

令和 4 年度

学位論文

破局的思考が鍼通電の鎮痛効果に及ぼす影響

所属

明治国際医療大学 大学院 鍼灸学研究科 博士後期課程

氏名：比嘉 翔平

連絡先 (e-mail) : 20201301@meiji-u.ac.jp

キーワード：鍼通電、下行性疼痛抑制系、破局的思考、PCS、CPM、OA

破局的思考が鍼通電の鎮痛効果に及ぼす影響

比嘉 翔平

要旨

【目的】慢性疼痛患者では破局的思考が強い傾向にあり、そのような患者では鍼治療の効果が認められないことも多い。その理由として背外側前頭前野や下行性疼痛抑制系の機能低下が関与している可能性が指摘されている。そこで、破局的思考を評価する Pain catastrophizing scale (PCS) を用いて破局的思考の程度と鍼通電の鎮痛効果との関係について検討するとともに、下行性疼痛抑制系を評価する Conditioned pain modulation (CPM) と Offset analgesia (OA) を用いて、破局的思考と下行性疼痛抑制系との関連性について検討した。

【方法】一般成人 14 名を対象に、心理・認知機能評価として Hospital anxiety and depression Scale (HADS) と PCS を、下行性疼痛抑制系の評価として CPM および OA を、痛覚閾値の評価として知覚・痛覚定量分析装置にて電気痛覚閾値を測定した。なお、CPM は非利き手上腕に熱刺激（テスト刺激）を与えた時の痛みの VAS と熱刺激に加えて利き手への冷水刺激（条件刺激）を与えたときの痛みの VAS を測定し、その差分を CPM 効果とした。OA は非利き手前腕内側に 43°C の熱刺激を 5 秒行った後、温度を 1°C 上昇させ 5 秒保持、再度温度を 1°C 下げ 20 秒間保持した際の痛みを VAS で連続的に測定し、VAS の最大値と最小値の差分を OA 効果とした。

研究対象者は、事前に HADS と PCS を測定した後、介入前に電気痛覚閾値、CPM、OA の順番で測定した。その後、非利き手を除く上肢と両下肢の 3 肢に 4Hz、頭部に 100Hz で 30 分間鍼通電を行い、介入直後に再度、電気痛覚閾値を測定し、介入前後の電気痛覚閾値の変化量を求めた。

【結果】PCS15 点を基準に研究対象者を 2 群に分け、鍼通電の鎮痛効果を比較したところ有意差が認められたが ($p=0.04$)、PCS と CPM 効果、OA 効果ともに相関は認められなかった (CPM: $r=-0.02$, $p=0.94$, OA: $r=-0.19$, $p=0.49$)。

【考察】本研究では PCS 値が高い群で鍼通電の鎮痛効果が得られにくいことが明らかになったものの、下行性疼痛抑制系の状態を反映するとされる CPM や OA との関連は認められなかった。破局的思考を持つ患者では、背外側前頭前野の機能低下が知られていることから、鍼通電による鎮痛効果の発現には背外側前頭前野が関係しているものと思われた。しかし、CPM や OA で示される下行性疼痛抑制系の状態とは直接関係がなかったことから、PCS 値の違いにより生じた鍼通電の鎮痛効果の差は、CPM や OA の状態とは直接関連がないと考えられた。

I. はじめに

慢性疼痛は、急性疾患の通常の経過、あるいは創傷の治癒に要する妥当な時間を超えて持続する痛みと定義され¹⁾、国内の慢性疼痛保有率は成人の22.5%、約2,300万人以上といわれている²⁾。痛みの慢性化の要因には、痛み関連脳領域(ペインマトリックス)の変調や³⁾、さまざまな脳内ネットワークの機能低下あるいは破綻⁴⁾、内因性鎮痛機構の1つである下行性疼痛抑制系の減弱などが報告されている⁵⁾。その中で痛みのコントロールに重要な鎮痛機構の1つである下行性疼痛抑制系の減弱には、加齢⁶⁾、慢性的なストレス^{7,8)}、負の感情に伴う扁桃体の過剰興奮⁹⁾、背外側前頭前野の機能低下などが指摘されているが^{5,10-12)}、その中でも背外側前頭前野の活動性の低下に関する報告が多い。前頭前野は、一般的に記憶や認知、意欲、判断に関係する領域であるとされており、その中でも背外側前頭前野の機能低下は、痛みのコントロールならびに痛みに対する拡大視や無力感、反芻などを特徴とする破局的思考との関係も指摘されている¹³⁾。

一方、鍼灸治療は、慢性的な痛みに対して一定の効果が報告されている^{14,15)}。2021年に改訂された慢性疼痛診療ガイドラインでは「弱く推奨する」とされており¹⁶⁾、慢性疼痛治療の選択肢の1つとなっている。鍼灸治療は、生体内の鎮痛機構を末梢^{17,18)}、脊髄¹⁹⁾、上脊髄²⁰⁾のそれぞれのレベルで賦活させることが知られている。その中で、慢性疼痛の治療では手足への鍼通電を用いることが多いが²¹⁾、手足への鍼通電は脳への影響が強く、上脊髄性の鎮痛機構である下行性疼痛抑制系をはじめとした内因性鎮痛機構を賦活させることで疼痛を抑制すると考えられている²²⁾。しかしながら、鍼通電による鎮痛効果が認められる慢性疼痛患者はいるものの、治療抵抗性を示す患者も一定数存在している²³⁾。その要因として、難治性慢性疼痛患者では、特に破局的思考が強いことが指摘されている²⁴⁾。破局的思考とは、痛みをネガティブに捉えてしまう思考のことであり²⁵⁾、痛みに過剰に注意が向き、ネガティブに考えてしまうことで痛みを強く感じたり、痛みを避けようと不活動に陥り、より痛みを悪化させてしまうとされている^{25,26)}。また、破局的思考と関連する脳部位である背外側前頭前野は、下行性疼痛抑制系と関連が強く²⁷⁾、破局的思考が強いことが鍼通電を介した鎮痛効果に影響している可能性が示唆されている²³⁾。このことから、治療抵抗性を示す患者では背外側前頭前野機能が低下し、その結果、下行性疼痛抑制系などの内因性鎮痛機構が正常に働いていない可能性が示唆されている^{11,13,27)}。

他方、近年、下行性疼痛抑制系の定量的評価として **Conditioned pain modulation** (以下 **CPM**)²⁸⁾や **Offset analgesia** (以下 **OA**)²⁹⁾といった定量的感覚検査(QST)が用いられている。CPMは侵害刺激で痛みを抑制する **Diffuse noxious inhibitory control** (以下 **DNIC**) 現象であり³⁰⁾、OAは侵害性熱刺激を5秒程度保持し、1°C上昇させ、また元の温度に戻すことで痛み感覚が大幅に減少する現象である³¹⁾。慢性疼痛患者においては、CPMやOAが減弱していること^{32,33)}、さらに一般人ではOA時には背外側前頭前野や中脳中心灰白質などの下行性疼痛抑制系に関与する脳部位の活動性が増加するが、慢性疼痛患者では、これらの部位が働きにくいことが報告されている²⁹⁾。

そこで、下行性疼痛抑制系を賦活すると考えられている部位に鍼通電をした際の鎮痛効果と破局的思考との関係性を明らかにするとともに、破局的思考による下行性疼痛抑制系の影響を調べる目的で CPM や OA との関連性について検討した。

II. 方法

1. 対象

対象は、研究の趣旨を説明し、インフォームドコンセントの得られた本学の一般成人学生 14 名（男性 10 名、女性 4 名、平均年齢 22.5 ± 2.0 （中央値：22.0（21.0～23.5）歳）とした。なお、神経疾患を有している者、本研究に影響を及ぼすような薬を服用している者は除外した。本研究は明治国際医療大学ヒト研究倫理審査委員会の承認を得て行った（承認番号：2022-007）。

2. 測定・介入

1) Conditioned pain modulation (CPM)の測定

条件刺激を 10°C の冷水刺激、テスト刺激を熱刺激とし、座位にて CPM を測定した。なお、多くの研究では CPM の測定は上肢で行っていることから、他の研究との比較検討も踏まえて、生活に影響の少ない非利き腕を測定部位として設定した。測定は熱痛計 (UDH-105, Unique Medical) を用いて、痛み感覚が Visual analogue scale (VAS) にて 50mm と同程度となる温度閾値を非利き手の上腕部外側（三角筋粗面付近で上腕三頭筋側の筋腹を避けた位置）で測定し、その後、測定した温度刺激を同様の部位に 1 秒間与え、その時の痛みの強さを VAS にて評価した。なお、VAS は左端を痛みなし、右端を考えられる最大の痛みと記載し、100mm 幅の線上に印をつけてもらうことで、評価した。5 分間のインターバルを設けた後、同様の温度刺激を 10 秒間与えながら、 10°C の冷水を浸した容器（直径 340mm、幅 202mm、深さ 155mm）に利き手の手関節までを浸し、その 10 秒目における非利き手側上腕の熱刺激の VAS を測定した。なお、測定中は温度計（デジタル温度計 H-2, シンワ測定株式会社）にて、温度を確認し行い、大野らの研究を参考に³⁴⁾、 $-\{(冷水刺激介入 10 秒目の VAS) / (1 秒間の熱刺激時の VAS) - 1\} \times 100$ として CPM の値 (CPM 効果) を求め、任意の値 (AU) で表記した。

2) Offset analgesia (OA)の測定

測定部位は非利き手の前腕中央部と肘関節の真ん中で熱痛計 (UDH-105, Unique Medical) にて 33°C から 43°C まで温度を上げ、 43°C に達したら 5 秒間その温度を保持したのち、温度を 1°C 上げ (44°C)、5 秒間の刺激を与えた後に再び 1°C 下げ (43°C)、20 秒間その状態を保った際の痛みを VAS で測定した。過去の報告を参考に²⁹⁾、熱刺激を与えた際の VAS で、 $\{(最大 VAS - 最小 VAS) / 最大 VAS\} \times 100$ として OA の値 (OA 効果) を求め、任意の値 (AU) で表記した。

3) 鍼通電の方法

鍼通電は、鍼通電治療器 (Ohm pulser LFP-4000A, 全医療器社) を用いて、慢性疼痛に対する鍼灸治療において有効とされている、利き手側の上肢の合谷 (LI4) と手三里 (LI10)、両下肢の足三里 (ST36) と陽陵泉 (GB34) の 3 肢と両側の頭維 (ST8) に鍼通電を行った。鍼通電刺激は非対称パルス波で、パルス幅 0.25ms、周波数は 3 肢では 4Hz、両側の頭維 (ST8) は 100Hz で行い、刺激時間は 30 分間とし、刺激強度は研究対象者が電気刺激をしっかりと感じる程度 (約 7~25V) とした。なお、各鍼は 3 肢では 0.18×40mm を用いて直刺、頭維 (ST8) では 0.18×50mm (セイリン社) を用いて横刺で前頭部から後方に向かって頭皮に沿って、10~20mm 刺入した。

3. 評価

1) 心理・認知的評価

研究対象者の心理・認知的評価として、抑うつと不安の評価である Hospital anxiety and depression Scale (以下 HADS) と痛みの情動体験を否定的に捉える思考の評価である Pain catastrophizing scale (以下 PCS) を用いて、介入前に評価した。

① HADS (心理的評価)

HADS は抑うつや不安に関する評価尺度で、抑うつに関する質問が 7 項目、不安に対する評価が 7 項目あり、0~3 点の 4 段階で評価する³⁵⁾。それぞれの項目で、11 点以上の場合に不安や抑うつが高い状態であると考えられる^{36,37)}。

② PCS (認知的評価)

PCS は 13 項目からなり、「反芻」、「無力感」、「拡大視」の 3 つの尺度に分類され、「反芻」に関する質問が 5 項目、「無力感」に関する質問が 5 項目、「拡大視」に関する質問が 3 項目あり、「全く当てはまらない」の 0 点から「非常に当てはまる」の 4 点からなる 5 件法で評価する。52 点満点で点数が高いほど破局的思考が強いことを示す³⁸⁾。なお、今回のカットオフ値は、一般成人で用いられる 16 点以上を破局的思考が強いと判断した³⁹⁾。

2) 鍼通電の鎮痛効果

鍼通電の鎮痛効果は、知覚・痛覚定量分析装置 (Pain Vision PS-2100, ニプロ社) を用いて、「痛み対応電流値」と呼ばれる漸増する電流値を電気痛覚閾値として評価した。測定は、測定用電極を非利き手前腕内側の中央部に貼付し、電気を漸増的に流し、研究対象者が痛みを感じた時にスイッチを押してもらうよう指示した。その時の電流量を電気痛覚閾値とし、知覚・痛覚定量分析装置 (Pain Vision) の設定に従い、2 回の平均値を代表値として用いた。なお、2 回測定した際の個人のばらつきは平均で ±2.54μA であった。また、介入前と介入 30 分直後の電気痛覚閾値の変化量 (ΔμA) を鍼通電の鎮痛効果とした。

