

学位論文

カプサイシン含有のプラスター剤による
局所血流増加作用の検討

旭川医科大学大学院医学系研究科修士課程看護学専攻

基礎看護科学

佐藤 慶如

目次

I. 緒言	2
II. 対象と方法	4
III. 結果	
1. バイタルサインの変化	7
2. 肩甲上部の皮膚血流と皮膚温の変化	7
3. 肩甲上部の筋血流の変化	7
IV. 考察	
1. カプサイシン含有プラスター剤貼付による循環動態の変化	8
2. カプサイシン刺激と肩甲上部皮膚血流の増加	8
1) カプサイシン投与量と皮膚血流増加の潜時の関係	8
2) カプサイシン投与による皮膚血流増加と軸索反射	9
3. カプサイシンの刺激と局所僧帽筋筋血流増加	11
1) 血流増加のメカニズム：軸索反射	11
2) 第2の遠心性効果としての筋血管拡張	11
V. 結語	13
VI. 謝辞	14
引用文献	15

図説

表 1

図 1～11

資料

I. 緒言

トウガラシの辛味成分であるカプサイシンは分子量 305.4 で融点 65°C、沸点 210°C の脂溶性の物質であり、その辛味は「痛みを伴うほどの熱さ」で英語では hot と表現されるほどである。カプサイシンが注目を浴びだしたのは、この物質の「熱さ」がバニロイドリセプターを刺激することが知られたためであり (Caterina, 1997)、また、刺激されるバニロイドリセプターを有する細胞が皮膚を支配している感覚神経 (その多くはC線維) であったからである。バニロイドリセプターは、現在ではTRPV1 (Transient Receptor Potential Channel V1) と呼ばれ、多くのTRPファミリーの一員として分類されている (Caterina, 2000; Tominaga, 2004)。最近の一連の研究により、カプサイシンがその他の香辛料の抽出成分などと同様にTRPV1を活性化することが確立している。

一方、トウガラシエキスは、民間療法において、肩こりや頸部痛、捻挫などに対して、消炎効果や鎮痛効果を期待して湿布として用いられる機会が多い。現在、医薬部外品 (OTC) として販売されているプラスター剤などに含まれるトウガラシエキスの位置づけは「温湿布」であり、その温熱刺激としての効能が薬効の根拠となっている。

皮膚を温めることで、皮膚の血流が増加したり、心理的にリラクゼーションを起こしたりすることはよく知られた事実である (Magerl Wら, 1996)。その意味では、カプサイシンの皮膚温熱刺激作用を、これらの温熱効果と類似した作用と考える事もできる。しかし、カプサイシンの温熱作用は、実は高めの温度の閾値をもった一次感覚神経に対して向けられるものなのである。これらの感覚神経は前述したように、TRPV1というリセプターをもっており、このリセプターが43°C以上の温熱、つまりヒリヒリするほどの熱さ (noxious heat) でしか刺激されないのである。よく似ているのだが、温かさの効果と熱さの効果が同じものかどうかを確かめることが重要なこととなってくる。その意味で、市販の温湿布であるカプサイシン入りのプラスター剤が、その温熱効果によって、通常の皮膚加温時に見られる皮膚血流増加作用と同様な血流増加作用を起こすかどうかを知る事は、温熱作用がどのような皮膚の神経回路やメカニズムを経て血流増加という作用を発揮するのかを考える上で重要なことといえる。

皮膚の加温が直接皮膚の血流を増加させる現象は、古くから知られており (Lewis, 1927)、感覚神経が血管運動神経の役割を担っているという軸索反射 (図 11) のメカニズムが提唱されてきた。このときの感覚神経は、いわゆる侵害受容器 nociceptor を表面にもっている神経で、痛みや熱さといった複合的な刺激に応答する polymodal な性格をもつことも知られている。この感覚神経が、痛さや熱さといった刺激に応答することで血流が増加するというメカニズムを軸索反射と呼び、侵害受容器の血流増

加作用の仮説として長く用いられてきた。カプサイシンの作用も、このような侵害受容器の作用の一部と見ることも可能であるが、問題なのは、カプサイシンを直接侵害受容に対して適応して、刺激部位の皮膚の血流の変化を観察した研究がいまだにきわめて少ないという現状がある。特に、皮膚への塗布という方法でカプサイシンを投与し、侵害受容器を刺激するという単純な実験は殆ど行われていないため、本研究において、我々は市販の plaster 剤を用いる事で、その生理学的な作用を簡便に検討することとした。また、本研究の今ひとつの意義として、民間療法として用いられてきた トウガラシの効能に対して、生理学的なエビデンスを与えるということがある。トウガラシを用いて、皮膚に熱さと痛み noxious heat を与える事が、血流増加や血流改善につながる事が明らかになれば、その他の noxious heat を与えるような他の民間療法、例えば、灸、鍼療法などへの間接的なエビデンスの提供につながるものと思われる。

II. 対象と方法

1. 対象

健康な成人男女、計 11 名(男性 5 名・女性 6 名)。平均年齢 29 ± 6.6 歳、平均身長 165.3 ± 8.5 cm、平均体重 56.8 ± 10.1 kg、平均 BMI 20.7 ± 2.7 である。

2. 測定期間

平成 20 年 9 月 1 日から平成 20 年 11 月 31 日。

3. 環境条件

室温 25.5°C 、相対湿度 32%。

4. 測定項目

鼓膜温は赤外線鼓膜温度測定器(ミミッピ：テルモ社)を用いて 15 分おきに右耳で測定し、測定手技によって誤差が生じることを考慮して 2 回測定し最高値を示した。血圧と心拍数は自動血圧計(HEM-712C：オムロン社)を用いて、実験開始前と開始後 15 分おきに測定した。皮膚温測定はハイブリッドレコーダー(RD3500：NEC)と熱電対温度センサー(銅-コンスタンタン)を用いて測定し、温度データは RS232C ケーブルでコンピューターに送られデータ収録プログラム DE12-702(NEC)で 30 秒毎に収録した。皮膚血流量はレーザードップラー血流計(ALF21RD：アドバンス社)を使用して測定し、皮膚血流量データは PowerLab(ADInstrument：Australia)を介し PC に送られ情報収録した。筋血流量は近赤外分光法を用いた非侵襲的組織酸素モニター装置(赤外線酸素モニター装置 NIRO-120、浜松ホトニクス株式会社)を用いて測定し、筋血流量データは 0.5 秒毎にコンピューターに収録した。

5. 近赤外線分光法(NIRS)

近赤外線分光法は、近年多くの分野で血流測定の指標として用いられているが、その測定メカニズムについて、ここで詳述する。本装置は、基本的には、従来から存在するヘモグロビンの濃度計と同様のメカニズムによって作製された装置である。ただし、従来のヘモグロビンの濃度計装置が暗室内でキューベットに入れられた血液に光を照射し、吸収波長の程度を測定するのに対して、本装置は、直接皮膚を通して光を照射し、光線の吸収度を皮膚の上から直接測定するという測定原理で行うために、さまざまな測定上の困難が生じる可能性がある。浜松ホトニクス株式会社の近赤外分光装置 NIRO-120 はプローブが装着簡便なものであり、そのプローブには光照射部位と受光部位が小型化されて存在する。近赤外線分光法は組織通過性に優れた近赤外光(NIRO-120 の場合、775nm、810nm、850nm の 3 つの波長)を生体に照射し、生体組織に照射、光減衰量の距離に対する変化量から組織酸素化指標(TOI)と組織ヘモグロビン指標(n THI)を算出する。また、測定点での光減衰量の時間変化から酸素化(△

02Hb)・脱酸素化(Δ HHb)・総ヘモグロビンの濃度変化(Δ cHb)を算出する。先述したように、NIR0-120では、775nm波長の光を利用しているため、単波長のレーザードップラー血流計のレーザ光(780nm)の波長と近接しており、NIRSの値に影響する可能性が考えられたため、NIRSの受光部位はレーザードップラー血流計プローブより2cm離して測定した。また、測定部位の脂肪層が厚いと入射した光の多くが脂肪層内で散乱を繰り返して受光器に到達し、筋層を通過してくる光の割合は大きく減少し、測定した値は皮膚血流を反映している可能性があり(木幡ら, 2002; 庭山ら, 1996; 庭山ら, 2007; 庭山ら, 2000; 庭山ら, 1998; 山本, 2006; 山本, 2001)、できるだけ、皮下脂肪相の薄い部分を選んで装着している。近赤外線分光法で得られたデータのうち、我々は酸素ヘモグロビン濃度を血流の指標として用いた。本装置の照射から受光までの光路長が全体で24mmであり、十分僧帽筋の部位の酸素ヘモグロビン濃度を測定しうる光路と考えられる(図5B)。

6. レーザードップラー皮膚血流測定法

レーザードップラーの測定原理を用いた血流計の測定精度はほぼ確立されている。基本的にはダイオードを用いた単波長レーザ光線を赤血球に照射し、その反射光を照射用のファイバガラス内を逆行させて、反射光の強度と波長の位相のずれを照射光と比較して赤血球の量(mass)と速度(velocity)を測定し、これらの積を計算して血流量とするものである。この際、測定される部位は照射部位の約1~2mm程度であり、通常は皮膚血流のみを測定するものとされている。また、まれにこれらの測定プローブを直接筋に密着させて筋血流を測定することもあるが、この場合は侵襲が生じるので、ヒトを用いた実験ではまれにしか行われぬ(図5A)。

