経が刺激され、心  
筋が直接刺激されることも否定できない。

被験者ごとに実験的に確かめ違和感の生じ  
る限界の範囲内で行えば不利益は生じない。

#### RF 発熱

スピンの励起および反転などをおこなう  
RF 磁気パルスは、170MHz 以上と周波数  
が高いため神経等の刺激を引き起こすこと  
はない。しかし、組織へ熱を与えることが  
ある。また、体温調節機能が正常でない人  
は、RF 発熱の設定根拠が成り立たない可能  
性があるが、今回使用する鍼は非磁性の鍼  
を用い、発熱のリスクがあることを考慮し、  
撮像においては Specific Absorption Ratio  
(SAR) を小さく設定する。さらに、被験者  
が少しでも痛みや熱感を感じた場合には、  
即時検査を中止するため安全に行うことが  
出来る。

今回の研究では、3T-MRI の装置を用いる  
ので以上の制限に留意し、撮像中に被験者  
が少しでも違和感を生じた場合には、即時  
検査を中止する。その方法は被験者が違和  
感を生じた場合には、すぐに押しボタンで  
知らせることができる。またトライアル的  
な予備実験は行わない。

次のいずれかの項目に該当する人は被験者  
として用いない。

- (1) 心臓ペースメーカーを装着している人
- (2) 人工心臓弁を保有する人

(3)非磁性であることを確認できない金属を体内に保有する人(刺青など)

(4)てんかん発作の経験のある人

(5)閉所恐怖反応を起こした経験のある人

(6)体温調節が不調の人

MRI 検査を前・中・直後、15分、30分後と6回連続して実施されることのリスクについては、これまで、磁場や高周波磁場が健康に何らかの影響を与えるという知見は得られていない。MRIが実用化されて以来2億回を超える測定が行われているが、磁場や高周波磁場に起因する悪影響は一例も報告されていないので安全といえる。

鍼によるASL測定の実施に当たっての注意点

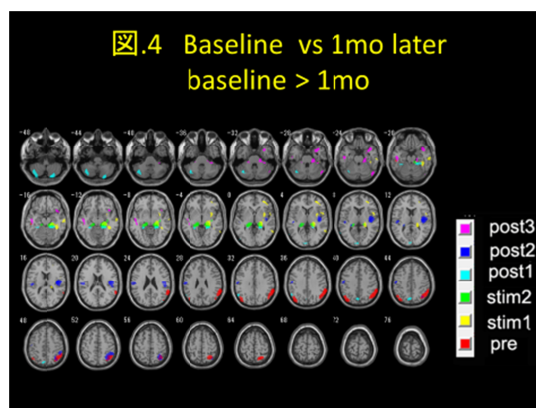
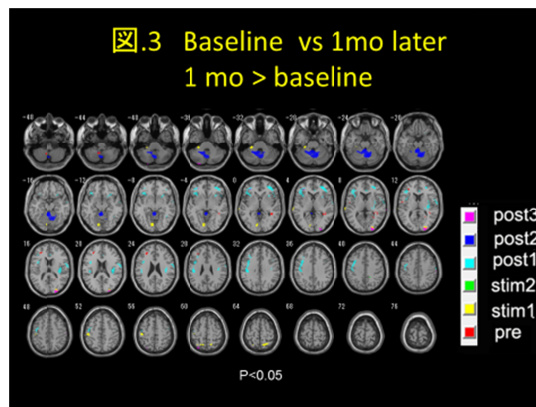
折鍼の事例の報告が極めて稀にありますが、シングルコースで実施することによりリスクは少ない。

稀に内出血が認められることもありますが、10日間程で元に戻るため支障はない。なお、使用する鍼は直径0.2mmであり鍼先の形態は、一般的な注射針とは異なり松葉型でありほとんど無痛である。

