

機関番号：34438

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790636

研究課題名（和文） 鍼刺激による皮膚血管拡張反応の機序について  
—マイクロダイアリシス法による検討—研究課題名（英文） Mechanism of cutaneous vasodilation following acupuncture  
stimulation—Investigation using microdialysis—

研究代表者

木村 研一（KIMURA KENICHI）

関西医療大学・保健医療学部・講師

研究者番号：50353040

研究成果の概要（和文）：

鍼刺激による皮膚血管拡張反応の機序を解明するために、一酸化窒素（NO）や軸索反射性血管拡張の関与を検討した。感覚神経の軸索反射性血管拡張の関与についてリドカインクリームによる影響を無処置部と比較した。結果、リドカインクリーム処置部では機械的刺激に対する感覚閾値の上昇が認められたが、皮膚血管コンダクタンス（CVC）や面積の経時変化は無処置部と比較して有意差を認めなかった。次にマイクロダイアリシスを用いて NO 合成酵素阻害薬である N<sup>G</sup>-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル塩酸塩（L-NAME 20mM）を皮内へ投与し、NO の関与を検討した。L-NAME 投与部ではコントロール（リンゲル液投与）にくらべて鍼刺激による CVC の経時変化に有意な減弱が認められた。以上の結果から、鍼刺激による皮膚血管拡張反応には感覚神経の軸索反射性血管拡張反応以外のメカニズムも関与しており、NO が部分的に関与していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We aimed to elucidate the mechanism of cutaneous vasodilation following acupuncture stimulation by investigating the roles of nitrogen monoxide (NO) and axon reflex vasodilation. The role of axon reflex vasodilation by sensory neurons was investigated by comparing sites treated with lidocaine cream with untreated sites. Although the sensory threshold for mechanical stimulation increased in sites treated with lidocaine cream, changes over time in cutaneous vascular conductance (CVC) and area did not significantly differ between treated and untreated sites. We then investigated the role of NO by intradermally administering N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME 20 mM), an NO synthase inhibitor, using intradermal microdialysis. Compared to controls (administered Ringer's solution), sites administered L-NAME showed a significant reduction in CVC over time following acupuncture stimulation. These findings suggest that mechanisms other than axon reflex vasodilation by sensory neurons are involved in cutaneous vasodilation following acupuncture stimulation, and that NO is partially involved.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科学一般（含心身医学）

キーワード：代替医療、鍼灸、皮膚血管、一酸化窒素

1. 研究開始当初の背景

経穴への鍼灸刺激により局所性あるいは全身性に末梢循環が改善することが知られており、それら末梢循環の改善により栄養物質の供給や炎症等の疲労物質の除去などが促進されると考えられている。局所性の末梢循環の改善については鍼灸刺激により感覚神経の軸索反射を介して神経終末から SP や CGRP などの血管拡張物質が放出されることにより刺激局所の血管拡張反応が起こると従来、考えられているが、近年、一酸化窒素 (NO) や他の血管拡張物質の関与についても示唆されている。しかしながら、皮膚血管拡張反応の詳細な機序は複雑で鍼灸による作用についても不明な点が多い。

2. 研究の目的

鍼灸による皮膚血管拡張反応への軸索反射の関与を調べるためにリドカインクリームによる影響を検討した。次に NO の関与を検証するためにマイクロダイアリスを用いて NO 合成酵素阻害薬である N<sup>G</sup>-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル塩酸塩 (L-NAME) を皮内へシリンジポンプを用いて投与し、皮膚血管拡張反応への NO の関与を検討した。

3. 研究の方法

対象は健康成人 20 例（プロトコル 1：12 例，プロトコル 2：8 例）とした。正常血圧者及び非喫煙者で糖尿病や神経学的異常、心血管系の異常がないことを条件とした。プロトコル 1 では鍼灸による皮膚血流反応の経時変化ならびにフレア反応の面積の部位差を検討した。次に軸索反射の関与を明らかにするためにリドカインクリームで前処置した領域と無処置部とで鍼灸による皮膚血流反応を比較した。リドカインクリームの麻酔効果について von Frey hair を用いて機械的刺激に対する感覚閾値を定量的に評価した。鍼灸はステンレス鍼（直径：