4. 研究プロトコル

全ての研究対象者は測定前に HADS と PCS の評価を行い、練習として電気痛覚閾値、OA、CPM の 3 つの測定を本実験と同様に体験してもらい、1~2 日後に本実験を行った。本実験では研究対象者の電気痛覚閾値、OA、CPM を測定後、仰臥位にて鍼通電を 30 分間行い、鍼通電介入直後に再び電気痛覚閾値を測定した。なお、過去の研究を参考に³⁹⁾、PCS 値によって 16 点以上を高得点群 (H-PCS 群)、15 点以下を低得点群 (L-PCS 群) に群分けし、鍼通電の鎮痛効果、OA 効果、CPM 効果を比較した (図 1,2)。

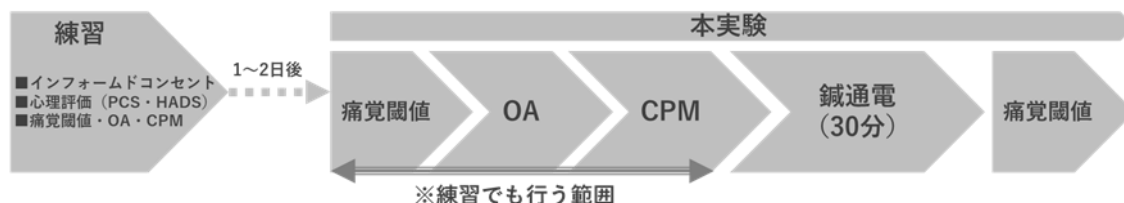


図 1：研究プロトコル

図は研究プロトコルを示す。インフォームドコンセント、HADS、PCS 評価を行った後、練習として痛覚閾値、OA、CPM をそれぞれ順に測定し、その 1~2 日後に同様の方法で本実験を行った。本実験では介入前に痛覚閾値、OA、CPM を測定し、介入直後に痛覚閾値を測定した。

HADS: Hospital anxiety and depression Scale, PCS : Pain catastrophizing scale, CPM : Conditioned pain modulation, OA : Offset analgesia

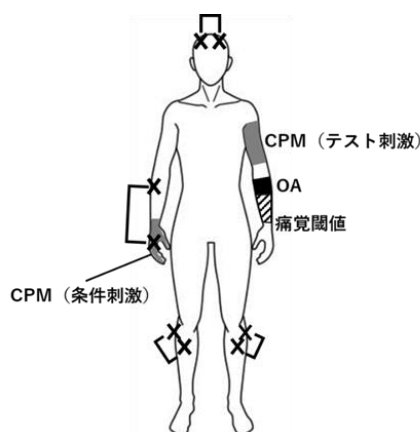


図 2：痛覚閾値・OA・CPM の測定部位

図は各評価の測定部位を示す。斜線で示す部位にて痛覚閾値を、黒色で示す部位にて OA を、灰色で示す部位にて CPM の測定を行い、CPM については上腕部にテスト刺激、手掌に条件刺激を行った。なお、×印は鍼通電を行った部位である。

5. 統計解析

数値は中央値 (第 1 四分位~第 3 四分位) で示し、介入前後の電気痛覚閾値の変化量を鍼通電の鎮痛効果として解析を行った。統計処理には StatView Ver.5.0 (SAS Institute Inc.) を使用し、群間比較は Mann-Whitney U 検定を用いた。また、相関係数については心理認知的評価と鍼通電の鎮痛効果、OA、CPM との関係を Spearman の順位相関係数を用いた。なお、有意水準は 5%未満とした。

III. 結果

1. 研究対象者の特性

研究対象者 14 名における年齢は 22.0 (21.3~23.0) 歳、HADS の点数は 7.0 (4.5~10.3) 点、PCS の点数は 15.0 (5.0~23.0) 点であった。H-PCS 群 (n=7) では、PCS の点数は 23.0 (21.0~26.0) 点、HADS の点数は 7.0 (5.0~7.5) 点、L-PCS 群 (n=7) では、PCS の点数は 4.0 (0.0~8.5) 点、HADS の点数は 7.0 (5.0~11.0) 点であった。また介入前の電気痛覚閾値は両群との間に有意差は認められず (p=0.18)、CPM と OA についても同様に有意差は認められなかった (CPM : p=0.56, OA : p=0.72 : 表 1)。なお、研究対象者に対して、鍼通電刺激に対する不安や恐怖、ストレスなどがなかったかを確認したが、そのようなコメントはなかった。

表 1 : 研究対象者の基本情報

	全体	H-PCS群	L-PCS群	p値
人数 (男:女)	14 (10:4)	7 (4:3)	7 (6:1)	
年齢 (歳)	22.0 (21.3~23.0)	22.0 (21.0~22.0)	23.0 (22.5~25.0)	0.02*
HADS (点)	7.0 (4.5~10.3)	7.0 (5.0~7.5)	7.0 (5.0~11.0)	0.75
PCS (点)	15.0 (5.0~23.0)	23.0 (21.0~26.0)	4.0 (0.0~8.5)	<0.01*
電気痛覚閾値 (μA)	79.8 (51.9~96.4)	53.0 (45.2~79.9)	94.6 (74.0~98.1)	0.18
CPM (AU)	77.2 (58.8~84.4)	77.4 (67.5~92.5)	76.6 (55.7~84.3)	0.72
OA (AU)	100.0 (93.5~100.0)	100.0 (90.9~100.0)	100.0 (96.6~100.0)	0.56

中央値 (第 1 四分位~第 3 四分位)

*Mann-Whitney U test

2. PCS 値と鍼通電の鎮痛効果との関係

今回、鍼通電による鎮痛効果は、介入 30 分直後の値から介入前の値を差し引いた電気痛覚閾値の変化量を鎮痛効果として測定した。14 名全例での PCS 値と鍼通電の鎮痛効果との相関関係を確認したところ、有意な相関は認められなかった (r=-0.40, p=0.15, Spearman の順位相関係数 : 図 3)。しかし、PCS 値によって高得点群 (H-PCS 群) と低得点群 (L-PCS 群) に群分けし、鍼通電の鎮痛効果を比較したところ、高得点群では -3.75 (-9.60~-0.55) μA、L-PCS 群では 10.10 (3.93~13.43) μA であり、H-PCS 群と L-PCS 群との間に有意な差が認められた (p=0.04, Mann-Whitney U test : 図 4)。

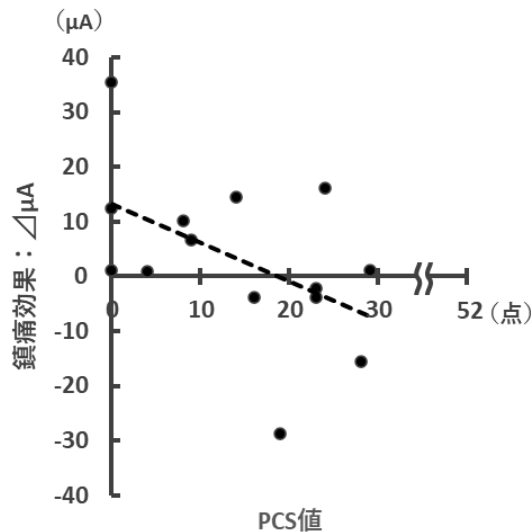


図3：PCS 値と鍼通電の鎮痛効果との相関

図は PCS 値と鍼通電の鎮痛との相関関係を示す。縦軸は鍼通電による鎮痛効果（介入 30 分直後から介入前を差し引いた値： $\Delta\mu\text{A}$ ）を、横軸は PCS の得点を示す。その結果、両者には有意な相関は認められなかった ($r=-0.40$, $p=0.15$, Spearman の順位相関係数)。

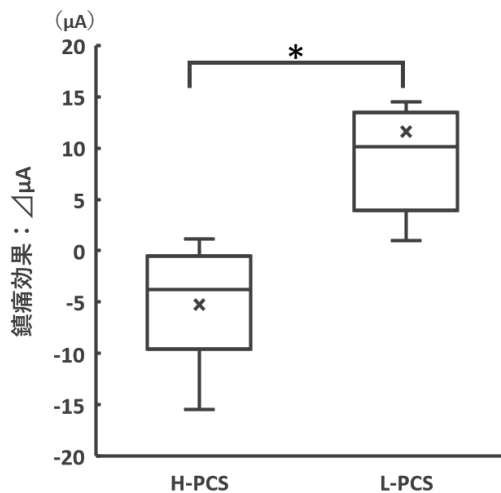


図4：H-PCS 群と L-PCS 群の鍼通電の鎮痛効果の比較

図は PCS 高得点群 (H-PCS 群) と PCS 低得点群 (L-PCS 群) の鎮痛効果の比較を示す。縦軸は鎮痛効果 ($\Delta\mu\text{A}$)、横軸は各群、×印は両群それぞれの平均値を示す。H-PCS 群と L-PCS 群との間に有意な差が認められた ($p=0.04$, *Mann-Whitney U test)。

3. PCS 値と OA 効果の関係

PCS 値と OA 効果との相関関係を確認したところ、有意な相関は認められなかった ($r=-0.19$, $p=0.49$, Spearman の順位相関係数：図 5)。また、両群の OA 効果と比較したところ、H-PCS 群では 100.00 (90.84~100.00) AU、L-PCS 群では 100.00 (96.54~100.00) AU であり、有意差は認められなかった ($p=0.72$, Mann-Whitney U test：図 6)。

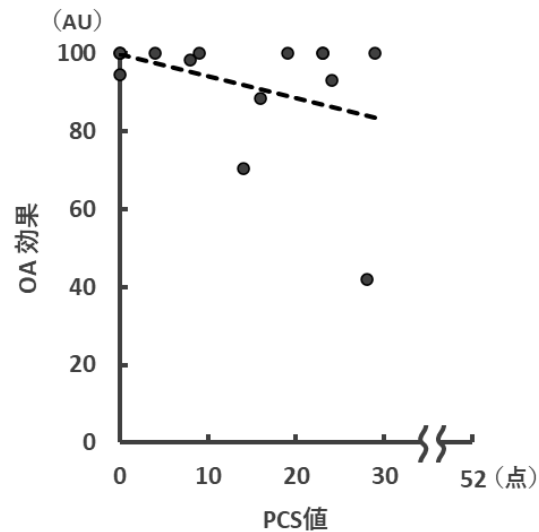


図 5 : PCS 値と OA 効果の相関

図は PCS 値と OA 効果との相関を示す。縦軸は OA 効果を、横軸は PCS の得点を示す。PCS 値と OA 効果との間に有意な相関は認められなかった ($r=-0.19$, $p=0.49$, Spearman の順位相関係数)。

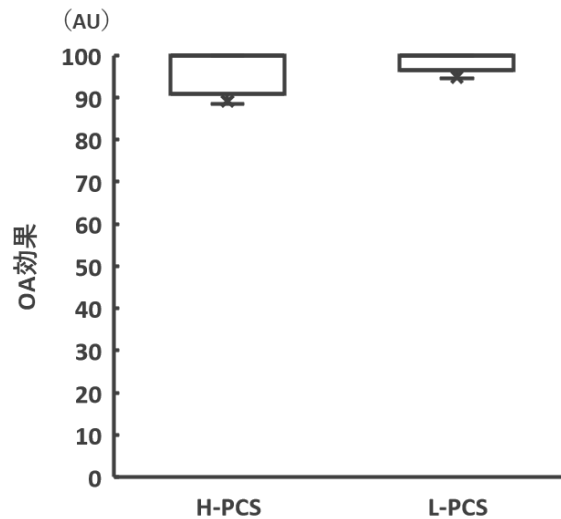


図 6 : H-PCS 群と L-PCS 群の OA 効果の比較

図は PCS 高得点群 (H-PCS 群) と PCS 低得点群 (L-PCS 群) の OA 効果の比較を示す。縦軸は OA 効果を、横軸は各群、×印は両群それぞれの平均値を示す。H-PCS 群と L-PCS 群との間に有意な差は認められなかった ($p=0.72$, *Mann-Whitney U test)。

4. PCS 値と CPM 効果の関係

PCS 値と CPM 効果との相関関係を確認したところ、有意な相関は認められなかった ($r=-0.01$, $p=0.97$, Spearman の順位相関係数 : 図 7)。また、両群の CPM 効果を比較したところ、H-PCS 群では 77.36 (67.54~92.50) AU、L-PCS 群では 76.60 (55.77~84.27) AU であり、有意差は認められなかった ($p=0.56$, Mann-Whitney U test : 図 8)。

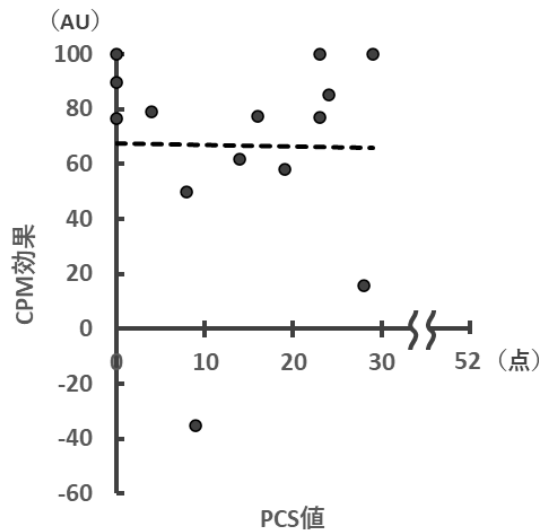


図 7 : PCS 値と CPM 効果の相関

図は PCS 値と CPM 効果との相関を示す。縦軸は CPM 効果を、横軸は PCS の得点を示す。PCS 値 CPM 効果との間に有意な相関は認められなかった ($r=-0.01$, $p=0.97$, Spearman の順位相関係数)。

