

学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	小鷹 丈彦
学 位 論 文 題 目 有効成分配合温熱カイロの相乗効果による局所血流増加および皮膚感覚の変化 共 著 者 名 野口 智弘、笹島 仁、宮園 貞治、高草木 薫 (Journal of The Society for Integrative Medicine Japan 日本統合医療学会誌 Vol.14 No.1 2021年5月 掲載予定) 研 究 目 的 血行改善を目的に皮膚を温める温電法では、皮膚を温める基材として、乾熱式温熱カイロ（以下、温熱カイロ）が一般的に広く使用されている。また、カプサイシン、メントール、ジンジャーエクスは疼痛の緩和や血流改善にそれぞれ効果があることが報告されているが、これらの薬効成分を温熱カイロに配合して相互作用を調べた研究は極めて少ない。本研究では、温熱カイロにカプサイシンやメントール、ジンジャーエキスを配合して、前腕部あるいは腰部の皮膚血流および筋血流を測定し、同時に自覚的な皮膚温度感覚についても検討した。 材 料 ・ 方 法 対象：健常成人男性3名・女性3名（年齢23 ± 4.4歳、身長163.0 ± 4.3 cm、体重59.3 ± 2.8 kg、BMI 22.2 ± 2.6 kg/m²、平均$\pm$SD）			

実験プロトコール：被験者は皮膚・筋血流測定プローブを装着し、10分間座位にて安静を保った。その後、温熱カイロあるいは1-メントール、カプサイシン、ジンジャーエキスを各々含有している温熱カイロを左前腕内側部（左橈骨手根屈筋部上）に貼用し、60分間、皮膚血流および筋血流を同時に測定した。さらに「冷感」、「温感」、「皮膚刺激感覚/ピリピリ感」の皮膚感覚スケールを用いて各々の感覚の強さを記録した。

実験材料：今回使用した温熱カイロは、市販されている温熱カイロと同等の成分であり安全性は確立されており、体感温度は40℃前後である。1-メントール5%、カプサイシン0.003%、ジンジャーエキスを3%に調合した。対照として0.003%カプサイシンに調合した脂溶性の高分子を基材としたプラスター剤を使用した。1-メントールとジンジャーエキスの相乗効果を検証するために、5% 1-メントールと3%ジンジャーエキスを混合した温熱カイロを大腰筋に60分間貼用した。

統計解析：刺激の種類（温熱カイロ、カプサイシン単独、温熱カイロ+カプサイシン同時、1-メントール単独、ジンジャー単独、1-メントール+ジンジャー同時）と時間経過（10、20、30、40、50、60分）を因子にした2元配置の分散分析の結果を用いて、Scheffeの方法で行った。単独刺激時の線形和の平均値と同時刺激時の平均値をWelchのt検定で対比較した。これらの対比較の繰り返しによって生じる全体としての有意水準の低下は、Holm法によって補正した。いずれの場合も有意水準は0.05%とした。

成 績

(1) 温熱カイロ+カプサイシン同時刺激の効果

温熱刺激下の前腕では皮膚血流は1時間に渡って徐々に増加し、0.003%カプサイシンのみでは皮膚血流の増加は見られなかった。しかし、これらの刺激を同時に行うと、皮膚血流に顕著な増加が見られた。この温熱カイロ+カプサイシン同時刺激による皮膚血流の増加は、単独で行った温熱刺激およびカプサイシン刺激のどちらよりも有意に大きかった（2元配置の分散分析後、Scheffeの多重比較）。温感とピリピリ感は温熱カイロ+カプサイシン同時刺激により増強が見られた。

(2) メントール刺激とジンジャー刺激の相互作用

a) 皮膚血流と筋血流に対する温熱カイロとメントール+ジンジャー同時刺激の効果

メントールとジンジャーの各単独刺激は刺激開始直後に皮膚血流の増加をもたらしたが、メントールとジンジャーの同時刺激では開始直後の皮膚血流の増加は見られなかった。刺激開始から40分を経過した時点で、同時刺激による皮膚血流変化はメントール単独刺激の場合より有意に大きくなった（2元配置の分散分析後、Scheffeの多重比較）。しかし、単独刺激効果の加算値と比べると、同時刺激による皮膚血流変化は刺激開始から50分まで有意に小さかった（Holm法により有意水準を補正したWelchのt検定）。これはメントールとジンジャーを同時に与えると、皮膚血流に対するお互いの効果を抑制し合うことを示唆する。

