

# 頭蓋電気療法刺激を用いた線維筋痛症の治療

## 原著論文

Alan S. Lichtbroun

頭蓋電気療法刺激（CES）では、微弱電流レベルの電気刺激が、耳朶にクリップで取り付けられた電極を介して頭部を通過する。当院の線維筋痛症患者を対象としてCESの臨床的使用が成功したのち、患者60例を1日1時間のCES治療または偽CES治療を3週間実施する試験群、あるいは偽治療群のプラセボ効果を確認するためのwait-in-line（治療の順番を待っている）対照群に無作為割り付けした二重盲検プラセボ対照試験を用いて、このような結果を検討することにした。治療群には圧痛点スコアに28%の改善がみられ、自己評価による全身疼痛レベルのスコアに27%の改善がみられた。睡眠の質が低いと評価した被験者の数は、試験開始時に60%であったのが5%へ低下した。さらに、幸福および生活の質に関する自己評価による感覚に大きな利得が得られたほか、ストレス関連心理学的検査尺度6項目でも利得が得られた。偽治療対照群にプラセボ効果はみられなかった。脳の疼痛メッセージ機序ないし神経ホルモン制御系に対する影響にCESが果たす理論的な役割について考察している。数件の試験によって、CESは薬物療法と同程度の効果があり、副作用がなく、線維筋痛症を治療する補助的な手段としてさらに考察する必要があるという結論が導き出されている。（J Clin Rheumatol 2001;7:72-78）。

キーワード：線維筋痛症、CES、電気療法、微弱電流

Robert Wood Johnson医科大学、ニュージャージー州イーストブランズウィック（ASL）； Real World Health社、ニュージャージー州ウォール（M-MCR）； Electromedical Products International社、テキサス州ミネラルウェルズ（RBS）。

頭蓋電気療法刺激（CES）は、米国食品医薬品局によって認可された治療法であり、薬剤を使用せずに不安、抑鬱および不眠を治療するものである。CESでは通常、1日に20分～1時間、治療している障害に応じて数日～数週間にわたり、頭部に微弱電流レベルの二相性電気刺激を通過させる。二重盲検研究試験に用いられる刺激レベルは常に、感覚レベルよりも低く、通常CESを臨床使用中にはこのレベルであることが多い。

1960年代後半にアメリカにCESが登場して以来、125件を超えるヒトおよび動物に関する試験が完了している（1）。動物に関する試験のほとんどが、作用機序、脳を通過する電流の伝達パターンおよび刺激に対して同時に認められる生理的作用に関する情報を導き出すために実施されてきた。Pozosらがテネシー大学医療センターでイヌを用いて実施した試験から、機械的に恒常性バランスを乱したのちに、CESが脳内の神経伝達物質を元の恒常性バランスに戻すように作用したことを示す推測に基づく有力なエビデンスが得られた（2）。

以前多くの臨床医らが、このように弱い電流が頭皮組織および毛髪に広がるだけでなく脳に達することに疑問を抱いていたのに対して、ウィスコンシン大学医学部の研究者らはサルを用いて、皮膚表面に流した電流の42%が、特に大脳辺縁系を通過して脳全体に広がることを明らかにした（3）。

不安および抑鬱に関する初期のCES研究では、薬物禁断症候群が認められる常用者から成る入院患者母集団を対象とすることが多かった。このような諸試験によって、CESが薬剤を使用せずに不安および抑鬱の軽減を誘発し、同時に睡眠を改善するのにきわめて有益であることが明らか

かにされた（4,5）。さらに、CESが認知機能障害の改善に有益であることが明らかにされたのも、このような試験の実施中であつた（6-8）。たとえば、アルコール依存症患者の認知機能を正常に戻すのに通常必要とされた計24ヶ月という禁酒期間は、1日に45～60分のCES治療を3週間実施することで同じ状態を達成可能であることがわかった。認知機能回復に関する所見はのちに、閉鎖性頭部外傷患者（9）および注意欠陥障害がある小児と成人（10）など、他の臨床グループにも及んだ。不眠患者を対象とした脳波試験によって、入眠時間、夜間の覚醒回数、第IV段階（デルタ）睡眠が占める時間および覚醒下で休んでいる感覚があるという患者による報告を減少させるという点で、CESが効果的であることがわかった（11）。ごく最近では、高齢の女性患者にCESを用いて、インスリン様成長因子1（IGF-1）値の上昇がみられることが明らかにされた（12）。