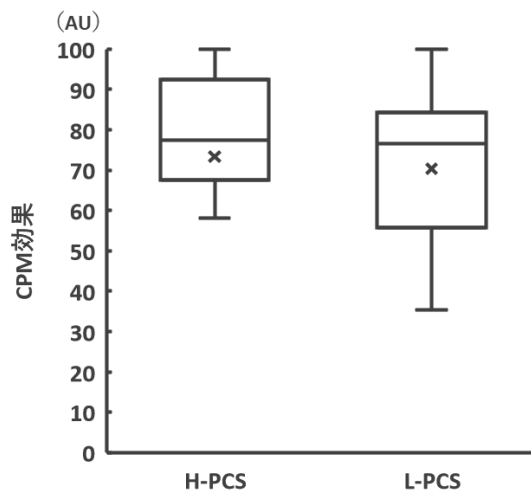


図 8 : H-PCS 群と L-PCS 群の CPM 効果の比較

図は PCS 高得点群 (H-PCS 群) と PCS 低得点群 (L-PCS 群) の CPM 効果の比較を示す。縦軸は CPM 効果を、横軸は各群、×印は両群それぞれの平均値を示す。H-PCS 群と L-PCS 群との間に有意な差は認められなかった ($p=0.56$, *Mann-Whitney U test)。

IV. 考察

1. 鍼鎮痛について

鍼灸治療による鎮痛は末梢^{17,18)}・脊髄¹⁹⁾・上脊髄²⁰⁾レベル別に鎮痛機構が存在しており、鍼灸刺激によってこれらの何れか、または複数を賦活することで鎮痛効果を発現すると考えられている。

末梢レベルでは、疼痛局所に炎症がある場合、鍼灸刺激によって免疫細胞からオピオイドが放出され、末梢の侵害受容器にあるオピオイド受容体に作用することで鎮痛を発現する末梢性のオピオイド鎮痛¹⁷⁾や鍼を刺入することで起こる微小組織損傷によって放出されるアデノシンが、アデノシン A1 受容体に作用することで鎮痛が起こるアデノシン鎮痛が存在する¹⁸⁾。その他、鍼刺激によって

神経性炎症（軸索反射）を引き起こすことで血管拡張を誘発し、局所の血流改善を促進することで局所に蓄積した発痛物質を除去し、痛みを緩和させたり⁴⁰⁾、筋紡錘や腱受容器を介した Ia、Ib 抑制により筋緊張を緩和させることで血流を改善し、痛みを軽減する可能性もある⁴¹⁾。

他方、脊髄レベルでは、疼痛部位と同じデルマトーム（皮膚分節）やミオトーム（筋分節）に鍼灸刺激を行うことで賦活されるゲートコントロール説に代表される鎮痛機構がある¹⁹⁾。この鎮痛機構は A β 線維のような太い神経が興奮することにより、脊髄後角膠様質（SG）にある抑制性介在ニューロンが興奮し、痛みの伝達を行う T 細胞の興奮性が抑制されることで痛みを抑える¹⁹⁾。なお、この鎮痛機構は高頻度の鍼通電によって賦活され、主に刺激中に鎮痛が起こると考えられている⁴²⁾。

上脊髄レベルでは、下行性疼痛抑制系による鎮痛機構が代表的である^{20,43)}。下行性疼痛抑制系は、その鎮痛メカニズムから、セロトニン神経系やノルアドレナリン神経系、脳内に存在する内因性オピオイドなどが関与しており^{20,22,43)}、それらが作用することで鎮痛効果を発揮していると考えられている。セロトニン・ノルアドレナリン神経系は、侵害刺激が上行性に伝達され、視床下部弓状核を介して中脳中心灰白質へ入力されることで、延髄大縫線核や橋青斑核からセロトニン・ノルアドレナリン神経系の下行性抑制系ニューロンが興奮し、脊髄後角で痛覚の伝導を抑制することで鎮痛効果を発現する^{22,43)}。一方、内因性オピオイドは、視床下部弓状核や橋結合腕傍核から放出されることで中脳中心灰白質から下行性に働く系へ入力すると共に、血液中や脳脊髄液中に放出され、末梢のオピオイド受容体と結合することで鎮痛効果を発現する²⁰⁾。さらに内因性オピオイドは、鍼通電の周波数や刺激時間によって影響を受けることが知られており、2～10Hz の低周波では β エンドルフィンやエンケファリンが、100Hz の高周波ではダイノルフィンが賦活されやすいことが分かっている⁴⁴⁾。また、これらの鎮痛機構は、手足や顔面部に鍼刺激を行うことで賦活されやすいと考えられており⁴⁵⁾、鎮痛効果を発揮するには 15 分以上の鍼通電刺激が必要とされている⁴⁶⁾。加えて、近年では、下行性疼痛抑制系の機能をさらに賦活したい場合には、頭部へ鍼通電を行うことが効果的であることも知られている⁴⁷⁾。

また、他の上脊髄レベルの鎮痛には広汎性侵害抑制調節(Diffuse noxious inhibitory controls : DNIC)が知られている⁴⁸⁾。これは侵害刺激で痛みを抑制する現象のことであり、組織や部位を問わず、疼痛部位以外の全身あらゆる部位に侵害刺激を加えることで罹患部の痛みを即座に抑制するが⁴⁸⁾、刺激中が抑制の中心で、持続性が少ない鎮痛機構である⁴⁹⁾。このメカニズムは、動物実験においてナロキソンを投与すると鎮痛効果が部分的に拮抗されることから⁵⁰⁾、内因性オピオイドや下行性疼痛抑制系の関与が示唆される一方で、下行性疼痛抑制系の起始核である大縫線核や巨大細胞網様核を破壊しても鎮痛が起こることから^{51,52)}、従来の下行性疼痛抑制系とは別の経路が考えられた。しかし、ヒトで起こる DNIC 現象を CPM と呼ぶことを推奨された前後から³⁰⁾、下行性疼痛抑制系の関与が強いとの報告が多くなっている⁵³⁻⁵⁵⁾。

また、その他の上脊髄レベルの鎮痛機構としてストレス鎮痛があり⁵⁶⁾、過度の興奮状態や運動競技中に痛みを感じにくくなるように、短期的なストレスは痛みを抑制する⁵⁶⁾。この鎮痛機構には内因性オピオイドが関与している可能性が報告されており⁵⁶⁾、ストレスにより視床下部が興奮し、下垂体を刺激することで副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) や β エンドルフィンを分泌することで痛みを抑制しているとされている⁵⁶⁾。また、放出された ACTH は副腎皮質を刺激することで抗炎症作用のあるコルチゾールの分泌を促進し、痛みを抑制するとされている^{57,58)}。さらにストレスで視床下部が刺激され、交感神経活動が亢進することで、副腎髄質を刺激し、エンケファリン類やノルアドレナリンなどのカテコールアミンを分泌することで痛みを抑制するとされている⁵⁹⁾。

このように、鍼灸刺激によって下行性疼痛抑制系をはじめとした様々な鎮痛機構を賦活することが可能であるが、今回の研究では、刺激部位は非利き手を除いた 3 肢に低頻度と頭部に高頻度で鍼刺激を行っており、測定部位は非利き手の前腕掌側で痛覚閾値の測定を行っている。そのため、測定部位と刺激部位が離れていることから、末梢レベルでの鎮痛が働いた可能性は低いと考えられる。また、ゲートコントロール説の賦活には、同じ皮膚分節・筋分節への高頻度での電気刺激が効果的であるが⁶⁰⁾、今回は、低頻度で異分節の部位に刺激したため、脊髄レベルでの鎮痛の可能性も低いと考えられる。また、今回の鍼通電刺激は、やや強い刺激ではあったが、研究対象者からは、刺激に対して不安や恐怖、ストレスを感じるとのコメントはなかったため、ストレス鎮痛が働いた可能性は低いと考えられた。

従って、今回の刺激条件は非利き手を除いた 3 肢に低頻度と頭部に高頻度で刺激していること、刺激から介入 30 分直後に鎮痛効果が発現していること、さらに痛覚閾値の測定は刺激部位を避け、非利き手側で行っていることから、全身性の鎮痛機構によるものと考えられ、鎮痛の発現に一定の時間が必要な上脊髄レベルの鎮痛機構である下行性疼痛抑制系が賦活されたことが示唆される。そこで、以降の考察は、今回の鍼通電により下行性疼痛抑制系が主に賦活したものと考えて進めることとする。

2. PCS 値と鍼通電の鎮痛効果の関係

痛みは、感覚・情動・認知の 3 つの要素が関与している¹⁾。感覚は痛みの部位、強さといった側面で痛みの主観的強度を調べることで評価できる⁶¹⁾。情動は、痛みの程度が強く、不快感などを呈し、自律神経活動の変調を伴う側面がある。また、認知はどのような痛みか認識したり、イメージの変容を伴うボディイメージ障害をもたらしたりする側面である⁶¹⁾。慢性疼痛では、これらの要素のうち情動や認知といった側面の影響が強く、特に認知的要素の 1 つである破局的思考は、慢性疼痛の維持要因として重要である⁶²⁾。

破局的思考とは、痛みをネガティブに捉えてしまう思考のことであり²⁵⁾、破局的思考により、痛み体験を回避しようと必要以上に痛みに注意が向き、恐怖心からさらに痛みを回避しようと身体活動は減少し、痛みが悪化してしまうとい

った痛みの悪循環を形成する^{25,26)}。その結果、慢性疼痛へと発展し、難治化することも少なくない²⁴⁾。そのため、線維筋痛症などの難治化した慢性疼痛患者では破局的思考が強い傾向にあり、治療に難渋しやすい¹³⁾。また、破局的思考は、痛みに関連した情動的側面に関連している扁桃体や前帯状回、内側・背外側前頭前野、後部帯状回などとの関連が示されており^{63,64)}、破局的思考の強い慢性疼痛患者では、破局的思考が痛みに対する注意力を高め、痛みに対するネガティブな感情が高まることによって、痛みを強く感じてしまう可能性も指摘されている⁶⁴⁾。

また、破局的思考が関連する脳領域の中でも前頭前野は、一般的に記憶や認知、意欲、判断に関係する領域であるとされており⁶⁵⁾、特に内側前頭前野や背外側前頭前野は痛みのコントロールに関与している⁶⁶⁾。内側前頭前野と背外側前頭前野は互いに抑制関係にあり、内側前頭前野の過活動が背外側前頭前野を抑制することで背外側前頭前野の機能不全が起こるとされている¹²⁾。さらに、背外側前頭前野の活性化と中脳中心灰白質の活性化は正の相関があることが報告されている¹⁰⁾。また、内側前頭前野は扁桃体などの痛みにおける情動的要素に関与しており⁶⁷⁾、扁桃体は中脳、脳幹への下行性疼痛抑制系にも投射しているため、下行性疼痛抑制系の変調に直接影響する可能性もある。実際に、破局的思考の強い慢性疼痛患者では、下行性疼痛抑制系に関与する脳部位の機能低下が認められることが報告されていることから^{13,68)}、破局的思考により下行性疼痛抑制系に影響している可能性が考えられる⁶⁹⁾。

他方、慢性疼痛に対する鍼治療では、主に手足への鍼通電が効果的であるとされており²¹⁾、鍼刺激によって、内因性オピオイドやセロトニン・ノルアドレナリン系を介した下行性疼痛抑制系を賦活することで、鎮痛効果を発現すると考えられている⁴³⁾。しかしながら、慢性疼痛患者の中には鍼灸治療の効果が認められないこともあり、そのような慢性疼痛患者では破局的思考が強い傾向にあることが示唆されている。さらに破局的思考の強い慢性疼痛患者では下行性疼痛抑制系に関与する脳領域の異常が報告されていることから^{10,11,63)}、下行性疼痛抑制系が正常に機能していない可能性が示唆されている^{13,63,68)}。そのため、破局的思考が強い患者では鍼鎮痛の効果が得られにくい可能性がある^{13,68)}。

一方、破局的思考はPCSで評価することができ、慢性疼痛患者では、PCS値は30点がカットオフ値とされており、破局的思考が強く、痛みの慢性化リスクが高いとされている³⁸⁾。最近では、PCS20点以上の場合でも中程度の慢性化リスクがあり、痛みがない者でも、PCS値が高いと将来腰痛になりやすく、慢性化しやすいことが報告されている⁷⁰⁾。さらに一般成人を対象にPCS評価を検証した報告では、PCS値と冷水に腕を浸漬させた時の痛みの強さに正の相関が認められ、PCSが痛みの慢性化の予測因子の1つである可能性が示唆されている³⁹⁾。そのため、痛みがない者でも痛みに対してネガティブなイメージを持つ者では、病的でないが下行性疼痛抑制系が働きにくく、鍼通電の鎮痛効果が得られにくい可能性が考えられる。なお、PCS値は重症度の高い慢性疼痛患者ではカットオフ値は30点以上を用いることが多いが³⁸⁾、一般成人におけるカットオフ値は散

