

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 24 年度～26 年度 総合研究報告書

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

．総合研究報告	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）

．総合研究報告（研究分担者）	14
----------------	----

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．はり治療作用機序の検討のための頭痛モデル動物の作成および

頭痛外来と連携したはり治療による効果の評価

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 MRI を用いた鍼刺激が片頭痛患者の脳血流に及ぼす
影響 片頭痛に対する鍼治療の作用機序

山口 智

（埼玉医科大学）

．研究成果の刊行に関する一覧表	49
-----------------	----

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お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50μlを2日間皮下注射により投与した。4日投与群(d4群)および6日投与群(d6群)には、調整した10mM capsaicin溶液をそれぞれ、4日間および6日間連続皮下注射した。

各群において、投与期間終了後、イソフルラン吸入麻酔下(2%、400ml/min/air、UNIVENTOR 400, Malta)ステレオタキシク固定器に固定し、バイタルモニター下(MLT0670 and ML117, ADInstruments, Australia)、頭頂部の頭皮を切除して頭頂骨を露出させた。露出させた頭頂骨に、デンタルドリルを使用し、Bregmaより外方4mm、尾側4mmの位置に直径2mmの骨孔を作成し、ここに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10μl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10μl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額厭穴、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週間の経時的变化を面積化したAUCの結果では、運動群とコントロール群で群間に差は認められず、両者に違いはなかった。また、反対側の皮膚の痛覚閾値の変化を調べたところ、運動群とコントロール群に経時的变化は認められず、また群間にも差は認められなかった。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变化を面積化したAUCでは、運動群とコントロール群に統計学的に有意な差が認められ、運動負荷群で閾値が低下している傾向にあった ($p < 0.01$, Wilcoxon test)。

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变化は認められず、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； $p < 0.05$ ）。

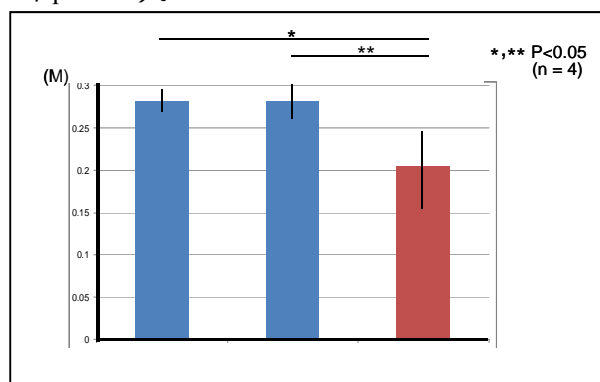


図1：三叉神経のCSD誘発に対する影響。

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際. 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. 【慢性疼痛 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

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

頭痛患者は顎関節症や顔面痛など三叉神経領域に何らかの痛みを有しているものが多く、頭痛との関連性が疑われている。実際、頭痛患者の咬筋を調べた研究では、咬筋に慢性的な圧痛や痛みが存在する割合が高かった。そこで、咬筋に対して慢性痛モデルの作成を試み、そのモデルが慢性モデルとして妥当か、脊髄の可塑的变化の指標であるWind-up現象の確認を行った。実験にはSD系雄性ラットを用い、運動群、コントロール群の2群に無作為に割り振った。全てのラットは咬筋の血流を支配している頸動脈と頸静脈を部分的に縫合糸で結紮し、行動学的に異常がないことを確認した後、実験に用いた。実験は運動群では、咬筋に絶縁鍼電極を刺入し、40Hzで電気刺激することで筋肉を強縮させ、その筋肉を徒手的に引き伸ばす伸張性収縮運動を80回2セット行った。また、コントロール群では電気刺激のみとし、運動は行わなかった。なお、筋肉痛の評価は、von Freyと筋肉の圧迫のそれぞれの閾値を経時的に測定した。さらに、各群の腓腹筋を1秒に1回の頻度で電気刺激(1ms)を行うことで、大腿二頭筋から得られる筋電図活動にWind-up現象が認められるかを検討した。その結果、運動群では運動負荷1日後から筋肉の圧迫閾値が低下し、その閾値低下は4週間後まで継続した。しかしながら、von Freyの閾値に関しては、測定期間中変化しなかった。一方、コントロール群ではいずれの閾値にも変化は認められなかった。さらに、運動群でのみ運動負荷2日後にWind-up現象が認められた。以上の結果から、咬筋を支配している頸動脈を部分的に結紮することで、筋肉痛が慢性化し、尚且つ脊髄の可塑的变化が起こっている可能性が示唆されたことから、慢性化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1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臨床上重要である。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などの慢性筋痛の予防につながるものと考えられる。そこで、頭痛の持つ被験者に対して、鍼治療とsham治療を行うことで頭痛や睡眠状態に変化を及ぼすのかについて検討を行った。被験者は頭痛を持つ被験者12名(21-24歳)とし、週に3回鍼治療を2週間行った。その結果、頸背部に鍼治療を継続的に行うことで鍼治療群のみ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、慢性化の予防には定期的な鍼治療が重要である可能性が示唆された。

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る。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。しかしながら、慢性筋痛を研究するための実験的モデルは少なく、詳細な検討が行われていないのが現状である。

慢性筋痛モデルに関しては様々なモデルが存在している。特に動物では、カラゲニンやマスタードオイルなどの起炎物質を筋肉内に注入する筋炎モデルや、冷温刺激を繰り返し行うストレスモデル、さらにはエストロゲンのバランスを変化させるエストロゲンモデルなど様々なモデルが存在するが、いずれも全身的な痛みを引き起こすことから、肩こりや顎関節症のような限局した筋肉痛のモデルではない。その一方で、伸張性収縮運動を繰り返し行うことで運動を行った筋肉に限局して遅発性筋痛が出現することが知られており、肩こりや顎関節症のような限局した筋肉痛を作成するにはこの方法が適していると考えられる。しかしながら、遅発性筋痛は1週間程度で痛みが改善することから、臨床で求められる痛みとは若干異なる。

そこで、頭痛と顔面部や肩背部の筋肉の痛みの関係性を検討するため、咬筋に慢性的な筋肉痛モデルを作成し、筋痛モデルとして妥当であるか検討を行った。

B. 実験方法

(A) 動物研究

1. 実験方法

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。

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:実験動物における頸部および顔面

領域の遅発性筋痛作成の試み)の承認を得ておこなった。

2. 虚血モデルの作成

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

3. 運動負荷方法

ラットを軽度麻酔下(40mg/kg, i.p.)で自家製台に固定した状態で、絶縁針電極を経皮的に右咬筋に刺入し、電気刺激によって咬筋を強縮させた。咬筋が強縮すると口が閉じるため、その強縮した筋肉を他動的に元の位置まで10秒間かけて戻すことで咬筋または後頸部の筋肉を引き延ばすことで、伸張性収縮運動を行った。電気刺激(Interval:20ms, Duration:1ms, Train:500)は定電流刺激装置(日本光電, SEN-3301)からアイソレーター(日本光電, SS-104)を介して15秒おきに行い、計80回の運動負荷を5分間の休憩をはさみ2セット(計160回)を行った。刺激の強度は5.0mA以下とし、5.0mA以上で強縮が見られない場合は電極の位置を移動させた。

なお、コントロール群に関しては鍼通電のみで筋肉を引き伸ばす伸張性収縮運動は行わなかった。

4. 測定項目

(1) von freyの測定

無麻酔下で顔面部または後頸部のみが露出されるように作成した専用ゲージにラットを固定し、咬筋部または後頸部の筋肉部分の皮膚表面にvon freyを押し当てたときに、ラットが逃避反射を示す閾値を測定した。測定は、軽いvon Freyから順番に重いvon Freyを押し当てていき、逃避反射が

認められた閾値を確定し、その後、その閾値より重いvon Freyから順番に軽いvon Freyを押し当てることで同じ値にあるかを確認することで閾値を決定、これらの作業を計3回行うこととし、最終的な閾値を決定した。