さまざまなストレス障害の治療にCESが用いられているためであると思われるが、CESは種々の疼痛症候群の治療に使用されることが増えてきた（13）。多くの臨床医が、痛覚閾値はストレスに反応して低下し、ストレスが軽減されると増大する傾向があると信じている。Schusterは、「患者の心理的状態が疼痛知覚に影響を及ぼし、不安が患者の痛覚閾値を低下させる可能性がある」と記載している（14）。Bennettはこの意見に同意し、「心理学的因子が疼痛知覚に影響を及ぼすことを示した有力なエビデンスがある…」と述べている（15）。

線維筋痛症に関する文献によって、CESが効果的であることが明らかにされてきた領域の多く

にかかわる線維筋痛症患者の問題が裏付けられた。あるレビュー実施者は、不眠が線維筋痛症の主な原因となる問題であった試験を明らかにした(16)。Wolfelは、75%を超える線維筋痛症患者に、体力の回復が得られない睡眠パターンが認められることを明らかにした(17)。別のレビュー実施者らは、線維筋痛症患者には、睡眠の問題に加えて、著明な不安および抑鬱が認められることを指摘した(18)。別の試験では、線維筋痛症でない対照群と比較したとき、線維筋痛症患者のIGF-1値が一貫して低いことが明らかにされた(19)。

当院では何年も多数の線維筋痛症患者を治療してきたが、CESの研究に関する所見を知ったのはごく最近のことである。われわれは、この研究に注目するようになってから当院の線維筋痛症患者に対するCES治療に関するオープン臨床試験を成功させた。その後、二重盲検プラセボ対照試験を実施して、このような作用がCES治療によるものであるのかまたはプラセボ効果にすぎないのかを明らかにすることにした。

## 患者と方法

Robert Wood Johnson医科大学の治験審査委員会による治験実施計画書の承認後、当院で線維筋痛症の診療を受けている多数の患者のうち60例が、志願者同意書に署名して試験に参加した。臨床医である第一著者(ASL)が既に、米国リウマチ学会によって定められた基準を用いて、患者らを線維筋痛症と診断していた(20)。被験者の年齢は23~82歳(平均50歳)であった。男性が2例、女性が58例であり、アフリカ系アメリカ人2例およびアジア系アメリカ人が1例含まれていた。いずれも1~40年間線維筋痛症に罹患しており、平均罹患年数は11年であった。内科的治療法は変更せずに、そのまま試験を開始した。

事務局秘書が、被験者の氏名を書いて密封された紙片を容器内から引くことによって、被験者を無作為に3群へ割り付けた。第I群および第II群には、関下治療または偽治療を実施するCES装置を割り当てた。第III群は、偽治療群に認められたプラセボ効果をコントロールするために、wait-in-lineのプラセボ対照として有用であった。この試験にはAlpha-Stim CES装置を使用した(Electromedical Products International, Inc. 社、テキサス州ミネラルウェルズ)。100マイクロアンペア、0.5ヘルツで50%負荷サイクルとした変調矩形波による二相性刺激を1時間与え、時間終了時に自動的にスイッチが切れるように、各装置を前もって設定した。前もって設定されている100マイクロアンペアという電流を被験者が増大させるのを防ぐために、電流レベルを設定したのちに電流設定ダイヤルを装置から取り外し、設定ダイヤルが占めていた空間を恒久的に密閉した。全治療を耳朶にクリップで取り付け電極を介して実施した。偽治療は、全く同じ耳クリップ電極に電流を流さずに実施した。すべての耳クリップ電極に番号を刻み、それぞれ実際の治療であるのかまたは偽治療であるのかを識別し、コードは試験実施施設か

ら離れた場所で密閉した封筒に入れて保管した。

全被験者、スタッフ、検査担当医および精神測定者には、治療条件を盲検化したままとした。試験終了後、スタッフがコード入りの封筒を開封し、患者の評価用紙を治療群、偽治療群またはプラセボ対照群に分類した。最終試験結果を評価した統計学者は、治療条件を盲検化されたままであり、データ解析中には3群のうち同じ試験群毎に試験データを得て作業した。上の手順によって、試験は実質的に四重盲検の状態となった。