見されず、15～24点を基準としていることが多い³⁹⁾。そこで今回、一般成人を対象に過去の報告を参考に³⁹⁾、PCS値によって群分けし、鍼通電の鎮痛効果を比較したところ、PCS値が高い群（H-PCS群）はPCS値が低い群（L-PCS群）よりも、鍼通電による鎮痛効果は得られなかった。今回の研究で用いた刺激条件（測定部位以外の3肢、頭部・低頻度・長時間）では、主に下行性疼痛抑制系が賦活されたものと考えられ、過去の研究を踏まえると^{13,68)}、破局的思考により下行性疼痛抑制系が正常に働きにくい状態であった可能性が考えられた。また、過去の報告では、破局的思考の強い慢性疼痛患者では、内側前頭前野と下行性疼痛抑制系に關与する視床や中脳中心灰白質との機能的結合性が強くなることが報告されている⁶⁹⁾。つまり破局的思考が強いと内側前頭前野が過活動している可能性が示唆されており、それによって背外側前頭前野の機能が抑制され、下行性疼痛抑制系が賦活されにくい状態であった可能性が考えられる¹²⁾。

なお、今回は対象者数も少ないことから、鍼の鎮痛効果とPCS値の結果の妥当性について、過去の報告を調査した。PubMedや医学中央雑誌を用いて、「acupuncture, pain catastrophizing scale or PCS」または「鍼、破局的思考、またはPCS」で検索したところ、PubMedでは13件、医学中央雑誌では8件であり、そのうち鍼の鎮痛効果とPCSの關係を検討した文献はPubMedで1件、医学中央雑誌で2件であった（表2）。3件中、鍼の鎮痛効果とPCS値に關連があるとする文献は2件あり、それぞれPCS値が高いと介入直後²³⁾と4週間後⁷¹⁾の鍼治療の治療効果が低い可能性を示唆していた。また、關連は認められなかったとする1件の研究は、介入2週間後の痛みの変化量とPCS値に相関は認められないが、多変量解析により破局的思考が治療効果に影響する因子の1つである可能性を示していた⁷²⁾。文献数が少なく、我々のようにPCS値と鍼通電の鎮痛効果を直接比較した文献は散見されなかったが、調査した文献のほとんどでPCS値が鍼による鎮痛効果に影響している可能性を示唆していることから、今回の結果は、過去の報告から考えても妥当であり、破局的思考が強い患者では鍼通電の鎮痛効果は得られにくい可能性が考えられた。

表 2：文献調査の結果（鍼の鎮痛効果と PCS 値の関係）

著者／雑誌、 年代	エ ビ デ ン ス レ ベ ル	Jadad score	タイトル	対象	介入	結果	p 値
Kong JT et al. ⁷²⁾ JAMA Netw Open, 2020	II	5	Effect of Electroacupuncture vs Sham Treatment on Change in Pain Severity Among Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial.	慢性腰痛患者 (52名)	全身+腰部 低頻度鍼通 電 30分	痛みの変化量と PCS に相関なし (r=0.23) 治療効果と PCS の相互作用あり (β=0.299,95%CI:0.066~0.531)	p=0.11 p=0.01*
松田ら. ⁷¹⁾ 全日鍼灸会 誌, 2021	IV a	/	慢性腰痛患者における心理社会的要因と 4週間後の鍼治療効果との関係（第2報） －反復測定データの解析とともに－	慢性腰痛患者 (53名)	全身 置鍼／単刺 ／ 鍼通電 (1.5h)	PCS の点数は鍼治療の効果に影響をもたらす因子 である。 (OR=0.924,95%CI:0.857~0.995)	p=0.037*
松田ら. ²³⁾ 日温気候物理 医学会誌, 2020	IV a	/	慢性腰痛患者の心理社会的要因が鍼治療 効果に及ぼす影響－直後効果の判定結 果による探索的解析とロジスティック回 帰分析－	慢性腰痛患者 (56名)	全身 置鍼／鍼通 電 (1.5h)	治療前の破局的思考が高い患者は鍼治療の効果が 表れにくい可能性がある。 (OR=0.886,95%CI:0.808~0.971)	p=0.010*

エビデンスレベル, I : システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス, II : 1つ以上のランダム化比較試験, III : 非ランダム化比較試験, IV a : 分析疫学的研究 (コホート研究), IV b : 分析疫学的研究 (症例対照研究、横断研究), V : 記述研究 (症例報告やケース・シリーズ), VI : 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

3. PCS 値と定量的感覚検査 (QST) の関係

定量的感覚検査 (以下 QST) は、触覚や振動覚、温冷覚などの体性感覚や圧痛、熱冷痛などの痛覚閾値を評価する Static-QST と中枢神経系での痛み調節の機能を評価する Dynamic-QST に分けられる⁷³⁾。Dynamic-QST の 1 つである CPM は 1979 年に Le Bars らのグループによって発見された侵害刺激で痛みを抑制する DNIC 現象のことで⁴⁸⁾、2010 年に Yarnitsky らによってヒトにおける DNIC 現象を CPM と呼称することが提唱された³⁰⁾。CPM は刺激部位を問わず全身的に痛みの抑制を引き起こすことから、上脊髄性の鎮痛機構の 1 つであると考えられており⁴⁸⁾、下行性疼痛抑制系を反映するとされている²⁸⁾。

また、近年では下行性疼痛抑制系を評価する指標として OA が注目されている²⁹⁾。OA はほんの僅かに痛み刺激を弱めただけで痛みの感覚が大幅に減少する現象で^{29,31)}、2002 年に Grill らによって初めて報告された³¹⁾。最近の機能的磁気共鳴画像 (fMRI) の研究によって、OA 時に下行性疼痛抑制系と関連する脳領域の活動が認められることが報告されている²⁹⁾。そのため、OA も CPM と同様に下行性疼痛抑制系などの内因性鎮痛機構を反映する指標として用いられている^{29,33)}。

CPM や OA は下行性疼痛抑制系に關与する中脳中心灰白質や背外側前頭前野、痛みを感じる脳部位である一次体性感覚野などの痛み調節に關与する脳領域が関連していると考えられているが^{29,75)}、慢性疼痛患者では、上記の脳領域の機能異常が報告されているため¹⁰⁾、下行性疼痛抑制系などの内因性鎮痛機構が正常に機能していない可能性が考えられ¹¹⁾、CPM や OA の機能が変化している可能性がある。実際に、慢性疼痛患者では CPM や OA が減弱あるいは低下していると報告されており^{32,75)}、下行性疼痛抑制系の異常が示唆されている。

他方、破局的思考が強い慢性疼痛患者においても下行性疼痛抑制系が働きにくい可能性が示唆されており¹³⁾、今回の研究においても PCS 値が低い群よりも高い群の方が鍼通電の鎮痛効果は低かった。さらに、PCS 値が高い患者は手術後 3 ヶ月以上痛みが持続する可能性が高いことが報告されており⁷⁵⁾、QST においても術後 3 ヶ月以上の慢性疼痛の予測因子になり得る可能性が報告されていることから⁷⁷⁾、PCS の値と QST の値は下行性疼痛抑制系に影響を与える要因として何らかの関連性があると考えられる。そこで、今回一般成人で PCS 値と CPM や OA の関係性を検討したところ、CPM、OA ともに有意な関連性は認められず、さらに PCS 値によって群を分けた際の CPM と OA を両群間で比較しても有意差は認められなかった。

なお、今回は対象者数も少ないことから、PCS 値と CPM や OA の関係の妥当性について、過去の報告を調査した。PubMed や医学中央雑誌を用いて、「pain catastrophizing scale or PCS, CPM or OA」または「破局的思考、または PCS, CPM, OA」で検索したところ、PubMed では 48 件、医学中央雑誌では 1 であり、そのうち PCS と CPM や OA の関係性を検討した文献は PubMed で 19 件、医学中央雑誌で 0 件であった (表 3)。その結果、過去の研究から PCS を含む心理的要因と CPM の関連性を検討したメタアナリシスでは⁷⁸⁾、PCS と CPM に関連性は認められな

ったとしており、今回の研究と同じ結果を報告している。また PCS と OA の関連性を検討したメタアナリシスはほとんど見られないが、PCS に含まれるネガティブな感情と OA の関連性を検討した研究でも⁷⁹⁾、関連性は認められなかったとしている。しかし、他の研究では PCS との関連を報告しているものもあり^{80,81)}、一定した見解は得られておらず、これらの結果の相違には、CPM や OA を測定する際の刺激条件による違いが関係している可能性が指摘されている⁷⁸⁾。一般的に CPM は、1つの侵害刺激（テスト刺激）を与えつつ、もう1つの侵害刺激（条件刺激）を与え、それに伴う痛みの減少度合を CPM 効果とすることが多い^{34,78)}。しかし、テスト刺激は電気刺激、熱刺激、圧刺激などが、条件刺激は冷刺激、熱刺激、虚血刺激などが用いられていることから刺激方法が様々であり^{82,83)}、テスト刺激と条件刺激の組み合わせによって CPM 効果が異なることが報告されている⁸⁴⁾。そのため、今回の研究ではテスト刺激は熱刺激、条件刺激は冷水刺激を用いた際に CPM 効果は認められたものの、刺激条件を変えることで PCS との関連性が示される可能性は否定できない。

一方、OA は侵害性熱刺激を 5 秒程度保持し、1℃上昇させ再度 5 秒程度保持し、また元の温度に戻すことで痛みが減少する現象である²⁹⁾。この時の痛みの減少度合を OA 効果とするが、侵害性熱刺激を与える時間が 15 秒の場合は健常者と慢性疼痛患者で OA 効果に違いがないとする報告や³³⁾、温度を下げる速度が減少度合に影響する可能性が報告されている⁸⁵⁾。また、OA の測定方法に関するメタアナリシスでは、健常者における OA 効果に差がある理由については、最初の温度を一定の温度あるいは閾値による温度を使用するなどの温度設定がバラバラであること、温度を下げる速度や刺激時間など測定条件の差異あることなど、評価方法が様々であることが OA 効果に影響している可能性があり、さらなる調査の必要性が言及されている⁸⁶⁾。そのため、今回の OA 測定には、多くの研究で用いられている侵害性熱刺激を 5 秒間、前腕に与える方法を用いて OA 効果を測定したが、温度の減少速度については使用した機械では任意での調節ができないため、刺激条件が結果に影響している可能性は否定できない。

以上のことから、CPM や OA の刺激の種類や時間などの測定条件によって、結果が異なる可能性があるため、破局的思考と CPM や OA に何らかの関連性がある可能性は否定できないものの、今回の条件ではその関係性については明らかにすることはできなかった。そのため、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

表 3-1 : 文献調査の結果 (PCS と CPM・OA の関係) 文献 78 から改変

著者/雑誌,年代	エビデンスレベル	Jadad score	タイトル	対象	CPM 測定テスト/条件	結果	p 値
Granot M et al. ⁸⁷⁾ Pain, 2008.	IVb	/	Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter?	健常者 (31 名)	熱/冷水	CPM と PCS に弱い正の相関関係がみられた (r=0.395)	p=0.029*
Weissman-Fogel I et al. ⁸⁸⁾ Exp Brain Res, 2008	IVb	/	Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation.	健常者 (48 名)	熱/筋痛	CPM と PCS に弱い負の相がみられた (r=-0.34)	p=0.02*
Nir RR et al. ⁸⁹⁾ Pain, 2012	III	/	Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation.	健常者 (48 名)	熱/熱	CPM と PCS に相関無し (係数不明)	p>0.05
Bouhassira D et al. ⁹⁰⁾ Neurogastroenterol Motil, 2013	IVb	/	Changes in the modulation of spinal pain processing are related to severity in irritable bowel syndrome.	過敏性腸症候群患者 (20 名)	電気/冷水	CPM と PCS には関係がなかった (r=0.35)	n.s.
Cormier S et al. ⁹¹⁾ J pain, 2013.	IVb	/	Expectations modulate heterotopic noxious counter-stimulation analgesia.	健常者 (59 名)	電気/冷水	RIII反射と PCS には関係がなかった (r=0.29)	p=0.69
Geva N and Defrin R. ⁹²⁾ Pain, 2013.	IVb	/	Enhanced pain modulation among triathletes: a possible explanation for their exceptional capabilities.	健康なトライアスロン選手 (19 名)	熱/冷水	CPM と PCS には関係がなかった (r=-0.34)	p=0.72
Goodin BR et al. ⁹³⁾ J Behav Med, 2013	IVb	/	Testing the relation between dispositional optimism and conditioned pain modulation: does ethnicity matter?	健常者 (149 名)	圧/冷水	CPM と PCS には関係がなかった (r=-0.09)	p>0.05
Honigman L et al. ⁹⁴⁾ Exp Brain Res, 2013	IVb	/	Psychophysical testing of spatial and temporal dimensions of endogenous analgesia: conditioned pain modulation and offset analgesia.	健常者 (29 名)	熱/熱	CPM と OA に正の相関がみられた (r=0.62)	p=0.01*
King CD et al. ⁹⁵⁾ J Behav Med, 2013	IVb	/	Reduction of conditioned pain modulation in humans by naltrexone: an exploratory study of the effects of pain catastrophizing.	健常者 (32 名)	熱/冷水	OA と疼痛感受性に弱い正の相関がみられた (r=0.38) 疼痛感受性と PCS に正の相関がみられた (r=0.46)	p=0.038* p=0.01*