(2) 筋肉の圧迫閾値

無麻酔下で顔面部または後頸部のみが露出されるように作成した専用ゲージにラットを固定し、咬筋部または後頸部の筋肉部分の筋肉を圧迫し、逃避反射が認められる閾値を測定した。閾値の測定は、測定者の指先にひずみストレインゲージ(昭和測器社製)を装着し、1秒に約500gの圧が増加するようなスピードで目的とする筋肉を垂直に圧迫した時の閾値とし、計5回測定した。なお、押す方向やスピードにより閾値がばらつくことから、5回測定したうちの最大値と最小値を除外し、中央値3回の平均値を解析に用いた。なお、ひずみの単位は任意の単位AUとして評価した。

5. Wind-upの測定

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

6. 実験プロトコール

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

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

7. 統計処理

データは平均値 ± 標準偏差 (mean ± SD.) で示し、各群内の経時的変化を反復測定分散分析ののち、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

1. 対象

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

2. 群分け

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

3. 治療方法

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

4. 測定内容

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

(1) 阻血に伴う影響

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

(2) 阻血下の運動負荷に伴う皮膚の温度変化

昨年度、血流が正常な状態の動物で運動負荷を

行った際、皮膚の痛覚閾値は運動反対側ともに変化は認められなかった。一方、阻血下で運動負荷を行った際、皮膚の閾値を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（図1A）。また、阻血のみを行ったコントロール群では皮膚の閾値に変化は認められなかった。一方、6週間の経時的変化を面積化した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（図1B）。

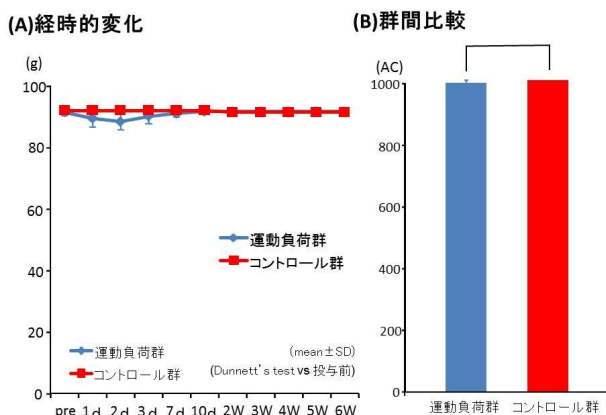


図1：阻血下で運動負荷を行った際の皮膚痛覚閾値の経時的変化（阻血側）

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

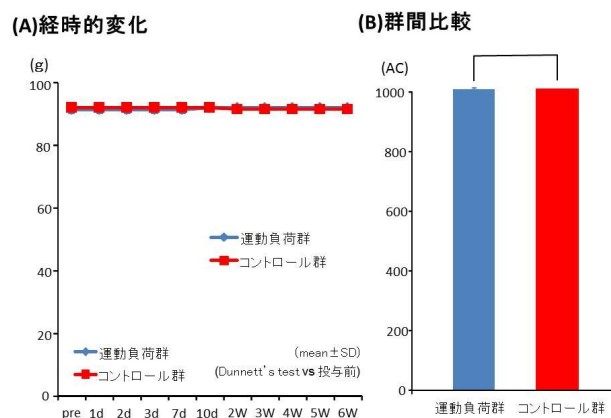


図2：阻血下で運動負荷を行った際の皮膚痛覚閾値の経時的変化（反対側）

(3) 阻血下の運動負荷に伴う筋肉の閾値変化

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

一方、阻血下で運動負荷を行った際、筋肉の閾値を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: 図3)。しかしながら、コントロール群の痛覚閾値には変化が認められず、測定期間を通じて同じ閾値であった。また、運動群とコントロール群の経時的変化を面積化した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)。

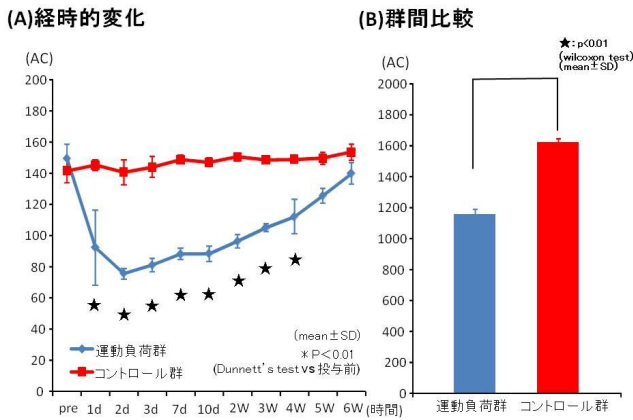


図3: 阻血下で運動負荷を行った際の筋肉痛覚閾値の経時的変化 (阻血側)

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

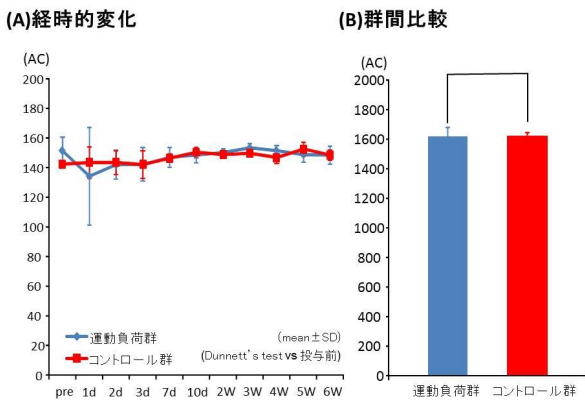


図4: 阻血下で運動負荷を行った際の筋肉痛覚閾値の経時的変化 (反対側)

(4) 筋肉の電気刺激で得られるwind-up現象

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

群では、運動負荷前、運動負荷2日とも、1秒に1回電気刺激を行ってもWind-up現象は観察されなかったが (図5: 0/6)、大腿動脈を阻血後に運動負荷を行った群では、運動負荷2日目に運動負荷側で殆どの動物でWind-up現象が認められた (図6: 7/8)。また、運動負荷を行っていない側 (反対側) でも、一部の動物でWind-up現象が認められた (5/8)。しかしながら、運動負荷前の阻血を行っただけの状態ではWind-up現象は認められなかった (図7)。

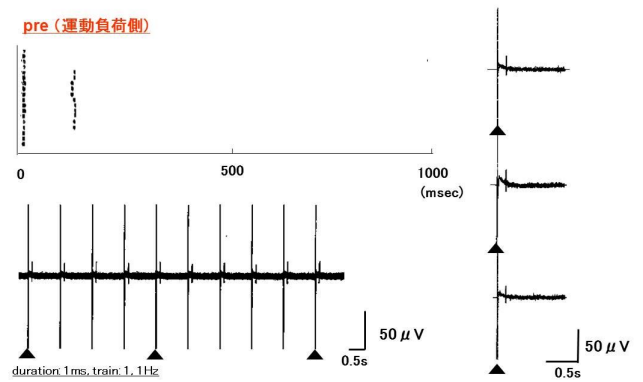


図5: 阻血群の運動負荷前における腓腹筋刺激の変化 (負荷側)

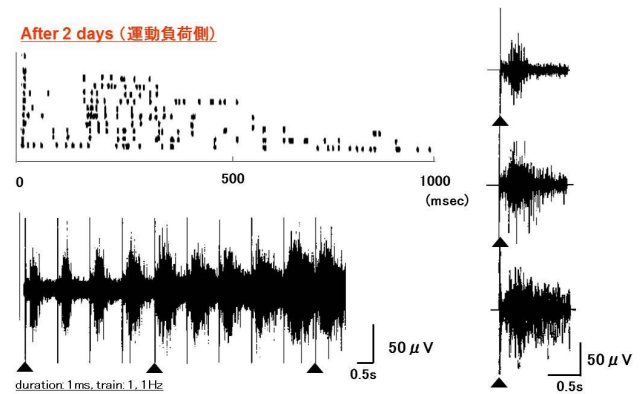


図6: 阻血群の運動負荷2日後における腓腹筋刺激の変化 (負荷側)

