

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 5 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10707

研究課題名(和文)複合性局所疼痛症候群に対する温冷交代浴の有効性の視標の確立

研究課題名(英文) Establishing an indicator of the effectiveness of contrast bath for complex regional pain syndrome

研究代表者

西本 裕 (NISHIMOTO, YUTAKA)

岐阜大学・医学部・教授

研究者番号：20208234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：複合性局所疼痛症候群(CRPS)に対する手の温冷交代浴の効果を実証し、最適な温度調整法を提唱するために、温度変換に伴う自律神経活動、皮膚温、皮膚末梢血流を測定した。温冷交代浴時の心拍変動による自律神経活動の分析では有意な変化をとらえられなかった。一方、手指皮膚末梢血管の血流速度には、室温よりも42℃温浴後に血流速度の低下が見られ、その後冷浴後の再温浴時には血流速度の上昇が見られた。その変化は冷浴の温度が14℃、18℃、22℃の時に有意な差は見られなかった。表面温度の推移から温度変化の2-8秒後には血管運動神経の活動が始まっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、CRPSに対する温冷交代浴時の温度は定まらず、その機序は自律神経活動に関わることが推測されていたが、詳細不明である。今回心拍変動による自律神経活動は手の温冷交代浴の経過中有意な変化を認めることはなかったことから、体循環に影響を及ぼすことなく、細動脈レベルでの血管の収縮弛緩が影響していると推察される。また、温浴時の血流速度の測定から、単に温める時には血流が減少するのに対し、同じ温度でも冷浴後には血流速度の上昇を確認でき、温度の変化が交感神経に影響を与える可能性が示唆された。CRPSに対する効果に対する懐疑的視点に対し、より客観的で臨床に即した有効な治療法の提示につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：In order to demonstrate the effect of the hand contrast bath on complex regional pain syndrome (CRPS) and to propose the optimal temperature, the heart rate variability (HRV), skin temperature, and skin capillary blood flow were measured during the hot and cold bathing under various temperature of cold stimulation.

It was difficult to detect changes in HRV. Hand bath would not influence the whole body circulation. On the other hand, changes were detected in the blood flow velocity of the capillary of the skin depending on the surface temperature of the hand. After measuring capillary flow under room temperature as a control, capillary flow showed specific decrease in hot(42℃) water. It may be reflected a contribution of sympathetic nerve around arterioles against temperature stress. But after immersing cold water, capillary flow showed specific increase in the hot water. That will be because the contrast bath should be effective for hand circulation.

研究分野：整形外科学

キーワード：温冷交代浴 自律神経応答 心拍解析 皮膚温 末梢血管

## 1. 研究開始当初の背景

複合性局所疼痛症候群(CRPS)は、採血時の刺激を含む外傷などの後に慢性疼痛過敏状態を生ずるもので、原因が不明のまま、痛みの他に自律神経系の異常を呈することが多く治療に難渋する。温冷交代浴はCRPSの基本的治療として古くから行われ、大なり小なり効果を実感しながら、水関ら(1994)の報告を軸に各施設等で経験的に有効と思われる方法が選ばれてきた。しかしその温度設定(特に冷却速度)に確定したものがなく、それ故に十分な効果のある例が少なく、大きな期待はされていない。しかし確実な温冷交代を不快感なく継続できる治療環境を整えることができれば、安全で有用な方法としてより推奨できるものになるであろう。

これまでの研究の中で、冷却負荷後に交感神経が抑制的に働く知見を得ていたことから、温冷交代浴の効果を自律神経活動により定量的に観察する着想に至った。一方、皮膚温との関係はタイミングのずれがあり、血流量を測定する必要性を感じていた。

心拍変動解析に用いる MemCalc 法はほぼリアルタイムに自律神経活動を反映するが、各々の時刻の30秒前からの心拍のスペクトルから各成分を割り出している。そのため、環境変化から30秒間については環境変化前の情報を部分的に反映していることになる。超早期の変動の解釈には注意を要する。