表 3-2 : 文献調査の結果 (PCS と CPM・OA の関係) 文献 78 から改変

著者/雑誌,年代	エビデンスレベル	Jadad score	タイトル	対象	CPM 測定テスト/条件	結果	p 値
Lee YC et al. ⁹⁶⁾ Arthritis Rheum, 2013	IVa	/	The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis.	リウマチ患者 (47 人)	圧/冷水	CPM に対する PCS とナロキソンに相互作用なし (F=1.96, n ² =0.12)	p=0.07
Martel MO et al. ⁹⁷⁾ Pain Med, 2013	IVa	/	Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (CPM) among patients with chronic pain.	慢性腰痛患者 (55 名)	圧/冷水	CPM と PCS には相関関係がなかった (r=0.01)	p>0.05
Nahman-Averbuch H et al. ⁹⁸⁾ Headache, 2013	IVa	/	Waning of “conditioned pain modulation”: a novel expression of subtle pronociception in migraine.	片頭痛 (26 名)	熱/冷水	CPM と PCS には相関関係がなかった (r=0.064)	p=1.00
Taso JC et al. ⁹⁹⁾ J pain, 2013	IVb	/	Conditioned pain modulation in children and adolescents: effects of sex and age.	健常者 (122 名)	圧/冷水	CPM の予期不安と PCS-C に弱い正の相関関係があった(r=0.29)	p<0.01*
Grosen K et al. ¹⁰⁰⁾ PLos One, 2014.	IVa	/	Conditioned pain modulation and situational pain catastrophizing as preoperative predictors of pain following chest wall surgery: a prospective observational cohort study.	胸壁手術後患者 (42 名)	圧/冷水	CPM と S-PCS には正の相関関係があった (r=0.46)	p<0.05*
Marouf R et al. ¹⁰¹⁾ Pain, 2014	IVb	/	Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in healthy aging.	健常者 (44 名)	電気/冷水	CPM と PCS には相関関係がなかった (r<0.2)	p>0.1
Nahman-Averbuch H et al. ⁷⁸⁾ Clin J Pain, 2016.	I	/	Psychological Factors and Conditioned Pain ModulationA Meta-Analysis.	37 の研究	電気、熱、圧、冷水、機械など	CPM と PCS に健常者、患者ともに相関はなし。 (r=0.0572;95%CI -0.0452 to 0.1585) 電気×冷水の CPM は PCS と関連あり (r= -0.1501; 95%CI -0.2403 to -0.0574).	p=0.8989 p=0.7193 p=0.7294
Van Den Houte M, et al. ⁷⁹⁾ Pain Med, 2018	IVb	/	Endogenous Pain Modulation: Association with Resting Heart Rate Variability and Negative Affectivity.	健常者 (63 名)	OA 熱/閾値温度	OA と PCS に関連はなかった (β=-15.19)	p=0.399
Naugle KM et al. ⁸⁰⁾ J pain, 2017	IVb	/	Loss of Temporal Inhibition of Nociceptive Information Is Associated With Aging and Bodily Pain.	健常者 (189 名)	OA 熱/閾値温度	PCS は OA の大きさに影響する要因の一つである (B=-0.417)	p=0.012*

表 3-3 : 文献調査の結果 (PCS と CPM ・ OA の関係) 文献 78 から改変

著者/雑誌,年代	エビデンス レベル	Jadad score	タイトル	対象	CPM 測定 テスト/条件	結果	p 値
Traxler J et al. ⁸¹⁾ Eur J Pain, 2019	IVb	/	General versus pain - specific cognitions: Pain catastrophizing but not optimism influences conditioned pain modulation.	健常者 (45名)	熱/冷水	CPM と t-PCS に正の相関あり (r=0.413)	p=0.005*

エビデンスレベル, I : システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス, II : 1 つ以上のランダム化比較試験, III : 非ランダム化比較試験, IVa : 分析疫学的研究 (コホート研究), IVb : 分析疫学的研究 (症例対照研究、横断研究), V : 記述研究 (症例報告やケース・シリーズ), VI : 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

4. 鍼通電の鎮痛効果と QST の関係

鍼は、末梢^{17,18)}、脊髄¹⁹⁾、上脊髄^{20,22)}の内因性鎮痛機構を賦活することで鎮痛を起こすことが報告されている。下行性疼痛抑制系などの上脊髄性の鎮痛機構を効率よく賦活するには、鍼通電を用いることが多い^{20,22)}。そのため、破局的思考などの認知的要因によって下行性疼痛抑制系に異常をきたしている場合、鍼通電による鎮痛効果が得られにくい可能性がある^{11,13,27)}。対して、CPM や OA といった QST は下行性疼痛抑制系に関連する脳領域と関連があることが報告されており^{29,74)}、下行性疼痛抑制系を反映する 1 つの評価として用いられている^{28,29)}。そのため、QST の結果 (QST の値) と鍼通電による鎮痛効果には関連性がある可能性がある。しかしながら、今回の研究では PCS 値によって鍼通電の鎮痛効果に違いがあったものの、PCS の値と鍼通電前の CPM や OA の状態には関連性は認められなかった。このことから、今回の条件では PCS 値の高低は、研究対象者の CPM や OA で表される脳機能には影響を与えていないことが明らかとなった。

一方、鍼通電による鎮痛は下行性疼痛抑制系が関与するが^{20,22)}、下行性疼痛抑制系は、延髄大縫線核や橋青斑核から脊髄後角にセロトニン・ノルアドレナリンが放出される系に代表される神経性因子が作用するものと、視床下部や下垂体から内因性オピオイドが脳脊髄液中や血液中に放出される液性因子が作用するものの両方で鎮痛効果を発現するとされている¹⁰²⁾。また、鍼通電では、周波数や刺激強度・刺激時間などによって異なる鎮痛機構を賦活させることが知られており^{20,42,46)}、Chang らは異なる周波数で鍼通電による鎮痛効果を比較した際、同程度の鎮痛効果が得られるものの、100Hz のみセロトニン合成阻害薬 (p-chlorophenylalanine : 以下 PCPA) によって鎮痛効果が阻害されたことを報告している¹⁰³⁾。さらに Cheng らは、高頻度鍼通電の鎮痛効果が PCPA によって阻害されたことに加えて、低頻度ほど鎮痛効果の発現に時間を要することを示しており、低頻度鍼通電による鎮痛効果は液性因子を介した鎮痛系が関与している可能性を示唆している¹⁰⁴⁾。なお、他の鍼通電の刺激条件を検討した研究では、低頻度鍼通電の刺激時間は 15 分よりも 60 分で鎮痛効果が持続することが報告されており¹⁰⁵⁾、長時間の低頻度鍼通電による鎮痛は神経性因子よりも液性因子の影響が強い可能性が考えられる。そのため、今回の鍼通電では、低頻度鍼通電を 30 分間行った直後に鎮痛効果が得られたことから、神経性因子よりも液性因子を介した鎮痛系の影響が強いものと考えられる。

他方、CPM や OA は下行性疼痛抑制系を反映しているとされているが^{28,29)}、今回の結果では関連が認められなかった。そもそも、CPM はヒトにおける DNIC 現象のことであり³⁰⁾、延髄大縫線核や青斑核といったセロトニン・ノルアドレナリン系を主とした鎮痛機構である可能性が示唆されている⁵³⁻⁵⁵⁾。また、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor : 以下 SNRI) であるデュロキセチンによって CPM が活性化されるとする報告¹⁰⁶⁾や SNRI であるミルナシプランが CPM を再活性化させる可能性が報告されていることから¹⁰⁷⁾、CPM は下行性疼痛抑制系における神経性因子の状態

を反映している可能性が高いと考えられる。

一方、OA は、脳イメージング研究において OA 時には下行性疼痛抑制系に関与する部位である背外側前頭前野¹⁰⁸⁾や中脳中心灰白質¹⁰⁹⁾、吻側腹内側髄質¹¹⁰⁾、青斑核¹⁰⁹⁾が活性化することが報告されており、OA が下行性疼痛抑制系などの内因性鎮痛機構に関与することが明らかにされている²⁹⁾。しかしながら、SNRI であるベンラファキシン¹¹¹⁾、アドレナリンβ受容体遮断薬¹¹²⁾、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン⁸⁵⁾やオピオイド鎮痛薬であるヒドロモフォンの投与でも OA は変化せず¹¹³⁾、オピオイド受容体活性作用に加えノルアドレナリン再取り込み阻害作用をもつタペンタドールによっても変化しないことが報告されており¹¹⁴⁾、中枢メカニズムが関与していることは明らかであるが詳細なメカニズムまでは分かっていない。そのため、OA は、下行性疼痛抑制系の中の神経性因子または液性因子のいずれか、あるいは両方を介して痛みを抑制するのかは不明である。しかしながら、OA の効果発現までの時間から考察すると、43℃で 5 秒間刺激後、44℃で 5 秒間刺激し、再び 43℃に戻した際のわずかな刺激時間の後に瞬時に鎮痛がおこる。一方、血液中や脳脊髄液中に放出される液性因子であるオピオイドは、一定の刺激時間が必要であり、放出されてから末梢や脊髄のオピオイド受容体に作用し、鎮痛効果を発現するまで時間がかかることが知られている¹¹⁵⁾。そのため、今回の結果を踏まえて考えると、OA は液性因子よりも神経性因子が関与している可能性が高いものと考えられる。このことから、CPM は下行性疼痛抑制系の神経性因子の可能性が高く、OA は脳幹よりも上位の中枢性メカニズムが関与しているものの、CPM と同様に神経性因子の可能性が高い。

以上を踏まえて考えると、鍼通電による鎮痛効果はセロトニンやノルアドレナリン系経路を賦活するだけでなく、内因性オピオイドのような液性因子も報告されているが⁴³⁾、下行性疼痛抑制系における神経性因子と液性因子が別々に作用しているわけではなく、同時に鎮痛効果に影響を与えている。そのため、CPM と OA の状態と鎮痛効果に関連が認められなかったことは、今回の鍼通電による鎮痛効果は、下行性疼痛抑制系の中の神経性因子よりも液性因子の影響を強く反映していたものと考えられた。

なお、今回は対象者数も少ないことから、鍼による鎮痛効果と CPM や OA の関係性について、過去の報告を調査した。鍼を使用した介入研究であること、鍼と CPM の関連を検討していることを組み入れ条件とし、除外基準として介入研究でないこと、鍼を使用していないこと、鍼と CPM の関連を検討していないこととし、PubMed と医学中央雑誌を用いて検索を行った。キーワードとして「acupuncture, conditioned pain modulation or CPM」または「鍼、条件付け疼痛調節または conditioned pain modulation or CPM」で検索したところ、PubMed では 13 件、医学中央雑誌では 1 件であり、そのうち、鍼による鎮痛効果と CPM について検討した報告は 6 件で、鍼治療によって CPM は変化しなかったとする報告が 4 件、鍼による鎮痛効果と CPM に関連はなかったとする報告が 2 件であった。鍼治療によって変化がなかったとする報告では、いずれも介入してから 1 週間

以上経過した際の CPM に変化がなかったとしている。しかし、うち 1 件は鍼通電によって 2 週間後の CPM は強化されたことを報告している¹¹⁶⁾。また、うち 1 件は、条件刺激中 (CPM 活性中) の圧痛の感受性が減少したことから、鍼治療によって CPM が活性化された可能性を示唆している¹¹⁷⁾。一方、鍼による鎮痛効果と CPM に関連はなかったとする報告では、介入直後¹¹⁸⁾と介入 6 週間後⁷²⁾の鎮痛効果と CPM の関連を検討しているが、いずれも関連はなかったとしている。そのため、介入後しばらく経過した場合では、鍼治療と CPM には何らかの関連がある可能性があるが、介入直後の鍼治療では CPM には影響しない可能性が考えられた (表 4)。

また、鍼灸治療と OA の関係について、同じ条件にて PubMed と医学中央雑誌を用いて検索を行った。キーワードとして「acupuncture, offset analgesia」または「鍼、オフセット鎮痛または offset analgesia」で検索したところ、PubMed・医学中央雑誌の両者とも該当する文献は 0 件であった。そのため、投薬やそのほかの治療方法による鎮痛効果と OA との関連性について調査したところ、PubMed では 11 件、医学中央雑誌では 0 件であった。調査した文献 11 件はすべて投薬による OA の影響について検討を行っており、重複するものもあるが、オピオイド系鎮痛薬 (ナロキソン・レミフェンタニル・オキシコドン・タペンタドール・モルヒネ) が 6 件、SNRI (ベンラファキシン) が 1 件、非ステロイド型解熱鎮痛薬 (NSAIDs) が 1 件、解熱鎮痛薬 (アセトアミノフェン) が 1 件、麻酔薬 (ブピバカイン・ケタミン) が 3 件、降圧剤 (クロニジン・プロプラノロール) が 2 件であった。そのうち、麻酔薬によって OA が減少したとする報告が 1 件のみで、残りの 10 件は投薬によって OA に変化はなかったと報告している。変化はなかったとする 10 件の文献では、経口投与が 7 件、静脈内投与が 3 件であり、麻酔薬によって OA が減少したとする文献では髄腔内投与であったことから、投与経路によって異なる可能性がある。しかしながら、OA が減少したとする報告は、麻酔薬の髄腔内投与によって痛覚の伝達を遮断することで OA が減少した可能性を示唆しているものもあった¹¹⁹⁾ (表 5)。