【各群における筋電図の変化】

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

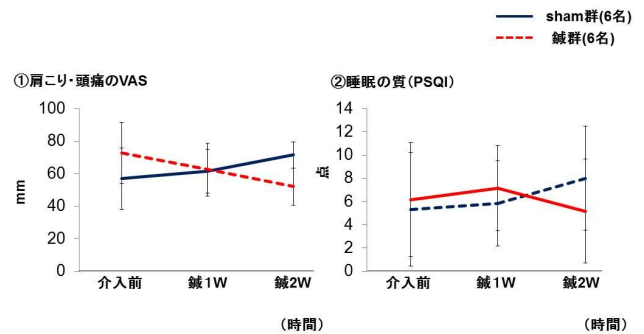


図7：各モデルから得られたwind-up現象のまとめ

B. 臨床研究

(1) 頭痛と睡眠に対する評価

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

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

図8：頭痛と睡眠の関係

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

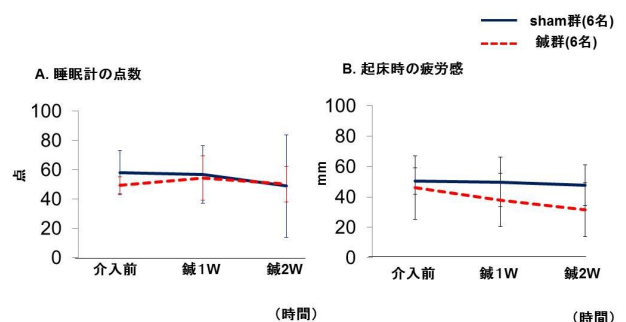


図9：睡眠に関する客観的評価

D. 考察

1. 頭痛研究のための慢性筋痛モデルの作成

頭痛患者では、頭痛以外に肩こりや顎の痛みなど、頭痛と直接関係ないと考えられる痛みを訴える割合が多いことが報告されている。実際、頭痛患者の頸部や顔面部の筋肉にはトリガーポイントと呼ばれる筋肉の痛みの原因部位が存在することが報告されており、トリガーポイントが活性化したり、トリガーポイントの数が多い患者では、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。そこで、前年度の研究では頸部や顔面部に筋肉痛を作成し、その評価方法などを検討した。しかしながら、前年度作成した筋肉痛は遅発性筋痛と呼ばれる急性筋痛であり、実際の頭痛患者で認められる慢性的な筋肉痛である筋・筋膜疼痛症候群とは大きく異なる。そこで、今年度は頸部または顔面部に慢性的な筋肉痛を作成することを試みた。

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

局所的な筋肉の閾値低下というよりは、全身性の筋肉の閾値低下となること、また筋肉の閾値だけでなく皮膚の閾値も低下することなどから、筋・筋膜疼痛症候群のモデルというよりは線維筋痛症のモデルに近い。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、今回は咬筋をターゲットに、咬筋を支配する頸動脈と頸静脈を部分的に結紮し、運動負荷を行うことで筋肉痛が慢性化するかについて検討を行った。その結果、阻血を行わない正常の運動群で運動負荷直後から筋痛が出現し、2日目にピークをむかえ、7日後に元に戻ったが、阻血下で運動を行った群は、運動直後から筋肉の閾値は低下し、その低下は運動負荷後4週間まで継続した。また、阻血下の運動負荷により筋肉の閾値は低下するものの、皮膚の閾値は殆ど変化しなかった。以上のことから、阻血が筋肉の血液循環を阻害し、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、の可能性は低く、の阻血下の運動が強烈な痛みを引き起こし、脊髄の可塑的变化を導いたものと考えられる。そこで、我々が作成した慢性化モデルにおいて脊髄の可塑的变化が認められるかを検討する1つの指標として、脊髄のWind-up現象を指標に

検討を行った。

Wind-up現象は電気生理学的に脊髄の状態を調べるために用いられる指標の1つであり、末梢神経を3秒に1回以下の頻度で刺激することで生じる現象である。Wind-up現象とは、本来であれば1回目の刺激と2回目の刺激の反応は同等であるが、脊髄の可塑的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

起こされる結果となる。

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

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

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

以上のことから、慢性化の予防にはミクログリ

アの活性化を予防する必要がある、その1つの手段として鍼治療がある。そして、鍼治療の方法の中でも、抗重力筋への鍼治療は鎮痛系の賦活だけでなく、自律神経を介した睡眠の改善にもつながり、頭痛の慢性化の予防にもつながるものと考えられる。なお、抗重力筋は頸背部に多く存在することを考慮すると、頸背部の治療は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的变化を導く可能性があり、慢性モデルとして妥当であると考えられる。また、頸部をはじめとした抗重力筋の治療は、鎮痛系の賦活を効率よく行えるなど、治療部位としては最適であり、慢性化する前から、頸背部に定期的に鍼治療を行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 著書

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

2. 論文

- 1) Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effect of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial. J Acupunct Meridian Stud, 5(2):57-62, 2012.
- 2) 齊藤真吾, 伊藤和憲, 北小路博司. 咬筋へのマスタートオイル投与により引き起こされた口腔顔面痛に対する鍼通電の効果. Pain Res, 28(3): 167-176, 2013.
- 3) 伊藤和憲, 齊藤真吾. 咬筋に対する遅発性筋痛モデル作成の試み. 慢性疼痛, 32(1):177-182, 2013.
- 4) 齊藤真吾, 伊藤和憲. 炎症モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果の検討. 慢性疼痛, 32(1):171-176, 2013.
- 5) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性があるか? 慢性疼痛, 32(1):207-212, 2013.
- 6) 伊藤和憲, 内藤由規, 佐原俊作, 齊藤真吾. 鍼灸刺激による脳内物質の変化から神経内科領域の可能性を探る. 神経内科, 78(5):543-549, 2013.
- 7) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized trial of trigger point acupuncture treatment for chronic shoulder pain: A preliminary study. J Acupunct Meridian Stud, 7(2): 59-64, 2014.
- 8) 伊藤和憲, 内藤由規. 【原因不明の腰痛を治す】鍼灸臨床において痛みをどのように捉えるか? 腰痛を題材に痛みの診療を考える. 鍼灸Osaka. 30(1):57-63, 2014.
- 9) 内藤由規, 伊藤和憲, 阪上未紀, 松本めぐみ,

林紀行, 前田和久, 伊藤壽記. 災害の後遺症に対する鍼治療の試み ~ 鍼手技の違いが効果に及ぼす影響 ~. 日本統合医療学会誌. 8(1), 2015.

3. 学会発表

- 1) 伊藤和憲. ラットを用いた伸張運動負荷による顎関節症モデル作成の試み. 第42回慢性疼痛学会(東京), 2013.
- 2) 皆川 陽一, 伊藤 和憲, 齊藤 真吾, 高橋 秀則, 福田 悟: カラゲニン筋痛モデルに対するミノサイクリン投与の検討. 第46回日本ペインクリニック学会学術総会, 日本ペインクリニック学会, 19(3): 301, 2012.
- 3) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路博司. マスタードオイルの投与により感作された脊髄の侵害受容ニューロンに対する鍼通電の効果. 第4回日本線維筋痛症学会学術集会, 抄録集, 80, 2012.
- 4) 齊藤 真吾, 伊藤 和憲, 北小路 博司: 咬筋へマスタードオイルを注入した際の鍼通電の影響ニューロン活動を指標. 第61回全日本鍼灸学会学術総会, 抄録集, 218, 2012.6.8.
- 5) Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H. Effects of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders (TMD): A preliminary RCT. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 10, 2012.
- 6) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Effects of electrical acupuncture on mustard oil-induced craniofacial pain in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 21, 2012.
- 7) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized Trial of Trigger Point Acupuncture Treatment for Chronic Shoulder Pain (Frozen Shoulder): ~A Preliminary

- inary Study ~. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 22, 2012.
- 8) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. ラットを用いた伸張運動負荷による顎関節症モデル作成の試み. 第42回慢性疼痛学会(東京), 114, 2013.
 - 9) 齊藤真吾, 伊藤 和憲: 筋痛モデルの違いによる広汎性侵害抑制調節の効果. 第42回慢性疼痛学会(東京), 113, 2013.
 - 10) 内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性はあるか? 第42回慢性疼痛学会(東京), 125, 2013.
 - 11) 伊藤和憲, 内藤由規, 齊藤真吾. 線維筋痛症患者に森林セラピーを取り入れることの臨床的意義. 第42回慢性疼痛学会(東京), 83, 2013.
 - 12) 伊藤和憲: 線維筋痛症患者にヨガを指導することの臨床的意義. 日本ペインクリニック学会, 20(3):434, 2013.
 - 13) 内藤由規, 齊藤真吾, 佐原秀作, 伊藤和憲: 美容鍼(ローラー鍼)が身体の痛みを変化させるか? 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 136, 2013.
 - 14) 伊藤和憲, 内藤由規, 佐原秀作, 齊藤真吾. 美容鍼が線維筋痛症患者の痛みに与える影響. 第62回全日本鍼灸学会抄録集, 133, 2013.
 - 15) 伊藤和憲: ラットの咬筋を用いた遅発性筋痛モデル作成の試み. Pain Res, 28(2):86, 2013.
 - 16) Itoh K, Saito S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomised trial of cosmetic facial acupuncture on fibromyalgia: A preliminary study for a pragmatic trial. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 31, 2013.
 - 17) Saito S, Itoh K, Kitakoji H. Electrical acupuncture reduces mustard oil-induced craniofacial pain in rats. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 41, 2013.
 - 18) Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H. Randomized Trial of Trigg

