

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：34318

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590900

研究課題名(和文) 臨床試験における各種シャム鍼の生理活性に関する多面的検討

研究課題名(英文) Multiple studies on physiological activities of sham acupuncture devices used in clinical trials of acupuncture

研究代表者

川喜田 健司(KAWAKITA, Kenji)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号：60076049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：鍼の臨床研究で本物の鍼刺激のコントロールとして用いられてきた各種シャム鍼の生理的活性を明らかにするために、ヒトの末梢神経とラットの中枢ニューロンから活動電位を記録・解析した。その結果、従来のシャム鍼刺激(先端を丸めた非刺入鍼、皮膚への機械刺激など)は鍼灸刺激共通の受容器とされるポリモーダル受容器を興奮させることが明らかになった。また軽微な皮膚刺激とされる円皮鍼(長さ0.6mmの貼り付けタイプの鍼)はラットの内因性鎮痛系や報酬系(心地よさ)に関連する脳部位の侵害受容ニューロンを賦活・抑制させたが、シャム円皮鍼は無効であった。

研究成果の概要(英文)：Physiological activities of various sham devices used in clinical trials of acupuncture were examined by recording the neural activities of sensory afferents in humans and central neurons in rats. Almost every sham interventions (shallow needling, non-penetrating needle with blunt tip, mechanical stimulation of the skin), could activate the polymodal receptors which assumed as common candidate for acupuncture and moxibustion stimuli. Press tack needle could activate the nociceptive specific neurons participated in endogenous pain inhibitory system and rewarding system (pleasantness), but its sham had no effect. These results suggest that lack of statistical difference between real acupuncture and so-called sham acupuncture treatments in recent clinical trials could be explained as two types of acupuncture treatments produce similar therapeutic effects.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含心身医学)

キーワード：ポリモーダル受容器 微小神経電図 臨床試験 シャム鍼 円皮鍼 内因性鎮痛系 報酬系

### 1. 研究開始当初の背景

(1)世界各国で行われた大規模な臨床試験によって、慢性疼痛に疾患に関して、鍼治療はガイドラインに準拠した現代医学の標準治療に比べて治療効果が高いことが報告されていた。また、数万人規模の調査結果から、鍼治療によって生じる有害事象(副作用)は、薬物治療に比べてきわめて軽微なものが多く、その頻度も少ないことから、安全面でも優れていることが明らかにされていた。

(2)一方、本物の鍼治療群とシャム鍼治療群(治療効果の期待されていない鍼手技など)との比較では、両者の効果に差がみられないことが多いため、鍼の臨床効果は強いプラセボ効果に過ぎないとする見解が出されていた。

(3)そこで、本物の鍼の特異的効果(鍼治療そのものが持つ治療効果)を明らかにするためには、鍼の臨床研究で比較対照群に用いられたシャム鍼刺激に生理的活性がないこと(薬の臨床試験におけるプラセボ薬のように薬理学的効果がないこと)の検証が不可欠となっていた。

### 2. 研究の目的

(1)鍼の臨床試験においてシャム鍼刺激として用いられてきた各種の鍼手技(浅い刺入、先端を丸めた鍼刺激、鍼管による機械刺激など)の生理的活性の有無を電気生理学的な手法(活動電位の発生の有無)によって解明すること。

(2)ヒトの末梢神経からポリモーダル受容器(機械刺激、熱刺激、化学刺激に反応する侵害受容の一種で、鍼灸刺激の共通する受容器とされている)から単一神経活動(CMHユニット:無髄神経に支配される機械刺激・熱刺激に反応するユニット)を導出し、各種鍼刺激、シャム鍼刺激に対する反応性を記録・解析することにより、シャム鍼刺激の生理的活性の有無に関するエビデンスを提供すること。

(3)ラットの中枢神経系における感覚情報の投射部位である腹側基底核(VB)、内因性痛覚抑制機構の中心的部位である中脳中心灰白質(PAG)、背側縫線核(NRD)および報酬系(快や心地よさの情動と密接に関連する部位)で中心的役割を果たしている側坐核(NACC)から単一ニューロン活動を記録し、円皮鍼とそのシャム鍼(針先を除いた円皮鍼)による刺激に対する反応性を記録・解析し、円皮鍼のような微弱な鍼刺激のもつ機能的な意義と役割を明らかにすること。

### 3. 研究の方法

(1)ヒトの微小神経電図による記録法  
文書によるインフォームド・コンセント(説明と同意)の得られた男性健康成人(14名、

20-34才)を被験者とした。被験者はベッド上に側臥位となり、記録側の下肢を形状記憶素材マットで固定した。腓骨神経束にタングステン微小電極(先端直径1 $\mu$ m以下、インピーダンス2-5M $\Omega$ 、FHC社製,USA)を手技的に刺入し、電極位置を少しずつ移動させながらその電気活動を前置増幅器(WPI)とメモリオシロスコープ(VC-11,日本光電)でモニターし、必要に応じてレコーダーに記録した。