7. 測定部位

筋血流量の測定プローブは左肩甲上部(第7頸椎棘突起と肩甲骨肩峰を結ぶ中点)に装着した。皮膚血流量の測定プローブは筋血流量の測定プローブより左側に約2cm離れた部位に装着した。皮膚温度計プローブは筋血流量の測定プローブから右側に約2cm離れた部位に装着した(図4A)。

8. サロンパスホットの貼付部位

サロンパスホットは、6cm×6cmの小片2枚をあらかじめ切離し、筋血流量の測定プローブ及び、他のプローブ周囲に貼付した(図4B)。

9. サロンパスホットの成分

本研究ではプラスタ剤として、市販のサロンパスホット(以下、SHと略、久光製薬)を使用した。SHは、トウガラシエキスを膏体100g中0.28g含有しており、その他に、消炎作用をもつサリチル酸グリコール(膏体100g中3.00g含有)を含んでいる。その他の成分として、水添ロジングリセリンエステル、酸化亜鉛、酸化チタン、水添

ロジングリセリンエステル、パーマネントオレンジ、生ゴム、二酸化ケイ素、ジブチルヒドロキシトルエン、ポリイソブチレン、ポリブテン、ミリスチン酸イソプロピルが含まれている。この中でも重要なものは、基剤であるグリセリンエステルであり、これが、油脂としてトウガラシエキスを溶解させ、皮膚への浸透を促進させる。SHは13.0cm×18.0cm(大判サイズ)にて市販されている。本実験ではサロンパスホットは6cm×6cmにてカットしたものを使用して、プローブ周囲に貼付した。参考までに、メーカー側が提示している商品の効能書きには、トウガラシエキスは皮膚刺激により血液の循環を良くして、サリチル酸グリコールは消炎・鎮痛作用を示すと記載があり、商品の特徴としても、「患部の血行を促進し、こりや痛みを和らげ、適度な温熱刺激により、肩こり・関節痛・筋肉痛などに優れた効果を発揮する。むれやかぶれを防ぐ為、気孔をもうけ、通気性を持たせている」と謳っている(図2)。

10. 実験プロトコール

被験者はTシャツを着用し、座位にて安静を保った。その間に、バイタルサイン測定用の血圧計を装着し、その他の皮膚・筋血流測定プローブや温度センサーを装着した。これらの測定プローブが正常に作動しているかどうかを確かめるために、非侵襲的組織酸素モニターを装着している左肩を約1分間肩マッサージを行い、皮膚血流や筋血流が増加することを確認した後、再び、安静座位の姿勢を続けて、各プローブで測定している値が安静時の値に戻る事を確認した。その後、測定を開始し(時間0)、10分後に plaster 剤を貼付し、70分間貼付したまま各測定値の変化を記録した(図3)。

11. データー解析

循環動態(鼓膜温、血圧、心拍数)、皮膚温、皮血流、筋血流のデーターは平均値±標準偏差で表した。各測定項目は、最終的にコンピューターに採集された後に、安静時のコントロール値に対して有意に増加したかどうかの比較を行った。このとき、Wilcoxonの符号付順位和検定し、各測定値の有意差を検出した(有意水準: $p < 0.05$)。

12. 倫理的配慮

本研究の内容については、旭川医科大学の倫理委員会への申請を経て、承認されている。被験者への説明項目は、研究内容の趣旨、研究の具体的内容、安全性、匿名性の守秘などにわたる他、本研究以外でのデーターの不使用、研究の自由意志による参加、中断、辞退がいつでも可能であること、なども口頭と文章にて説明した後、被験者の承諾を得た(資料1-1)。

Ⅲ. 結果

1. バイタルサインの変化

バイタルサインの有意な変化は、体温、血圧、心拍数のいずれでも認められなかった(図6)。

2. 肩甲上部の皮膚血流と皮膚温の変化

肩甲部の皮膚血流は、サロンパスの貼付によってコントロール値 $0.26 \pm 0.1 \text{ mV}$ から、潜時 3.0 ± 1.3 分を経て増加開始した。その後ゆるやかな増加パターンを示し、貼付後30分ほどで、プラトー値である $0.5 \pm 0.5 \text{ mV}$ まで増加した。このとき、近接した肩甲部皮膚温は、コントロール値 $32.6 \pm 0.1^\circ\text{C}$ から潜時 7 ± 1.9 分を経て増加開始し、30分でプラトー値である $32.8 \pm 1.7^\circ\text{C}$ まで上昇した。皮膚血流量、皮膚温ともに、プラトー値に達した後は、横ばい傾向を示しピーク値を維持していた(図7、8)。

3. 肩甲上部の筋血流の変化

肩甲部の筋血流は、潜時 4.7 ± 1.3 分より急激に増加し始め、貼付15分ほどで、プラトー値である $\triangle 1.9 \pm 1.8 \mu\text{mol/L}$ まで増加した。その後は、徐々に低下しつつも一定の値を維持した(図9)。

VI. 考察

1. カプサイシン含有プラスター剤貼付による循環動態の変化

我々の実験では鼓膜温、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧などのバイタルサインの変化はみられなかった。動物を用いた研究では、成熟ラットへのカプサイシンの皮下投与(10%v/v)によって心拍数の増加、血圧の一過性の上昇がみられたという報告があるが(岡田ら, 2001; 金丸ら, 2004)、いずれも「痛み刺激」となる量のカプサイシンの投与がなされている。非侵襲的で、経皮的に投与したことや、カプサイシンの含有量が非常に少ないプラスター剤を使用したことで、全身の循環系反応には影響を及ぼさず、局所的な反応にとどまったと考えられる。

2. カプサイシン刺激と肩甲上部皮膚血流の増加

1) カプサイシン投与量と皮膚血流増加の潜時の関係

本研究において、肩甲部の皮膚血流の増加は、潜時 3.0 ± 1.3 分という比較的短時間で増加開始した。また、貼付 30 分ほどで、プラトー値である 0.5 ± 0.5 mV まで増加し、1 時間以上そのピーク値を維持していた。それにもなまって、近接した肩甲皮膚温は、潜時 7 ± 1.9 分を経て増加開始し、貼付 30 分後で 0.2°C ほど増加し、その後も維持していた。すなわち、皮膚血流と皮膚温の潜時はわずかに数分であり、皮膚血流、皮膚温ともに同様のパターンで変化していた。ヒトを用いて経皮的にカプサイシンを投与した他の研究によれば、潜時は長めの値が報告されている。B. J. Van der Schurern ら(2007)は、 $100 \mu\text{g} \sim 1000 \mu\text{g}$ のカプサイシンをヒトの前腕に貼り付けた 0 リング内 (0.5m^2) に投与して、カプサイシンが濃度依存性に皮膚血流を増加させると報告している。彼らの研究では、 $100 \mu\text{g}$ の投与量では全く効果がなく、 $300 \mu\text{g}$ 以上で血流増加の効果が表れる。最大投与量 $1000 \mu\text{g}$ ($2\text{mg}/\text{cm}^2$) における潜時は $10 \sim 20$ 分の間にある(実際の測定が 10 分毎に行われているので正確な潜時はわからないが、提示された図より投与後の 20 分値では有意な増加が観察されている)。本研究におけるカプサイシンの投与量は $0.04\text{mg}/\text{cm}^2$ であり、彼らの投与した投与量より 50 分の 1 の量となっている。それにもかかわらず、本研究における潜時は 3.0 分程度と短く、極めて早い時期に皮膚の血流が増加し始めている。カプサイシンの潜時がはるかに短いという我々のデータについては、いくつかの原因が考えられる。まず、第一に、市販のプラスター剤に含まれる基剤がグリセリンエステルといった脂質であることで、カプサイシンをより早く皮膚深部へ浸透させる能力があると考えられる。Van der Schurern らの投与方法では、カプサイシンを溶解、乳化させるために、界面活性剤(Tween 20)を用いており、これが必ずしもグリセリンエステルのようにカプサイシンの浸透を促進す

るために有利に働かなかったのではないかという疑問が残る。また、彼らは100%のエタノール液もカプサイシンの投与液の中に混入しており、これが皮膚への冷刺激となって、血流増加を遅らせているのかも知れない。いずれにしても、皮膚へのカプサイシン投与は、多様な要素が絡んでおり、投与方法に対する標準的な方法が確立される必要があると考えられる。