- er Point Acupuncture Treatment for Chronic Shoulder Pain (Frozen Shoulder): ~A Preliminary Study~. Internal Scientific Acupuncture and Meridian studies, 22, 2013.
- 19)伊藤 和憲. 痛みのケアと健康行動 慢性痛患者に対するセルフケア導入と行動変容について. Health and Behavior Sciences, 13(1):11-12, 2014
- 20)伊藤 和憲. 神経内科領域の鍼灸治療 筋・筋膜疼痛症候群に対する鍼灸治療の作用機序. 第67回日本自律神経学会総会プログラム抄録集:51, 2014.
- 21) 伊藤和憲. 線維筋痛症患者に対してセルフケアの有用性を検討したランダム化比較試験. 日本ペインクリニック学会誌, 21(3):454, 2014.
- 22) 浅井福太郎, 浅井紗世, 皆川陽一, 伊藤和憲, 中井さち子. 線維筋痛症患者におけるセルフケアの実施と症状の変化. 日本衛生学雑誌, 69:S225, 2014.
- 23) 伊藤和憲. 咬筋における慢性筋痛モデル作成の試み. PAIN RESEARCH. 29(2):112, 2014.
- 24) 並川一利, 齊藤真吾, 伊藤和憲. 鍼手技の違いが鎮痛効果に及ぼす影響 単刺、雀啄、捻鍼術による鎮痛効果の違い. 第63回全日本鍼灸学会学術大会抄録集. 263, 2014.
- 25) 蘆原恵子, 福田文彦, 田口敬太, 石崎直人, 伊藤和憲, 伊藤壽記. 放射線療法による口腔乾燥症状に対する鍼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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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
- 27) 浅井福太郎, 皆川 陽一, 伊藤 和憲. 線維筋痛症患者のセルフケアに関する調査. 第43回日本慢性疼痛学会プログラム抄録集. 65, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

慶應義塾大学 医学部 神経内科 清水 利彦 柴田 護 鳥海 春樹

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

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

A. 研究の目的

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

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

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

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

B. 実験方法

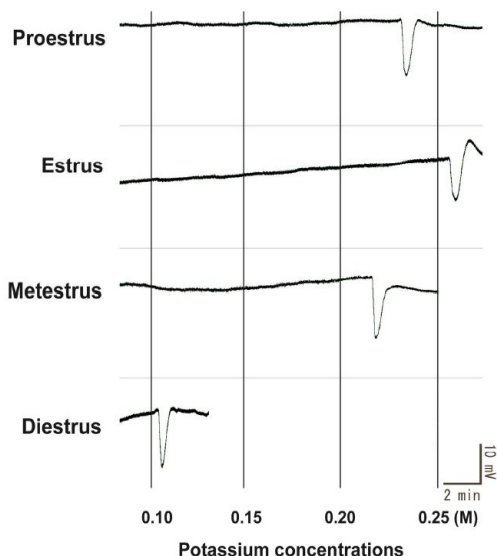
基礎研究

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

1. 性ホルモンの血中濃度変化とCSDの発生閾値に関する検討

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

使用動物は、C57BL/6Jの雌性マウス30匹。性周期を判別したマウスに対してCSDの計測実験を行った。性周期の判別は、ギムザ染色による膣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(図1)。

図1

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

2. 感覚神経に対する侵害刺激がCSDの発生閾値に及ぼす影響

雄性Sprague-Dawley ラット12匹を使用した(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50μlを2日間皮下注射により投与した。4日投与群(d4群)および6日投与群(d6群)には、調整した10mM capsaicin溶液をそれぞれ、4日間および6日間連続皮下注射した。

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

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

C57BL/6J雄性マウス（8週齢・22~25g）12匹をコントロール群（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回繰り返す。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。

4. TRPV1刺激が顔面の熱疼痛閾値に与える影響

TRPV1刺激は、麻酔下でC57BL/6マウスの右顔面（whisker pad）に10mM capsaicin を浸透させた綿球に30分間作用させることで行った。疼痛閾値測定は、処置後2日目に施行した。定量的な熱疼痛閾値の測定にはOrofacial Pain Assessment Device (OPAD, 米国 Stoelting 社製)を用いた。本装置は、表面温度を変化させることのできるバーにwhisker padを押し付けて、その奥のボトルに貯められたミルクを吸い口から単位時間に吸い付く頻度を定量化することで、熱疼痛閾値の変化を測定する装置である。なお、対照実験として、無処置のC57BL/

6マウスのwhisker padに20 , 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) なお本研究は慶應義塾大学動物実験倫理委員会の承認を得て行われた。

臨床研究

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

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

倫理的配慮

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

対象となる個人の人権の擁護

対象者は「神経疼痛疾患はり治療外来」受診に先立ち十分な説明を受け、診療情報の使用について、拒否する権利、又は拒否をすることにより対象者が不利益な取り扱いを受けないことを保障された。加えて、Web上に公開された当科HPにおいて、上記の件についての説明文が掲載された。データは個人情報管理者が厳重に管理した。

C. 結果

基礎研究

1.性ホルモンの血中濃度変化とCSDの発生閾値に関する検討

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

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

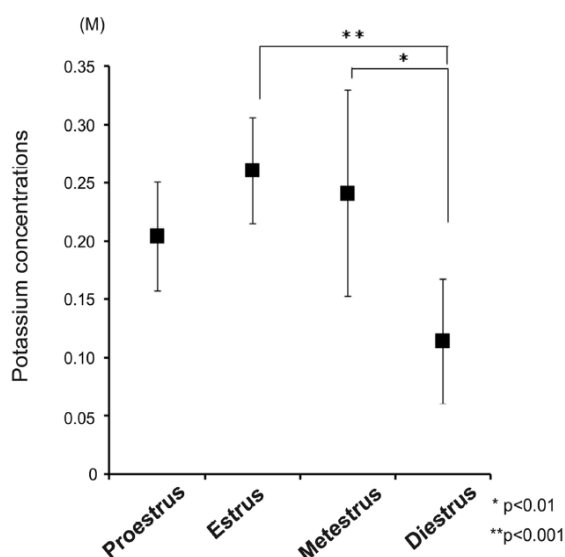


図2

2.感覚神経に対する侵害刺激がCSDの発生閾値に

及ぼす影響

(1) . CSD発生閾値と発生回数

C群において、KCl 濃度0.1Mおよび0.3MではCSDの誘発が観察されず、0.6M群よりCSDが誘発された。これに対し、feet-d4群およびfeet-d6群ではKCl 濃度0.3Mから、face-d4群およびface-d6群ではKCl 濃度0.1MからCSDの発生が認められた。feet-d4群d4群およびfeet-d6群ではKCl 濃度0.1MからCSDの発生が認められた。

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

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

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

1.0MのKCl濃度で誘発されるCSDの回数は、face-d4群およびface-d6群では、C群とfeet-d4群およびfeet-d6群に対し有意な差を呈した(P < 0.05 ; 図3)。

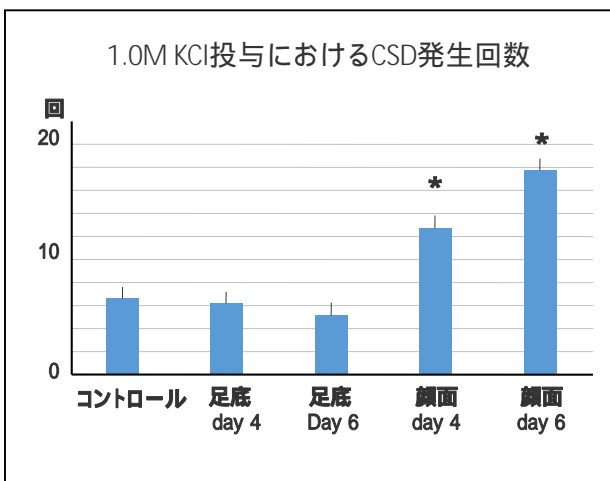


図3 : 1.0M KCl投与におけるCSD発生回数 .