皮膚温は比較的容易に測定可能な指標であるが、血管の拡張・収縮と血流量の変化から遅れることになることから、リアルタイムの調整の指標として有用か否か確認する必要がある。

心拍変動解析、皮膚温の変化、血流の変化について、指標としての安定性を確認するために、まず健常者においてこれらを評価することとした。

近い将来、IOT(モノのインターネット)により自律神経活動の変動観測、皮膚血流量・皮膚温の測定、水温調整がリアルタイムに可能となる時には、本研究の結果は自律神経活動に応じた水温調整のために不可欠な要素となると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、CRPS患者に対する効率的な低侵襲温冷交代浴治療法を確立するために、健常者における加温・冷却刺激に対する四肢の反応を明らかにすることである。

将来的には対象の自律神経活動の反応に合わせた温度調節機能を持つ自動治療器が開発されることを念頭においている。

## 3. 研究の方法

温度変化に伴う自律神経活動のパターンから有意な反応パターンを抽出し、さまざまな水温、浸漬時間、水温の変化速度による自律神経活動を観察することから、治療効果を期待できる水温、浸漬時間を推定する。

室温は26℃に設定し、被験者の深部体温に異常のないことを確認した。

温冷交代浴刺激として、まず無感温度(32℃)の水に左手を浸漬後に温水(40℃-44℃)の恒温槽に移し、次いで冷水(12℃-24℃)の恒温槽に移し、最後に元の温水に戻した(図1)。以下3要素について計測した。

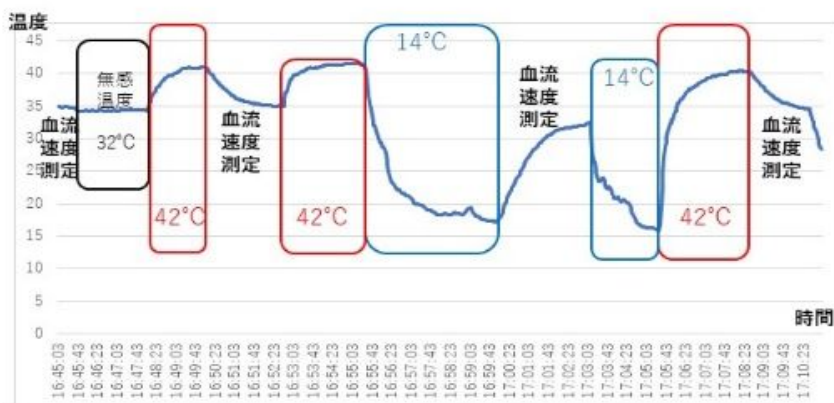


図1. 実験プロトコール (Case35)

自律神経活動は、心電図胸部誘導で検出されるR波とR波の間隔から、計算される心拍数の時間的揺らぎを周波数解析ソフト(MemCalc/Bonaly)を用いて、その高周波成分(HF)を副交感神経活動の指標に、それに対する低周波成分の比(LF/HF)を交感神経活動の指標として、経時的に観測

した。心拍解析に 30 秒間を要することから、水温の変化から 30 秒間は移行期としてとらえた。

皮膚温は、熱電対を非利き手の中指爪基部、母指球、前腕に貼り、水に浸漬する指の熱電対には発泡スチロールをカバーとして水温の影響を遮断した。各皮膚温は 2 秒ごとにデータロガー (tm-947sdj) で記録した。

手指の末梢血管血流量は、実験前および各水温の浸漬後に恒温槽から出して実体顕微鏡 (GOKO Bscan-Z) で非利き手の環指爪基部の皮下毛細血管を動画で記録し、専用流速計測ソフト (GOKO-VIP) を用いて血流速度として求めた。

1 視野に 4 本の血管を選び (図 2)、各血管で毎秒 2 回 5 秒間血流速度を測定し、最高値と最低値を棄却した上で平均値を取り、4 本の流速の平均値をこの視野の血流速度とした。

