

学位論文

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

専攻名

旭川医科大学大学院医学系研究科博士課程医学専攻

著者名

小鷹丈彦

(野口 智弘, 笹島 仁、宮園 貞治、高草木 薫)

**表題:** 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

**著者名:** 小鷹 丈彦<sup>1)2)</sup>、野口 智弘<sup>2)</sup>、笹島 仁<sup>3)</sup>、宮園 貞治<sup>3)</sup>、高草木 薫<sup>2)</sup>

**所属機関名:** 1)北海道ハイテクノロジー専門学校 産学官協同教育研究センター。2)旭川医科大学 生理学講座神経機能分野。3)旭川医科大学 教育研究推進センター。

### 【要旨】

**目的:** 温罨法の効果を高めつつ、不快な刺激感を減らす有効成分の調整法を探るため、本研究では、温度受容体アゴニストであるカプサイシン、メントール、ジンジャーエキスを配合した温熱カイロが血流増加や皮膚刺激感にもたらす影響を検討する。

**方法:** 健康成人男女 6 名の前腕部または腰部に有効成分配合温熱カイロを貼付し、局所の皮膚血流と筋血流の変化を測定した。同時に被験者が自覚した皮膚感覚についても点数化した。

**結果:** カプサイシン配合温熱カイロでは皮膚血流増加の相乗効果が見られたものの、ピリピリとした皮膚刺激感も上昇した。メントールとジンジャーエキスを配合した温熱カイロでは、特に筋血流増加において相乗効果が生じた一方で、不快な皮膚刺激感は抑制された。

**考察・結論:** 配合成分の組み合わせを調整することによって、温罨法における血流改善効果の増強と不快な皮膚刺激感の抑制を最適化できる可能性がある。

### 【英文要旨】

Title: Synergistic effects of active ingredients in hot compress on vasodilation and skin sensation.

Authors: Tomohiko Kotaka 1) 2), Tomohiro Noguchi 2), Hitoshi Sasajima 3), Sadaharu Miyazono 3), Kaoru Takakusaki 2).

Affiliations: 1) Hokkaido High-Technology College. 2) Department of Physiology, Asahikawa Medical University. 3) Center for advanced research and education, Asahikawa Medical University.

**Key words:** hot compress, capsaicin, l-menthol, ginger extract, vasodilation.

**Objective:** Hot fomentation pad application on skin is one of traditional therapies that is effective for improving blood flow, improving digestive tract movement, and relieving muscle pain and stiffness through percutaneous thermal stimulation. Some commercially available hot fomentation pads contain thermoreceptor agonists as active ingredients. However, thermoreceptor stimulation frequently causes an unpleasant sensation of skin irritation. In this study, we investigated the effects

of hot fomentation pads containing thermoreceptor agonists capsaicin, l-menthol and ginger extract, on blood flow and sensation of skin irritation.

**Materials and methods:** Six healthy persons were subjected to hot fomentation application on their forearm or lumbar region. Then the time-dependent change of blood flow of skin and muscle at applied area were monitored. As the same time simultaneously, the intensity index of sensation on warmth, coldness or tingling was acquired from the subjects' reports.

**Results:** As a result, although the capsaicin-containing hot fomentation pad indicated a synergistic effect of increasing skin blood flow, it also increased the undesirable tingling sensation of skin irritation. The fomentation pad containing l-menthol and ginger extract indicated a synergistic effect, especially in increasing muscle blood flow, while suppressing unpleasant skin irritation.

**Conclusions:** These results suggest the possibility of enhancing the blood flow improvement by adjusting the blending active ingredients of the hot fomentation pad, and also optimizing the suppression effects of unpleasant skin irritation.

## I. はじめに

血行改善を目的に皮膚を温める温罨法では、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。身体の一部に温熱刺激を加え、血行を改善することにより、筋肉の緊張緩和、消炎作用、腸蠕動運動の促進などの効能が期待される<sup>1)</sup>。皮膚を温めると皮膚血流が増加する現象は、温熱性の能動性血管拡張と呼ばれるものであり、コリン作動性の交感神経が関与するものと考えられている<sup>2)</sup>。アセチルコリンを介して血管内皮細胞から遊離した一酸化窒素やプロスタグランジンが血管を拡張させる<sup>3)</sup>。

一方で、トウガラシの辛味成分であるカプサイシンを配合した湿布も、局所血流の改善による肩こりや腰痛の緩和を目的に広く使用されている。ヒトの皮膚にカプサイシンを塗布した実験では、局所皮膚血流の増加が報告されている<sup>4) 5)</sup>。その機序として、痛覚線維（C 線維）の自由神経終末に発現している Transient receptor potential channel (TRP) V1 を介した軸索反射の関与が示唆されている。TRPV1 は、43°C 以上の高温や酸、炎症因子などの多様な侵害刺激によって活性化される受容体であり、カプサイシンはそのリガンドとして有名である<sup>6)</sup>。カプサイシンが皮膚に触れると TRPV1 が活性化し、自由神経終末に活動電位が生じる。発生した活動電位は C 線維を末梢から中枢に向かって伝わるが、軸索の分岐点で他の軸索側枝を興奮させる<sup>7)</sup>。この軸索反射によって活動電位は刺激を受けたのとは別の自由神経終末に到達し、そこでカルシウム遺伝子関連ペプチドやサブスタンス P などを出させる<sup>8)</sup>。これらの神経ペプチドは血管を拡張させる働きを持つ。