(2) . CSD持続時間

1.0MのKCl溶液により誘発されたCSDの持続時間は、C群(35.8±12.5分, mean±SD)、feet-d4群(36.2±7.5分, mean±SD)、feet-d6群(38.0±6.8分, mean±SD)、face-d4群(89.5±30.3分, mean±SD)、face-d6群(133.5±73分, mean±SD)で、C群、feet-d4およびfeet-d6群に対しface-d4群およびface-d6群において有意な延長を示した(P < 0.05 ; 図4) .

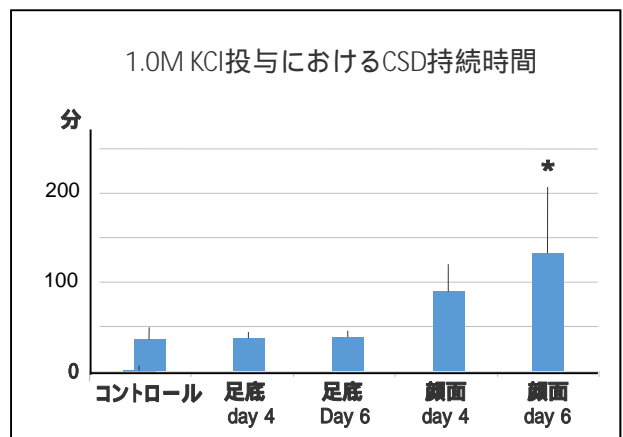


図4 : 1.0M KCl投与におけるCSD持続時間

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

コントロール群(当日CSD計測)のCSD発生閾値は0.28 ± 0.01 M (mean±SD), 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

においてCSD発生閾値には有為差を認めなかった。

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5； $p < 0.05$ ）。

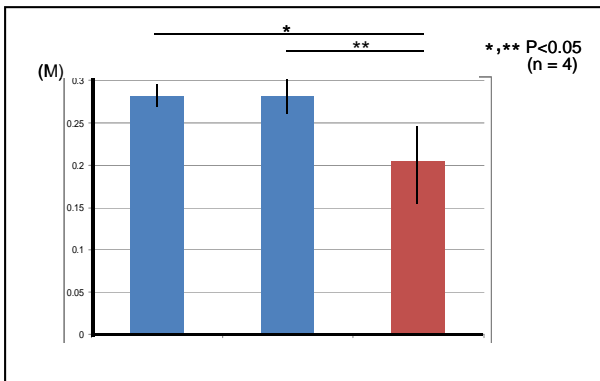


図5：三叉神経のCSD誘発に対する影響。

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（ $p < 0.05$ ）。

4. TRPV1刺激が顔面の熱疼痛閾値に与える影響
無処置のマウスでは、訓練による条件付けによって単位時間のミルク吸い付き回数は33 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

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

頭痛日記の重症度は鍼治療施行前 8.1 ± 1.6 から鍼

治療施行1ヶ月後 5.5 ± 2.5 、2ヶ月後 4.2 ± 2.9 、3ヶ月後 2.3 ± 2.4 と減少した。

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

D. 考察

臨床研究によるはり治療の効果検討の結果は、患者の頭痛頻度と重症度の両者が頭頸部のTrigger pointの緩解に相関して低下していくというものであった。これは緊張型頭痛のみならず、片頭痛発作に対するはり治療の作用の主体は、発作が起こりにくくするものである可能性を示唆するものと考えられる。この片頭痛発作を誘発する因子については、発作の発生に重要な関与が示唆されるCSDの発生閾値に影響を与える因子について検討した。そして、本研究により、TRPV1受容体を介した三叉神経の侵害刺激がKCl 投与により誘発されるCSDの出現頻度と持続時間の増加を来たすことを明らかにした。これまで三叉神経とCSDの関係について、特にCSDが三叉神経血管系におよぼす影響に着目されさまざまな知見が示されてきた。我々もすでにCSDが三叉神経節においてERKのリン酸化を認めることを報告した。

このような知見のある中で、我々の結果はCSDと三叉神経血管系の関係についてあらたな見解を与える重要なデータであると考えられる。三叉神経からの刺激がCSDに影響を及ぼす解剖学的経路についてこれまで明らかにされていなかった。しかし、近年、片頭痛発生に強い関連性を示すと考えられる硬膜からの刺激を感受する三叉神経線維が視床ニューロンを介し、体性感覚や辺縁系のみならず、視覚野や膨大後部皮質など多彩な大脳皮質に広範に投射していることが示されており、本研究の結果もこれらの解剖学的経路が関与している可能性が推察される。

上記の結果に加え、本研究は咬筋に作成したトリガーポイントがCSD発生閾値を変化させることも明らかにした。すでに我々は、三叉神経終末に侵害刺激を加えるとCSD発生の閾値が低下することを示しており、これらの結果より頭頸部に形成されたトリガーポイントは三叉神経を介しCSD発生の閾値を低下させている可能性があるかと推察される。片頭痛患者では頭痛発作があらわれる前に肩こりや後頸部筋のこりを自覚することがあり、このような症例に鍼治療を行うと、肩こりのみならず頭痛の改善も認められることが知られている。本研究により得られた知見はこのような現象の解明に役立つ可能性を有しているだけでなく、鍼治療が片頭痛に効果を示す作用機序を検討するための頭痛の動物モデルとしても重要な役割を有している。

このように我々の結果は片頭痛の病態に新しい検討の切り口を与えるとともに、統合医療、特に“鍼灸”の片頭痛治療に対する作用機序のエビデンスとして重要な知見を提供するものと考えられる。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Unekawa M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N. Suppressive effect of chronic peroral topiramate on potassium-induced cortical spreading depression in rats. *Cephalalgia*. 32 518-27 2012
- Unekawa M, Tomita M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N. Sustained decrease and remarkable increase in red blood cell velocity in intraparenchymal capillaries associated with potassium-induced cortical spreading depression. *Microcirculation*. 19 166-74 2012
- 清水利彦 片頭痛の治療新薬 医学のあゆみ 2 43 1296-1299. 2012
- 清水利彦、鈴木則宏 片頭痛の病態生理. *神経内科* 77 331-336. 2012
- 清水利彦 発作性片側頭痛と持続性片側頭痛. *Clinical Neuroscience* 30 565-566 2012
- 清水利彦 慢性反復性頭痛. *Medical Practice* 29 471-475 2012
- 柴田 護 顔面痛の診断と治療. *神経内科* 77 447-455 2012
- 柴田 護 鈴木則宏 Horner症候群と群発頭痛発作時の自律神経異常. *Clinical Neuroscience* 30 558-559 2012
- 柴田 護 片頭痛慢性化と慢性片頭痛. *医学のあゆみ* 243 1117-1122 2012
- 鳥海春樹 神経内科 “頭痛専門診”における鍼灸活用-頭痛に対する強力な診療ツールとしての鍼灸- *東洋医学鍼灸ジャーナル*30 75-80 2013
- 鳥海春樹 海老根妙子 黒井俊哉 柴田護 清水利彦 鈴木則宏 頭痛専門診療における鍼灸併用の可能性 *臨床神経学* 52 1297-1298, 2012
- Sato H, Shibata M, Shimizu T, Shibata S, Toriumi H, Ebine T, Kuroi T, Iwashita T, Funakubo M, Kayama Y, Akazawa C, Wajima K, Nakagawa T, Okano H, Suzuki N. Differential cellular localization of antioxidant enzymes in the trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2013; 248: 345-358.
- 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 .
- 清水利彦 . 片頭痛を分類する . *日本頭痛学会誌* , 2014; 41 : 121-125 .
- 柴田 護 . 片頭痛のメカニズム . *日本頭痛学会誌*2014; 41 : 26-29.