計測中に皮膚温が変化するため、次の恒温槽に移行する前に元の水温の恒温槽に戻し皮膚温が安定化するのを待って次の恒温槽に移行した。

第 1 段階として、不感温度 32 の水槽浸漬後に、温水として 40、42 度、44 の恒温槽に移行するときの自律神経活動を温度差ごとに測定し、心拍変動の起こり始める温度差を探索しようとしたが、水温による心拍変動を捉えられなかったため、多くの被験者が快感とした 42 を基準水温とした。

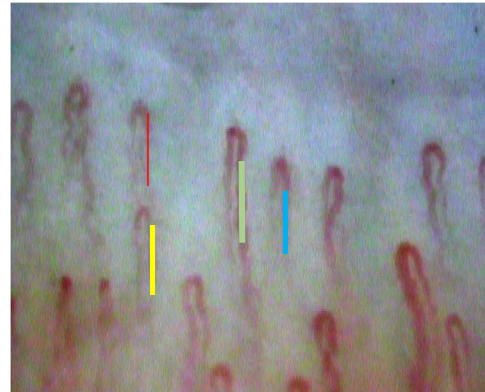


図 2. Case20 温水浸漬後の血流速度測定部位

第 2 段階で、42 からの冷却時に皮膚血流の変化の見られた 3 温度 (22、18、14) の 3 温度差 (20 度、24 度、28 度) に冷水温度を絞り、冷水槽に移行時と、その後元の温水槽への移行時の、自律神経活動のパターンと皮膚血流量と、皮膚温の変化を観察し、3 群で経時的変化のパターンの関連を検討した。

被験者はホームページを作成し募集した。

温冷温の順での水温の変化に伴う血流速度の変化は one-way ANOVA で検定し、水温差に伴う各例の温冷交代前後の血流速度変化率について、Kruskal-Wallis 検定にて、確認した。

#### 4. 研究成果

応募に応じた被験者はのべ男性 10 名、女性 33 名であった。第 2 段階の測定には 27 回の計測が行われた。

##### (1) 自律神経活動の推移

第 1 段階から、水温の変化に伴う自律神経活動の変動には一定の傾向を認めなかった (図 3)。特に水温移行期の 30 秒間 (角枠) の活動に注目したが、一定の傾向を認めなかった。

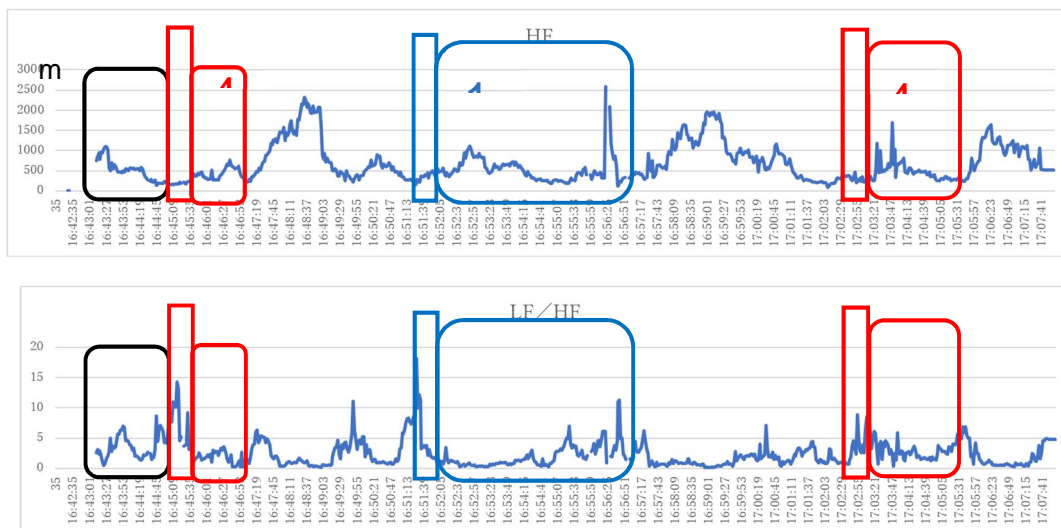


図 3. Case35 42 (赤枠)、14 (青枠)