また、動物実験におけるカプサイシンの血流増加作用の潜時を検討すると、ヒトで得られた潜時とほぼ同様な結果が報告されている。鈴木ら(1992)は、ウサギの耳介に0.001~0.3%の低濃度なカプサイシン類似物質(Nonivamide)を塗布し、皮膚血流と皮膚温を上昇させると報告している。彼らの研究では0.001%の投与ではほとんど変化を示さなく、0.003~0.03%の範囲投与では一時的な皮膚血流の増加が見られた。カプサイシン濃度0.03%における皮膚血流の潜時は20~30分の間にあるとされる(彼らも測定を10分毎に行っているために、正確な潜時はわからない)。彼らの投与した量(3mg/100ml)は、本研究の投与量(7.64mg/100g)より約0.4倍の量である。彼らの研究における潜時は、Van der Schuerenらの潜時よりはやや長くなっているが、近似した結果が報告されている。一方で、異なった潜時が報告されている動物実験もある。折橋ら(2004)は、麻酔下のマウスの表皮にカプサイシン含有の貼付剤($7.4 \times 10^{-8} \text{mol}/7.5 \text{cm}^2$)を貼付し、皮膚神経活動が発火後、皮膚温が上昇したと報告している。投与量 $0.003 \text{mg}/\text{cm}^2$ における、皮膚血流の潜時は貼付後数分~15分の間にある(実際の測定が5分毎におこなわれているので正確な潜時はわからないが、提示された図より投与後、15分で神経発火と20分に皮膚温上昇が観察されている)。彼らの投与量は $0.003 \text{mg}/\text{cm}^2$ であり我々のカプサイシンの投与量($0.04 \text{mg}/\text{cm}^2$)の1/15程度である。しかし、本研究における皮膚血流の潜時である3分と比較した時、彼らの15分という値はわずかに長めではあるが、投与量を考慮すると妥当な値であると考えられる。彼らはカプサゼピンを添加する際、ジメチルスルホキシドを使用しているため、カプサイシンの純粋な作用とはいいがたい。これらの様々な研究報告をみると、カプサイシンの投与量と潜時の間に一定の関連をみいだすことは困難であることがわかる。カプサイシンの作用には投与量だけの作用でなく、基材、溶媒など投与方法や投与内容が大きく関係していると思われる。それだけに、経皮的な投与実験には困難な要素が数多く関連しており、単純な比較が出来ないことが多い。

2) カプサイシン投与による皮膚血流増加と軸索反射

カプサイシンによる皮膚血流増加のメカニズムは、現在までよく分かっていない。最近の研究(Lynn et al, 1996; Stephens et al, 2001)からは、古典的な軸索反射モデル(Bayliss, 1901)が提唱されている。軸索反射とは皮膚の感覚神経(侵害受容器をも

つ)が刺激されたときに、その感覚神経の脊髄に行く手前で分枝し、血管を支配するために、感覚神経の求心性のインパルスが反回して血管に伝達されて血管を拡張させるというものであり(Lewis T, 1927)、端的に述べると、感覚神経が血管運動神経としても機能するシステムといえる。感覚神経の膜上に存在する侵害受容器のうち、カプサイシンによって活性化される侵害受容器は、従来、Vanilloid receptor subtype1 (VR1)と呼ばれていたが、現在は TRP チャネルのファミリーのひとつである Transient receptor potential channel V1(TRPV1)と呼ばれている。つまり、カプサイシンはこの TRPV1 を特異的に刺激することのできるアゴニストのひとつである(Caterina, 2000)。TRPV1 侵害受容器は polymodal であり、温度や痛みによって刺激することができる。軸索反射の最初の刺激は皮下に存在する感覚神経の自由終末に存在する TRPV1 の活性化によって始まるのである。現在までのところ、この神経が血管に分岐している神経終末からは、Calcitonin gene-related peptide(CGRP)が分泌され血管拡張が生じるものと考えられている(B. J. Van der schueren, 2008)。少なくとも、この反射が脊髄レベルで起こるのではなく、脊髄後根節より末梢側でおこなうことが、後根の切断実験などから推測されている(Pablo E ら, 1993)。

このような過去の実験事実を考慮すると、本研究における経皮的なカプサイシン投与による血流増加は、軸索反射モデルを支持していると考えられる。その理由として、本研究ではカプサイシン含有プラスターを用いており、皮膚に分布する一次感覚神経の侵害受容器をより選択的に刺激していると考えられる。皮膚から求心性入力が高心性効果である血管拡張という現象を起こさせており、潜時も極めて短いことがその根拠である。Lynn ら(1996)は、カプサイシンを経皮的ではなく後根より末梢側の軸索に直接投与して同様の血管拡張を観察しており、この実験事実を根拠に軸索反射モデルを提唱している。彼らは、カプサイシン投与によっておこる発赤現象 flare を観察した結果、感覚の受容野の範囲と高心性効果である flare が一致しており、血管拡張がおそらく求心性の感覚神経によって直接起こされる事を明らかにした。

皮膚感覚神経の一般的な特徴に関する研究によると、感覚神経の約7%がこのような侵害受容器刺激による血管拡張効果を持つとされており(Baumann ら, 1991)、Hallin ら(1982)によれば、そもそも、ヒトの皮膚には温感(温かさ)の受容器よりも、侵害受容器(熱さ)の方が数多く分布しており、温かさよりは熱さのほうを感じる感覚が優位に存在するという。

したがって、本研究の結果も、侵害受容器を備えた TRPV1 がカプサイシンで刺激されているという Lynn らの軸索反射のモデルを用いて説明したほうがより理解しやすい。以上をまとめると、次に述べるようなメカニズムが考えられる。

皮膚からあたえたカプサイシンは、角質を浸透し、侵害受容器を有した一次感覚神

経終末に到達して、TRPV1 を刺激して脱分極を起こさせる。神経の興奮が、軸索の途中で折り返して、皮膚血管へ分枝している神経線維を通して信号を血管へ伝達し、神経終末より血管へ向かって何らかの血管拡張物質を放出させ、皮膚血流の増加が起こる。以上が本研究における軸索反射モデルを用いた血管拡張のメカニズムを概略したものである。

3. カプサイシンの刺激と局所僧帽筋筋血流増加

筋血流は、潜時 4.7 ± 1.3 分で増加し始め、その後急激な増加パターンを示し、貼付 15 分ほどでプラトー値である $\Delta 1.9 \pm 1.8 \mu\text{mol/L}$ に達し、プラトー値よりゆるやかに減少した(図 9)。皮膚に塗布したカプサイシンが筋血流を増加させたという報告は現在のところ見当たらないが、筋内に直接注入した少量のカプサイシン(0.1ml、100 $\mu\text{g/ml}$)が顎の筋血流を短時間(10 分間)増加させたという報告がある(Arima ら, in press)。カプサイシンが直接関与したかどうかは不明だが、我々の筋血流の増加が持続性であることと異なって、彼らの筋血流増加が一過性の増加しか示さなかったことはカプサイシンの薬理作用を考える上で重要な特徴である。

1) 血流増加のメカニズム：軸索反射

カプサイシンによる筋血流増加のメカニズムは、皮膚血流の増加と同様に、よくわかっていない。また、筋血流を確実に測定したという研究報告は存在しない。筋血流の増加は皮膚血流と非常によく似ている増加のパターンを示したが、カプサイシンを直接筋に投与した場合は、一過性の筋血流増加しか示さなかった(Arima ら, in press)。おそらく、皮膚と筋の投与部位の違いがこのような結果を示したと考えられる。皮膚からカプサイシンを投与した場合、角質層を通過しなければ TRPV1 に到達することはできない。投与物質の分子量が 500 以上上回るとヒトの表皮から浸透が困難と言われている (Jan D. Bos ら, 2000)。主成分であるカプサイシン(305.40)とサリチル酸グリコールの分子量(182.17)は分子量が 500 以下であるため皮膚からの吸収は問題ないと思われる。またカプサイシンは脂肪によく溶けるため皮膚に浸透しやすく、カプサイシン受容体を持続的に刺激して一定の増加が生じたと考えられる。すなわち、刺激がより有効であった分、筋血流の増加が確実に測定できたものと考えられる。

2) 第 2 の遠心性効果としての筋血管拡張

皮膚血流の増加と平行して起こる筋血流の増加に対するメカニズムは、皮膚血流のメカニズムと同様に考える事ができる。ただし、軸索反射で説明するためには筋血管に分布する神経が一次感覚神経であることをなんらかの形で証明する必要がある。し

かし、本研究では、皮膚への適刺激が行われ、また、皮膚血流の増加パターンと極めて近似した筋血流増加パターンを示しているという2点を考慮すると、軸索反射の可能性が高いと言える。類似した研究結果が Arima ら (in press) の研究でも観察されているが、一過性の筋血流増加にすぎず、メカニズムについては論じられていない。彼らは、カプサイシンを直接筋肉に投与して血流増加を期待しているが、このような方法では、我々の研究と一致した結果は得られておらず、やはり刺激部位の違いが結果の相違となって現れているものと思われる。

V. 結語

1. プラスター剤によって経皮的に投与されたカプサイシンは、局所の皮膚血流及び筋血流を増加させた。
2. プラスター剤に含まれるカプサイシンは、循環動態(収縮期血圧、拡張期血圧、鼓膜温、心拍数)に影響を及ぼさなかった。
3. カプサイシンが侵害受容器 TRPV1 を特異的に刺激することは確立されており、また、筋血流と皮膚血流の増加は非常に類似している増加のパターンを示したことから、これらの血流増加の機序として軸索反射が関与していることが示唆された。