H . 知的所有権の取得

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))

総合研究報告書

鍼灸の作用機序に関する科学的根拠の確立と神経内科専門医と連携した
鍼灸活用ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 荒木信夫 埼玉医科大学 神経内科

【平成25年度研究テーマ】片頭痛および緊張型頭痛に対する鍼治療効果の検討

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

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

【平成26年度研究テーマ】開業鍼灸師に対するアンケート調査

研究要旨：神経内科専門医と連携もしくは、併用して鍼治療を行っている開業鍼灸院の実態を把握するためアンケート調査をした。鍼灸院に通院中の患者の医療機関の併用は75/81（92.5%）であった。その内、主治医の専門科別では整形外科66/75（88.0%）、心療内科41/74（54.7%）、神経内科35/75（46.7%）の順に多かった。神経内科に通院中の患者の割合は、5名以下が51鍼灸院、5～10名は8院、11名～50名は8院、50名以上はなかった。主訴と関係のあった神経内科領域の疾患名は、神経痛、片頭痛、顔面神経麻痺、頭痛、パーキンソン病の順に多かった。医療機関の治療についての指示内容は、主治医に無断で服用しているOTCや、無断で中止している薬物についての注意をしていた。脳血管障害やパーキンソン病などが疑われた16/81（19.8%）の患者が神経内科に紹介されていた。神経内科領域で鍼灸治療の効果があったと考えられた疾患は、緊張型頭痛、片頭痛、神経痛、顔面神経麻痺、パーキンソン病と続いた。一方、効果がなかったと考えられたのは難治性疾患全般であった。鍼灸治療と西洋医学の併用効果については77/81（95.1%）に有効であった。以上、開業している鍼灸院においても神経内科領域の疾患は取り扱われており、特に一次性頭痛の頻度が高く、効果があると考えられていることが分かった。

研究協力者

伊藤康男

埼玉医科大学神経内科 講師

A. 研究目的

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

【平成25年度研究テーマ】片頭痛および緊張型頭痛に対する鍼治療効果の検討

B. 研究方法

1. 片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果

国際頭痛分類第2版 (ICHD) 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。

2. 緊張型頭痛に対する鍼治療効果

国際頭痛分類第2版 (ICHD) 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。

(倫理面への配慮)

鍼治療に同意した患者のみにおいて検討した。

C. 研究結果

1. 片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果

第1群：片頭痛のみ (11例) 男性2例 女性7例、年齢 38.2 ± 16.1 歳 (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

国際頭痛分類第2版 (ICHD) 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.) は以下の2群に分けて検討した。

第1群：頻発反復性緊張型頭痛 (23例)
男性5例 女性18例

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

第2群：慢性緊張型頭痛 (38例) : 男性11例 女性27例

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

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

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

D. 考察

片頭痛患者における鍼治療は、片頭痛のみの患者では高い有効性を得られたが、慢性化片頭痛、薬物乱用頭痛などを伴ってくると有効率がやや低下した。しかし、これらは薬剤による治療に抵抗性がつよい頭痛でもあり、鍼治療は薬物療法との併用効果や慢性化の予防効果もあるため、片頭痛治療において、今後さらに検討されるべき分野といえる。また、片頭痛患者でも、妊娠・妊娠希望など薬物療法が用いづらい患者では非薬物療法の選択肢の一つとして重要である。

緊張型頭痛を頻発反復性緊張型頭痛と慢性緊張型頭痛に分類し検討した結果、効果に差異が認められたことより、頻発反復性

緊張型頭痛は、鍼治療を3回または2週間継続し、慢性緊張型頭痛は鍼治療を8回または6週間継続し効果判定することが推奨できる。緊張型頭痛を以上2つに分け鍼治療を行うことは、緊張型頭痛患者への鍼治療の効果発現までの回数や期間を説明するために有用と考えられる。

E. 結論

片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果は

【平成26年度研究テーマ】開業鍼灸師に対するアンケート調査

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

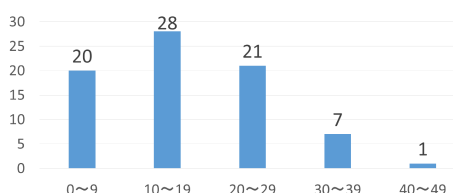
(公社)埼玉県鍼灸師会で行われている保険講習会(医師に同意書を書いてもらい、医療保険による鍼灸治療のレセプトの講習会)を受講し、医療機関と連携している鍼灸院を対象に、1.鍼灸院に通院中の患者さんの医療機関の併用の有無と人数、2.医療機関の併用患者さん主治医の専門科、3.神経内科に通院中の患者さんの割合、4.主訴との関係のあった神経内科領域の疾患名や症状名、5.医療機関の治療について中止や注意や指示をした内容、6.神経内科に患者さんを紹介の有無、7.神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果があったと考えられる疾患や症状、8.神経内科領域の患者さんで鍼灸治療の効果がなかったと考えられる疾患や症状、9.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

明らかに認められるため、今後薬物治療との併用、あるいは薬物治療が困難な例において有効と考えられた。また、緊張型頭痛に対する鍼治療効果も明らかにみとめられるため、今後緊張型頭痛の治療においても活用されるべきと考えられた。

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

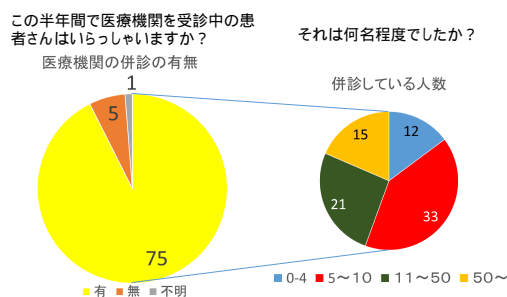
対象となった鍼灸師の経験年数(N = 81)



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。

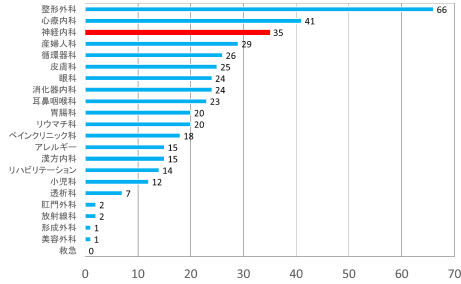


2. 医療機関の併用患者さん主治医の専門科について

・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。

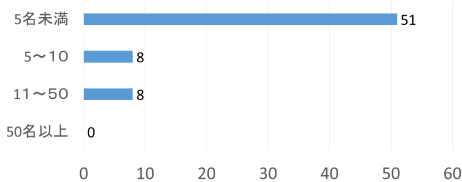
鍼灸治療を受けていた方の主治医の専門科は何科でしたか？



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。

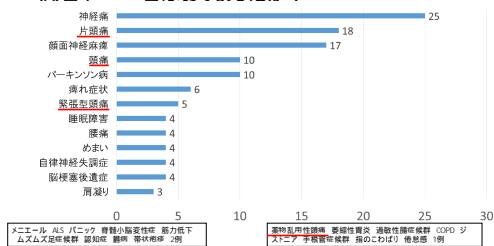
神経内科に通院中の患者さんは何人くらいいらっしゃいますか？



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。

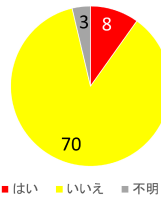
鍼灸治療の主訴との関係のあった神経内科領域の疾患名や症状名はありましたか？



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されていた。

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？

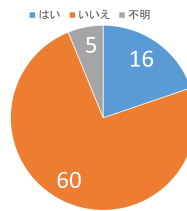


- ◆薬物を主治医に無断で中止している患者さんへ、服用していないことを主治医に伝えることを提案した3例
- ◆頭痛患者さんで、主治医に無断で処方薬を追加して市販薬を服用していることを注意し主治医に相談するよう提案3例
- ◆鍼灸と医療機関で同時に同一部位の保険治療はできない旨を伝え、鍼灸に関しては自診療で行うこととした1例
- ◆セカンドオピニオン等、主治医への不信感があったため進めた1例