試験の治療段階開始直前に、治験担当医は全被験者の両側圧痛点9カ所および両側偽圧痛点3カ所に関する事前検査を実施した。偽圧痛点は、上腕、腹部および腓腹筋にあった。このような圧痛点で得られたスコアは、総圧痛点スコアから差し引いた。次に被験者は、渡された自己評価用紙に、全体的な疼痛、睡眠の質、幸福感および生活の質に関する10段階の自己評価を記入した。最後に、被験者は気分状態プロフィール(POMS) (Educational and Industrial Testing Service社、カリフォルニア州サンディエゴ)に記入した。これは、緊張/不安、抑鬱/落胆、怒り/敵意、エネルギー/活力、疲労/無気力および錯乱/困惑といった気分因子を測定する標準的な心理検査である。全体的な気分障害の総スコアも、POMSユーザーマニュアルに掲載されている式を用いてコンピュータで計算することができた。

事前検査後、第I群および第II群の被験者にCESユニットの使用法を教え、毎日1時間、3週間にわたって使用するよう指導した。使用期間の終了時、被験者は上記の治療後評価を実施するためにクリニックへ再度来院した。第III群の被験者にはCES装置を渡していなかったが、再検査のために3週後に来院するように伝えた。

全被験者に、試験期間中に治療を実施しなかった偽治療群およびプラセボ対照群に対して、本人が希望すれば試験の二重盲検期間終了後にCES治療を受けることができると伝えた。その治療はオープン非二重盲検臨床試験として実施し、各被験者に対して自宅で使用するようAlpha-Stim CESが提供され、被験者は刺激強度を最も心地よいレベルに調節することができる。

試験期間中、臨床スタッフメンバーが第I群および第II群の各被験者に、週1回電話してコンプライアンスを確認した。被験者が最終試験評価のために来院したときにも確認を行った。

## 結果

試験開始時、事前検査の尺度12項目に試験群3群の差はみられなかった。このような種類の試験では時に、試験の結末がさまざまな試験群の患者に対する投薬の差に起因するものではないかという疑問が生じてくる。われわれはそれについて特にコントロールしておらず、患者を3群に無作為化したことによって、この効果が試験群全体にほぼ同じように散布されるのではないかと仮定していた。このような結果は、この仮定が正しかったことを裏付けるものである。

二重盲検の状態は刺激電流によって決まり、ほとんどの被験者の刺激電流が感覚閾値を下回っていたため、被験者は実際に治療を受けているかどうか分からなかったと思われる。CES電極にはフェルトカバーがあり、被験者に取り付ける前に完全に湿らせるため、多くの被験者が冷たいカバーを刺激として感じる。被験者は、湿らせたフェルトを体温と同じ温度に温めたあとにも、ぴりぴり感があると報告している。過去の諸試験では偽治療群もこの感覚を治療群と同じように報告していたため、被験者からこの情報を得るための質問は行わなかった。しかし、試験後、被験者4例が、試験中に電極からぴりぴり感を感じたとする情報を自ら提供した。のちに2例が偽治療群、2例が実際の治療群の被験者であることがわかった。

二重盲検治療群には、圧痛点スコア ( $t = 2.27, p < 0.01$ )、自己評価による疼痛 ( $t = 3.04, p < 0.002$ )、睡眠の質 ( $t = 2.05, p < 0.02$ )、幸福感 ( $t = 1.67, p < 0.05$ ) および生活の質 ( $t = 1.92, p < 0.03$ ) に関して平均値の有意な利得が認められた。各解析の自由度は38であった。偽治療群およびプラセボ対照群には、試験期間中に有益な利得はみられなかった。

100マイクロアンペアでの閾下CESはきわめて低い刺激レベルであるため、知覚を上回るレベルの刺激強度を用いたことを報告した試験後オープン臨床群の被験者と二重盲検試験の治療群を比較することにした。