メントールおよびジンジャーエキスもまた、肩こりや腰痛、疼痛の緩和や血流改善効果を目的に使用されている。メントールは、28°C 以下の温度域で活性化する温度受容体である TRPM8 を活性化する<sup>9) 10)</sup>。ジンジャーの辛み成分であるジנגロンならびにジנגロールは、TRPV1 を活性化し<sup>11) 12)</sup>、さらに、ジングロンは 17°C 以下の侵害冷刺激やワサビ、シナモンで活性する TRPA1 も活性



化する<sup>13)14)15)</sup>。これらの TRP チャネルは同一の自由神経終末上に発現し、協働して軸索反射と皮膚感覚に関与する<sup>16)</sup>。以上のことから、温熱カイロ、カプサイシン、メントール、ジンジャーエキ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あるいは複数の薬効成分を配合して相互作用を調べた研究は極めて少ない。そこで、本研究ではこれらの刺激間に存在する相互作用を明らかにすることを目的とした。

## II. 対象と方法

### 1. 試験参加者

試験には、成人男性 3 名・女性 3 名（年齢  $23 \pm 4.4$  歳、BMI  $22.2 \pm 2.6$  kg/m<sup>2</sup>、平均  $\pm$  SD）が参加した。参加前に、医師の問診と診察により、皮膚疾患、アレルギー疾患、循環器疾患の既往歴がないこと、またメントール及びカプサイシン、ジンジャーを含有した温熱カイロに対してアレルギーや副作用がないことの確認を行った。また、実験前日の 20 時から飲酒していないこと、前日に十分な睡眠をとっていること、そして実験当日の健康状態に異常がないことを確認した。

### 2. 倫理的配慮

本研究は、学校法人産業技術学園北海道ハイテクノロジー専門学校の特別倫理委員会（委員長 塩野 寛）で承認され（approval ID: 2015-002）、ヘルシンキ宣言（2008 年修正）の趣旨に則り実施した。試験への参加希望者に対し、事前に研究の趣旨、研究の内容、および研究への参加の自主性について十分な説明を口頭と文章にて行い、試験参加について同意した者のみ被験者として承諾を得た。

### 3. 実験プロトコール

被験者は左前腕内側部（左橈骨手根屈筋部）上に皮膚および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（図 1A）。その後、薬効成分を配合した温熱カイロを皮膚血流プローブ上に貼用した。メントールとジンジャーの両方を配合した温熱カイロは腰部（左第 2.3 腰椎部）で測定を行った（図 1B）。各種カイロの貼用開始から 60 分間、血流の変化を記録した。同時に「冷感」、「温感」、「皮膚刺激感覚／ピリピリ感」について、被験者がそれらの皮膚感覚を自覚した時点で静かに宣言してもらい、5 分ごとに感覚の強さを記録した。皮膚感覚の主観的評価は無感覚を 0 として 1 点さざみで最大 4 点に規格化した。

測定は 2016 年 7 月 2 日から同年 8 月 9 日の期間に行われた。体内の日内変動による影響を最小限にするため、すべての実験は午前 10～12 時の間に行った。各被験者は 1 週間に 1 度、1 種類のカイロを貼用して測定を受けた。全部で 6 種類のカイロを用い、その順序は 6 名の被験者で同一とした（図 1C）。測定終了時に口頭の質問により、被験者が測定開始前に刺激の種類を知らなかったことを確認した。実験環境条件は、室温  $25^{\circ}\text{C} \sim 26^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 31%～32%に設定した。今回の実験では、温熱カイロの貼用および各血流測定はすべて非侵襲的に実施した。

### 4. 温熱カイロ及び含有化学物質の成分

今回使用した温熱カイロ（小林製薬）は、鉄粉、食塩水、活性炭、保水剤、吸水性樹脂の混合物を空気の透過量をコントロールするための不織布で覆ったものである。カイロの平均温度は  $53^{\circ}\text{C}$

(表示±10%、体感温度は 40℃前後)、持続時間は 10 時間、形状は 9.5cm×7cm であった。皮膚と接触する不織布の温度が 43℃以上にならないことを確認した。温熱カイロに配合する成分の濃度はプレテストを繰り返し行い、カプサイシン 0.003%、メントール 5%、ジンジャーの根茎エキス 3% に決定した。これらの配合成分は温熱カイロの不織布を通して皮膚と接触することになるため、第三者機関（フェースサーベイ社、大阪）による人パッチ試験によって安全性に問題がないことを確認した。

対照実験として行ったカプサイシン単独刺激では、温熱カイロにカプサイシンを配合したのではなく、脂溶性の高分子を基材としたプラスター剤にカプサイシンを添加したものをを用いた。

## 5. 皮膚血流変化の測定

皮膚血流変化の測定にはレーザードップラー血流計 (ALF21RD:株式会社アドバンス) を使用した。測定プローブは、温熱カイロの下に装着した。測定領域は、表皮表面から深さ約 1~2mm 程度であるので、皮膚表面から真皮乳頭層及び、細網状真皮に分布する血管（主に毛細血管、表在性細動静脈叢、及び細動脈）における血流変化が記録された。測定値は安静時に対する比率 (%) で表した<sup>17)</sup>。データは PowerLab (ADInstruments; Australia) を介して 1 秒毎にコンピューターに記録し、1 分毎の平均値を求めた。