以上のことから、今回の鍼通電による鎮痛効果と CPM や OA の関連性が低かったことは妥当な結果であると考えられる。しかしながら、CPM や OA は下行疼痛抑制系の一部を反映している一方、鍼通電は下行性疼痛抑制系を介した鎮痛であることから、それぞれの関係を明らかにするには、QST の示す意味についてさらなる検討が必要であると共に、下行性疼痛抑制系の中の液性因子との関係性についても検討する必要があると考えられた。

表 4-1：文献調査の結果（鍼治療と CPM の関係）

著者/雑誌,年代	レ ベ ル デ ン ス	Jadad score	タイトル	対象	介入	(CPM 測定：テスト刺激/条件刺激) 結果	p 値
Lv ZT et al. ¹¹⁶⁾ Arthritis Res Ther, 2019	II	3	Effects of intensity of electroacupuncture on chronic pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial.	変形性膝関節症 患者 (271 名)	2 週間(5/w) 合計 10 回 膝周囲 低頻度鍼通電 30 分	膝圧痛点/反対の足（機械刺激/冷水刺激） 偽鍼通電もしくは弱鍼通電と比較して強い鍼通電 では 1 週間の鍼通電は CPM に変化はなかったが、 2 週間の鍼通電は CPM に変化が認められた。 (9.37,95% CI 9.44-10.02)	p=0.33 p=0.29 p<0.01*
Kong JT et al. ⁷²⁾ JAMA Netw Open, 2020	II	5	Effect of Electroacupuncture vs Sham Treatment on Change in Pain Severity Among Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial.	慢性腰痛患者 (121 名)	6 週間(2/w) 合計 12 回 全身+腰部 低頻度鍼通電 30 分	母指球/反対の手（熱刺激/冷刺激） 6 週間後の痛みの変化量と CPM に相関は認めら れなかった。(r=0.02)	p=0.88
Leite PMS et al. ¹²⁰⁾ Evid Based Complement Alternat Med, 2018	II	3	Does Electroacupuncture Treatment Reduce Pain and Change Quantitative Sensory Testing Responses in Patients with Chronic Nonspecific Low Back Pain? A Randomized Controlled Clinical Trial.	慢性腰痛患者 (69 名)	4 週間 10 回 腰部 混合波鍼通電 30 分	前腕/反対の上腕（圧痛刺激/カフ圧刺激） 10 回の鍼通電によって 4 週後の CPM に変化は認 められなかった。	p>0.05
Tobbackx Y et al. ¹¹⁷⁾ Eur J Pain, 2013	II	2	Does acupuncture activate endogenous analgesia in chronic whiplash-associated disorders? A randomized crossover trial.	慢性ムチウチ患 者 (39 名)	1 回 全身 置鍼 20 分	左僧帽筋/右上腕&左腓腹筋/右上腕(圧痛刺激/カ フ圧刺激) 僧帽筋の CPM は変化なし(F 値=1.09) 腓腹筋の CPM は変化なし(F 値=0.835) 条件刺激中(CPM 活性中)の僧帽筋、腓腹筋の圧痛 感受性に介入前後で有意な変化あり	p=0.3 p=0.36 p<0.001*

表 4-2：文献調査の結果（鍼治療と CPM の関係）

著者/雑誌,年代	エビデンスレベル	Jadad score	タイトル	対象	介入	(CPM 測定：テスト刺激/条件刺激) 結果	p 値
Liu K et al. ¹²¹⁾ Front Neurol, 2022	II	3	Caffeine Attenuates Electroacupuncture Effect on Pressure Pain Threshold and Tolerance in Healthy Individuals: A Randomized Controlled Trial.	健康成人 (40 名)	4 週間 1 回 左下肢 低頻度鍼通電 20 分	R 三陰交/L 足三里(熱刺激/電気刺激：EA1 分) 鍼通電で 2 週間後の CPM に変化はなし 鍼通電で 4 週間後の CPM に変化はなし	p=0.94 p=0.81
小関ら ¹¹⁸⁾ 慢性疼痛, 2021	IVa	/	鍼通電を予測する因子としての CPM の役割.	健康成人 (12 名)	1 回 左肢・両下肢 30 分	右上腕/左前腕 (熱刺激/冷水刺激) 鍼通電の鎮痛効果と CPM に関連はなし (r=-0.19)	p=0.55

エビデンスレベル, I: システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス, II: 1 つ以上のランダム化比較試験, III: 非ランダム化比較試験, IVa: 分析疫学的研究 (コホート研究), IVb: 分析疫学的研究 (症例対照研究、横断研究), V: 記述研究 (症例報告やケース・シリーズ), VI: 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表 5-1 : 文献調査の結果 (投薬と OA の関係)

著者/雑誌名,年代	エビデンス レベル	Jadad score	タイトル	対象	介入	OA の測定: 測定部位 (温度設定) 結果	p 値
Olesen AE et al. ¹¹¹⁾ Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018	II	3	Offset Analgesia and The Impact of Treatment with Oxycodone and Venlafaxine: A Placebo-Controlled, Randomized Trial in Healthy Volunteers.	健康成人 (20名)	オキシコドン ベンラファキシン プラセボ 経口投与	OA の測定: 前腕 (個人の閾値温度) オキシコドン投与で OA は変化なし。 ベンラファキシン投与で OA は変化なし。 オキシコドンはプラセボと比較して一定温度の OA 実験 で疼痛強度の低下が見られた。	p=0.20 p=0.90 p=0.001*
Niesters M et al. ¹¹⁴⁾ Br J Anaesth, 2014	II	3	Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy.	糖尿病性神 経症患者 (24名)	タベンタドール プラセボ 経口投与	OA の測定: 前腕 (個人の閾値温度) 両群ともに OA には影響はなかった。	p=0.78
Petersen KK et al. ¹¹²⁾ Scand J Pain, 2018	II	1	The effects of propranolol on heart rate variability and quantitative, mechanistic, pain profiling: a randomized placebo-controlled crossover study.	健康成人 (25名)	プロプラノロール プラセボ 経口投与	OA 測定: 前腕 (固定の温度: 49°C) プロプラノロールは圧痛感受性・TS・OA・CPM に影響 はなかった	p>0.87
Niesters M et al. ⁷⁵⁾ Anesthesiology, 2011	III	/	Offset analgesia in neuropathic pain patients and effect of treatment with morphine and ketamine.	両脚の神経 障害性疼痛 患者 (10名)	ケタミン モルヒネ プラセボ 静脈内投与	OA 測定: 前腕 (個人の閾値温度) 健康成人と比較して、患者では OA 反応が減少・欠如して いた。 3つの薬を投与しても OA 応答に変化なし。	p<0.001* p=0.51
Niesters M et al. ¹²²⁾ Pain, 2011	II	1	Effect of ketamine on endogenous pain modulation in healthy volunteers.	健康成人 (10名)	ケタミン プラセボ 静脈内投与	OA の測定: 前腕 (個人の閾値温度) ケタミンを投与しても OA に変化なし。	p>0.05
Martucci KT et al. ⁸⁵⁾ Pain, 2012	II	1	Opioid-independent mechanisms supporting offset analgesia and temporal sharpening of nociceptive information.	健康成人 (19名)	ナロキソン レミフェンタニル 静脈内投与	OA 測定: 左下肢 (固定の温度: 49°C) レミフェンタニルで OA は変化なし。 ナロキソンと比べて経時・群間で変化なし。 レミフェンタニルと比較してナロキソンでは最小 OA の 潜時が長かった。	p=0.931 p=0.4148 p=0.3211 p=0.043*

表 5-2 : 文献調査の結果 (投薬と OA の関係)

著者/雑誌名,年代	エビデンス レベル	Jadad score	タイトル	対象	介入	OA の測定:測定部位 (温度設定) 結果	p 値
Suzan E et al. ¹¹³⁾ Pain Med, 2015	IVa	/	The effect of hydromorphone therapy on psychophysical measurements of the descending inhibitory pain systems in patients with chronic radicular pain.	慢性腰仙骨 神経痛患者 (30名)	ヒドロモルフィン 経口投与	OA の測定:前腕 (固定の温度:49°C) 介入前後(4週間後)で OA に有意な変化なし。 OA 変化量と痛み変化量に有意な相関なし。 ($r=-0.147$)	p=0.44 p=0.439
Sitsen E et al. ¹¹⁹⁾ J Pain Res, 2020	II	3	Hyperalgesia and Reduced Offset Analgesia During Spinal Anesthesia.	健康成人男 性 (22名)	ブピバカイン 髄腔内投与 (第6胸椎レベル)	OA の測定:前腕 (個人の閾値温度) ブピバカインの髄腔内投与で OA は減少した	p=0.016*
Petersen KK et al. ¹²³⁾ Eur J Pain, 2019	IVa	/	Pain inhibitory mechanisms and response to weak analgesics in patients with knee osteoarthritis.	変形性膝関 節症患者 (42名)	イブプロフェン アセトアミノフェン パントプラゾール 3週間服用 経口投与	OA の測定:前腕 (個人の閾値温度 9 OA は過去 24 時間の痛みと有意な相関なし ($r<0.1$) 治療前後で OA は変化なし。	p>0.6 p=0.185
Nahman-Averbuch H et al. ¹²⁴⁾ Pain Med, 2016	II	3	Pain Modulation and Autonomic Function: The Effect of Clonidine.	健康成人 (40名)	クロニジン プラセボ 経口投与	OA の測定:前腕 (個人の閾値温度) 介入前後の OA 変化量は両群間に差はなし。 クロニジン群では、OA 時の疼痛軽減率が高いほど疼痛時の心拍数が低くなる ($r=0.633$)	p=0.908 p=0.005*
van de Donk T et al. ¹²⁵⁾ Pain Rep, 2020	II	3	Tapentadol treatment results in long-term pain relief in patients with chronic low back pain and associates with reduced segmental sensitization.	慢性腰痛患 者 (68名)	タペンタドール プラセボ 経口投与	OA の測定:前腕/腰部の疼痛部位 (個人の閾値温度) 前腕での OA は3ヶ月のタペンタドール投与で変化なし。 腰部での OA は3ヶ月のタペンタドール投与で変化なし。	p=0.271 p=0.097

エビデンスレベル: I, システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス: II, 1つ以上のランダム化比較試験: III, 非ランダム化比較試験: IVa, 分析疫学的研究 (コホート研究): IVb, 分析疫学的研究 (症例対照研究、横断研究): V, 記述研究 (症例報告やケース・シリーズ): VI, 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

5. 研究における限界

本研究では、鍼通電の鎮痛効果と PCS 値の関係、さらに破局的思考による下行性疼痛抑制系の影響について CPM と OA を用いて関連性を検討したところ、PCS 値が高いと鍼通電による鎮痛効果は得られにくい可能性が示された。しかしながら、PCS 値の違いによる CPM や OA への影響は認められなかった。

今回の研究で用いた CPM や OA は下行性疼痛抑制系を反映する指標とされているが^{28,29)}、両者とも刺激の種類や刺激を与える時間などの測定条件に統一された方法が未だなく、調査の必要性が言及されている^{86,126)}。そのため、今回の刺激方法で鎮痛効果が認められたことから、下行性疼痛抑制系などの内因性鎮痛機構が働いたものと考えられるが、CPM や OA に関する適正な刺激方法、さらにはその結果から考察される機序についてはさらに検討が必要であると考えられた。

一方、研究対象者の選定についてもさらなる検討が必要である。特に、今回の研究対象者は、14 名と少なく、研究対象者ごとにおける測定値のばらつきが大きく、また性差についても考慮されていないが、CPM は女性の方が低下しているとする報告¹²⁷⁾や逆に OA は女性の方が高くなる傾向があることが報告されている⁹⁴⁾。特に、今回の研究対象者は男性 10 名、女性 4 名であることから性差が影響した可能性は否定できない。また、今回の研究対象者の平均年齢は 22.5 ± 2.0 歳と若かったが、高齢者ほど CPM や OA は減弱することも示唆されていることから^{126,128)}、今後は研究対象者の年齢を広げて検討していく必要がある。さらに、鍼鎮痛の期待感について、ほとんどの研究対象者からは「効果があると思う」と口頭ではあるが確認しているものの、過去の報告では、治療に対する期待感などにより鎮痛効果に違いが生じる可能性が示唆されているため¹²⁹⁾、鍼に対する期待感が影響する可能性は否定できず、その関係性についても今後詳細に検討していく必要があると考えられる。

今回の研究対象者は痛みがない一般成人としたが、痛みがない者でも PCS 値が高いと慢性疼痛を発症する恐れがあるとされている⁷⁰⁾。しかし、今回の研究対象者で示された破局的思考の程度(強さ)で背外側前頭前野の機能低下、さらにはそれに伴う下行性疼痛抑制系の異常がどの程度起こっていたのかは不明であることから、fMRI による脳の活動部位や機能結合能などの詳細な検討も必要であると考えられた。

一方、鍼通電で賦活される下行性疼痛抑制系において、低頻度では主に液性因子である内因性オピオイドが^{22,43,104)}、高頻度では主に神経性因子であるセロトニンやノルアドレナリン系が関与している可能性が報告されている^{103,104)}。今回の研究では慢性疼痛患者に対して有効とされる 3 肢への低頻度鍼通電と頭部への高頻度鍼通電を用いており^{21,47)}、鎮痛効果発現に時間のかかる液性因子の影響が強い可能性がある。しかしながら、周波数によって放出されるオピオイドの種類が異なることや²⁰⁾、低頻度では液性因子、高頻度では神経性因子のように刺激頻度によって影響が変化する可能性が指摘されていることから^{103,104)}、この結果の一般妥当性を高めるためには、異なる刺激頻度での検討についてもさら