0.20 mm、長さ：40 mm）を使用し、前腕内側部中央の郛門穴（PC4）及び近傍の非経穴部位に刺入深度 5mm で 10 分間の置鍼を行った。

プロトコル 2 では鍼刺激による皮膚血管拡張反応への NO の関与を検討するためにマイクロダイアリスを用いて NO 合成酵素阻害薬である N<sup>G</sup>-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル塩酸塩 (L-NAME 20mM) を皮内へ投与し、鍼刺激による皮膚血管拡張反応への影響を検討した。マイクロダイアリス法はマイクロダイアリス管を皮内を通し、微細な穴のある半透膜より作動薬を拡散する方法である。溶液の投与にはマイクロシリンジポンプを用いて、一定の流量で注入される。そのため、従来の方と異なり、同一箇所にて一定の流量で溶液を注入することが可能である。本研究ではマイクロダイアリス法を用いて溶液を投与した箇所の皮膚上の皮膚血流量を記録した（図 1）。

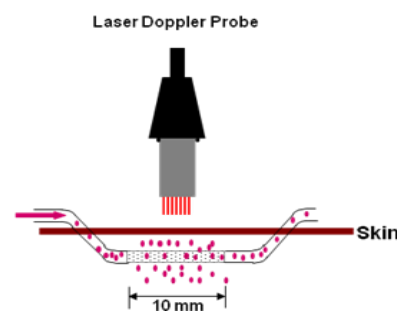


図 1 実験の概略図

2 本のマイクロダイアリスプローブを皮内に留置した後、1 つのプローブには L-NAME を投与し、もう 1 つのプローブにはコントロールとしてリンゲル液を投与した。フレアの範囲を考慮して鍼刺激は 2 本のプローブの 2mm 近傍にプロトコル 1 と同様に 10 分間の置鍼を行った（図 2）。

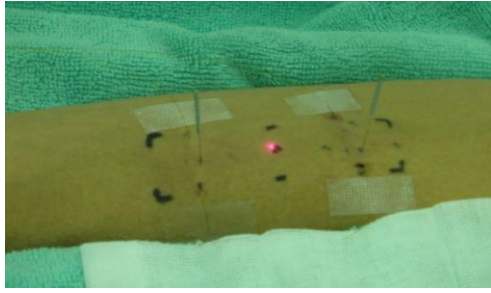


図 2

鍼刺激による皮膚血管拡張反応を L-NAME 投与部とコントロールとで比較検討した。

皮膚血流画像はレーザー血流画像化装置を用いて左前腕内側で 2cm×5cm の範囲 (図 2 で黒で囲んでいるエリア) を 1 分毎に連続測定した。測定は鍼刺激前 5 分と鍼刺激後 60 分について行った。右上腕部のカフより血圧および心拍数は 5 分毎に測定した。皮膚血流は平均血圧で除した皮膚血管コンダクタンス (CVC) を評価した。CVC の経時変化は反復測定分散分析を用いて検討した。データ表示は平均 ± 標準誤差とし、有意水準は  $p < 0.05$  とした。

#### 4. 研究成果

プロトコル 1 では鍼刺激直後に図 3 に示すように鍼刺激箇所 5mm 程の紅斑を認めた。

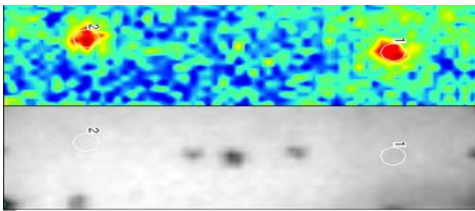


図 3 鍼刺激による皮膚血管拡張反応

鍼刺激による CVC の経時変化は郟門穴 (PC4) 及び近傍の非経穴部の比較で部位差を認めなかった (図 4)。

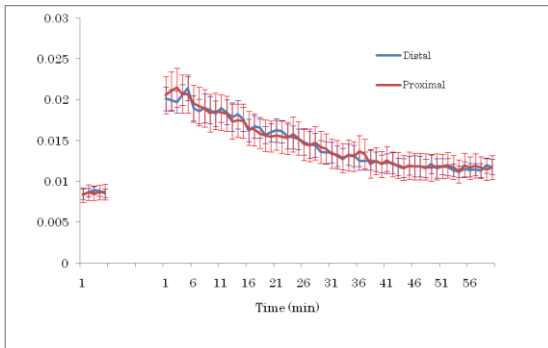


図 4 鍼刺激による皮膚血管拡張反応の郟門穴 (PC4) と非経穴部の比較

次に軸索反射による皮膚血管拡張反応の関

与についてリドカインクリームを用いて検討した。リドカインクリーム処置部は無処置部に比べて機械的刺激 (von Frey hair) による感覚閾値が有意に高かった ( $0.02$  vs  $1.57 \pm 0.58$ ,  $p < 0.01$ ) が、CVC の経時変化はリドカインクリーム処置部と無処置部で有意差を示さなかった (図 5)。