## 6. 筋血流量の測定

筋血流量は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-200、浜松ホトニクス株式会社）を用いた近赤外分光法によって測定した。プローブは温熱カイロから約 2cm 中枢側の皮膚に装着した。本装置の照射から受光までの光路長は全体で 30mm であり、橈骨手根屈筋内および左大腰筋内の酸素化ヘモグロビン濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ ) を十分に測定しうると考えられるため、これを筋血流量の指標（筋内 Hb 濃度）とした。データは 0.5 秒毎にコンピューターに記録し、1 分毎の平均値を求めた。皮下脂肪の厚さによる測定誤差を避けるため、被験者 6 名は BMI が標準範囲 (18.5~25) 内の者を選んだ。

## 7. 統計解析

各測定項目で刺激効果を比較するため、刺激の種類（温熱、カプサイシン単独、温熱-カプサイシン同時、メントール単独、ジンジャー単独、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 元配置の分散分析を行った。すべての測定項目で有意な交互作用が見られた：皮膚血流 ( $F(25, 2124) = 6.2, p = 7.7 \times 10^{-20}$ )、筋血流 ( $F(25, 2124) = 7.1, p = 1.1 \times 10^{-23}$ )、冷感 ( $F(25, 2124) = 13, p = 1.7 \times 10^{-48}$ )、温感 ( $F(25, 2124) = 30, p = 5.3 \times 10^{-120}$ )、ピリピリ感 ( $F(25, 2124) = 7.1, p = 12 \times 10^{-45}$ )。その後、交互作用の影響を受けない単純主効果の多重比較を行った (Scheffe 法)。本文中で示される 2 元配置分散分析と多重比較の結果はすべて上記の分析から得られた。

刺激の組み合わせによる相乗効果の有無を明らかにするため、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。



### Ⅲ. 結果

#### 1. 温熱刺激とカプサイシン刺激の相互作用

温熱カイトにカプサイシン刺激を加えた場合の相乗効果の有無を検証した。対照として、温熱カイトのみを用いた温熱単独刺激と、0.003%カプサイシン配合プラスター剤を用いたカプサイシン単独刺激をそれぞれ行った。温熱とカプサイシンの各単独刺激下で皮膚血流の増加は小さいかまたは見られず、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生じた (図 2A)。同時刺激による皮膚血流の増加は、単独で行った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。図 2B)。さらに、同時刺激の効果は単独刺激効果の加算値よりも有意に大きかったことから、温熱とカプサイシンの同時刺激には相乗効果が存在することが示唆された (Holm 法により有意水準を補正した Welch の t 検定。図 2C)。

筋血流についても皮膚血流と同様に解析したところ、いずれの刺激においても顕著な増加を示さなかった (データは割愛した)。温感とピリピリ感は温熱カイト-カプサイシン同時刺激により増強が見られた (図 2D)。同時刺激により生じる温感は刺激開始から 20 分経過後、ピリピリ感は刺激開始直後から各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。図 2E、F)。

#### 2. メントール刺激とジンジャー刺激の相互作用

次に、自由神経終末上における受容体間の相互作用について検討するため、異なる TRP チャネルを活性化する薬効成分を温熱カイトに配合した。TRPM8 のアゴニストである L-メントールと TRPV1 および TRPA1 を活性化する成分を含んだジンジャーエキスを刺激として用い、同時刺激の相乗効果を評価した。

##### 1) 皮膚血流と筋血流に対する温熱カイトとメントール-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 (図 3A)。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。図 3B)。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。図 3C)。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 (図 3D)。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。図 3E)。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。図 3F)。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。

## 2) 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(図 4A 上段)。メントール-ジンジャー同時刺激中の冷感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。図 4B)。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(図 4A 中段)、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。図 4C)。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(図 4A 下段)。

## IV. 考察

皮膚への温熱刺激<sup>18)</sup>、カプサイシン刺激<sup>19)</sup>、メントール刺激<sup>20)</sup>、ジンジャーエキス刺激<sup>21)</sup>に対する生理的応答は個別に詳しく調べられてきた。しかし、これらの刺激間の相互作用には不明な部分が多かった。本研究は刺激の組み合わせによる相乗効果の有無を定量的に評価した。その結果、単独では血流増加を示さない低濃度(0.003%)のカプサイシン刺激と非侵害性(〜40°C)の温熱刺激と組み合わせることにより、皮膚血流が劇的に増加することを示した。また、メントールとジンジャーの同時刺激は筋血流を相乗的に増加させつつ、皮膚を刺激するピリピリ感は抑制した。これらの結果は、従来用いられている刺激を組み合わせることにより、血流改善効果の増強や不快感の除去を行える可能性を示唆している。

### 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

皮膚血流の増加する機序には、皮膚温の上昇に伴い、交感神経のコリン作動性線維が活動して皮膚血管が拡張する温熱性の経路<sup>22)23)</sup>と侵害受容器を介した局所的な軸索反射の経路<sup>24)</sup>が含まれる。本研究で用いた温熱カイロは40°C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°C)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°C以下に引き下げることが知られている<sup>25)</sup>。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。さらに、TRPV1を発現している感覚神経を通じて、温感や皮膚を刺激するピリピリ感も高まることから、これが中枢に実際より高い皮膚温の上昇として伝わり、交感神経を介した温熱性の血管拡張もより強く亢進する。局所的な軸索反射と交感神経を介した血管拡張の相互作用によって、温熱とカプサイシンの同時刺激は皮膚血流の増加に相乗効果をもたらしたものと考えられる。交感神経を介した血管拡張と侵害受容器を介した軸索反射の相互作用に関する仮説は、筋血流の結果を除いて、他の実験結果と一致する。筋血流は温熱、カプサイシン、それらの同時刺激のいずれにおいても増加を示さなかった。温熱カイロを用いた先行研究では、南山が本実験と同様の近赤外分光法を