に検討する必要があると考えられる。

また、今回は鍼通電 30 分後に痛覚閾値を測定し、その後 CPM や OA の測定を行っている。OA は未だ機序が不明であるが、CPM はヒトにおける DNIC 現象であり³⁰⁾、DNIC による鎮痛効果は刺激中が最も高いとされていることから⁴⁹⁾、CPM でも刺激中が最も鎮痛効果が高いと考えられる。そのため、評価のタイミングが影響する可能性があり、今後は刺激中や刺激直後に測定した場合など、異なる評価のタイミングも検討する必要があると考えられる。

さらに、今回の解析では CPM や OA は介入前の値を利用しているが、PCS 値により鍼通電刺激に対する反応性が異なる可能性がある。そのため、介入前の値だけでなく、鍼通電を行うことで CPM 効果や OA 効果がどの程度変化するのかを評価することも重要である。

6. 今後の可能性

慢性疼痛患者に対する鍼灸治療は、治療効果が得られることもあるが、その逆に効果が認められないこともある²³⁾。本研究では、そのような効果が認められない患者の要因の 1 つとして挙げられる破局的思考のレベルによって鍼通電の鎮痛効果が異なることを明らかにした。

破局的思考は疼痛発症・維持要因として考えられており²³⁾、痛みのない者でも破局的思考の強い者は慢性疼痛を発症しやすいことが報告されている⁷⁰⁾。今回の結果は、一般成人を対象としていることから、PCS の状態によって事前に鎮痛効果を把握することができ、鍼灸治療の治療計画を立てる際に役立つと考える。また、破局的思考に対しては認知行動療法¹³⁰⁾マインドフルネス¹³⁰⁾、物理的療法としては経頭蓋磁気刺激療法 (TMS)¹³¹⁾や経頭蓋直流電気刺激 (tDCS)¹³²⁾を行うことで改善されるとの報告があることから、破局的思考が強い患者に対しては鍼灸治療を行う前に上述した治療を行うことで下行性疼痛抑制系が働きやすい状況を整えることが大切となる。そのため、今回の結果は、PCS によって事前に鎮痛効果を把握することで、鍼灸治療の効果をより効率的に発揮するための治療計画を立てることへの一助となる可能性がある。

さらに今回は下行性疼痛抑制系を反映すると考えられている CPM や OA との関連性についても検討し、鍼灸治療の鎮痛効果と CPM や OA で示される鎮痛機序は部分的に異なる作用を介している可能性が示唆された。ただし、両者とも下行性疼痛抑制系を介した鎮痛機構であるため、鍼通電の刺激頻度や刺激強度によって神経性因子または液性因子、もしくはその両方を賦活することができる可能性があるため^{22,43,104)}、鍼通電の刺激方法によっては治療効果と CPM や OA と関連がある可能性も否定できない。そのため、今後は刺激の種類や頻度などを変えて検討する必要があると考えられる。

以上のことから、鍼灸治療を行う際には、破局的思考の有無によって鎮痛効果を事前に把握し、治療計画を立てることが重要であり、鍼灸治療の有効性をさらに高めるために破局的思考の状態を知ることは大切であることが明らかとなった。

V. 結語

本研究では、鍼通電の鎮痛効果に対する破局的思考の影響について検討を行った。その結果、破局的思考のレベルが高いと鍼通電による鎮痛効果が得られにくいことが明らかになった。また、鍼通電の効果と破局的思考が下行性疼痛抑制系に与える影響について CPM や OA を用いて検討したが、有意な関連が認められなかった。

以上のことから、破局的思考の有無で、鍼通電による鎮痛効果が異なる可能性が示されると共に、鍼通電によって賦活される鎮痛機序は CPM や OA の鎮痛機序とは異なる機序で生じている可能性が示唆された。しかしながら、今回の結果を広く応用するためには、今後は対象者数などを増やし、さらに関係性を調査する必要があると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり終始ご指導賜りました明治国際医療大学 鍼灸学講座 伊藤和憲教授、齊藤真吾准教授に厚く感謝申し上げます。

また、本研究に快くご協力いただいた研究対象者の方々や伊藤研究室の大学院生の皆様にも心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al.: The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9): 1976-1982, 2020.
- 2) 矢吹省司, 牛田享宏, 竹下克志ら: 日本における慢性疼痛保有者の実態調査 *Pain in Japan 2010* より. *臨整外*, 47: 127-134, 2012.
- 3) Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, et al.: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9(4): 463-484, 2005.
- 4) Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, et al.: Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *Neurosci*, 28(6): 1398-1403, 2008.
- 5) Matsuo Y, Kurata J, Sekiguchi M, et al.: Attenuation of cortical activity triggering descending pain inhibition in chronic low back pain patients: a functional magnetic resonance imaging study. *J Anesth*, 31(4): 523-530, 2017.
- 6) Watanabe N, Uchida S, Hotta H: Age-related change in the effect of gentle mechanical cutaneous stimulation on the somato-cardiac sympathetic C-reflex. *J Physiol Sci*, 61(4): 287-291, 2011.
- 7) Imbe H, Murakami S, Okamoto K, et al.: The effects of acute and chronic restraint stress on activation of ERK in the rostral ventromedial medulla and locus coeruleus. *Pain*, 112(3): 361-371, 2004.
- 8) Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, et al.: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18): 1630-1635, 2008.
- 9) Leknes S, Tracey I: A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*, 9(4): 314-320, 2008
- 10) Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al.: Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303(5661): 1162-1167, 2004.
- 11) Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al.: Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*, 24(46): 10410-10415, 2004.

- 12) Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, et al.: Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci*, 26(47): 12165-12173, 2006.
- 13) Ellingson LD, Stegner AJ, Schwabacher IJ, et al.: Catastrophizing interferes with cognitive modulation of pain in women with fibromyalgia. *Pain Medicine*, 19(12): 2408-2422, 2018.
- 14) Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al.: Acupuncture for chronic pain:update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain*, 19(5): 455-474, 2018.
- 15) Furlan AD, van Tulder MW, Cherkin DC, et al.: Acupuncture and dry-needling for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD001351, 2005.
- 16) 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ: 慢性疼痛診療ガイドライン. 真興交易医書出版部, 東京, pp142-143, 2021.
- 17) Taguchi R, Taguchi T, Kitakoji H: Involvement of peripheral opioid receptors in electroacupuncture analgesia for carrageenan-induced hyperalgesia. *Brain Res*, 1355: 97-103, 2010.
- 18) Goldman N, Chen M, Fujita T, et al.: Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci*, 13(7): 883-888, 2010.
- 19) Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(3699): 971-979, 1965.
- 20) Han JS: Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci*, 26(1): 17-22, 2003.
- 21) Deare JC, Zheng Z, Xue CCL, et al: Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*, (5): CD007070, 2013.
- 22) Zhang R, Lao L, Ren K, et al.: Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology*, 120(2): 482-503, 2014.
- 23) 松田えりか, 近藤宏, 木下裕光ら: 慢性腰痛患者の心理社会的要因が鍼治療効果に及ぼす影響—直後効果の判定結果による探索的解析とロジスティック回帰分析—. *日温気候物理医学会誌*, 83(3): 122-130, 2020.
- 24) Severeijns R, Vlaeyen JW, van den Hout MA, et al.: Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *Clin J Pain*, 17(2): 165-172, 2001.
- 25) Quartana PJ, Compbell CM, Edwards RR: Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother*, 9(5): 745-758, 2009.
- 26) Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, et al.: The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med*, 30(1): 77-94, 2007.
- 27) Galambos A, Szabó E, Nagy Z, et al.: A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing. *J Pain Res*, 12:1155-1178, 2019.
- 28) Nir RR, Yarnitsky D: Conditioned pain modulation. *Curr Opin Support Palliat Care*, 9(2): 131-137, 2015.
- 29) Zhang S, Li T, Kobinata H, et al.: Attenuation of offset analgesia is associated with suppression of descending pain modulatory and reward systems in patients with chronic pain. *Mol Pain*, 14: 1-15, 2018.
- 30) Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, et al.: Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain*, 14(4):339, 2010.
- 31) Grill JD, Coghill RC: Transient analgesia evoked by noxious stimulus offset. *J Neurophysiol*, 87(4): 2205-2208, 2002.
- 32) Fernandes C, Pidal-Miranda M, Samartin-Veiga N, et al.: Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic

- pain: a systematic review of its concurrent validity. *Pain*, 160(12): 2679-2690, 2019.
- 33) Kobinata H, Ikeda E, Zhang S, et al.: Disrupted offset analgesia distinguishes patients with chronic pain from healthy controls. *Pain*, 158(10): 1951-1959, 2017.
 - 34) 大野由夏, 久保英範, 松本勝洋ら: 非侵害性温度条件刺激による conditioned pain modulation 効果. *明海歯学*, 46(1): 34-39, 2017.
 - 35) Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6): 361-370, 1983.
 - 36) 八田宏之, 東あかね, 八城博子ら: Hospital Anxiety and Depression Scale 日本語版の信頼性と妥当性の検討—女性を対象とした成績—. *心身医*, 38(5): 309-315, 1998.
 - 37) Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al.: The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale An updated literature review. *J Psychosom Res*, 52(2): 69-77, 2002.
 - 38) Sullivan MJL: The pain catastrophizing scale: user manual. Montreal: McGill University: 1-36, 2009.
 - 39) Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J: The pain catastrophizing scale: Development and Validation. *Psychol Assess*, 7(4): 524-532, 1995.
 - 40) Zhang ZJ, Wang XM, McAlonan GM.: Neural acupuncture unit: a new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: ID429412, 2012.
 - 41) Homma S, Nakajima Y, Toma S: Inhibitory effect of acupuncture on the vibration-induced finger flexion reflex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 61(2): 150-156, 1985.
 - 42) Kawakita K, Okada K: Mechanisms of action of acupuncture for chronic pain relief – polymodal receptors are the key candidates. *Acupunct Med*, 24(1): 58-66, 2006.
 - 43) Lv Q, Wu F, Gan X, et al.: The Involvement of Descending Pain Inhibitory System in Electroacupuncture-Induced Analgesia. *Front Integr Neurosci*, 13(38), 2019.
 - 44) Chen XH, Han JS: Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study. *Behav Brain Res*, 47(2): 143-149, 1992.
 - 45) Snyder PJ, Whitaker HA: Neurologic heuristics and artistic whimsy: the cerebral cartography of Wilder Penfield. *J Hist Neurosci*, 22(3): 277-291, 2013.
 - 46) 北出利勝, 角谷英治: SSP 療法における鎮痛効果に有効な通電頻度の検討 (その 1) . *東方医*, 29(4): 39-46, 2013.
 - 47) Minakawa Y, Saito S, Matsumoto Y, et al.: Effects of Acupuncture Therapy on Drug-Resistant Fibromyalgia: An Exploratory Single-Arm Nonrandomized Trial. *Med Acupunct*, 34(3): 193-200, 2022.
 - 48) Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM: Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3): 283-304, 1979.
 - 49) Murase K, Kawakita K: Diffuse noxious inhibitory controls in anti-nociception produced by acupuncture and moxibustion on trigeminal caudalis neurons in rats. *Jpn J Physiol*, 50(1):133-140, 2000.
 - 50) Bouhassira D, Villanueva L, Le Bars D: Effects of systemic morphine on diffuse noxious inhibitory controls: role of the periaqueductal grey. *Eur J Pharmacol*, 216(2): 149-156, 1992.
 - 51) Villanueva L, Bouhassira D, Le Bars D: The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals. *Pain*, 67(2-3): 231-240, 1996.
 - 52) Gall O, Bouhassira D, Chitour D, et al.: Involvement of the caudal medulla in negative feedback mechanisms triggered by spatial summation of nociceptive inputs. *J Neurophysiol*, 79(1): 304-311, 1998.
 - 53) Sanada T, Kohase H, Makino K, et al.: Effects of alpha-adrenergic agonists on pain modulation in diffuse