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

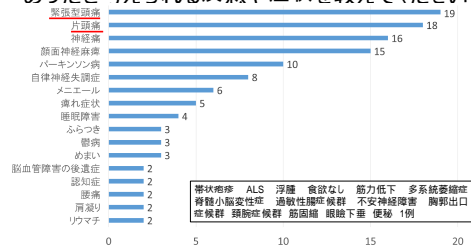


- ◆振戦、小刻み歩行など、パーキンソン病の疑われたため8例
- ◆片頭痛と考えられるが緊張型と言われNSAIDしか処方されていない6例
- ◆頭痛で市販薬を毎日服用している患者5例
- ◆麻痺や知覚異常、今までに経験したことのない頭痛がある脳血管障害を疑われた患者3例

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っ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ない。

G. 研究発表

1. 論文

書籍：

日本神経学会・日本頭痛学会監修.
慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編.
慢性頭痛の診療ガイドライン 2013、東京：
医学書院； 2013、1-349

荒木信夫．慢性頭痛の診療ガイドライン
(2013)．今日の治療指針 2014 東京：医学
書院； 2013、1889-1897

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：

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

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

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 BUSINESS 7(8):46-47、2013

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

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．

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 Neu
roscience 32 (5) :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 (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 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．臨床と研究 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

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

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

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))

総合研究報告書

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 片頭痛に対する鍼治療の作用機序

研究分担者 山口 智 埼玉医科大学 東洋医学科

研究要旨：我々は片頭痛患者と健常者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。平成 24 年度は片頭痛患者 11 名と健康成人 11 名について鍼刺激の反応性について検討した。片頭痛患者に対する鍼刺激は健康成人とは異なり、鍼刺激中(0～5 分、5～10 分)では、片頭痛患者と健康成人は共に視床、弁蓋部や帯状回、島の血流が増加した。しかし、刺激終了直後および 15 分後、30 分後では、片頭痛患者において同部位の血流増加が持続していた。さらに、片頭痛患者と健康成人の比較において、鍼刺激中・刺激終了後の視床や視床下部、弁蓋部や帯状回、島の血流増加が片頭痛患者で顕著であり、特に頭頂葉楔前部が特異的に増加していた。平成 25 年度は、片頭痛患者 11 名と健康成人 11 名の介入前の脳血流と鍼刺激の反応性の検討を行った。鍼刺激前(介入前)の脳血流について、片頭痛患者が健康成人と比較した結果、片頭痛患者は後頭葉および右側頭葉で高く、左側頭葉と頭頂葉楔前部で低下していたことが分かった。これらの知見から、東洋医学の特質である生体の恒常性について着目し、健康成人と比較し介入前に低かった部位は上昇し、高かった部位は減少し健康成人のパターンに近づいた。平成 26 年度は片頭痛患者 13 名に対し鍼治療を 4 週間継続することで、鍼刺激介入前の脳血流と 4 週間後の脳血流を比較し、あわせて、その反応性の違いについても検討した。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。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、健康成人のパターンに近づいた。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。以上より、片頭痛に対する鍼治療の作用機序は、主に高位中枢を介する反応であり、またこうした反応は生体の正常化作用に関与する可能性も示唆された。

研究協力者

菊池友和

埼玉医科大学 東洋医学科

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

A. 研究目的

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ー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額厭穴、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。平成 24 年度は片頭痛患者 11 名と健康成人 11 名について鍼刺激の反応性について検討した。平成 25 年度は、片頭痛患者 11 名と健康成人 11 名の介入前の脳血流と鍼刺激の反応性の検討を行った。平成 26 年度は片頭痛患者 13 名に対し鍼治療を 4 週間継続することで、鍼刺激介入前の脳血流と 4 週間後の脳血流を比較し、あわせて、その反応性の違いについても検討した。

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 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。

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.予期される臨床上的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測定の際の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、4T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4T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、シングルユ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 日間程で元に戻るので支障はない。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。

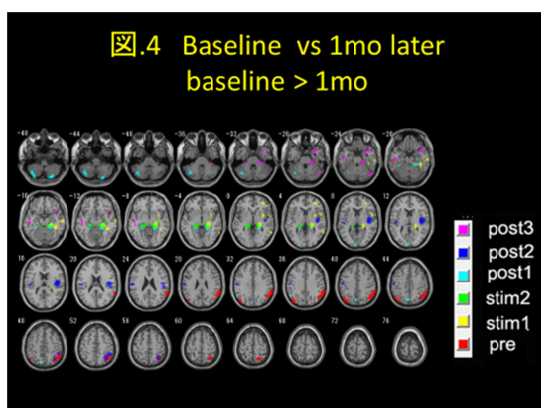
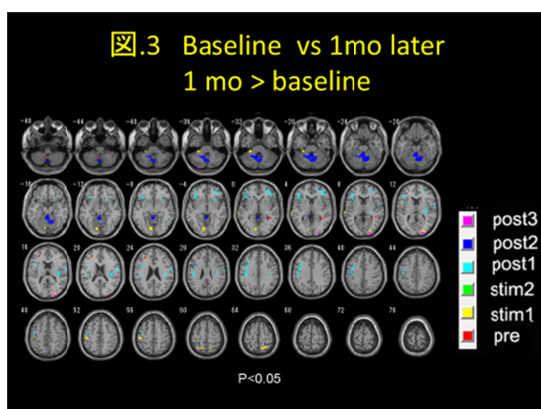
C. 研究結果

平成 24 年度の検討では、片頭痛患者に対する鍼刺激は健康成人とは異なり、鍼刺激中(0~5 分、5~10 分)では、片頭痛患者と健康成人は共に視床、弁蓋部や帯状回、島の血流が増加した。しかし、刺激終了直後および 15 分後、30 分後では、片頭痛患者において同部位の血流増加が持続していた。さらに、片頭痛患者と健康成人の比較において、鍼刺激中・刺激終了後の視床や視床下部、弁蓋部や帯状回、島の血流増加が片頭痛患者で顕著であり、特に頭頂葉楔前部

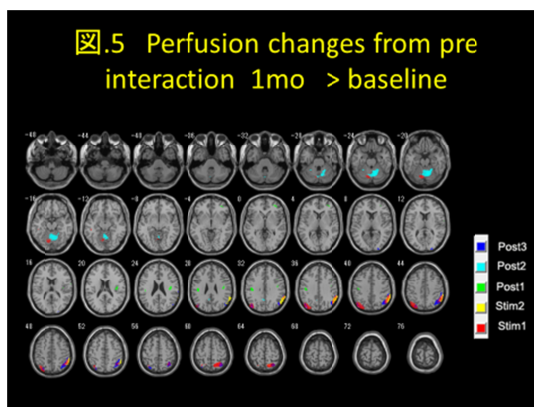
が特異的に増加していた。

平成 25 年度では、鍼刺激前（介入前）の脳血流について、片頭痛患者が健康成人と比較した結果、片頭痛患者は後頭葉および右側頭葉で高く、左側頭葉と頭頂葉楔前部で低下していたことが分かった。これらの知見から、東洋医学の特質である生体の恒常性について着目し、健康成人と比較し介入前に低かった部位は上昇し、高かった部位は減少し健康成人のパターンに近づいた。

平成 26 年度では 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

鍼刺激は片頭痛患者と健康成人の脳血流に及ぼす影響は異なり、東洋医学の特筆である、生体の恒常性を示唆する低い部位は上昇し、高い部位は減少するといったことが示された。さらに、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。以上より、片頭痛に対する鍼治療の作用機序は、主に高位中枢

を介する反応であり、またこうした反応は生体の正常化作用に關与する可能性も示唆された。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 山口 智, 荒木 信夫, 松田 博史, 本田 憲業, 松居 徹, 三村 俊英, 小俣 浩, 菊池 友和, 鈴木 真理, 田中 晃一, 新井 千枝子 . 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 . 埼玉医科大学雑誌 2012; 39; 39-40 .
2. 菊池 友和, 山口 智 . 鍼灸テクニカルレポート 総合医療に向けて医科大学からの発信(第16回) 薬物乱用頭痛(MOH)に対する鍼治療 . 医道の日本 2012; 71; 80-90.
3. 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
4. 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)
5. 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1号 Page104-112(2013.11)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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際 . 神経内科78巻5号 Page530-537(2013.05)
11. 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)