用いて温熱刺激下の筋血流を測定しており、開始後 30 分で  $1.8 \pm 0.8$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) ( $n = 8$ ) の上昇を報告している<sup>18)</sup>。本研究での温熱刺激 30 分後の筋血流増加は  $0.5 \pm 0.9$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) ( $n = 6$ ) であり、両者は一致しない。この違いは、南山の研究で用いられたカイロが  $13 \times 10$  cm のサイズであり、本研究が用いた  $9.5 \times 7$  cm のものより加温面積が 2 倍近く大きかったことに起因すると思われる。広範囲の皮膚が刺激されることでより強く交感神経が働いた可能性がある。温熱性の血管拡張は体温調節機構の一部として主に皮膚血流量の調節に関わることから、本研究の条件では筋血流に影響を与えなかったのかもしれない。今後、さらなる仮説の検証と相互作用の最適化のために、カプサイシンの複数の濃度で実験を行う必要があると考える。

## 2. メントール刺激とジンジャー刺激の血流に対する相乗効果とそのメカニズム

メントールとジンジャーの同時刺激は皮膚血流の上昇を刺激開始から 30 分以上抑制した。これはメントール刺激とジンジャー刺激がお互いの効果を打ち消し合っている可能性を示唆している。富永のグループは TRPM8 を活性化するメントールは TRPV1 に対しては抑制的に働き、TRPV1 のアゴニストであるカプサイシンは TRPM8 を抑制することを明らかにした<sup>26)</sup>。ジンジャーエキスに含まれるジנגェロールおよびジנגェロンはカプサイシンと類似したバニロイド化合物であり、カプサイシンと同様の薬理作用を TRP チャンネルに及ぼすものと考えられている<sup>27)</sup>。そのため、メントール刺激とジンジャー刺激はお互いの受容体を抑制し合うことで皮膚血流の増加を抑えている可能性がある。

一方、筋血流は同時刺激開始後 30 分を超えた時点から顕著に増加した。この増加のタイミングはジンジャー単独刺激において筋血流が減少に転じる時点と一致しており、ジンジャーの血流抑制効果がメントール存在下で反転しているように見える (図 3E)。ジンジャーエキス中に含まれるジングェロンは TRPV1 と TRPA1 の両方を活性化するが、同一線維上の TRPV1 と TRPA1 の活動は互いを感作することが知られている<sup>28)</sup>。これによって、筋血流の早期の増加が生じるものと考えられる。しかし、TRPV1 の感作は急速な細胞内 Ca 濃度の上昇を招くため、リン酸化の結果、チャンネルは長期の脱感作に転ずる<sup>29)</sup>。このため、ジンジャー単独刺激下において TRPV1 を介した筋血流の増加は一過性のものとなり、その後は減少する。しかし、同時刺激下においては、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える。この仮説に従えば、メントールの濃度によって血流増加の程度とその持続時間の両方を調節できる可能性がある。また、刺激の組み合わせをメントールからカプサイシンに変えれば、ジンジャー刺激による一過性の感作をより強め、侵害受容器の脱感作を促せるかもしれない。ただし、メントールとジンジャーの同時刺激は腰部において測定を行ったため、この相乗効果が前腕部でも見られるかどうかは将来の検討を要する。

## 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

本研究において、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ずいぶん弱めら



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、皮膚血流および筋血流の変化と同様、TRP チャンネルのアゴニスト間の相反抑制が関与するであろう。したがって、侵害受容器の TRPV1 がメントールによって抑制され、冷線維の TRPM8 がジゲロールによって抑制されることでピリピリ感と冷感の相互抑制が生じた可能性がある。ここで温感に有意な抑制が見られないのは、温感の発生には TRPV1 とは異なる種類の TRPV3 および TRPV4 も寄与し16)、ジンジャーエキス中のシネオールが TRPV3 を活性化するためだと考えられる<sup>30)</sup>。

#### 4. 本研究の限界

本研究のデータは被験者 6 名から得られたものであり、臨床で使用する精度には達していないと考える。被験者数を増やし、また、被験者ごとに刺激の順番をランダム化してバイアスを低減する必要がある。配合する薬効成分の濃度と種類によってはカイロの発熱に影響する可能性もある。今回はカプサイシン含有量がごく低い 0.003% であることからカイロ全体の発熱反応に与える影響は小さいものと推測する。5% メントールと 3% ジンジャーエキスの経時的に複雑な相乗効果は、カイロ温度の単調な変動では説明できないため、少なくとも一部には生理学的な機序が関与しているであろう。しかし、今後、相乗効果の定量化を進めるためにはカイロ温度の同時モニターが必要となる。

#### V. まとめ

本研究は、非侵害性の温熱とごく低濃度のカプサイシンを同時に刺激として用いることで皮膚血流の増加に著しい相乗効果が生じることを明らかにした。さらに、メントールをジンジャー刺激に加えることで皮膚への不快な刺激を抑えつつ、筋血流の改善が期待できることを示した。これらの結果は、伝統的な温熱刺激や薬効成分を組み合わせることで、さらなる血流改善効果を見込めることを実証した生理学的知見として価値がある。今後、生理学および薬理学的な機序に基づいて刺激間の相互作用を想定しつつ、簡便かつ安全でより効果的な薬効成分配合温熱カイロの開発につながりたい。

#### VI. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご協力を頂いた被験者の皆さまに厚くお礼を申し上げます。また、本研究をご指導して頂いた柏柳誠教授（旭川医科大学生理学講座神経機能分野。2019 年 7 月 17 日逝去）に心よりの感謝を捧げます。