(2)記録された単一ユニット放電の分類方法  
触刺激や圧刺激を用いて記録された単一ユニット放電(活動電位)の受容野をみつけだし、その位置と大きさを確認し、機械刺激および輻射熱刺激に対する閾値を測定した。さらに、受容野への電気刺激で誘発される単一活動電位の潜時(刺激から反応が現れるまでの時間)と刺激部位と記録電極の間の距離を測定して伝導速度を求め、そのユニットを有髄線維と無髄線維に分類した。そして、受容野に対するブラシ、圧迫、スクラッチング、ピンチの機械刺激による反応の有無とその順応性によって速順応と遅順応性のタイプに分類した。

(3)各種鍼刺激、シャム刺激に対する反応性の解析

円皮鍼(画鋏状の細く短い鍼を皮内に垂直に刺入してテープで皮膚に固定、直径0.2mm、長さ0.6mm)、通常の鍼灸鍼(豪鍼)それらのシャム鍼として先端を丸めた鍼、鍼体を除いた円皮鍼による刺激をランダムに受容野に与え、その反応を記録した。それと同時に、被験者の感じた感覚の種類、その強さについても併せて記録した。

(4)動物実験によるニューロン活動の記録方法

雄性SDラット15匹(体重320~500g)を用いた。ウレタン(1.2g/kg)麻酔下で、気管カニューレ、血圧モニター用の動脈カニューレ、薬物注入用の静脈カニューレを装着、筋弛緩薬を投与し、人工呼吸器で呼吸を一定に保ち、その後、ウレタンと筋弛緩薬の混合液を持続投与した。ラットは脳定位固定装置に固定し、頭蓋骨に穴をあけ、ガラス管微小電極を油圧マニプレーターを用いて挿入した。脳マップに基づき、VB、PAG/NRDおよび、NACCからニューロン活動が導出できたら、その受容野を探し、ユニットの反応性を、触、圧、ピンチ、熱刺激によって調べ、その反応性から、低閾値機械受容(LTM)、広作動域(WDR)、特異侵害受容(NS)ニューロンに分類した。ニューロン活動の記録できた部位は、色素でマークしたのち、組織切片を作成してその位置を確認、記録した。

(5)鍼刺激には、ステンレス製の円皮鍼(鍼体長0.6mmまたは0.9mm、直径0.2mm、セイ

リン社)を同定した受容野へ貼付し、10秒間押圧刺激を行った際のニューロン活動を観察・記録した。また、シャム円皮鍼として、鍼先を除いたものを貼付し、同様に10秒間押圧刺激を行った。

(6)本研究は、明治国際医療大学研究倫理委員会(承認番号23-96)および明治国際医療大学動物実験委員会(承認番号22-18)の承認を受けておこなった。

#### 4. 研究成果

(1)ヒトのCMHユニットの記録と鍼灸刺激とシャム鍼刺激に対する反応性

ヒトのCMHユニットは、機械刺激と熱刺激に反応する無髄線維であり、皮膚のポリモーダル受容器に由来するとされている。今回記録された10例のいずれもが鍼刺激と灸刺激に反応した。その受容野はすべて点状であり、多くは1カ所であったが2カ所に隣接し他例も3例あった。図1、図2にその一例を示す。

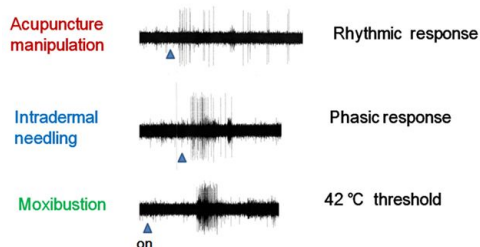


図1 ヒトのCMHユニットの反応例

上段は鍼手技によるリズム的な反応、中断は皮内鍼に対する一過性の反応、下段は灸刺激による反応(閾値は42度)

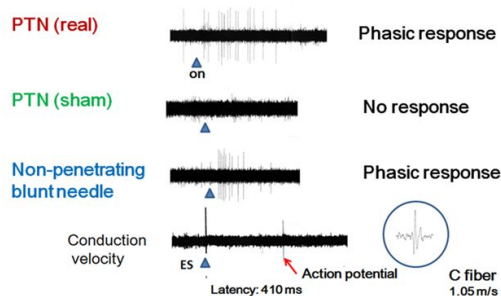


図2 ヒトのCMHユニットの反応例(続き)