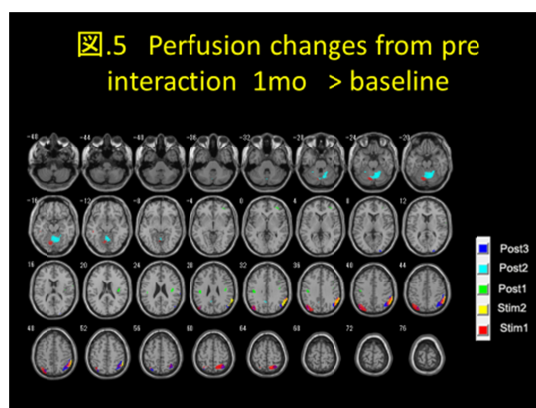
### C. 研究結果

4週間の鍼治療後におけるpreの脳血流は、鍼治療前と比較し、両側頭頂葉の血流は有

意に低下し(図.3)、左前頭葉や右後頭葉などの血流は有意に軽度増加した(図.4)。



一方、鍼刺激による変化は、4週間の鍼治療後の方が鍼治療前と比較し、視床や島皮質の血流の変化が有意に少なかった(図.5)。



片頭痛患者に対し4週間の鍼治療を行った結果、ベースラインのpreと比較し4週後



の pre に変化があった。さらに疼痛関連領域の反応性も低下した。

#### D. 考察

片頭痛患者と健康成人では鍼刺激による反応性が異なることが示され、さらに、鍼治療介入前のベースラインにおいても、健康成人と片頭痛患者においても後頭葉や頭頂葉内側の楔前部、左右の側頭葉の不均一などの知見も得られ、鍼刺激により、おおむね同様の部位に影響を及ぼし、健康成人と比較し高い部位は低下し、低い部位は上昇することを報告した。今回の結果は4週間の鍼治療により、片頭痛患者の鍼治療前における脳の不均衡の状態を健康成人に近づけていることから、鍼治療は単に直後の効果のみならず継続して行うことで、少なくとも1週間以上の持続効果があるものと考えられた。一方刺激中の変化においては、片頭痛の病態の一つに中枢における脳の機能異常が関与していることが報告されており、現象としては外部からの刺激に対し、過剰に反応（音・光・臭いなど）することが分かっている。今回鍼治療を4週間継続した結果、刺激中の反応性が有意に低下し、鍼治療により外部の刺激に対する反応性が低下し、現象としても健康成人のパターンに近づいたものと考えられる。しかし、今回の結果は、対象群もなくプラセボ効果の可能性は否定できない。また、慢性片頭痛と episodic な片頭痛との比較、予防薬物服

用群との差異など、今後片頭痛の再分類や併用薬物、共存症状、偽鍼との比較など、更なる検討が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 山口 智、菊池友和、荒木信夫：慢性疼痛に対する鍼治療。神経内科 80 巻 4 号;451-460, 2014.
2. 山口 智：東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割 医科大学における鍼灸医療の実践。理療 43 巻 4 号: 3-7, 2014.
3. 山口 智：本学における鍼灸治療に関する研究の歩み 医科大学における研究の実際。理療教育研究：36 巻 1 号: 33-49, 2014.
4. 山口 智：東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割。片頭痛の病態と鍼灸治療効果。理療 44 巻 1 号: 8-14, 2014.
5. 山口 智：鍼灸クリニカルレポート 総合医療に向けて医科大学からの発信 (第 33 回) 小括 新しい時代の医療として期待される鍼灸 医療連携に向けて新たなる展望。医道の日本, 73 巻 6 号: 125-133, 2014.