- noxious inhibitory control. *J Med Dent Sci*, 56(1): 17-24, 2009.
- 54) Makino K, Kohase H, Sanada T, et al.: Phenylephrine suppresses the pain modulation of diffuse noxious inhibitory control in rats. *Anesth Analg*, 110(4): 1215-1221, 2010.
- 55) Baba Y, Kohase H, Oono Y, et al.: Effects of dexmedetomidine on conditioned pain modulation in humans. *Eur J Pain*, 16(8): 1137-1147, 2012.
- 56) Akil H, Young E, Walker JM, et al.: The many possible roles of opioids and related peptides in stress-induced analgesia. *Ann N Y Acad Sci*, 467: 140-153, 1986.
- 57) Feldman S, Conforti N, Chowers I, et al.: Effects of sciatic nerve stimulation on ACTH secretion, in intact and in variously hypothalamic deafferented male rats. *Exp Brain Res*, 42(3-4): 486-488, 1981.
- 58) Hotta H, Sato A, Sumitomo T: Hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) secretion into hypophysial portal blood is regulated by cutaneous sensory stimulation in anesthetized rats. *Jpn J Physiol*, 42(3): 515-524, 1992.
- 59) Sato A, Sato Y, Suzuki A, et al.: Reflex modulation of catecholamine secretion and adrenal sympathetic nerve activity by acupuncture-like stimulation in anesthetized rat. *Jpn J Physiol*, 46(5): 411-421, 1996.
- 60) Kawakita K, Shinbara H, Imai K, et al.: How do acupuncture and moxibustion act? -Focusing on the progress in Japanese acupuncture research-. *J Pharmacol Sci*, 100(5): 443-459, 2006.
- 61) 森岡周: リハビリテーションと神経心理学 疼痛の神経心理学—身体性と社会性の観点から—。神経心理学, 32(3): 208-215, 2016.
- 62) Sullivan MJL, Thorn B, Haythornthwaite JA, et al.: Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain*, 17(1): 52-64, 2001.
- 63) Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al.: Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, 127(4): 835-843, 2004.
- 64) Seminowicz DA, Davis KD: Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain*, 120(3): 297-306, 2006.
- 65) Sawaguchi T, Iba M: Prefrontal cortical representation of visuospatial working memory in monkeys examined by local inactivation with muscimol. *J Neurophysiol*, 86(4): 2041-2053, 2001.
- 66) Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al.: Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*, 31(20): 7540-7550, 2011.
- 67) Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, et al.: Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(7): 4259-4264, 2001.
- 68) Wood PB, Glabus MF, Simpson R, et al.: Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *J Pain*, 10(6): 609-618, 2009.
- 69) Kucyi A, Moayed M, Weissman-Fogel I, et al.: Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *J Neurosci*, 34(11): 3969-3975, 2014.
- 70) Picavet HS, Vlaeyen JW, Schouten JS: Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. *Am J Epidemiol*, 156(11): 1028-1034, 2002.
- 71) 松田えりか, 近藤宏, 木下裕光ら: 慢性腰痛患者における心理社会的要因と 4 週間後の鍼治療効果との関係 (第 2 報)—反復測定データの解析とともに—. 全日鍼灸会誌, 71(2): 95-106, 2021.
- 72) Kong JT, Puetz C, Tian L, et al.: Effect of Electroacupuncture vs Sham Treatment on Change in Pain Severity Among Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 3(10): 1-14,

2020.

- 73) Kong JT, Schnyer RN, Johnson KA, et al.: Understanding central mechanisms of acupuncture analgesia using dynamic quantitative sensory testing: a review. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: ID187182, 2013.
- 74) Bogdanov VB, Viganò A, Noirhomme Q, et al.: Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: an fMRI study in healthy subjects. *Behav Brain Res*, 281: 187-198, 2015.
- 75) Niesters M, Hoitsma E, Sarton E, et al.: Offset analgesia in neuropathic pain patients and effect of treatment with morphine and ketamine. *Anesthesiology*, 115(5): 1063-1071, 2011.
- 76) Theunissen M, Peters ML, Bruce J, et al.: Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain*, 28(9): 819-841, 2012.
- 77) van Helmond N, Aarts HM, Timmerman H, et al.: Is Preoperative Quantitative Sensory Testing Related to Persistent Postsurgical Pain? A Systematic Literature Review. *Anesth Analg*, 131(4): 1146-1155, 2020.
- 78) Nahman-Averbuch H, Nir RR, Sprecher E, et al.: Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation: A Meta-Analysis. *Clin J Pain*, 32(6): 541-554, 2016.
- 79) Van Den Houte M, Van Oudenhove L, Bogaerts K, et al.: Endogenous Pain Modulation: Association with Resting Heart Rate Variability and Negative Affectivity. *Pain Med*, 19(8): 1587-1596, 2018.
- 80) Naugle KM, Cruz-Almeida Y, Fillingim RB, et al. Loss of Temporal Inhibition of Nociceptive Information Is Associated With Aging and Bodily Pain. *J Pain*, 18(12): 1496-1504, 2017.
- 81) Traxler J, Hanssen MM, Lautenbacher S, et al.: General versus pain-specific cognitions: Pain catastrophizing but not optimism influences conditioned pain modulation. *Eur J Pain*, 23(1): 150-159, 2019.
- 82) Oono Y, Nie H, Matos RL, et al.: The inter- and intra-individual variance in descending pain modulation evoked by different conditioning stimuli in healthy men. *Scand J Pain*, 2(4): 162-169, 2011.
- 83) Rolke R, Baron R, Maier C, et al.: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3): 231-243, 2006.
- 84) Oono Y, Baad-Hansen L, Wang K, et al.: Effect of conditioned pain modulation on trigeminal somatosensory function evaluated by quantitative sensory testing. *Pain*, 154(12): 2684-2690, 2013.
- 85) Martucci KT, Eisenach JC, Tong C, et al.: Opioid-independent mechanisms supporting offset analgesia and temporal sharpening of nociceptive information. *Pain*, 153(6): 1232-1243, 2012.
- 86) Szikszay TM, Adamczyk WM, Luedtke K: The Magnitude of Offset Analgesia as a Measure of Endogenous Pain Modulation in Healthy Participants and Patients With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*, 35(2): 189-204, 2019.
- 87) Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, et al.: Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter?. *Pain*, 136(1-2): 142-149, 2008.
- 88) Weissman-Fogel I, Sprecher E, Pud D: Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Exp Brain Res*, 186(1): 79-85, 2008.
- 89) Nir RR, Yarnitsky D, Honigman L, et al.: Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *Pain*, 153(1): 170-176, 2012.
- 90) Bouhassira D, Moisset X, Jouet P, et al.: Changes in the modulation of spinal pain processing are related to severity in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 25(7): 623-e468, 2013.
- 91) Cormier S, Piché M, Rainville P, et al.: Expectations modulate heterotopic noxious counter-stimulation

- analgesia. *J Pain*, 14(2):114-125, 2013.
- 92) Geva N, Defrin R: Enhanced pain modulation among triathletes: a possible explanation for their exceptional capabilities. *Pain*, 154(11): 2317-2323, 2013.
 - 93) Goodin BR, Kronfli T, King CD, et al.: Testing the relation between dispositional optimism and conditioned pain modulation: does ethnicity matter?. *J Behav Med*, 36(2): 165-174, 2013.
 - 94) Honigman L, Yarnitsky D, Sprecher E, et al.: Psychophysical testing of spatial and temporal dimensions of endogenous analgesia: conditioned pain modulation and offset analgesia. *Exp Brain Res*, 228(4): 493-501, 2013.
 - 95) King CD, Goodin B, Kindler LL, et al.: Reduction of conditioned pain modulation in humans by naltrexone: an exploratory study of the effects of pain catastrophizing. *J Behav Med*, 36(3): 315-327, 2013.
 - 96) Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al.: The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 65(1): 59-68, 2013.
 - 97) Martel MO, Wasan AD, Edwards RR: Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (CPM) among patients with chronic pain. *Pain Med*, 14(11):1757-1768, 2013.
 - 98) Nahman-Averbuch H, Granovsky Y, Coghill RC, et al.: Waning of “conditioned pain modulation”: a novel expression of subtle pronociception in migraine. *Headache*, 53(7): 1104-1115, 2013.
 - 99) Tsao JC, Seidman LC, Evans S, et al.: Conditioned pain modulation in children and adolescents: effects of sex and age. *J Pain*, 14(6):558-567, 2013.
 - 100) Grosen K, Vase L, Pilegaard HK, et al.: Conditioned pain modulation and situational pain catastrophizing as preoperative predictors of pain following chest wall surgery: a prospective observational cohort study. *PLoS One*, 9(2): e90185, 2014,
 - 101) Marouf R, Caron S, Lussier M, et al.: Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in healthy aging. *Pain*, 155(3): 494-502, 2014.
 - 102) Sims J: The mechanism of acupuncture analgesia: a review. *Complement Ther Med*, 5(2): 102-111, 1997.
 - 103) Chang FC, Tsai HY, Yu MC, et al.: The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on Zusanli (ST36) acupoints. *J Biomed Sci*, 11(2): 179-185, 2004.
 - 104) Cheng RS, Pomeranz B: Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms; endorphin and non-endorphin systems. *Life Sci*, 25(23): 1957-1962, 1979.
 - 105) Taguchi T, Taguchi R: Effect of varying frequency and duration of electroacupuncture stimulation on carrageenan-induced hyperalgesia. *Acupunct Med*, 25(3): 80-86, 2007.
 - 106) Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, et al.: Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 153(6): 1193-1198, 2012.
 - 107) Pickering G, Macian N, Delage N, et al.: Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des Devel Ther*, 12: 2485-2496, 2018.
 - 108) Nahman-Averbuch H, Martucci KT, Granovsky Y, et al.: Distinct brain mechanisms support spatial vs temporal filtering of nociceptive information. *Pain*, 155(12): 2491-2501, 2014.
 - 109) Yelle MD, Oshiro Y, Kraft RA, et al.: Temporal filtering of nociceptive information by dynamic activation of endogenous pain modulatory systems. *J Neurosci*, 29(33):10264-10271, 2009.
 - 110) Derbyshire SWG, Osborn J: Offset analgesia is mediated by activation in the region of the periaqueductal grey and rostral ventromedial medulla. *Neuroimage*, 47(3): 1002-1006, 2009.
 - 111) Olesen AE, Nissen TD, Nilsson M, et al.: Offset Analgesia and The Impact of Treatment with Oxycodone and

- Venlafaxine: A Placebo-Controlled, Randomized Trial in Healthy Volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 123(6): 727-731, 2018.
- 112) Petersen KK, Andersen HH, Tsukamoto M, et al.: The effects of propranolol on heart rate variability and quantitative, mechanistic, pain profiling: a randomized placebo-controlled crossover study. *Scand J Pain*, 18(3):479-489, 2018.
- 113) Suzan E, Treister R, Pud D, et al.: The effect of hydromorphone therapy on psychophysical measurements of the descending inhibitory pain systems in patients with chronic radicular pain. *Pain Med*, 16(1): 168-175, 2015.
- 114) Niesters M, Proto PL, Aarts L, et al.: Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth*, 113(1): 148-156, 2014.
- 115) Sjölund B, Terenius L, Eriksson M: Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta Physiol Scand*, 100(3): 382-384, 1977.
- 116) Lv ZT, Shen LL, Zhu B, et al.: Effects of intensity of electroacupuncture on chronic pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*, 21(1): 120, 2019.
- 117) Tobbackx Y, Meeus M, Wauters L, et al.: Does acupuncture activate endogenous analgesia in chronic whiplash-associated disorders? A randomized crossover trial. *Eur J Pain*, 17(2): 279-289, 2013.
- 118) 小関晋作, 齊藤真吾, 伊藤和憲: 鍼通電効果を予測する因子としての CPM の役割. *慢性疼痛*, 40(1): 156-161, 2021.
- 119) Sitsen E, van Velzen M, de Rover M, et al.: Hyperalgesia and Reduced Offset Analgesia During Spinal Anesthesia. *J Pain Res*, 13: 2143-2149, 2020.
- 120) Leite PMS, Mendonça ARC, Maciel LYS, et al.: Does Electroacupuncture Treatment Reduce Pain and Change Quantitative Sensory Testing Responses in Patients with Chronic Nonspecific Low Back Pain? A Randomized Controlled Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018: ID8586746, 2018.
- 121) Liu K, Cui X, Zhi M, et al.: Caffeine Attenuates Electroacupuncture Effect on Pressure Pain Threshold and Tolerance in Healthy Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*, 13: 859624, 2022.
- 122) Niesters M, Dahan A, Swartjes M, et al.: Effect of ketamine on endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Pain*, 152(3): 656-663, 2011.
- 123) Petersen KK, Simonsen O, Olesen AE, et al.: Pain inhibitory mechanisms and response to weak analgesics in patients with knee osteoarthritis. *Eur J Pain*, 23(10): 1904-1912, 2019.
- 124) Nahman-Averbuch H, Dayan L, Sprecher E, et al.: Pain Modulation and Autonomic Function: The Effect of Clonidine. *Pain Med*, 17(7): 1292-1301, 2016.
- 125) van de Donk T, van Cosburgh J, van Dasselaar T, et al.: Tapentadol treatment results in long-term pain relief in patients with chronic low back pain and associates with reduced segmental sensitization. *Pain Rep*, 5(6): e877, 2020.
- 126) Hermans L, Van Oosterwijck J, Goubert D, et al.: Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. *Pain Pract*, 16(6): 758-769, 2016.
- 127) Popescu A, LeResche L, Truelove EL, et al.: Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain*, 150(2): 309-318, 2010.
- 128) Naugle KM, Cruz-Almeida Y, Fillingim RB, et al.: Offset analgesia is reduced in older adults. *Pain*, 154(11): 2381-2387, 2013.
- 129) Pariente J, White P, Frackowiak RS et al.: Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated

- by acupuncture. *Neuroimage*, 25(4):1161-1167, 2005.
- 130) Williams ACC, Fisher E, Hearn L, et al.: Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(8):CD007407, 2020.
- 131) Pacheco-Barrios K, Lima D, Pimenta D, et al.: Motor cortex inhibition as a fibromyalgia biomarker: a meta-analysis of transcranial magnetic stimulation studies. *Brain Netw Modul*, 1(2): 88-101, 2022.
- 132) Paula TMH, Castro MS, Medeiros LF, et al.: Association of low-dose naltrexone and transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a randomized, double-blinded, parallel clinical trial. *Braz J Anesthesiol*, S0104-0014(22)00104-X, 2022.