試験の二重盲検部分に参加したのちに実際のCES治療を実施することを選択したのは、対照群の被験者40例中23例にすぎなかった。追加治療のために来院した被験者と追加治療を求めなかった被験者の試験スコアを比較したとき、治療希望者の方がスコアが有意に低かった自己評価による生活の質 ( $t = 2.48, df = 38, p < 0.02$ ) は別として、事前検査の尺度12項目に差はみられなかった。

図1に、解析対象とした4群についてまとめている。この図に記載されているスコアでは、偽治療群の被験者に有益なプラセボ効果は認められない。治療群にみられたスコアの平均値低下が有意であるかどうかを検討するために、片側解析を実施した。

オープン臨床試験群には、圧痛点スコア ( $t = 3.27, p < 0.001$ )、自己評価による疼痛 ( $t = 1.68, p < 0.05$ )、睡眠の質 ( $t = 3.89, p < 0.001$ )、幸福感 ( $t = 5.33, p < 0.001$ ) および生活の質 ( $t = 5.23, p < 0.001$ ) に関する有意な利得が認められた。各解析の自由度は44であった。

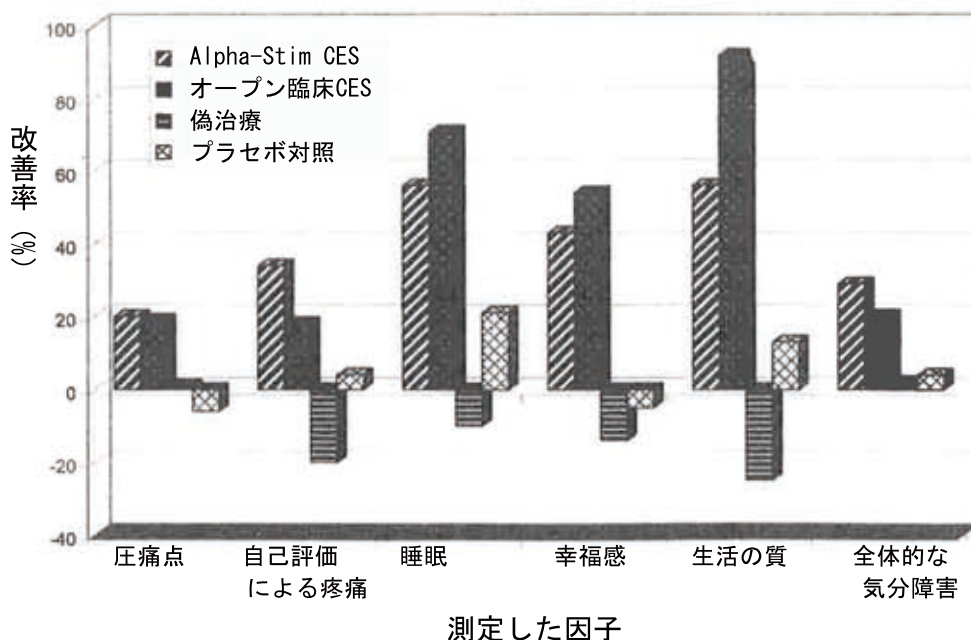


図1. さまざまな尺度に関する患者の回答。

図2は、二重盲検期間であれオープン臨床期間であれ、最終的に試験中にCES治療を実施した全被験者に対する治療前後の自己評価による疼痛スコアの分布を示している。治療後、被験者の多くに疼痛強度を示すスコアの大幅な低下が認められる。全体的にみると、治療群の自己評価による疼痛スコアが27%低下し、圧痛点スコアが28%低下していた。

検査対象とした領域のうち自己評価による睡眠スコアは、高レベルの刺激強度を用いたオープン臨床治療を開始してから最も大きな改善がみられたスコアのひとつであった。図3は、オープン臨床治療群ではほとんどまたは全く睡眠がとれなかったと報告した被験者は5%に満たなかったのに対して、試験組み入れ時にほとんどまたは全く睡眠がとれなかったと報告したのは試験群の60%を超えていたことを示している。また、偽治療による睡眠に対する有意なプラセボ効果はみられなかった。