VI. 謝辞

お忙しい中、本研究に参加し御協力して頂きました被験者の皆様、ご指導していただきました岩元純教授に心より感謝申し上げます。

図説

表 1. プラスター剤貼付による皮膚血流量・筋血流量・皮膚温の比較

図 1. カプイサイシンの構造と特性

図 2. サロンパスホットの成分

主成分として、トウガラシエキス (0.44mg/cm²)、サリチル酸グリコール(3g/100g 膏体中)が含まれている

図 3. 実験プロトコール

図 4. 各種プローブの固定の様子

図 5. 皮膚血流計と筋血流計

図 6. プラスター剤貼付によるバイタルサインの変化

収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、鼓膜温の変化を示した。コントロール期 10 分、貼付 70 分において変化は見られなかった。

図 7. プラスター剤貼付による肩甲上部皮膚温の変化

コントロール期 10 分、貼付 70 分における肩甲上部皮膚温の変化を示した。コントロール値 $32.6 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ から、30 分ほどでプラトー値 $32.8 \pm 1.7^{\circ}\text{C}$ まで上昇した。

図 8. プラスター剤貼付による肩甲上部皮膚血流の変化

コントロール期 10 分、貼付 70 分における肩甲上部皮膚血流の変化を示した。コントロール値 $0.26 \pm 0.1\text{mV}$ から、30 分ほどでプラトー値である $0.5 \pm 0.5\text{mV}$ まで増加し、その後は増加したまま、ほぼ一定に経過した。

図 9. プラスター剤貼付による僧帽筋酸素ヘモグロビン濃度の変化

コントロール期 10 分、貼付 70 分における肩甲上部筋血流の変化を示した。潜時 4.7 ± 1.3 分で急激に上昇し始め、15 分で、プラトー値として $\Delta 1.9 \pm 1.8 \mu\text{mol/L}$ 増加した。その後はゆるやかに低下パターンを示したが、ほぼ一定の値を維持した。

図10. 皮膚血流と筋血流の上昇相の相関関係

$r = 0.951$ 、 $p < 0.001$ 、 $y = 26.02X - 6.70$ の関係を示した。

図11. 軸索反射(Axon reflex)の模式図

W.D. Willis Jr. Exp Brain Res (1999) より軸索反射の模式図を引用。

資料1-1. 実験協力のお願ひ

資料1-2. 同意書

資料1-3. 同意撤回書

引用文献リスト

Arima T, Arendt-Nielsen L, Minagi S, et al (in press) : Effects of capsaicin-evoked jaw-muscle pain on intramuscular blood-flow. Arch Oral Biol.

Bayliss W.M(1901):On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibers of the hind-limb,and on the nature of three fibres. J.Physiol.26: 173-209.

Baumann TK, Simone S, Shain DA et al(1991): Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. J Neurophysiol.66: 212-227.

Bos JD, Meinardi MMHM(2000) : The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol, 9: 165–169.

Baron R,Wasner G, Borgstedt R, et al(1999): Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain,hyperalgesia and vasodilatation. Neurology, 52(5): 923-32.

Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, et al(2000): Impaired nociception and pain sensation in lacking the capsaicin receptor . Science 288: 306-313.

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al(1997): The capsaicin receptor: a heat activated ion channel in the pain pathway. Nature, 389(23):816-824.

Gotch F, Horsley V(1891): On the mammalian nervous system, its functions and their localizations, determined by an electrical method. Philos Trans B.182: 267-526.

Hallin RG, Torebjork HE(1982): Nociceptors and warm receptors innervated by C fibres in human skin. J Neurology.44: 313-319.

飯田陶子、富永真琴(2002) : 痛み・温度を感じる—分子を感じる感覚の分子生物学—。細胞工学、21 (12) : 1420–1424.

木幡大輔、庭山雅嗣、他(2002) : 近赤外分光法を用いた運動時における筋組織酸素消

費量の時間変化の測定. *Bio medical engineering*, 16(3) : 47.

金丸新、局博一(2004) : 最近話題となっているカプサイシン受容体と血行動態の関係についてご教示ください(質疑応答). *循環制御*, 25(1) : 90-92.

Lynn B, Schutterle S, Pierau FK(1996): The vasodilation of neurogenic inflammation is caused by special subclass of heat-sensitive nociceptors in the skin of the pig. *J Physiol*.494(2): 587-593.

Lewis T(1927) : The blood vessels of the human skin and their responses. Shaw & Sons, London.

満洲邦彦(1995) : 人工環境-温熱環境における快適性. 体温調節のしくみ, 入来正躬(編), 文光堂, 東京, 160-177.

Magerl W, DTreede R(1996): Heat-evoked vasodilatation in human hairy skin: axon reflexes due to low-level activity of nociceptive afferents. *J Physiol*.493(3):837-848.

庭山雅嗣、浜岡隆文、他(2000) : NIRSによる筋組織酸素計測における脂肪層の影響補正-P-NMR および PET による筋酸素消費量との比較-. *Therapeutic research*, 1(1) : 14-17.

庭山雅嗣、曾根慎悟、他(2007) : 空間分解 NIRS を用いた筋組織酸素濃度計測における誤差要因とその補正法. *日本脈管学会機関誌*, 47(1) : 17-20.

庭山雅嗣、志賀利一、他(1996) : 近赤外光を用いた筋組織酸素計測における脂肪層の影響. *電子情報通信学会*, 96(114) : 51-56.

庭山雅嗣、志賀利一、他(1998) : 近赤外光を用いた筋組織酸素計測における脂肪層の影響とその補正. *Bio medical engineering*, 12(3) : 41-48.

沼崎満子、他(2002) : カプサイシン受容体 : カプサイシン、酸、熱の3つの痛み刺激を受容するイオンチャネル. *医学のあゆみ*, 201 : 1071-1075.

沼崎満子(2006) : 痛みとカプサイシン受容体. ペインクリニック, 27(5) : 592-601.

折橋正浩、木村隆仁、野島浩史(2004) : トウガラシエキス含有貼付剤の皮膚枝神経活動と皮膚温に対する影響. 応用薬理, 67 : 307-311.

岡田薫、伊藤和憲、川喜多健司(2001) : 熟成ラットへのカプサイシン皮下投与の循環系に対する影響. 明治鍼灸大学紀要, 29 : 81-89.

Ringkamp M, Peng YB, Gang W, et al(2001) : Capsaicin Responses in Heat-Sensitive and Heat-Insensitive A-Fiber Nociceptors. J Neuroscience, 21(12): 4460-4468.

杉浦健之、祖父江和哉、薊隆文、他(2007) : カプサイシン : 基礎と臨床展望. ペインクリニック、28(8) : 1121-1129.

鈴木忠彦、和田章司、増子かおり、他(1992) : ウサギ耳介血流量および皮膚温度測定による低濃度 Nonylic Acid Vanillyl Amide (NVA) の薬理学評価. 応用薬理、44(6) : 672-643.

Shinbara T, Okubo M, Sumiya E, et al(2008): Effects of manual acupuncture with sparrow pecking on muscle blood flow of normal and denervated hindlimb in rats. Acupuncture in medicine. 26(3): 149-159.

Stephens DP, Charkoudian N, Jessica M, et al (2001): The influence topical capsaicin on the local thermal control of skin blood flow in humans. J Physiol.281: 894-901.

Schmelz M, Schmid R, Hermann O, et al(2000): Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in categories of unmyelinated nerve fibres. Brain, 123 : 560-571.

富永真琴(2006) : 温度を感じるしくみ—受容体分子の発見—. 総研大ジャーナル、NO. 10 : 40-45.

富永真琴(2004) : 温度受容の分子構造—TRP チャネル温度センサー. 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jan.), 124 : 219-227.

富永真琴(2002)：痛み刺激受容の分子機構—カプサイシン・Vanilloid receptor と疼痛制御—。日本ペインクリニック学会誌、9(2)：57—61。

富永真琴、Caterina MJ、他(1999)：カプサイシン受容体：熱・プロトンで活性化されるイオンチャネル。生物物理、39(3)：159—164。

Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg A.B, et al(1998): The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*, 21: 531—543.

Tominaga M, Caterina MJ(2004): Thermosensation and pain. *J Neurobiol*, 61(1)3-12.

Van der Schueren BJ, de Hoon J.N, Vanmolkot FH, et al(2007): Reproducibility of the capsaicin-induced dermal blood flow response as assessed by laser Doppler perfusion imagin. *British J Clinical Pharmacol*. 64(5): 580-590.

Vander Schueren BJ, Rogiers A, Vanmolkot FH, et al (2008): Calcitonin Gene-Related8-37 antagonizes capsaicin-induced vasodilation in the skin:evaluation of a human in vivo Pharmacodynamic model. *American Society Pharmacology and Experimental Therapeutics*.325: 248-255.

Wu M, Komori N, Qin C, et al(2007) : Roles of peripheral terminals of transient receptor potential vanilloid-1 containing sensory fibers in spinal cord stimulation-induced peripheral vasodilation. *Brain Research*, 1156: 80-92.