筋血流はジンジャー単独刺激でいったん増加した後、減少した。しかし、メントール存在

下では刺激後半における筋血流の減少は見られず、むしろ、後半の40分から60分に渡って、同時刺激は単独刺激より有意に大きかった（2元配置の分散分析後、Scheffeの多重比較）。単独刺激時の加算値と比べると、同時刺激の効果は10分から20分の間で有意に小さく、40分経過後は有意に大きかった（Holm法により有意水準を補正したWelchのt検定）。これらの結果はメントールとジンジャーの相互作用が前半では抑制的であり、後半では筋血流に対して相乗効果を発揮することを示す。

b) 皮膚感覚に対するメントールとジンジャーの相互作用

メントール刺激は強い冷感を惹起したが、メントールとジンジャーの同時刺激ではメントール刺激ほどの冷感の上昇は見られなかった。メントール-ジンジャー同時刺激中の冷感ではメントール刺激より有意に弱く、ジンジャー刺激より有意に強かった（2元配置の分散分析後、Scheffeの多重比較）。ジンジャー刺激とメントール-ジンジャー同時刺激では同程度の温感が生じ、有意な差も見られなかった（2元配置の分散分析後、Scheffeの多重比較）。ジンジャー刺激で生じたピリピリ感はメントールとの同時刺激によって消失した。

考 案

(1) 温熱刺激とカプサイシン刺激の皮膚血流と感覚に対する相乗効果とそのメカニズム

本研究で用いた温熱カイロは40℃前後の温熱刺激を皮膚に与えるものであることから、単独では、侵害性の温度（>43℃）で活性化するTRPV1に強い効果を及ぼさない。しかし、カプサイシンはTRPV1の温度閾値を43℃以下に引き下げることが知られている。したがって、カプサイシン存在下では非侵害性の温熱刺激でもTRPV1を介した軸索反射が生じ得る。

(2) 1-メントール刺激とジンジャー刺激の筋血流に対する相乗効果とそのメカニズム

5%1-メントールと3%ジンジャーによる腰部への同時刺激は、前腕部への単独の各刺激の効果から予想されるものより、開始から30分までの筋血流に対しては抑制的であり、その後、徐々に亢進した。抑制から促進へ変化する機序として複数のTRPチャネル間の相互作用が考えられる。まず、TRPV1とTRPM8は互いのアゴニストによって抑制されることが報告されている。これは5%メントールと3%ジンジャーによる同時刺激が、刺激30分以降の筋血流の亢進を除き、皮膚血流および皮膚感覚を全般的に抑制することと一致する。一方、1-メントールはこのTRPV1の過度の活性化を抑えることでその後の脱感作を防ぎ、ジンジャー刺激による筋血流の増加を一過性のものから持続的なものに誘導したものと考える。

(3) メントール刺激とジンジャー刺激の皮膚感覚に対する相互作用とそのメカニズム

ジンジャーの単独刺激によって惹起される不快なピリピリ感はメントールとの同時刺激によって抑制された。また、メントールによって生じる冷感はジンジャー刺激によって弱められた。メントール刺激とジンジャー刺激がお互いの皮膚感覚を抑制し合うメカニズムには、TRPチャネルのアゴニスト間の相反抑制が関与するであろう。

結 論

本研究の結果より、皮膚血流においてはカプサイシンと温熱カイロの同時刺激により有意に上昇し

たことで相乗効果が明らかとなった。また、筋血流においては、1-メントール+ジンジャー温熱カイロが有意に上昇し相乗効果が明らかとなった。

引用文献

- (1) Kellogg DL Jr, Zhao JL, Coey U, Green JV. Acetylcholine-induced vasodilation is mediated by nitric oxide and prostaglandins in human skin. J Appl Physiol 2005; 98: 629-32.
- (2) Caterina MJ, et al: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997; 389: 816-824.
- (3) Takaishi M, Uchida K, Suzuki Y, Matsushima T, Fujita F, et al. Reciprocal effects of capsaicin and menthol on thermosensation through regulated activities of TRPV1 and TRPM8. J Physiol Sci. 2016; 66: 143-55.

参考文献

- (1) Tomohiko Kotaka, et al : Camphor Induces Cold and Warm Sensations with Increases in Skin and muscle blood flow in Human: Biol. Pharm. Bull. 2014; 37(12): 1913-1918.
- (3) Lee LY, et al: Interaction between TRPA1 and TRPV1: Synergy on pulmonary sensory nerves. Pulm Pharmacol Ther. 2015; 35: 87-93.
- (4) Christopher D, et al: Transient receptor potential melastatin 8 channel involvement in the regulation of vascular tone. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 296: H1868-H1877.
- (5) Shibasaki M, et al: Acetylcholine release from cholinergic nerves contributes to cutaneous vasodilation during heat stress. J Appl Physiol. 2002; 93: 1947-1951.
- (6) McKemy DD, et al : Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature. 2002; 416: 52-58

(最終稿)