

氏名（本籍）	石山 すみれ
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 9934 号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	片頭痛に対する後頭部 C2 末梢神経野鍼通電療法の作用機序の研究：Advanced-MR I を用いた検討
主査	筑波大学教授 医学博士 玉岡 晃
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 森 健作
副査	筑波大学講師 博士（医学） 山下創一郎
副査	筑波大学助教 博士（神経科学） 小金澤禎史

論文の内容の要旨

石山すみれ氏の博士学位論文は、片頭痛に対する後頭部 C2 末梢神経野鍼通電療法 (C2 Peripheral nerve field stimulation using electroacupuncture; 以下 EA-C2-PNfS) の効果を検討したものである。近年、片頭痛に対し脳内の疼痛関連領域の機能的障害や中枢性感作との関連が示唆されており、そうした機能的障害を評価する目的で resting state functional MRI (以下 rsfMRI) や Diffusion Tensor Imaging (以下 DTI) などが使用されている。本論文では、EA-C2-PNfS の効果と DTI、rsfMRI を解析し、片頭痛に対する EA-C2-PNfS の作用機序や片頭痛の病態・診断への応用についての検討を行っている。その要旨は以下のとおりである。

（目的）著者は、片頭痛患者に対し、EA-C2-PNfS を行い、まず臨床的有用性を検討している。著者はまた、治療前後及び健常者に対し撮像した DTI、rsfMRI を解析し、片頭痛に対する鍼通電療法の作用機序を明らかにするとともに、健常者群との比較を行い、片頭痛の病態・診断への応用についての検討を行っている。

（対象と方法）著者は、筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター水戸協同病院脳神経外科頭痛外来を受診し、研究への同意が得られた片頭痛患者 26 名を対象とし、健常コントロール群 24 名も同様に解析を行っている。著者は、3.0T MRI を用いて片頭痛群は鍼治療開始前と 3 ヶ月後、健常者群では 1 回目の撮像と 3 ヶ月後の、それぞれ 2 回ずつ DTI と rsfMRI を撮像し、各治療前に内服前の疼痛強度を Numerical Rating Scale (以下 NRS) を用いて評価し、Headache Impact Test-6 (以下 HIT-6)、自己評価式抑うつ尺度 (Self-Rating Depression Scale 以下 SDS) は鍼治療開始前、1 ヶ月後、2 ヶ月後、最終治療日に評価を行っている。治療頻度は原則週に 1 回、期間は約 3 ヶ月としている。臨床評価解析は初診時と 3 か月後の数値を解析対象とし、Wilcoxon の符号付順位検定を用いている。

DTI 画像解析は全脳解析である Tract-based spatial statistics (以下 TBSS) を行い、Fractional anisotropy (以下 FA), Mean diffusivity (以下 MD), Axial diffusivity (以下 AD), Radial diffusivity (以下 RD) の変化について検討している。rsfMRI 解析は Region of interest (以下 ROI) 法を使用し、左右中心後回、視床、視床下部、島、扁桃核、帯状回前部・後部、脳幹の 13 箇所を ROI として設定し、それぞれの Functional connectivity (以下 FC) について解析を行っている。また相関解析として罹病期間、治療前後の NRS、HIT-6 と脳梁 FA、それぞれの FC について Pearson の相関解析を用いて検討している。

(結果) 著者は、最終的に片頭痛 20 名 (男性 1 名、女性 19 名、平均年齢 45.6±14.8 歳) と健常者 23 名 (男性 6 名、女性 17 名、平均年齢 44.9±12.9 歳) を解析対象としている。

片頭痛群では、初診時と治療 3 ヶ月後の NRS の比較において、初診時の中央値(最小値- 最大値) 7 (3-10) から 4 (0-10) と有意に減少していること ($p=0.002$) や、HIT-6 においても 64 (49-74) から 61 (42-76)、SDS も 43.5 (31-59) から 42 (26-54) と有意な改善を示したことを明らかにしている。

著者は FC 解析によって、片頭痛群の鍼治療前後の比較では、左視床-左視床下部、左島-右視床下部の FC が治療後有意な低下を示し、左視床下部-右視床下部、左視床下部-右中心後回の FC は治療後有意な増加が認められることを明らかにしている。また、鍼治療前の片頭痛群の撮像と健常者群の 1 回目の撮像を比較し、片頭痛群で有意に帯状回後部-右視床の FC が高値を示すことを認めている。

著者はまた、相関解析によって、脳梁膨大部の FA と罹病期間で治療前後ともに有意な正の相関を示すことや、FC の相関解析においては、鍼治療前の左扁桃体-左視床、左視床-両側中心後回の FC 値と鍼治療前の HIT-6 の値に有意な正の相関を認め流ことを明らかにしている。

(考察) 著者は、片頭痛群では NRS, HIT-6, SDS の有意な改善を認め、画像解析では視床下部、視床、中心後回や島において治療後有意な FC の変化を認めている。視床下部は片頭痛病態に深く関連しており、片頭痛の Generator として注目されている領域である。また近年、片頭痛などの慢性疼痛と三叉神経脊髄路核との関連が注目されており、三叉神経脊髄路核は視床や視床下部と強い関連があることが報告されている。著者は、鍼治療では、三叉神経脊髄路核を介し、両側視床下部に関連した FC を調整することにより、片頭痛の症状の緩和に繋がっている可能性があるとして述べている。相関解析において治療前後の FA と罹病期間に正の相関を認めたことから、著者は FA が片頭痛の慢性化の指標となることを提唱している。また、治療前の HIT-6 と正の相関が見られた FC は、治療後その所見は得られなかったことから、著者は、FC が治療効果や疾患の経過などによる機能的変化を示しているものと考えている。

(結語) 著者は、片頭痛に対し EA-C2-PNfS を行い、疼痛強度などの臨床評価に加えて治療前後の DTI と FC について検討している。著者は、本治療法による頭痛強度の減少、頭痛による日常生活支障度の改善が認められることを明らかにした。著者はさらに、FC 解析によって鍼治療前と比較して治療後に視床や島など疼痛関連領域や視床下部の FC の有意な変化が認められることを示している。著者は、本治療法の作用機序として、C2 脊髄神経枝を介し、三叉神経脊髄路核や視床下部を経て、疼痛関連領域の活動性を調整した可能性があると考えており、低侵襲で簡便な EA-C2-PNfS が片頭痛の新たな非薬物療法として有用であることを提唱している。

審査の結果の要旨

(批評) 著者は、片頭痛に対して EA-C2-PNfS を行うことによって、本治療法による頭痛強度の減少、頭痛による日常生活支障度の改善を明らかにするとともに、FC 解析による変化より本治療法の作用機序として、C2 脊髄神経枝を介し、三叉神経脊髄路核や視床下部を経て、疼痛関連領域の活動性を調整した可能性を示唆する結果を得ている。今後、前向き研究や長期的な効果についての検討、最適な刺激強度の決定など解決すべき点は多いが、低侵襲で簡便な EA-C2-PNfS が片頭痛の新たな非薬物療法として有用であることを示した意義は大きい。

令和 3 年 1 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。