#### VII. 利益相反の開示

小林製薬株式会社の厚意により、温熱カイロの提供を受けた。その他、日本統合医療学会の規定に基づき、全ての著者に開示すべき利益相反はない。

#### VIII. 論文掲載先

本研究は、一般社団法人日本統合医療学会誌 2021 年 5 月発行 14 巻 1 号に掲載されました。

## IX. 文献

- 1) 江上京里. 「温罨法」の統合的文献レビュー. 日本看護技術学会誌 2008; 7 (2): 4-11.
- 2) Shibasaki M, Wilson TE, Cui J, Crandall CG. Acetylcholine released from cholinergic nerves contributes to cutaneous vasodilation during heat stress. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1947-51.
- 3) 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.
- 4) Charkoudian N, Fromy B, Saumet JL. Reflex control of the cutaneous circulation after acute and chronic local capsaicin. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1860-4.
- 5) Wong BJ, Fieger SM. Transient receptor potential vanilloid type 1 channels contribute to reflex cutaneous vasodilation in humans. *J Appl Physiol* 2012; 112: 2037-42.
- 6) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
- 7) Miranda-Morales M, Ochoa-Cortes F, Stem E, Lomax AE, Vanner S. Axon reflexes evoked by transient receptor potential vanilloid 1 activation are mediated by tetrodotoxin-resistant voltage-gated Na<sup>+</sup> channels in intestinal afferent nerves. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334 (2): 566-75.
- 8) Khairatkar-Joshi N, Szallasi A. TRPV1 antagonists: the challenges for therapeutic targeting. *Trends Mol Med* 2009; 15 (1): 14-22.
- 9) McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; 416: 52-58
- 10) Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002; 108 (5): 705-15.
- 11) Dedov VN, Tran VH, Duke CC, Connor M, Christie MJ, Mandadi S et al. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists. *Br J Pharmacol* 2002; 137 (6): 793-8.
- 12) Iwasaki Y, Morita A, Iwasawa T, Kobata K, Sekiwa Y, Morimitsu Y, et al. A Nonpungent component of steamed ginger--[10]-shogaol--increases adrenaline secretion via the activation of TRPV1. *Nutr Neurosci* 2006; 9: 169-78.
- 13) Yang MQ, Ye LL, Liu XL, Qi XM, Lv JD, Wang G, et al. Gingerol activates noxious cold ion channel TRPA1 in gastrointestinal tract. *Chin J Nat Med* 2016; 14 (6): 434-40.
- 14) Kim YS, Hong CS, Lee SW, Nam JH, Kim BJ. Effects of ginger and its pungent constituents on transient receptor potential channels. *Int J Mol Med* 2016; 38 (6): 1905-14.
- 15) Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, et al. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 2004; 41 (6): 849-57.
- 16) Belmont C, Viana F. Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. *Mol Pain* 2008; 4: 1-17.
- 17) 永嶋義直. 第4章 皮膚の血流測定を行いたい In: 高薄一弘. 皮膚の測定・評価マニュアル集. 第1版. 東京: 技術情報協会; 2003. 45-71.

- 18) 南山祥子 : 蒸気温熱シートと使い捨てカイロによる肩甲上部への温熱効果. 旭川医科大学修士論文 第70号. 旭川医科大学機関リポジトリ; 2011.
- 19) Szolcsanyi J. Effect of capsaicin on thermoregulation: an update with new aspects. *Temperature* 2015; 2 (2): 277-96.
- 20) Kotaka T, Kimura S, Kashiwayanagi M, Iwamoto J. Camphor induces cold and warm sensations with increases in skin and muscle blood flow in human. *Biol Pharm Bull* 2014; 37 (12): 1913-18.
- 21) Therkleson T. Topical ginger treatment with a compress and or patch for osteoarthritis symptoms. *J Holist Nurs* 2014; 32 (3): 173-82.
- 22) Love AHG, Shanks RG. The relationship between the onset of sweating and vasodilatation in the forearm during body heating. *J Physiol* 1962; 162: 121-8.
- 23) Wyss CR, Brengelmann GL, Johnson JM, Rowell LB, Niederberger M. Control of skin blood flow, sweating, and heart rate: role of skin vs. core temperature. *J Appl Physiol* 1974; 36 (6): 726-33.
- 24) Wardell K, Naver HK, Nilsson GE, Wallin BG. The cutaneous vascular axon reflex in humans characterized by laser Doppler perfusion imaging. *J Physiol* 1993; 460: 185-99.
- 25) Sharma SK, Vij AS, Sharm M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol* 2013; 720: 55-62.
- 26) Takaishi M, Uchida K, Suzuki Y, Matsui H, Shimada 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.
- 27) Vriens J, Nilius B, Vennekens R. Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 79-96.
- 28) Lee LY, et al: Interaction between TRPA1 and TRPV1: Synergy on pulmonary sensory nerves. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 87-93.
- 29) Numazaki M, Tominaga T, Yakeuchi K, Murayama N, Toyooka H, Tominaga M. Structural determinant of TRPV1 desensitization interacts with calmodulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 (13): 8002-6.
- 30) Takaishi M, Fujita F, Uchida K, Yamamoto S, Sawada Shimizu M, Hatai Uotsu C, et al. 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1. *Mol Pain* 2012; 8: 86.