6. 山口 智：東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割 緊張型頭痛の病態と鍼灸治療効果。理療 44 巻 2 号; 7-13, 2014.
  7. 山口 智、若山育郎、形井 秀一、篠原昭二、山下 仁、小松秀人：病院医療における鍼灸 鍼灸師が病院で鍼灸を行うために。日本東洋医学雑誌；65 巻 5 号; 321-333, 2014.
  8. 山口 智：国際頭痛分類に基づく頭痛の病態と鍼灸治療 鍼灸治療は高位中枢を介し症状の改善に関与。現代鍼灸学 14 巻 1 号; 87-99, 2014.
  9. 山口 智：東洋医学基礎講座 現代医療における鍼灸治療の果たす役割 腰痛の病態と鍼灸治療効果。理療：44 巻 3 号; 8-15, 2014.
  10. 菊池友和、山口 智：専門医より依頼があった片頭痛・緊張型頭痛の鍼灸治療効果。現代鍼灸学：14 巻 1 号, 111-118, 2014.
- 2. 学会発表**
1. 菊池友和、山口 智、小俣 浩、小内 愛、鈴木真理、津崎正法、磯部秀之：西洋医学的治療で期待すべき効果が得られなかった Wallenberg 症候群の顔面部痛に鍼灸治療が奏功した一症例 日本東洋医学雑誌 65 262(2014.05).
  2. 山口 智：医師のための鍼灸体験講座 足の少陽三焦経 日本東洋医学会第 21 回埼玉県部会（埼玉） 2014 年 2 月.
  3. 山口 智：サテライト ステップアップセミナー 頭痛の鍼灸治療 第 63 回（公社）全日本鍼灸学会学術大会（愛媛） 2014 年 5 月.
  4. 山口 智：東洋医学と頭痛 日本頭痛学会 第 1 回 Headache Master School Japan（大阪）2014 年 7 月.
  5. 山口 智：岐阜県県民公開講座 人体の小宇宙 鍼灸治療は脳に影響を及ぼし、自然治癒力を向上 第 10 回（公社）日本鍼灸師会全国大会（岐阜） 2014 年 10 月.
  6. 山口 智：伝統医療の特質と鍼灸治療効果 第 67 回日本自律神経学会総会（埼玉）2014 年 10 月.
  7. 山口 智：メディカルスタッフセッション 頭痛の非薬物療法 頭痛と鍼灸治療 第 42 回日本頭痛学会総会（山口）2014 年 11 月.
  8. 山口 智：全人的医療と統合医療 東洋医学、特に鍼灸医療の果たす役割 第 20 回日本実存療法学会（東京） 2014 年 11 月.
  9. 菊池友和：神経内科領域の鍼灸治療 一次性頭痛に対する鍼灸治療の効果とその作用機序 日本自律神経学会総会プログラム・抄録集 67 回 Page53(2014.10)
  10. Tomokazu Kikuchi, Satoru Yamaguchi, Nobuo Araki, Hiroshi Matsuda, Norinari Honda： Effect of Acupuncture Stimulation on Cerebral Blood Flow using Arterial Spin Labeling MRI in Patients with Migraine.2014 10 月 昭和大学.
  11. Tomokazu Kikuchi:Effect of Acupuncture Stimulation on Cerebral Blood Flow using Arterial Spin Labeling MRI in Patients

with Migraine .Migraine scientific  
seminar2014 11 月下旬グランドホテ  
ル.

## **H . 知的所有権の取得**

特許取得 なし,実用新案登録 なし,その他  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木則宏 .	頭痛診療の最近の動き 概説	Clinical Neuroscience	32	484-486	2014
鈴木則宏	「頭痛学」からみる片頭痛の病態と治療 Mechanism Based Treatmentを目指して .	Headache Clinical & Science	5	65-67	2014
清水利彦、鈴木則宏	老化と頭痛(解説)	アンチ・エイジング医学	10	57-61	2014
清水利彦	群発頭痛の治療	神経内科	81	660-664	2014
清水利彦	片頭痛を分類する	日本頭痛学会誌	41	121-125	2014
清水利彦	国際頭痛分類改訂版 のポイント	日本頭痛学会誌	41	21-25	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
清水利彦.	緊張型頭痛の病態と治療法	最新医学	69	1156-1160	2014
柴田 護	片頭痛のメカニズム	日本頭痛学会誌	41	26-29	2014
柴田 護	慢性片頭痛の診療	最新医学	69	1137-1144	2014
柴田 護	片頭痛のメカニズムと診断の実際	Mebio	6	8-16	2014
清水利彦.	発作性片側頭痛 .	神経症候群（第2版；別冊日本臨牀）新領域別症候群シリーズ	31	725-728	2014
清水利彦.	持続性片側頭痛	神経症候群（第2版；別冊日本臨牀）新領域別症候群シリーズ	31	733-736	2014
鳥海春樹	慢性頭痛に対する鍼治療の有効性を示すエビデンスはどの程度ありますか	Headache Clinical & Science	5	40-41	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山口 智、菊池友和、荒木信夫	慢性疼痛に対する鍼治療	神経内科	80	451-460	2014
山口 智	新しい時代の医療として期待される鍼灸 医療連携に向けて新たなる展望	医道の日本	73	125-133	2014
森崎 敦三、小俣 浩、山口 智	眼科領域における鍼灸治療の可能性 眼の疲労感に対する鍼治療の一症例	医道の日本	73	135-143	2014
荒木 信夫	改訂ガイドライン2013の要点	Mebio	31	4-7	2014
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	59-64	2014
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巻5号	490-492	2014
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	38巻4号	228-232	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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巻6号	1091-1100	2014
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巻3号	365-370	2014
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巻2号	172-176	2015
山口 智	国際頭痛分類に基づく頭痛の病態と鍼灸治療 鍼灸治療は高位中枢を介し症状の改善に關与	現代鍼灸学	14巻1号	87-99	2014
菊池 友和 山口 智	専門医より依頼があった片頭痛・緊張型頭痛の 鍼灸治療効果	現代鍼灸学	14巻1号	111-118	2014