上段は円皮鍼刺激による一過性の反応、中段はシャム円皮鍼刺激時の記録、下段は先端を丸めた鍼による一過性の反応。最下段は電気刺激で誘発された活動電位を示す。伝導速度は1.05m/秒。円の中は活動電位。

これらのユニットは、通常の鍼刺激の他、皮内鍼、円皮鍼にも持続的な反応をしめした。また、鍼管を立てる動き、皮膚のひっかきなど、痛みを生じない軽微な機械刺激にも反応した。図2は円皮鍼とそのシャム鍼および非刺入タイプのシャム鍼(鍼の先端を丸めたも

の)に対するCMHユニットの反応の一例である。円皮鍼というきわめて短い鍼の皮内への刺入によって、明瞭な反応が認められるが、鍼体を除いたシャム円皮鍼では、反応は見られなかった。一方、非刺入鍼の刺激により持続的な反応が認められたことは、被験者にほとんど感覚が生じない刺激であっても、末梢受容器は十分に興奮していることを意味するものであり、日本において汎用されている軽微な刺入しない鍼刺激の生理的活性を示唆するものといえよう。

(2)ヒトの末梢神経から記録されたその他の感覚神経の電気的活動

ヒトの末梢神経には性質の異なるさまざまな感覚神経が知られている。今回の研究において、触圧刺激に反応する太い有髄神経(A線維)が数多く記録されたが、いずれも、各種鍼刺激、シャム鍼刺激、テープの着脱のいずれにも一過性の反応を示した。しかし、A線維は熱刺激には反応しない事から、鍼灸の受容器としては適切性を欠くため、その詳細は検討しなかった。その理由は、鍼灸治療が誕生した歴史において原基的な手技は灸(熱)刺激であったことが古医学文献から明確にされており、今回の研究が鍼の臨床研究におけるシャム鍼の生理的意義を明らかにすることを主たる目的としていることにある。また、心地よさを伝える神経線維として注目されている無髄の低閾値機械受容器は記録出来なかった。また、C線維で機械刺激に反応しないユニットも文献上知られており、フレア反応の出現に参与することが明らかにされているが、今回のユニット導出方法では、検出することは原理的にできなかった。

(3)ラットVBニューロンの反応

視床腹側基底核(VB)は、皮膚からの感覚信号の投射部位であり、そのニューロンの興奮は、末梢から情報が伝わっていることを示す。今回VB内で記録できた5例のNSニューロンの受容野は全身性で、このうちピンチ刺激に対して、4例は興奮性反応を、1例は抑制性反応を示した。これらのニューロンはいずれも円皮鍼の刺激で、ピンチ刺激と同様に興奮性あるいは抑制性の反応を示した。また、シャム円皮鍼に対しては反応しなかった。このことは、微細な刺激と考えられている円皮鍼が視床に侵害情報として伝わっていることを示すものであり、シャム円皮鍼の生理的不活性も確認された。

(4)ラットPAG/NRDニューロンの反応

中脳中心灰白質(PAG)/背側縫線核(NRD)は、内因性痛覚抑制機構として知られている部位である。今回記録出来た11例のNSニューロンの受容野は全身性で、このうちピンチ刺激に対して、9例が興奮性2例が抑制性反応を示した。図3にその一例を示す。

これらのニューロンはいずれも円皮鍼の刺激で、ピンチ刺激を行った際と同様に興奮性あるいは抑制性の反応を示した。シャム円皮鍼刺激には反応を示さなかった。このことは、円皮鍼刺激によっても内因性痛覚抑制機構を賦活しうる可能性を示唆するものであった。

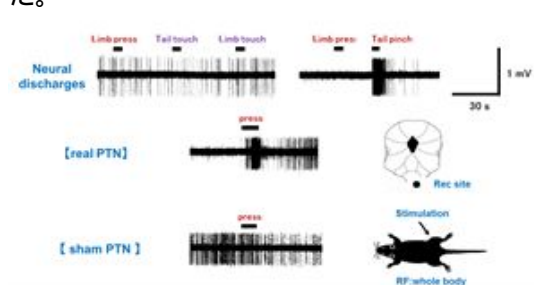


図3 ラットのNRDニューロンの反応例  
上段は各機械刺激に対する反応性を示す。中段左は円皮鍼に対する反応、中段右は記録部位、下段左はシャム円皮鍼に対する反応、下段右は全身性の受容野を示す。

#### (5) ラットのNACCニューロンの反応

側坐核(NACC)は脳の報酬系の中心となる脳部位であり、腹側被蓋核からのドパミン作動性ニューロンからの投射を受けている。この部位のニューロンが興奮することは、心地よさを生じることに関連すると考えられる。今回、NACCから記録できた7例のすべてがNSニューロンであった。受容野は6例が全身性で、1例は下半身のみであった。ピンチ刺激に対する反応は興奮性4例、抑制性3例だった。円皮鍼刺激に対しても同様の反応性を示したが、シャム円皮鍼には反応しなかった。