上段: HF (副交感神経指標)

下段: LF/HF (交感神経指標)

### (2) 末梢血管血流速度の推移

第2段階として、血流速度を測定できたのは、22 10例、18 9例、14 8例であった。浸漬前よりも温水浸漬後に血流速度は低く、さらに浸漬前より冷水浸漬後には有意水準 1%以下で有意に低かった。冷水浸漬後よりも最終温水浸漬時には血流速度が速かった(図4)。

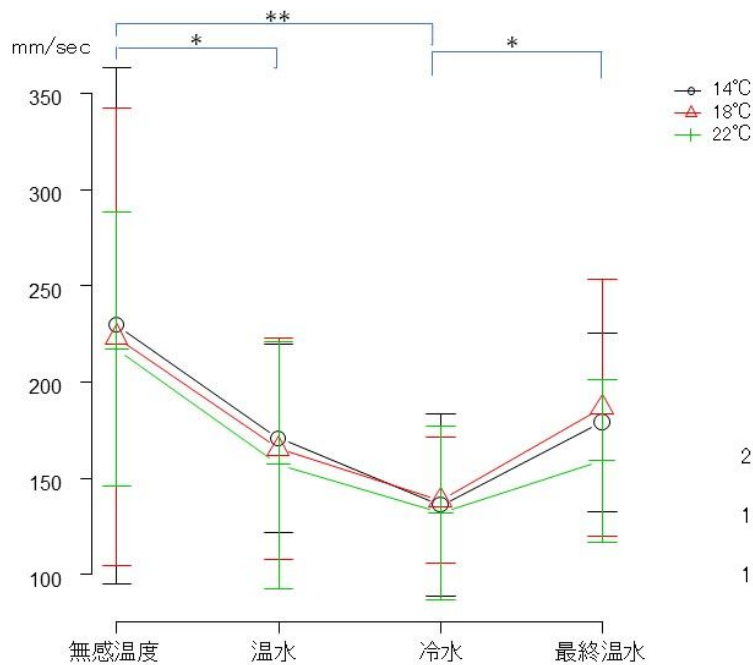


図4. 温冷交代による末梢血流速度の変化

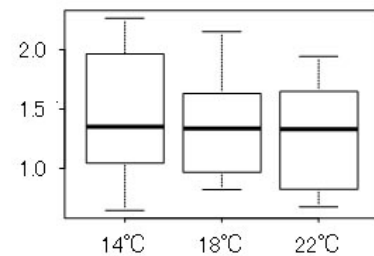


図5. 冷水から温水時の血流速度上昇率

最終温水浸漬後の血流速度は22 からの温水浸漬で14、18 から温水浸漬に比べ低く見えるが、各例の冷水浸漬からの血流速度上昇率をみると差はなかった(図5)。

### (3) 表面温度の推移

先行研究に倣い、末節指背皮膚に熱電対を貼り、直接水温の影響を受けない様、発泡スチロール小片で覆った。恒温槽への手の浸漬に伴い、表面温度は速やかに変化する。その変化は、水温と表面温度との差に比例すると仮定し、徐々に変化は緩やかになり、水温に収束するモデルを仮定した(図6)。

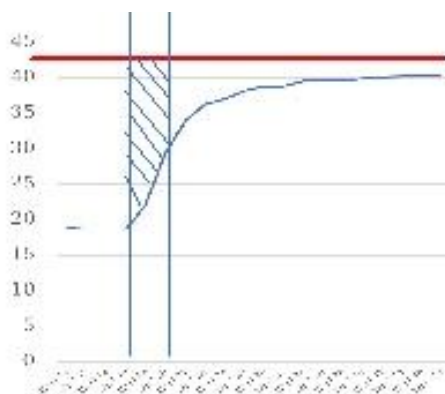


図6. 表面温度と水温との差のモデル  
傾斜は斜線部の長さ的比例する。

表面温度変化と、水温と表面温度の差を経時的にみると、当初2-6秒を過ぎると水温の影響を受けにくくなっていた。この位相変位時期は、冷水の温度(水温差)によっても変わらなかった。