図2. 治療前後の疼痛スコア分布

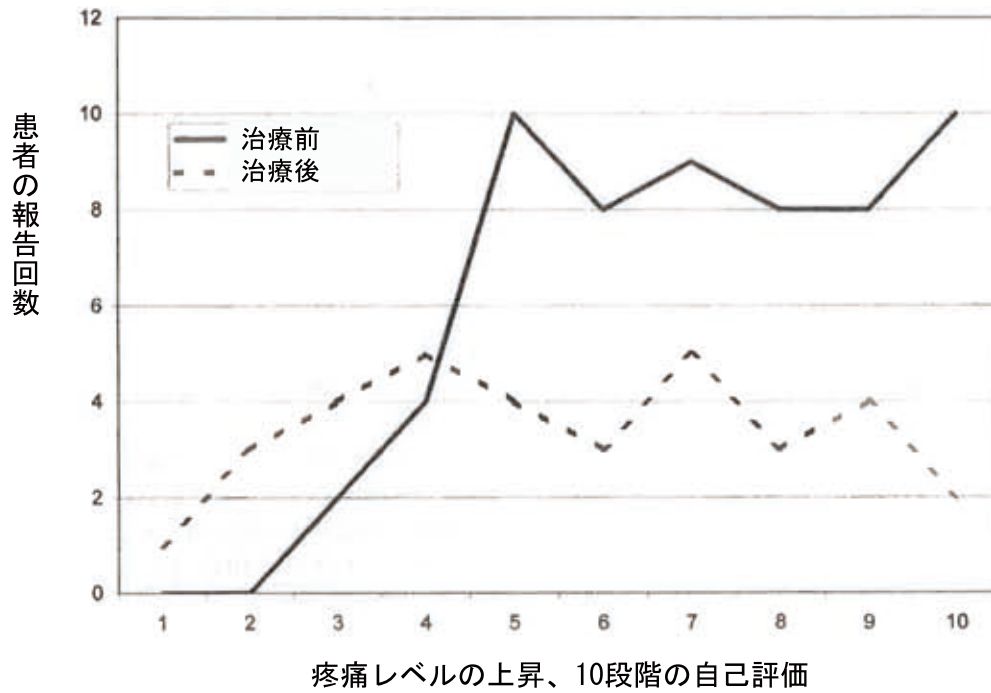


図3. 各試験群の睡眠パターン

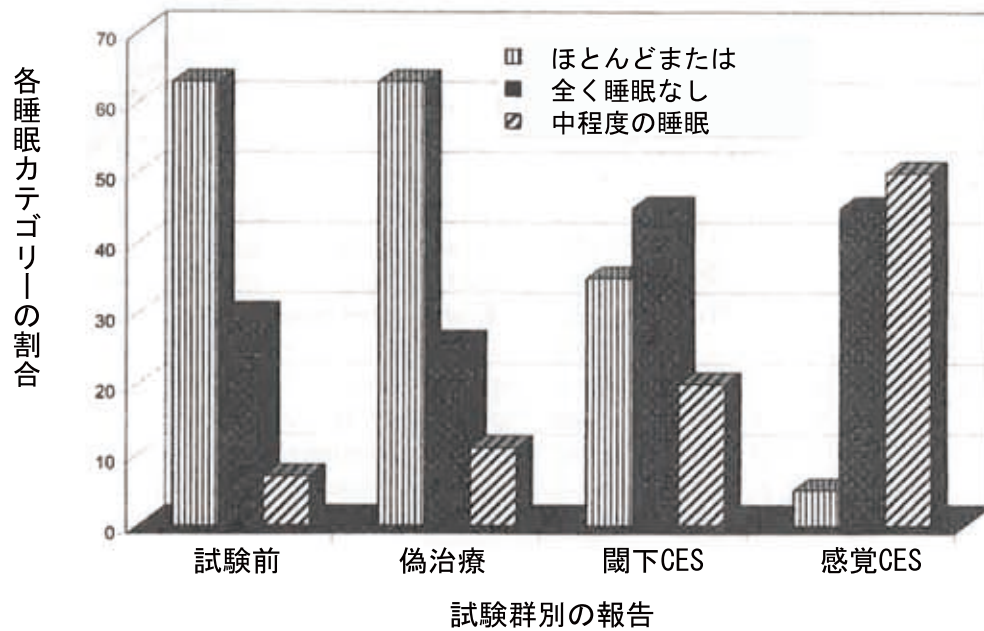


図4からわかるように、二重盲検下でCES治療を実施した被験者には、測定した心理学的因子すべてに大幅な改善が認められた。全被験者のスコアには大きなばらつきがあるため、パラメトリック検定では活力のスコア ( $t = 2.97$ ;  $p < 0.01$ , 両側) および疲労のスコア ( $t = 1.93$ ;  $p < 0.03$ , 片側  $p < 0.06$  両側;  $df = 38$ ) にのみ有意性を確認することができた。