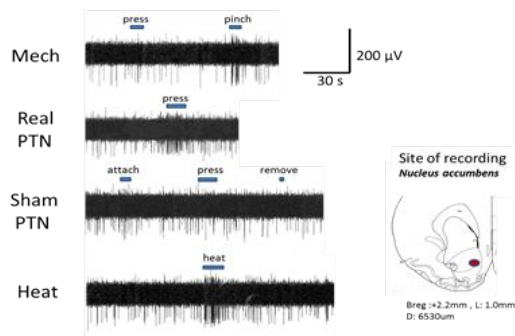


図4 ラットのNACCニューロンの反応例  
上段は機械刺激に対する反応、中段は円皮鍼、下段はシャム円皮鍼に対する反応。最下段は熱刺激に対する反応を、下段右は記録部位を示す。

#### (6) ヒトの微小神経電図による解析のまとめ

ヒトの末梢神経の記録から、ポリモーダル受容器とみなされるCMHユニットが、これまで用いられてきた大部分のシャム鍼刺激に対して明確な興奮性の反応を示した。この事実は、従来の鍼の臨床試験においてシャム鍼刺激の生理的な不活性の前提に誤りがあったことを示している。また、シャム円皮鍼のみがCMHユニットに対する反応性を示さなかつ

たことは、円皮鍼とそのシャム鍼を使った臨床試験によって、鍼の特異的効果を明らかに出来る可能性を示唆するものである。

#### (7) ラットのニューロン記録のまとめ

円皮鍼刺激によって、体性感覚の投射領域であるVB、内因性痛覚抑制機構の要とされるPAG、NRD、報酬系の中心であり快情報とも関連するNACCのいずれの部位において反応が惹起された。そして記録されたニューロンのすべてはNSであり、大部分のニューロンは全身に受容野を持っていた。ことは、軽微な刺激とされる円皮鍼が、ヒトにおいても一般の鍼刺激と同様の効果を生む可能性を示している。

#### (8) 本研究の意義

本研究において、鍼の臨床試験で用いられてきたシャム鍼は、いずれもポリモーダル受容器を興奮させることを明確に示した。ポリモーダル受容器は鍼灸刺激に共通する受容器とみなされており、シャム鍼刺激によってさまざまな臨床効果が生じることは生理学的に当然と考えられる。鍼の臨床試験の結果に関して現在議論されていることは、本物の鍼群とシャム鍼群の間の効果に差がないことをどのように説明するかである。鍼の特異的効果を否定する立場ではシャム鍼を生理的に不活性とみなしているが、シャム鍼には十分な生理的活性があることが本研究で明らかになったことから、これまでの議論は、本物の鍼刺激といわゆるシャム鍼と呼ばれる別の鍼刺激の2種類の鍼刺激の効果に差がなかったとして理解するのが妥当であることを明らかにした。また、円皮鍼という軽微な鍼刺激がさまざまな中枢に影響を与えること、そのシャム鍼は生理的に不活性であることから、今後の鍼の臨床試験に円皮鍼とそのシャム鍼を用いることが妥当であることを明らかにした。これらの点に本研究の意義がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 5件)

Kawakita K, Carneiro M, Okada K, Ogasawara C, Sumiya E, Sugawara Y, Aizawa S and Goto S, Physiological activities elicited by acupuncture and its sham device in human and rats. Australian J Acupunct Chinese Med. 8(2): 42. 2013

Kawakita K, Carneiro M, Okada K, Ogasawara C, Sumiya E, Sugawara Y, Aizawa S, Goto S: Physical Activities of Sham Devices Used in Clinical Trials of Acupuncture. 16th International Conference of Oriental Medicine, 2012

Kawakita K, Okada K, Carneiro M, Sugawara Y, Aizawa S, Goto S: Press tack needle and its sham are useful for double blinded clinical trials of acupuncture. 14th World Congress on Pain, International Association for the Study of Pain, 2012

川喜田健司, 岡田 薫, 菅原之人, 會澤重勝: 鍼の臨床試験における各種シャム鍼刺激の生理活性の微小神経電図法による解析. Pain Res. 27 (2), 91, 2012

Kawakita K, Okada K, Carneiro M, Sugawara Y et al. Examination of physiological activity of various sham devices used in clinical trials of acupuncture, 5th international Medical Acupuncture Congress of Barcelona, 2011.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川喜田健司 (KAWAKITA, Kenji)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号：60076049

### (2) 研究分担者

岡田 薫 (OKADA, Kaoru)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・准教授

研究者番号：60268175