山本克之(2006)：近赤外分光法を用いた筋組織酸素動態の計測。顎機能誌，12：93—99。

山本克之(2001)：皮下脂肪層を考慮した近赤外線分光法の利用と今後の展開。体育の科学, 51 (7)：518—521。

資料

「プラスター剤による局所血流増加作用の検討」

実験協力をお願い

はじめに

今回、研究に際して皆様が貼用されるプラスター剤は現在市販されている医薬品で一般の薬局で購入できるものです。研究の内容は以下文章にて説明致します。その内容を熟読の上、研究に参加しても良いと思われた場合には同意書（別紙）に直筆にて署名をお願い致します。

1. 研究目的

今回の研究は、健康な成人を対象として上で述べたプラスター剤を貼用し、使用前、使用中、使用後の血圧、心拍数、鼓膜温、皮膚温、皮膚血流、筋血流、発汗及び貼用実感を測定し、プラスター剤の効果・効能を調査・検討するものです。

2. 研究の方法

実験によって、首筋・肩・腕（二箇所）・腰・背中（二箇所）・大腿・すね・足などの皮膚のうち、いずれかにプラスター剤を貼用し、筋血流測定と皮膚血流測定のプロローブ、皮膚温測定用のセンサー（10箇所）を装着致します。

その後は、安静座位になって頂き、10～20分おきに血圧、心拍数、鼓膜温等を測定します。実験測定中に温かさ、冷たさ、疼痛の緩和などについて質問紙に答えて頂きます。

3. 予期される研究使用物品使用に伴う利益及び危険性または不便

1) 研究使用物品を使用する事により、湿布の効能・効果として貼用部位の筋肉痛・筋肉疲労・打撲・捻挫・関節痛に対して効果をもたらす事が期待されます。しかし、個人差があり効能・効果が全員に現れる訳ではありません。また人によっては痒みや不快感などの症状が出る場合があります。そのような時は直ぐに中止することができます。

2) 上で述べたように研究への参加継続を取りやめたい場合はお知らせ下さ

い。皮膚の不快感の有無に関わらず、あなたはいつでも研究参加を取りやめる事が出来ます。

4. 研究に関連した健康被害が発生した場合にあなたが受け取ることの出来る治療及び補償

本研究参加により、何らかの症状の出現がありましたら直ちにお知らせ下さい。もしも、本実験中に皮膚に何らかの問題が生じた可能性が少しでもあれば直ぐ受診を行います。その際の治療費等に関しては研究者側が全額負担致します。

5. 研究の参加に同意した場合でもいつでも拒否または撤回できました、同意を拒否・撤回しても不利な扱いを受けない事を補償致します。

如何なる場合であっても研究参加を辞退する事が出来ます。参加を辞退した事で、あなたが不利益な扱いや不便を感じる事、立場や条件が悪くなる様な事は無いよう最大限の配慮を致します。

6. あなたのプライバシーは守られること

あなたは番号で特定され、あなたに関連した個人情報には外部に漏洩することないよう、その秘密は守る事に十分注意を払います。

7. 研究に伴う費用

本研究の参加に伴う、ご負担金は一切生じません。

8. 研究担当医師及び主任研究者・分担研究者の氏名、職名及び連絡先

研究担当医師・主任研究者

岩元 純（旭川医科大学医学部看護学科教授）

分担研究者

佐藤 慶如（旭川医科大学大学院医学系研究科修士課程二年）

連絡先：旭川医科大学医学部看護学科 TEL：0166-68-2910

同意撤回書

旭川医科大学病院長 殿

私はこの研究「プラスター剤による局所血流増加作用の検討」に参加することに関して同意しましたが、同意を撤回致します。

【被験者署名欄】

同意撤回日：平成 年 日

同意者氏名 (署名) _____

【主任研究者また分担研究者】

私は上記の被験者が同意を撤回したことを確認致しました。

確認日 : 平成 年 日

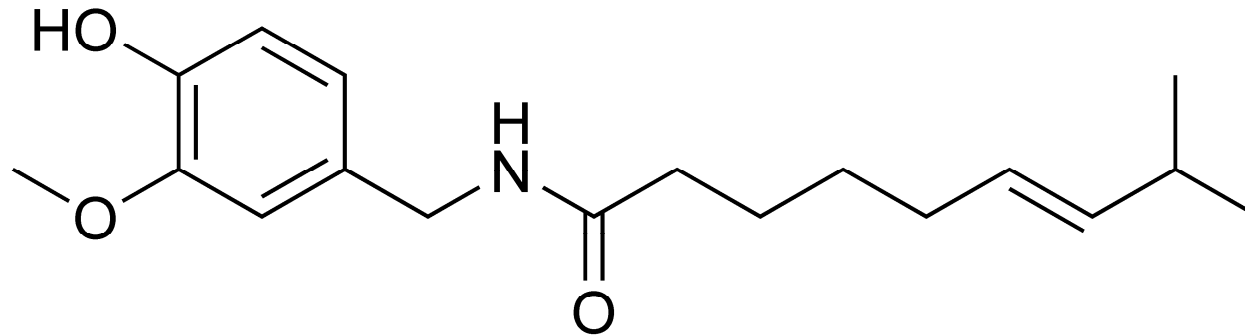
確認者氏名 _____

表 1. プラスター剤貼付による皮膚血流量・皮膚温・筋血流量の比較

	コントロール値	プラトー値
皮膚血流量の変化	0.26±0.1mV	0.5±0.5mV*
皮膚温の変化	32.6±0.1°C	32.8±1.7°C*
筋血流量の変化	0	△1.9±1.8 μmol/L

* :p<0.05 vs. control value

図1. カプサイシンの構造と特性



<u>分子式</u>	C₁₇H₂₇NO₃
<u>モル質量</u>	305.41 g/mol
<u>融点</u>	62 - 65 ° C
<u>沸点</u>	210 - 220 ° C

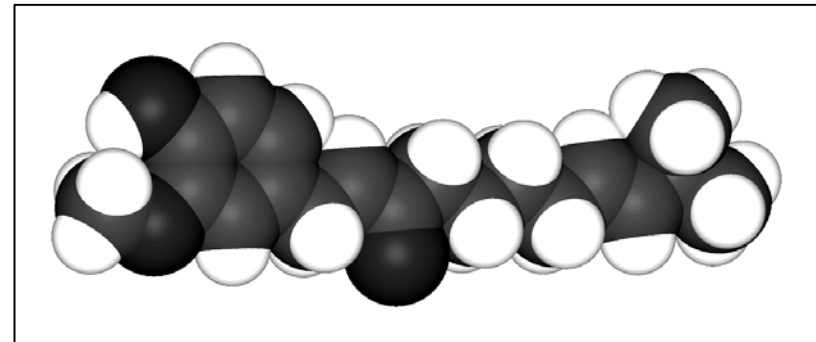


図2. サロンパスホットの成分



《 久光製薬株式会社 》

主成分:1) トウガラシエキス (0.04mg/cm²)

2) サリチル酸グリコール (3g/100g 膏体中)

特徴: 1) 温感刺激により、肩こり・関節痛・筋肉痛

などに優れた効果を発揮します。

2) 患部の血行を促進し、こりや痛みを

和らげます。



図3. 実験プロトコール

- 被験者はパジャマ・Tシャツを着用。
- 各センサーを装着後、非侵襲的組織酸素モニターを装着している左肩を1分間マッサージを行った。その後、椅子で約10分間安静座位を保ち、非侵襲的組織酸素モニターの酸素ヘモグロビンの値が一定になったあと、プラスター剤を僧帽筋筋腹（第七頸椎棘突起と肩甲骨肩峰を結ぶ中点）上に70分間貼付した。