試験中に被験者の薬剤使用量を測定することは試みていないが、3週間にわたる治療の終了までに鎮痛薬および睡眠薬を全く使用しなくなったと研究チームのメンバーに伝えた被験者が、実際に治療を実施した被験群には数人いたが、未治療の対照群には全くいなかった。

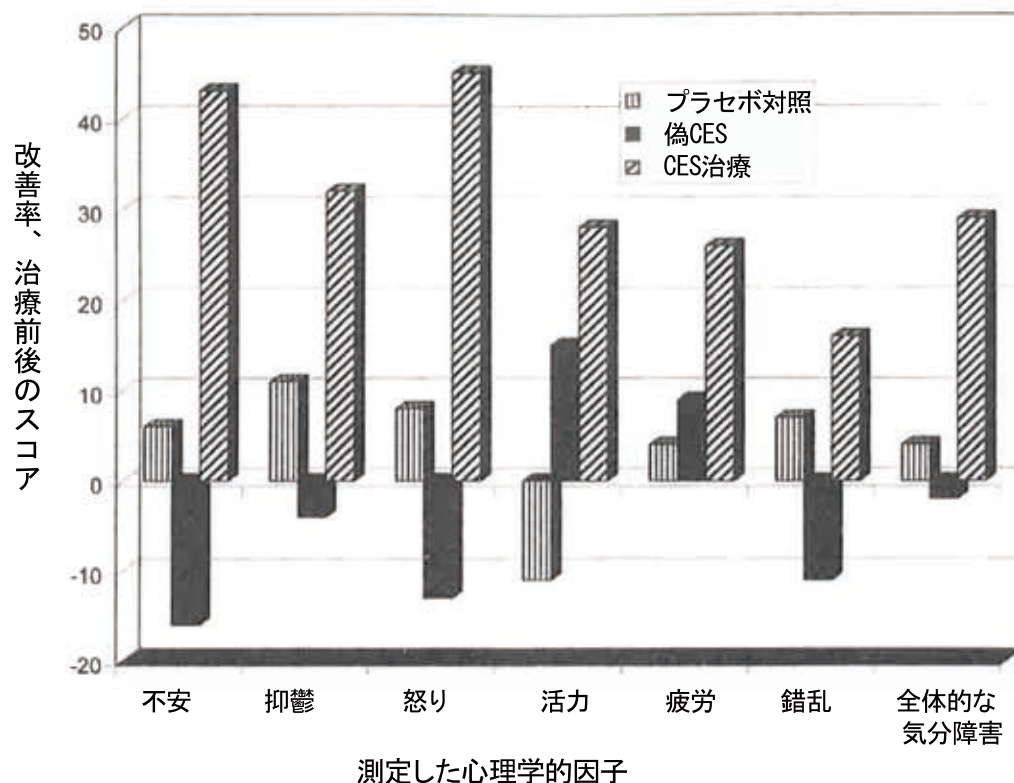


図4. 治療前後にみた心理学的スコアの変化

## 考察

われわれは、Wolfeが試験対象とした線維筋痛症患者の75%に睡眠パターンの異常が認められたというのとはほぼ同じ所見を得た(17)。被験者の60%が、試験開始時に似たような愁訴を訴えていた。他の研究者もこの問題を指摘しており、ノンレム睡眠中に速いアルファ波が割り込むことが原因となって起こる可能性が高いと報告している(21)。上に記載した諸試験によって、CESによる治療を数回実施後、脳波図が正常に戻る傾向があることが明らかにされた(11)。今回の試験では、上記の点を裏付けるかのように被験者が回答しており、被験者の大半が試験開始時にほとんどまたは全く安眠することができなかったと報告しており、CES治療後に依然としてこのように訴えていたのは5%に満たなかった。その一方、被験者の線維筋痛症による疼痛に有意な軽減がみられた。