## 【Figure captions】

### 図1 血流測定用プローブの配置と実験スケジュール

A 左前腕部 (左橈骨手根屈筋部上)。B 左腰部 (左第 2,3 腰椎部)。C 実験スケジュールと刺激部位。

### 図2 皮膚の血流と感覚に対する温熱とカプサイシンの相乗効果

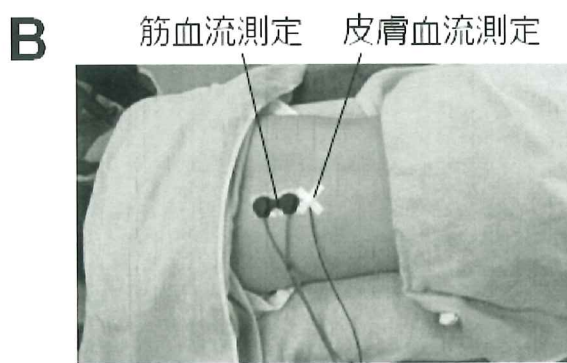
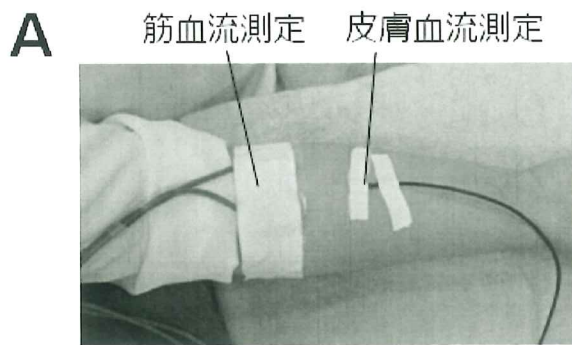
A 皮膚血流の経時変化。刺激の種類はグラフ上に示した。平均値±標準誤差 (n = 6)。B 皮膚血流変化の比較。10 分ごとの平均値±95%信頼区間 (n = 60) (■:温熱、△:カプサイシン、●:温熱+カプサイシン同時)。2 元配置分散分析後、Scheffe の多重比較検定。†、温熱単独と温熱-カプサイシン同時、 $p < 0.05$ 。‡、カプサイシン単独と温熱+カプサイシン同時、 $p < 0.05$ 。C 皮膚血流における単独刺激効果の加算値と温熱+カプサイシン同時刺激効果の比較。黒棒、同時刺激 (n = 60); 白棒、加算値 (n = 60)。平均値±95%信頼区間。\*、 $p < 0.05$ 、Welch の t 検定 (Holm 法による有意水準補正)。D 皮膚感覚の経時変化。刺激の種類はグラフ上に示した。上段、温感; 下段、ピリピリ感。平均値±標準誤差 (n = 6)。E、F それぞれ温感とピリピリ感の比較。プロットの見方は B と同様。

### 図3 血流に対するメントールとジンジャーの相乗効果

A 皮膚血流の経時変化。刺激の種類はグラフ上に示した。平均値±標準誤差 (n = 6)。B 皮膚血流変化の比較。10 分ごとの平均値±95%信頼区間 (n = 60) (■:メントール、△:ジンジャー、●:メントール+ジンジャー同時)。2 元配置分散分析後、Scheffe の多重比較検定。†、メントール単独とメントール+ジンジャー同時、 $p < 0.05$ 。‡、ジンジャー単独とメントール+ジンジャー同時、 $p < 0.05$ 。C 皮膚血流に対する単独刺激効果の加算値とメントール+ジンジャー同時刺激効果の比較。黒棒、同時刺激 (n = 60); 白棒、加算値 (n = 60)。平均値±95%信頼区間。\*、 $p < 0.05$ 、Welch の t 検定 (Holm 法による有意水準補正)。D 筋血流の経時変化。刺激の種類はグラフの上に示した。平均値±標準誤差 (n = 6)。E 筋血流変化の比較。プロットの見方は B と同様。F 筋血流に対する単独刺激効果の加算値とメントール+ジンジャー同時刺激効果の比較。プロットの見方は C と同様。単独刺激は前腕部、同時刺激は腰部に行った。

### 図4 皮膚感覚に対するメントールとジンジャーの相乗効果

A 皮膚感覚の経時変化。刺激の種類は各列の上に示した。上段、冷感; 中段、温感; 下段、ピリピリ感。平均値±標準誤差 (n = 6)。B、C それぞれ冷感と温感の比較。10 分ごとの平均値±95%信頼区間 (n = 60) (■:メントール、△:ジンジャー、●:メントール+ジンジャー同時)。2 元配置分散分析後、Scheffe の多重比較検定。†、メントール単独とメントール+ジンジャー同時、 $p < 0.05$ 。‡、ジンジャー単独とメントール+ジンジャー同時、 $p < 0.05$ 。単独刺激は前腕部、同時刺激は腰部に行った。



- C**
- ↓ 1週目：温熱カイロ（前腕）
  - ↓ 2週目：カプサイシン配合温熱カイロ（前腕）
  - ↓ 3週目：カプサイシン配合プラスター剤（前腕）
  - ↓ 4週目：メントール配合温熱カイロ（前腕）
  - ↓ 5週目：ジンジャー配合温熱カイロ（前腕）
  - ↓ 6週目：メントール+ジンジャー配合温熱カイロ（腰）