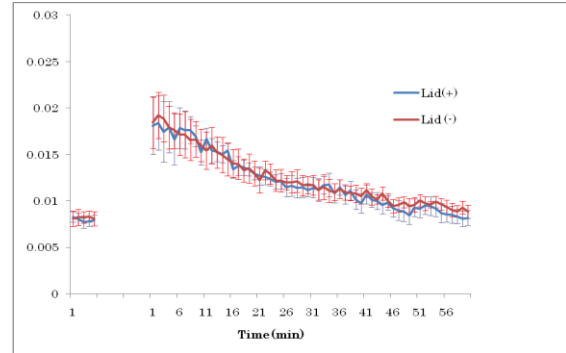


図 5 鍼刺激による皮膚血管拡張反応へのリドカインクリーム前処置の影響

プロトコル 2 では NO の関与を検討するためにマイクロダイアリシスを用いて NO 合成酵素阻害薬である L-NAME 20mM を皮内へ投与し、鍼刺激による皮膚血管拡張反応への影響を検討した。結果、鍼刺激による皮膚血管拡張反応は L-NAME 投与部でコントロール (リンゲル液投与) に比べて有意に抑制した (図 6)。

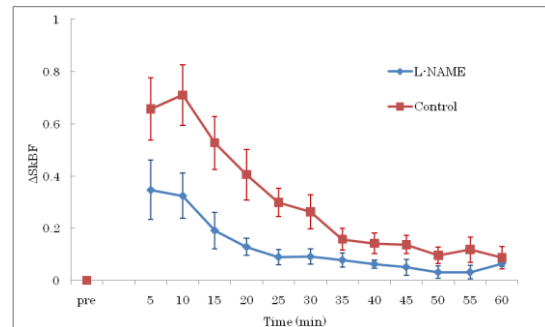


図 6 鍼刺激による皮膚血管拡張反応への L-NAME 投与の影響

#### 考察

プロトコル 1 で鍼刺激による皮膚血管拡張反応はリドカインクリーム処置による影響を受けなかったことより、鍼刺激による皮膚血管拡張反応には感覚神経の軸索反射を介する血管拡張反応以外のメカニズムも関与していることが示唆された。次に鍼刺激による皮膚血管拡張反応が L-NAME 投与部でコントロールに比べて有意に抑制したこと

より、鍼刺激による皮膚血管拡張反応は NO が関与していることが示唆された。しかしながら、L-NAME 投与部においても皮膚血管拡張反応が見られたことより、NO 以外の血管拡張物質の関与も示唆された。この点については今後の検討課題である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. 本田高幹, 吉田宗人, 南晋司, 峠康, 木村研一, 玉置哲也: 新しい医療技術 整形外科における microneurography の有用性. 整外と災外, 査読無, 52(6), 769-773, 2009

2. Takahashi N, Nakamura T, Kanno N, Kimura K, Toge Y, Lee KH, Tajima F: Local heat application to the leg reduces muscle sympathetic nerve activity in human. Eur. J. Appl Physiol, 査読有 2011

[学会発表] (計 4 件)

1. 高橋紀代, 神埜奈美, 木村研一, 峠康, 中村健, 田島文博: 健常者における局所加温が MSNA に与える影響 第 62 回日本自律神経学会学術大会 2009 年 11 月 和歌山

2. 木村研一, 田中仁美, 近藤哲哉, 若山育郎: 鍼刺激による皮膚血管拡張反応がリドカインによって抑制するか? 第 60 回全日本鍼灸学会学術大会 2010 年 6 月 大阪

3. 木村研一, 若山育郎: 鍼刺激による皮膚血管拡張反応へのリドカインの影響. 第 64 回日本自律神経学会学術大会 2010 年 11 月 横浜

4. Kimura K, Wakayama I: The change of skin blood flow and skin sympathetic nerve activity in response to manual acupuncture. 7th World Conference on Acupuncture, Nov. (2009), Strausburg, France

[図書] (計 1 件)

1. 木村研一, 森英俊: 鍼灸の効果—人体における自律神経系に及ぼす作用—. 鍼灸基礎実習ノート. 医歯薬出版. 47-88. 2009

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

**木村 研一 (KIMURA KENICHI)**

関西医療大学・保健医療学部・講師

研究者番号: 50353040

(2) 研究分担者

該当者なし

(3) 連携研究者

該当者なし