Leventhalは、線維筋痛症患者の薬物治療に関する試験34件および非薬物治療に関する試験12件を対象としたレビューを実施し、「全体的にみて、臨床的エビデンスから、線維筋痛症の疼痛を管理するのに最も効果的な薬剤は受容体部位での神経伝達物質代謝に影響を及ぼす薬剤であることが示唆される」という結論を導き出した(16)。CESは長い間、その主な効果のひとつとして脳の神経伝達物質恒常性を正常化する作用があると考えられてきた(2)。

上記の別の試験では、線維筋痛症患者というサブ

セットには脳の視床下部-下垂体軸に起因する機能不全があるという結論が導き出された(19)。CESはほぼ確実に視床下部-下垂体軸を刺激しており、低IGF-1産生女性のIGF-1産生量増大を引き起こす(12)。

Leventhalは、CESが線維筋痛症患者に使用可能な治療法であることが裏付けられるかどうかについて、ある試験の線維筋痛症患者が線維筋痛症でない対照群よりも代替療法を実施する可能性が91%高いことが明らかにされたことも指摘した(16)。

これまで検討されてきた代替療法のなかでは、バイオフィードバックと運動訓練およびリラクゼーション訓練とを併用することによって、試験対象とした線維筋痛症患者にこれらの治療法を単独で用いたときよりも、有意に大きな利益が得られ、長期にわたり改善が継続した(22)。CESがこのような代替治療手段に対する意義のある補助治療であると推測してみると興味深い。われわれの経験では、患者がこの治療を受け入れる率はきわめて高く、CESとバイオフィードバック療法を併用すると、バイオフィードバック療法の効果が大幅に増強されることが明らかにされている(23)。

薬物を用いない別の代替療法として、鍼治療が最近、国立保健研究所のコンセンサスレポートのテーマとなっており、「鍼治療は補助療法または許容可能な代替療法として有用であると考えられ、包括的管理プログラムの対象としてもよい」と記載されている(24)。それに関して、Alpha-Stim 1001は、電気鍼治療

セットには脳の視床下部-下垂体軸に起因する機能不全があるという結論が導き出された(19)。CESはほぼ確実に視床下部-下垂体軸を刺激しており、低IGF-1産生女性のIGF-1産生量増大を引き起こす(12)。

Leventhalは、CESが線維筋痛症患者に使用可能な治療法であることが裏付けられるかどうかについて、ある試験の線維筋痛症患者が線維筋痛症でない対照群よりも代替療法を実施する可能性が91%高いことが明らかにされたことも指摘した(16)。

これまで検討されてきた代替療法のなかでは、バイオフィードバックと運動訓練およびリラクセーション訓練とを併用することによって、試験対象とした線維筋痛症患者にこれらの治療法を単独で用いたときよりも、有意に大きな利益が得られ、長期にわたり改善が継続した(22)。CESがこのような代替治療手段に対する意義のある補助治療であると推測してみると興味深い。われわれの経験では、患者がこの治療を受け入れる率はきわめて高く、CESとバイオフィードバック療法を併用すると、バイオフィードバック療法の効果が大幅に増強されることが明らかにされている(23)。

薬物を用いない別の代替療法として、鍼治療が最近、国立保健研究所のコンセンサスレポートのテーマとなっており、「鍼治療は補助療法または許容可能な代替療法として有用であると考えられ、包括的管理プログラムの対象としてもよい」と記載されている(24)。それに関して、Alpha-Stim 100Iは、電気鍼治療を施術している鍼師によって使用されることが多いプローブ電極を提供している。電気鍼治療は、優れた治療法であると評価されており、時に鍼治療単独よりも優れていると評価されることもある治療法である。非侵襲的な電気鍼治療の選択理由は次の通りである。電気鍼治療は鍼を手で刺入してねじることによって引き起こされる組織の損傷作用をなくし、後天性免疫不全症候群または肝炎といった疾患が伝播する可能性を回避し、各治療ポイントでの治療時間を20分から10〜12秒へ短縮することができる(25)。さらに、訓練を受けたパラメディカルスタッフまたは患者が単独で施術することもできる(26)。