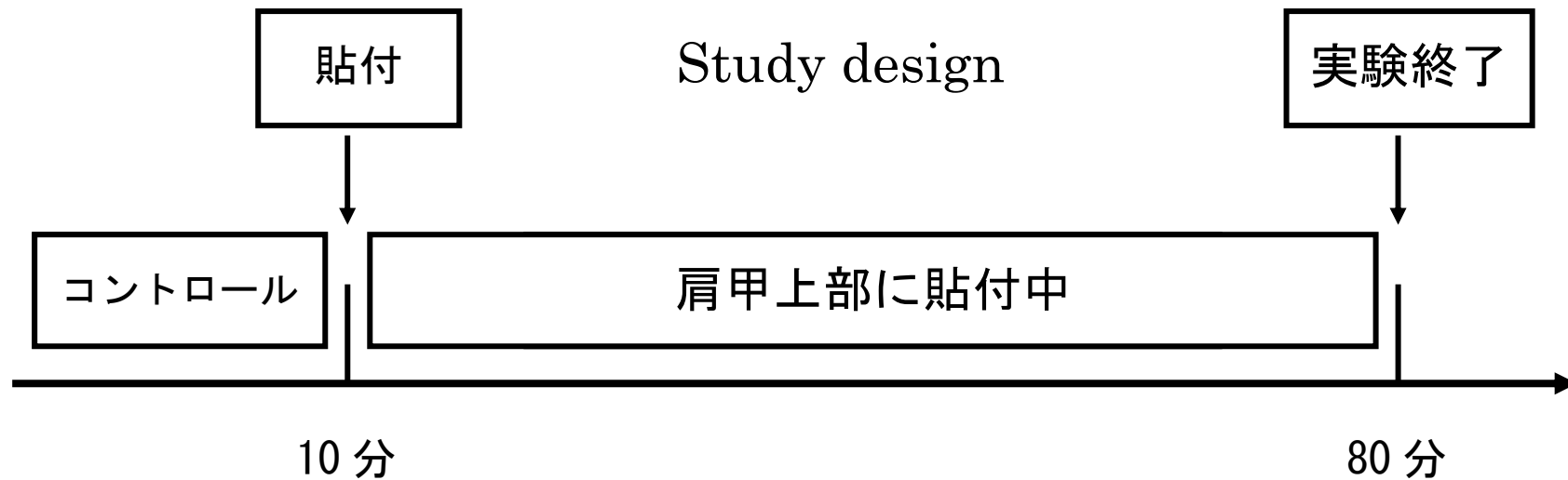


図4. 各種プローブの固定の様子

A



熱電対温度センサー（銅—コンスタタン）

レーザードップラー血流計（ALF21RD:ADVANCE社）

非侵襲的組織酸素モニター

（NIRO-120 : Hamamatsu Photonics）

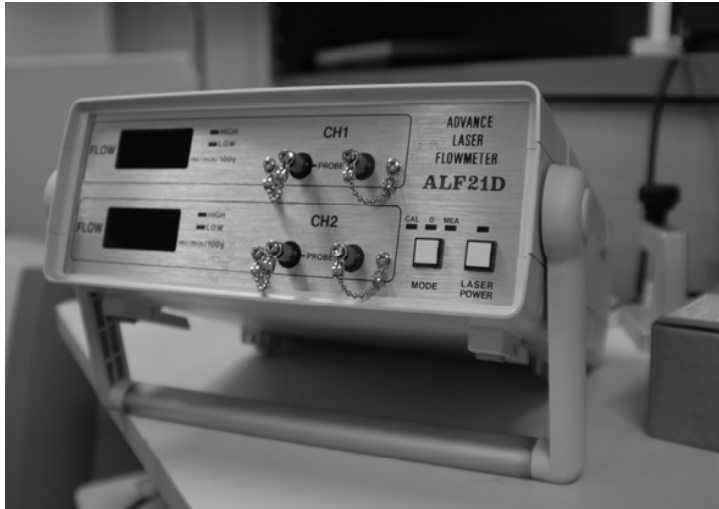
B



サロンパスホット（久光製薬株式会社）

図5. 皮膚血流計と筋血流計

A



【レーザードップラ血流計】

ALF21RD:ADVANCE 社

波長は 780nm

B



【非侵襲的酸素モニター装置】

NIRO-120: Hamamatsu Photonics

波長は 700nm~950nm

図6. プラスター剤貼付によるバイタルサインの変化

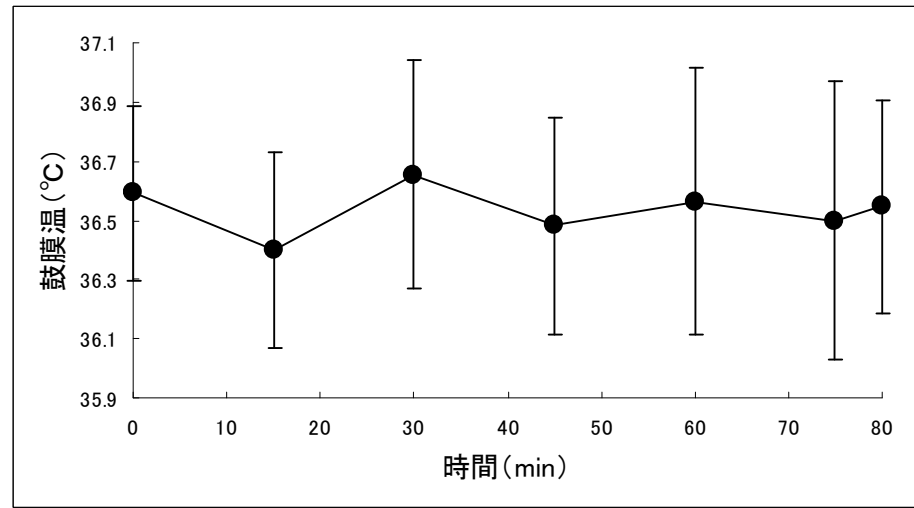
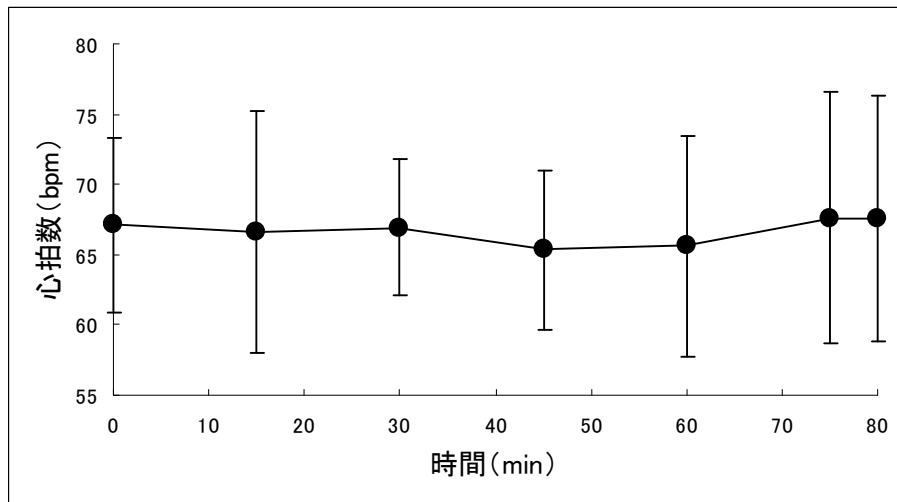
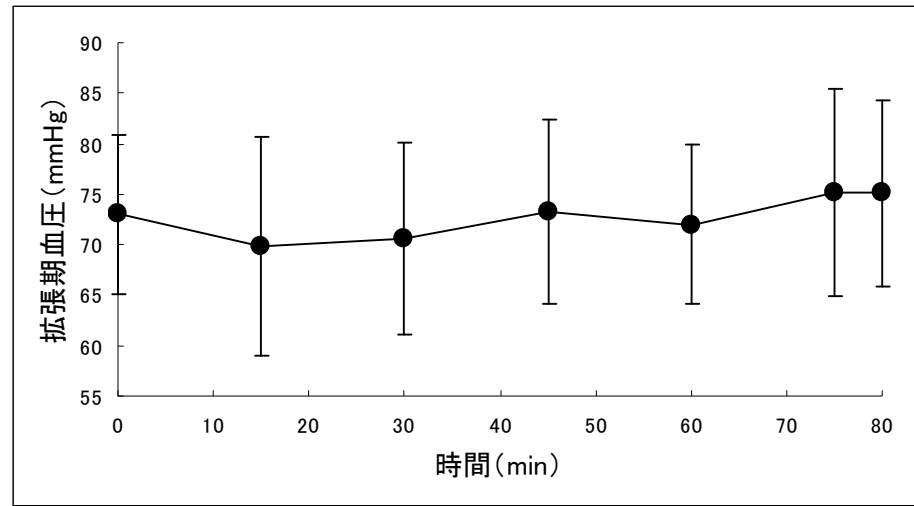
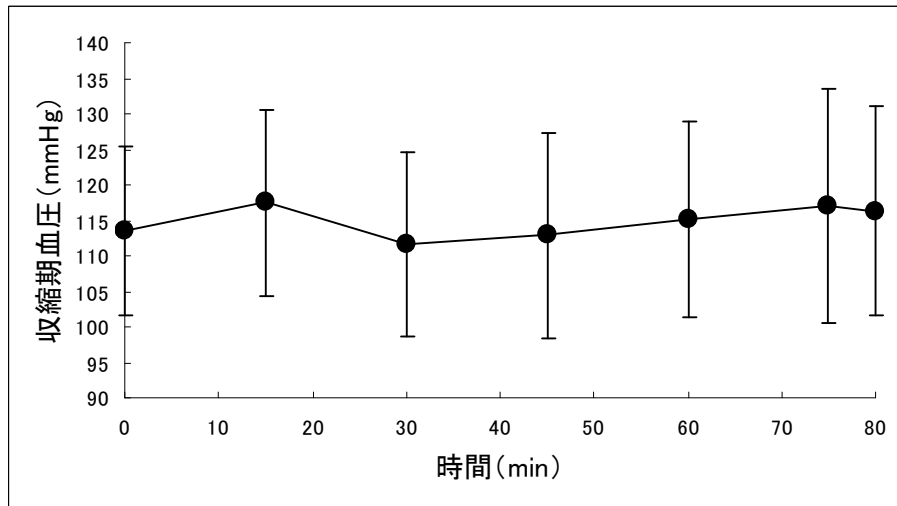