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る展望。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関与。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. 学会発表**
1. 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 .
 2. 鈴木真理、山口 智、菊池友和、小俣 浩、磯部秀之、三村俊英、荒木信夫 . 慢性片頭痛に対する鍼治療効果 . 第40回日本頭痛学会総会 . 2012年11月東京 .
 3. 山口 智、菊池友和、小俣 浩、鈴木真理、本田憲業、松田博史、荒木信夫 . O3-5 ASL MRI を用いた鍼刺激が脳血流に及ぼす影響—片頭痛患者と健康成人の比較—第40回日本頭痛学会総会 . 2012年11月東京 .
 4. 菊池友和、山口 智、小俣 浩、鈴木真理、本田憲業、松田博史、荒木信夫 . 非発作期の片頭痛患者と健康成人の脳血流の比較 ASL MRI を用いた検討 - 第40回日本頭痛学会総会 . 2012年11月東京 .
 5. 菊池友和 . 専門医より依頼のあった片頭痛・緊張型頭痛の鍼治療効果 2013年11月 現代医療鍼灸臨床研究会
 6. 菊池友和 . ここまでわかった鍼灸医学基礎と臨床の交流 頭痛に対する鍼灸治療の効果と現状 臨床研究の立場から.全日本鍼灸学会学術大会抄録集6

- 2回 75.2013.
7. 山口 智、菊池友和、小俣 浩、鈴木真理、松田博史、本田憲業、荒木信夫 . ASL MRI を用いた鍼刺激が脳血流に及ぼす影響—片頭痛に対する鍼治療効果— . 日本頭痛学会誌40巻2号 ; 337, 2013
 8. 菊池友和、山口 智、小俣 浩、鈴木真理、松田博史、本田憲業、荒木信夫 . 片頭痛の病態と鍼の作用機序に関する検討 日本頭痛学会誌40巻2号 ; 337, 2013
 9. 千々和香織、菊池友和、瀧口直子、浅野賀雄、丸木雄一、坂井文彦 . 慢性頭痛に対する鍼治療の効果と作用機序に関する研究日本頭痛学会誌40巻2号 ; 338, 2013
 10. 鈴木真理、山口 智、菊池友和、小俣浩、磯部秀之、荒木信夫 . 月経関連片頭痛患者3 症例における月経時の頭痛に対する鍼治療効果の検討 . 埼玉医科大学 東洋医学センター、同 神経内科・脳卒中内科 . 日本頭痛学会誌40 (2) ; 336,2013
 11. 小俣浩、菊池友和、山口智、大野修嗣、磯部秀之 . 鍼刺激部位差による自律神経機能の影響 . 日本温泉気候物理医学会雑誌77巻1号 Page49-50(2013.11)
 12. 山口智、菊池友和、小俣浩、磯部秀之、大野修嗣、三村俊英 . 東洋医学診療(鍼・灸)で取り扱う頭痛患者の鎮痛効果について(第21報) Arterial spin-labeled MRIを用いた片頭痛患者の検討 . 日本温泉気候物理医学会雑誌77巻1号 Page48-49(2013.11)
 13. 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30巻5号 Page695(2013.09)
 14. 小俣浩、山口智、菊池友和、田村直俊、荒木信夫 . 顔面痛と鍼治療効果 . 自律神経50巻2号 Page149(2013.06)
 15. 鈴木真理、山口智、小俣浩、菊池友和、小内愛、磯部秀之、三村俊英、君嶋真理子 . 月経関連片頭痛に対する鍼治療効果 . 全日本鍼灸学会学術大会抄録集62回 Page186(2013.06)
 16. 鈴木真理、山口智、菊池友和、小俣浩、小内愛、磯部秀之、石井弘子、大野修嗣 . 慢性片頭痛に対する鍼治療の効果発現期間について . 日本東洋医学雑誌64巻別冊 Page218(2013.04)
 17. 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).
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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. seminar2014 11 月下関グランドホテル.
22. 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.
23. 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. 特許取得 なし, 実用新案登録 なし, その他なし
24. 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.
25. 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)
26. 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.
27. Tomokazu Kikuchi:Effect of Acupuncture Stimulation on Cerebral Blood Flow using Arterial Spin Labeling MRI in Patients with Migraine .Migraine scientific

H . 知的所有権の取得

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者	論文タイトル	掲載誌	巻号	ページ	出版年
Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Suzuki N et al.	Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A.	Neurobiol Dis	48	367-378	2012
Kuroi T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Suzuki N et al.	Alterations in microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis by repetitive TRPV1 stimulation on the trigeminal nociceptors.	Neuroreport	23	560-5	2012
Unekawa M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N.	Suppressive effect of chronic peroral topiramate on potassium-induced cortical spreading depression in rats.	Cephalalgia.	32	518-27	2012
Unekawa M, Tomita M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N.	Sustained decrease and remarkable increase in red blood cell velocity in intraparenchymal capillaries associated with potassium-induced cortical spreading depression.	Microcirculation.	19	166-74	2012
Itoh K, Asai S, Ohyabu H, Imai K, Kitakoji H	Effectd of trigger point acupuncture treatment on temporomandibular disorders: A preliminary randomized clinical trial.	J Acupunct Meridian Stud	5	57-62	2012
鈴木則宏	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	臨床神経学	52	819-824	2012
柴田 護	片頭痛慢性化のメカニズム	臨床神経学	52	1012-1013	2012

著者	論文タイトル	掲載誌	巻号	ページ	出版年
山口 智 荒木 信夫	神経内科診療と連携した鍼灸活用の実際	臨床神経学	52	1287-1289	2012
伊藤和憲 齊藤真吾 佐原俊作 内藤由規	鍼灸の作用機序から神経内科領域の可能性を探る	臨床神経学	52	1294-1295	2012
鳥海春樹 海老根妙子 黒井俊哉 柴田 護 清水利彦 鈴木則宏	頭痛専門診療における鍼灸併用の可能性	臨床神経学	52	1297-1298	2012
菊池 友和, 山口 智	鍼灸テクニカルレポート 総合医療に向けて 医科大学からの発信(第16回) 薬物乱用頭痛(MOH)に対する鍼治療	医道の日本	71	80-90	2012
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14回) 一次性頭痛に対する鍼治療効果 薬物療法を 用いづらい片頭痛患者に対する鍼治療	医道の日本	71	84-92	2012
Iwashita T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, et al.	Activation of extracellular signal-regulated kinase in the trigeminal ganglion following both treatment of the dura mater with capsaicin and cortical spreading depression.	Neurosci Res.	77	110-119	2013
Sato H, Shibata M, Shimizu T, Toriumi H, et al.	Differential cellular localization of antioxidant enzy mes in the trigeminal ganglion.	Neuroscience.	248	345-358	2013
Unekawa M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N.	Potassium-induced cortical spreading depression bilaterally suppresses the electroencephalogram but only ipsilaterally affects red blood cell velocity in intraparenchymal capillaries.	J Neurosci Res.	91	578-584	2013
齊藤真吾, 伊藤和憲, 北小路博司	咬筋へのマスタードオイル投与により引き 起こされた口腔顔面痛に対する鍼通電の効果	PAIN RESEARCH	28	167-176	2013

著者	論文タイトル	掲載誌	巻号	ページ	出版年
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	177-182	2013
内藤由規, 齊藤真吾, 伊藤和憲	顔面部の圧痛と身体の痛みに関連性はあるか?	慢性疼痛	32	207-212	2013
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	慢性疼痛	32	171-176	2013
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	543-549	2013
荒木信夫	片頭痛と自律神経	ペインクリニック	34	913-918	2013
菊池友和, 山口 智	めまいに対する鍼治療	医道の日本	72	116-126	2013
菊池雅美, 山口 智	腰椎椎間板ヘルニアに対する鍼灸治療	医道の日本	72	111-120	2013
山口 智, 菊池友和ほか	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	200-206	2013
山口 智, 菊池友和, 鈴木真理, 荒木信夫	神経内科診療と連携した鍼灸活用の実際	神経内科	78	530-537	2013

著者	論文タイトル	掲載誌	巻号	ページ	出版年
鳥海春樹	頭痛専門診療における鍼灸併用の可能性	神経内科	78	550-555	2013
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
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

著者	論文タイトル	掲載誌	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
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