上の治療はすべて非薬物療法であるため、集学的治療プログラムに用いることによって、Leventhalのレビューに挙げられているさまざまな薬物療法によって引き起こされた主な有害作用をほとんど、またはすべてと言っているほど回避することができた。有害作用は薬物療法を用いた患者の最大20%に認められていた(16)。これに対して、そのような試験の被験者にみられた改善は最大でも28%であり、被験者に重大な副作用がみられなかった今回の試験で得られたのとほぼ同じ数字であった。投薬と異なり、CESを用いた患者は、最初に装置を入手してその臨床的使用法に関する訓練を受ける以外に、治療継続中に費用はかからない。

研究スタッフの間に、偽治療群の被験者にはほとんどの測定パラメータに悪化傾向がみられるのに対して、wait-in-lineプラセボ対照群の被験者にそのような悪化はみられなかったのはなぜかという疑問が生じた。試験実施計画書は、その疑問に答えるようにデザインされていたが、自分はCES治療を受けているに違いないと考えた患者が、試験中に得られる可能性がある効果を妨げるおそれがある他の治療戦略を用いることを望んでいなかった可能性が高い。これに対して、プラセボ対照群の被験者は通常、

CES治療の順番を待ちながら、自身の疼痛症状を緩和するためにできることをすべて行うことができた。

この試験では、CESが線維筋痛症候群の重要な要素いくつかに対する効果的な治療であることを明らかにした。この試験は二重盲検であったため、1日1時間のみというきわめて強度の低い治療を実施した。二重盲検試験後のオープン臨床段階でさらに大きな刺激を受けた対照群の被験者は、測定した領域のうちいくつかで大きな利得を得ることができた。

この試験は線維筋痛症に対するCESの使用に関する初めての試験であった。このような結果の妥当性を確認し、さらに広範囲の線維筋痛症治療環境にCESをいかにして適合させるのかを知るには、さらに研究を実施する必要がある。今後の試験では、1日当たりの治療回数ないし治療期間の日数を増加させたときの効果が探索されることが考えられる。このうちいずれかまたは両方を増加させることによって、線維筋痛症患者の症状が大幅に軽減される可能性がある。

現在、典型的な診療時間および診療空間は限られているため、医師は患者に対して電極の正しい取り付け方、刺激レベルの調節および時間管理について指導したのち、自宅での使用として処方することによって、CESを最大限活用することができると思われる。このような指導については、CES装置に同梱されている患者向け情報冊子に記載されている。この試験に用いた耳クリップ電極は、図5に示されているように、できる限り頬に近く耳朶の高い位置に取り付けた。毎週、または医師がその患者が装置を正しく使用しており有益な結果が得られていると確信するまで、患者を追跡する必要がある。

CESは薬剤の作用を増強する可能性があるため、新たな薬剤が処方されるときまたは現在処方されている薬剤の用量変更が検討されているときには、患者のモニタリングをさらに厳密に行う必要がある。また、患者自身がCES装置を用いて薬剤の用量を減量するかまたは使用を中止したいと望んでいるのであれば、さらに厳密に患者のモニタリングを実施するべきである。

なかには1日24時間(ただしシャワー時は除く)、10日間にわたってCESを用いて患者を治療したのち、症状を再評価して治療レベルを調節することによって、ベンゾジアゼピンの使用を中止した病院もあるため、医師は患者が自宅でCES装置を過度に使用するのではないかと懸念するべきではない。この装置を使用することによって有害な副作用は報告されていない(27)。さらに、癌患者が臨床的に、1日2〜16時間を数ヶ月間、全身の疼痛を制御ないし除去するためにCESを用いたことが報告されている(M. Waddington, 私信、2000年10月)。

患者は装置を使用する経験値とその効果を報告するスキルを得るため、医師と患者が共同作業することによって、通常CESの最適な使用計画を考え出すことができる。

## 謝辞

試験に使用する治療装置はメーカーから貸与を受けた。この装置は試験終了後にメーカーへ返却された。メーカー企業の科学部長であるSmith博士には、試験実施計画書の作成を手伝っていただき、試験データの盲検解析を実施していただいた。その結果は試験チームへ提供されたが、患者の治療条件については依然として盲検化されたままであった。Smith先生は被験者との交流およびデータ収集に関与していなかった。