図 1

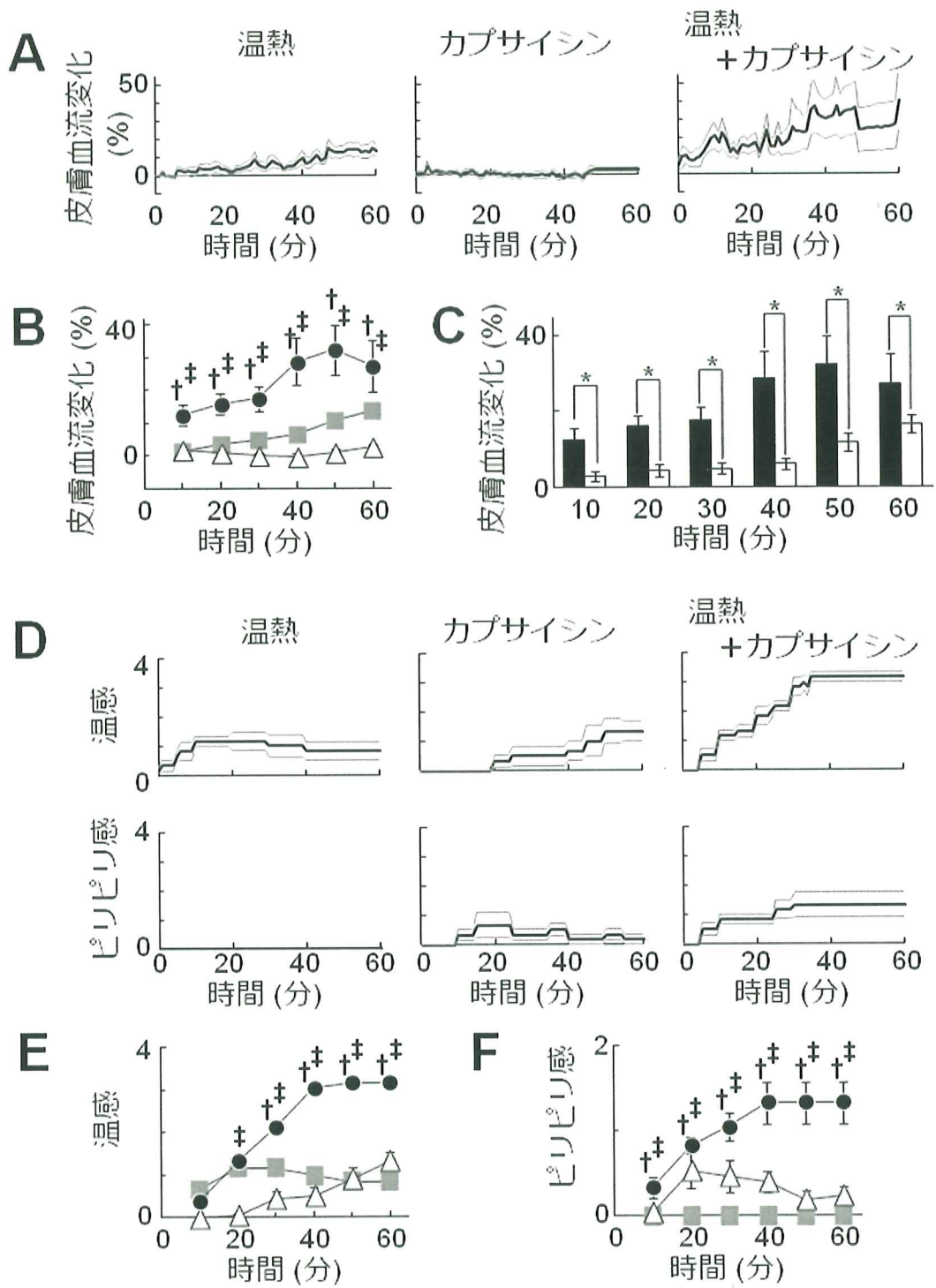


図 2



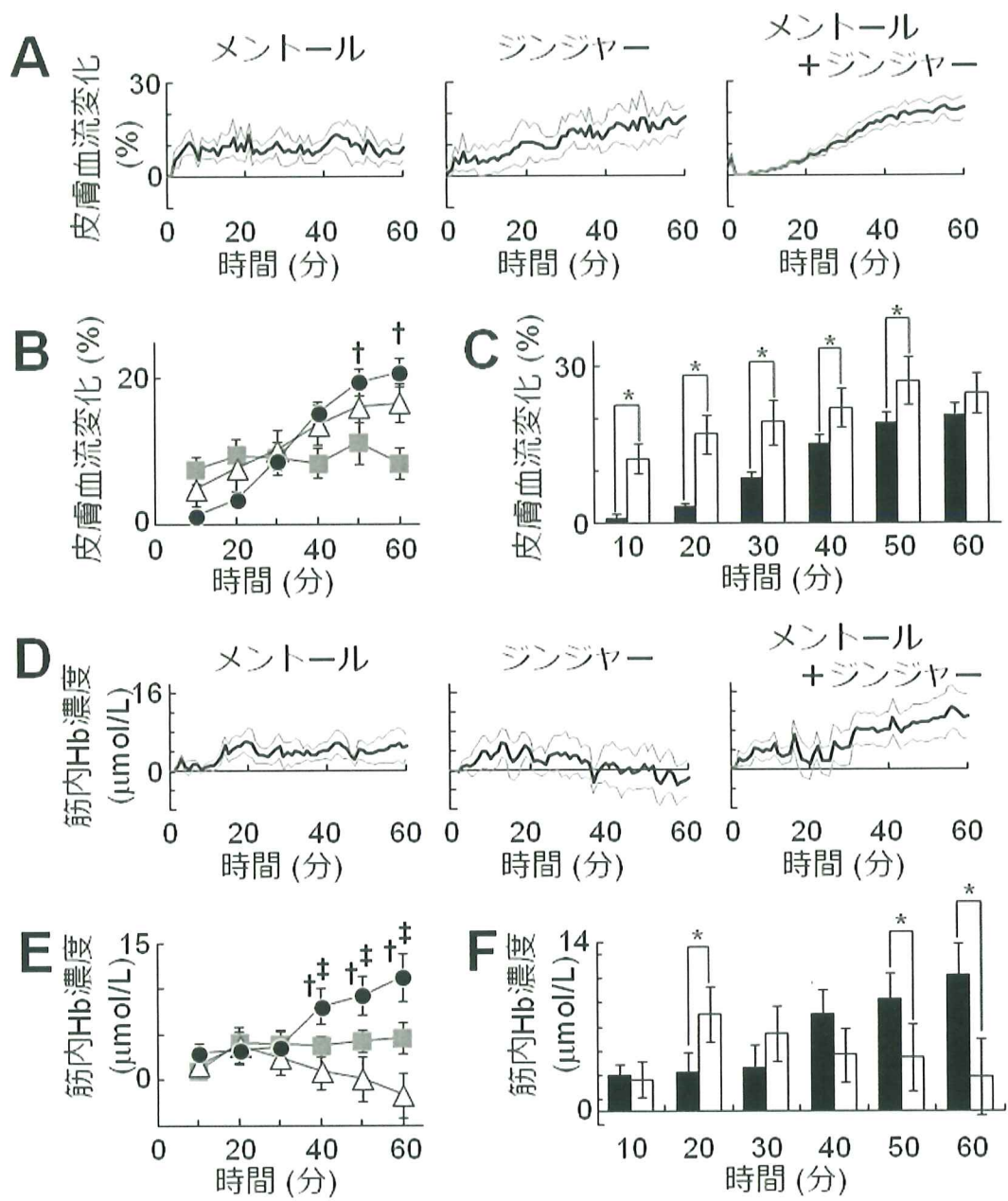


図 3