図7. プラスター剤貼付による肩甲上部皮膚温の変化

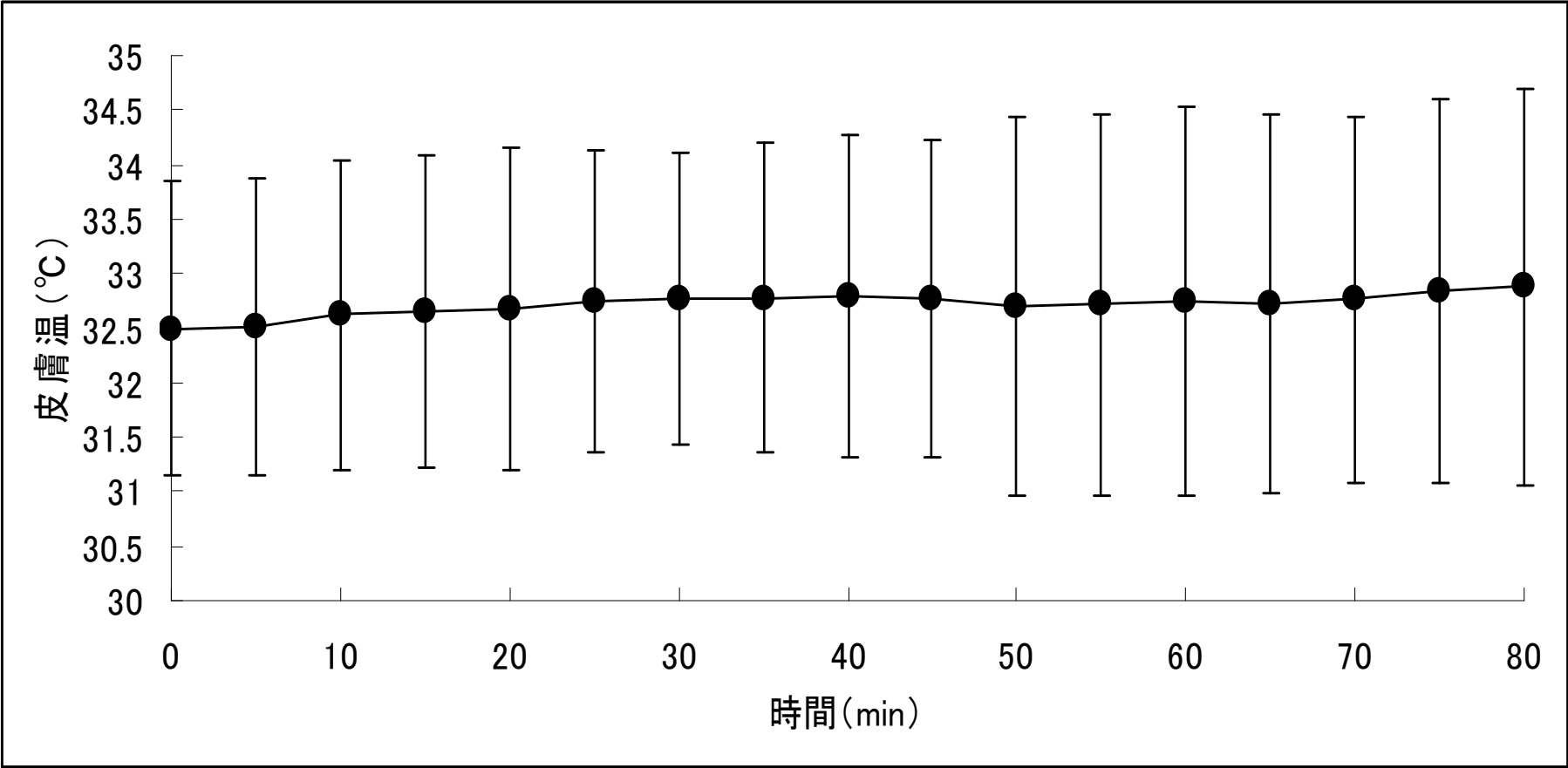
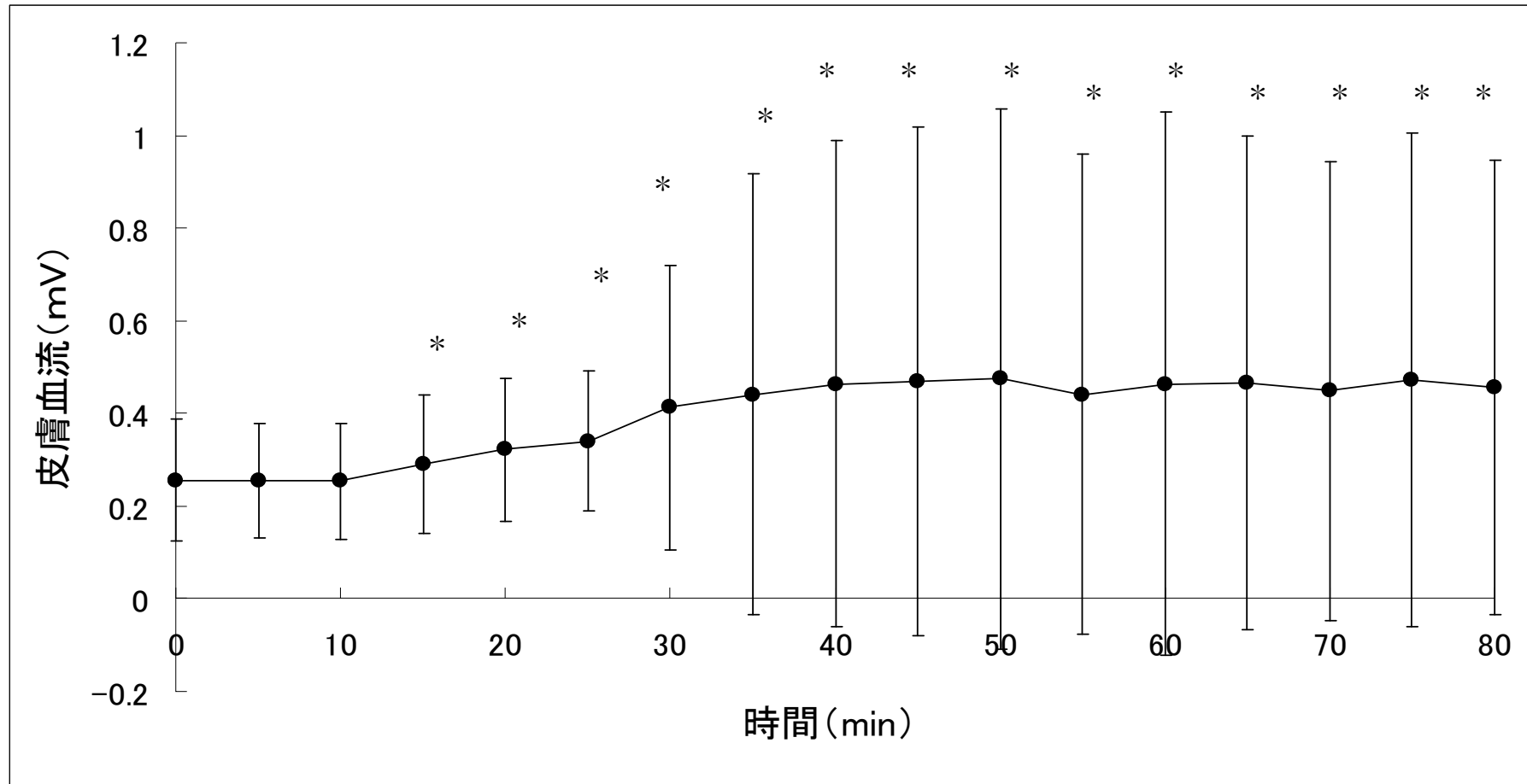
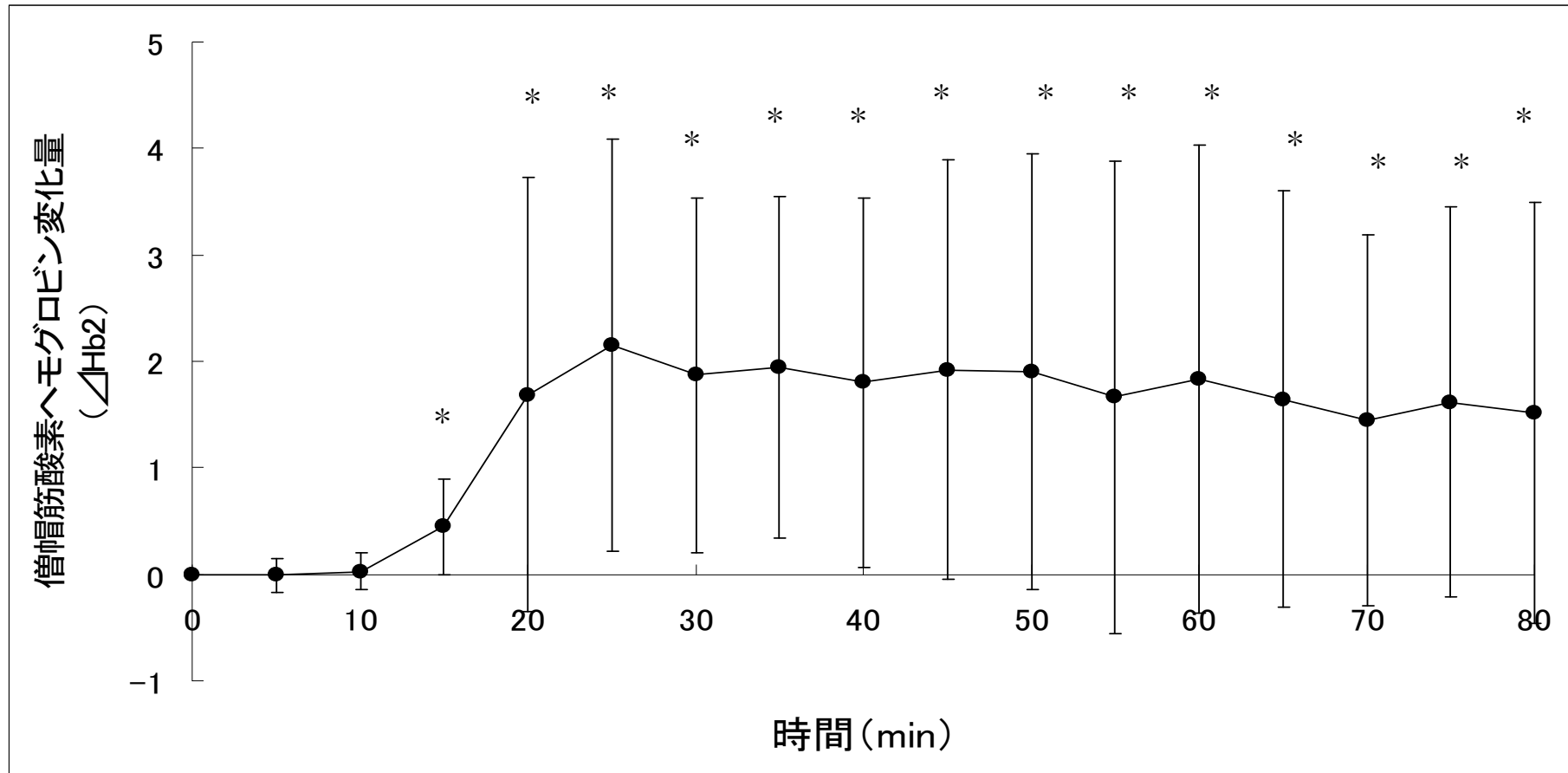