#### (4) 考察

CRPS の治療を目的に、関連する自律神経活動の関与を探りつつ、その刺激が手の血流を変化させ、それにより手指の温度を変えるとの仮定の下に、実験系を組んだ。自律神経滑動の指標として心拍変動解析を用いたが、温冷刺激との関係を認めることはできなかった。研究者がこれまで取り組んできた姿勢の変化、知覚への種々の刺激が、体循環の変化や情動の変化を伴うものであったことに比べ、手指への温度刺激が体循環にまで影響する力がなかったものと考えられる。また体性自律反射による皮膚交感神経系への刺激は、少なくとも健常人においては、より中枢の自律神経系にほとんど関与していないと考えられる。

今回の温冷温の順に恒温槽内で刺激することによって、42 の温水浸漬時に血流速度は変化した。32 から 42 への交代時には血流速度が低下し、低温から 42 に復帰時には血流速度が上昇した。無感温度から温めた際に血流速度が低下した原因としては、温知覚を体温に対する侵害刺激として血管運動神経が反応し、手指に至る血流量を減らし体温以上の熱の流入を遮る効果を果たしていたと考えられる。

本実験の第 1 段階で、心拍変動解析による適温判定ができず、被験者の快感に基づいて 42 を設定したが、皮膚交感神経系は防御反応を起こしていたことになる。さらに温痛覚だけでなく、水面下への手の浸漬による水圧に対する反応、液体に対する皮膚知覚の影響を考える必要があるかもしれない。

一方、低温から 42 への復帰時には、有意に血流速度が上昇していた。冷水下では、交感神経の緊張により細動脈収縮、血流低下を来し、放熱・体温低下を防ぐ合目的性がある。それが解除され、さらに 42 に上昇しても、低温で過度に働いていた血管運動神経系を緩める機序は働いていると考えられる。

CRPS に温冷交代浴が治療として取り上げられる要因として、この過度に緊張した血管運動神経の活動性低下を促す効果が考えられる。

今回冷水の温度として 22、18、14 を設定したが、いずれの温度でも最終的な温水浸漬後の血流速度の改善には差が見られなかった。対象者が健常者であり、いずれの温度にも充分適応した結果と解釈できるかもしれない。更に効果的かつ不可逆的にならない至適温度差を探る必要がある。また今回は温冷刺激後の交代時の変化を見るため、表面温度が定常状態になるまで浸漬を続けたが、現場では実際的ではなく、血管運動神経への働きかけに必要十分な至適冷却時間についても検討する必要がある。

そのためにも、表面温度の推移から血流速度即ち血管運動神経の活動度を推測できるアルゴリズムが期待される。今回、温冷交代時の表面温度の推移を観察したが、水温に反応して著明に変化を来す時期から、温度変化が緩慢になる時期への位相の変化が観察された。後期相では細動脈の再収縮が推察される。その時期は温度差によって差が見られなかった。一部にこのような位相の変化の見られない症例が見られた。冷水浸漬時間が長すぎたか、何らかの原因で血管運動神経の活動性が緩んでいない可能性が考えられた。

将来的には、表面温度の推移でリアルタイムに血流状況を把握し、至適水温、至適浸漬時間をできることを期待したい。

#### <参考文献>

満洲 邦彦ら、神経・筋疾患におけるサーモグラフィ、BME, 1989, 3 巻, 7 号, p. 39-49

廣田昭久、バイオフィードバック研究 24 巻 pp.28、1997、末梢皮膚循環の計測とバイオフィードバック -生理学的機序からの方法論的提言

Matsui C., The Effects of Skin Surface Temperature Change on Capillary Blood Flow using Video-capillaroscopy, Plastic and Reconstructive Surgery, Vol.9, pp. 73-74, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究協力をお願い - 研究に参加いただける方を募集します -  
<https://www1.gifu-u.ac.jp/~contbath/> 研究終了後に公開停止

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------