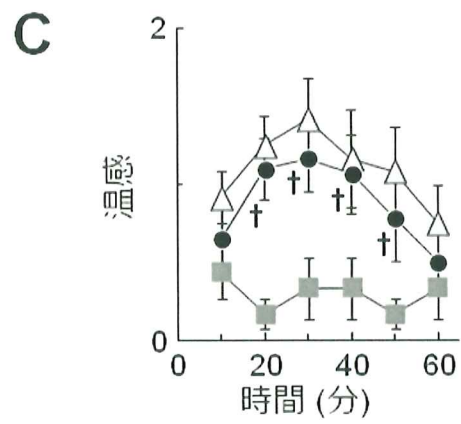
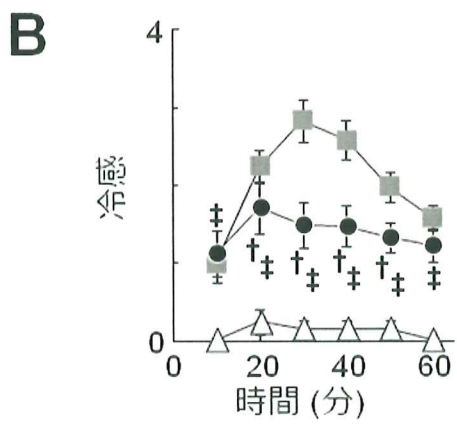
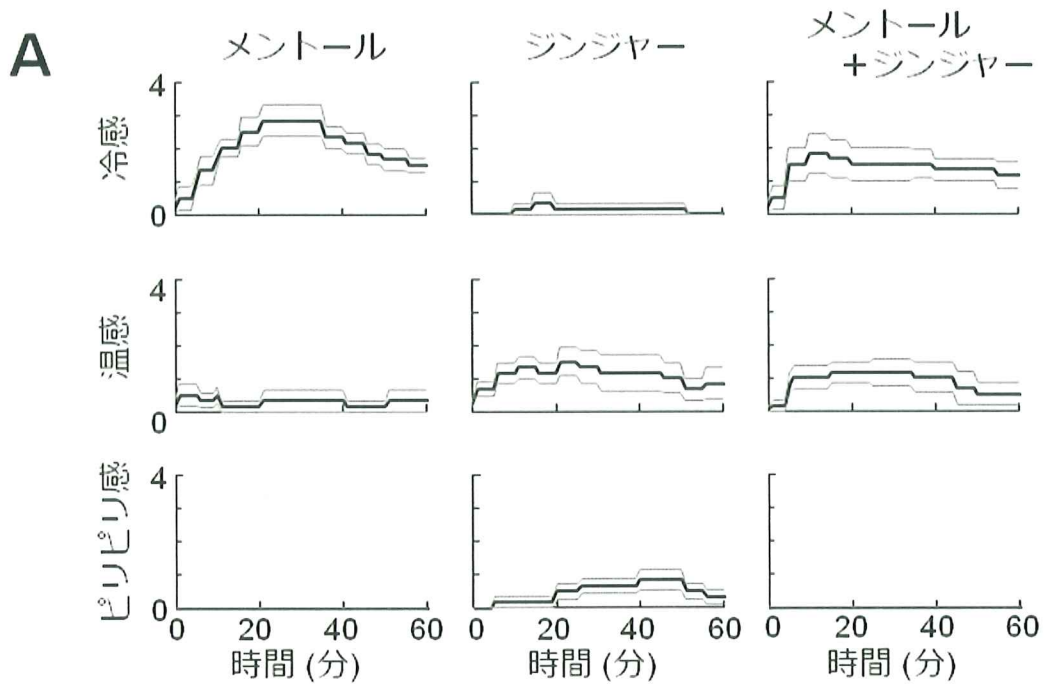


図 4