図8 プラスター剤貼付による肩甲上部皮膚血流の変化



* : p < 0.05 vs. control value

図9. プラスター剤貼付による僧帽筋酸素ヘモグロビン濃度の変化



* : p < 0.05 vs. control value

図 1 0. 皮膚血流と筋血流の上昇相の相関関係

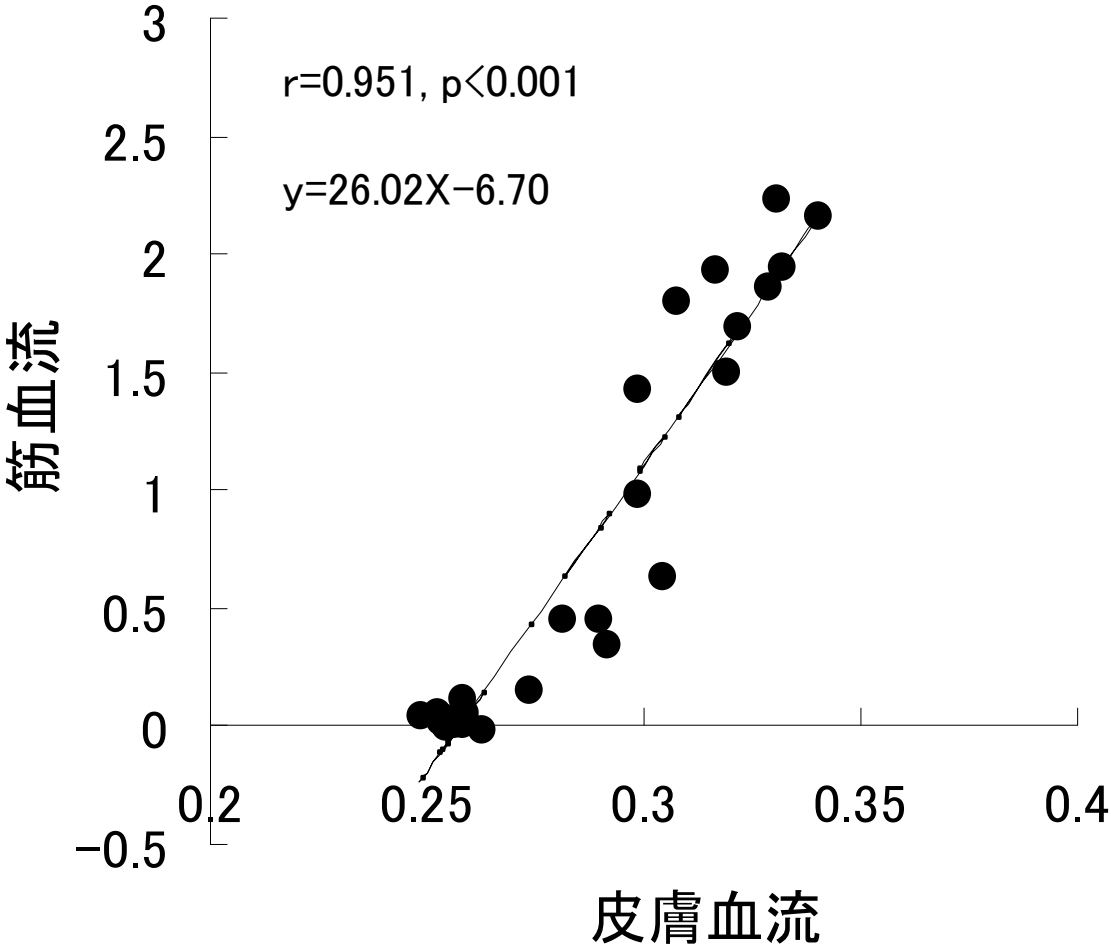
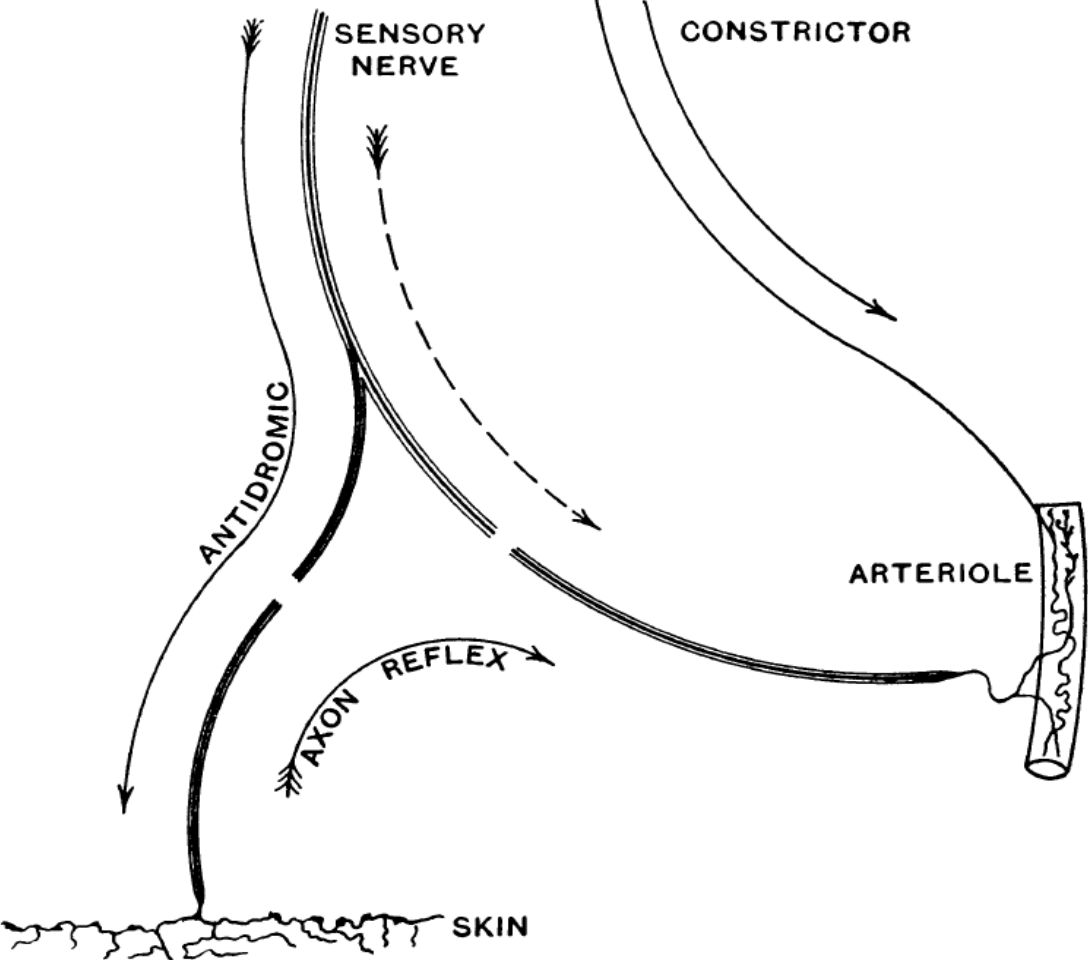


図 1 1. 軸索反射 (Axon reflex) の模式図



W.D.willis Jr.Exp Brain Res(1999)より引用