

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17594

研究課題名(和文) 血友病患児に対する痛くない注射を目指した外皮微小電気刺激効果の検討

研究課題名(英文) The effect of microelectric stimulation of the skin aiming at painless injection for children with hemophilia

研究代表者

植木 慎悟 (Ueki, Shingo)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：10779218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：1) 第一研究：電気刺激下において計4144回の痛み刺激の評価を行った。どの設定においてもNRSの点数は8～10点と、痛み軽減に有効な設定は見つからなかった。2) 第二研究：振動刺激を導入とした痛み刺激の軽減効果に焦点を当てた研究のシステマティックレビューを実施した。振動刺激は有意な痛み軽減効果が認められたが、研究方法論的質は乏しく、また、メタ分析における異質性が高いため、この結果の信頼性は疑わしいという結果であった。3) 第三研究：小児を対象としたRCTを実施したが、振動刺激による予防接種の痛み軽減効果は有意ではなかった。そのため、振動刺激でも痛み軽減の効果が疑わしいと考察した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、痛み刺激後に触覚刺激を行うことによる痛み軽減というゲートコントロール理論を応用して、触覚刺激を行いながら痛み刺激を行うことで痛みが軽減するという仮説の下、研究を実施した。しかし、パイロット研究やシステマティックレビュー、臨床研究においてもその仮説を検証することができなかった。しかし、臨床研究時におけるアンケートによると、注射の対象である子どもの親は本研究課題に大変興味を持っていることがわかり、侵襲の少ない介入によって解決すべき痛みの軽減がわずかにでも測れるのであれば実施してほしいという声が聞かれた。このことから、有効な痛み軽減の介入方法の模索を行っていく必要がある。

研究成果の概要(英文)：A total of 4144 pain stimuli was evaluated under electrical stimulation. In any setting, the NRS score was 8 to 10 points, and no effective settings were found to reduce pain. Next, we conducted a systematic review of focusing on the effect of reducing pain by vibratory stimulation. Vibratory stimulation was a significant pain reduction effect, but the reliability of this result was doubtful because of poor in included researches' methodological quality. 3) Randomized controlled trial for children was conducted, but the effect of vibratory stimulation in reducing pain for vaccination was not significant. Therefore, it was considered that the effect of reducing pain was doubtful even with vibratory stimulation.

研究分野：小児看護

キーワード：痛み 注射 電気刺激 振動刺激

1. 研究開始当初の背景

1) 血友病をもつ小児の静脈穿刺時の痛みを軽減させる必要性

現在、血友病患者は全国に 6200 人おり、そのうち 3 割が凝固因子補充療法を実施している (血液凝固異常症全国調査, 2016)。凝固因子補充療法は凝固因子を静脈注射する治療法であり、生涯にわたり定期投与が必要である。特に小児患者においては親が家庭で静脈注射を実施できるよう技術の習得が必要となり、小児自身もその定期的な静脈注射の必要性を理解し受け入れることが家庭での自己注射療法基本ガイドラインの適応基準となっている (小野, 2004; 吉川, 2009)。

小児への静脈注射は、ただでさえ血管が細く見えにくいいため技術を要するが、血友病の場合は度重なる穿刺により血管が硬結して成功しにくく、失敗すると内出血しやすいため、非常に高い技術が必要となる。難しい血管確保により失敗が続くことで、小児は注射に対する抵抗感が増し、小児期の穿刺の痛みが将来的な先端恐怖症につながる (Schechter, 2007)。さらに、血友病は遺伝性疾患であることから、親は自責の念が強く (小島, 2009) 痛い注射を我が子にしなければならないことは親にとって苦痛である (小島, 2009)。また、臨床においても看護師は小児の理解を得るために非常に多くの時間を費やしている。血友病患者に、生涯続く静脈注射を受け入れてもらうためには、出来る限り苦痛を取り除く必要があり、穿刺の痛みを軽減させる試みは急務である。

2) 穿刺時の痛みを軽減させる介入の現状とその限界、および本研究の介入

小児の穿刺時の痛みを軽減する対応として、針を細くしたり針自体をなくして圧だけで薬液を注入する技術が開発されている (Lunce, 2006) が、静脈穿刺には利用できない。冷却刺激で痛みの閾値を上昇させる研究 (Farion, 2008) も行われているが、冷却により血管収縮が起こることで静脈確保の成功率が下がる可能性がある。近年、国外において穿刺時に振動刺激を与える介入が盛んに行われており、主観的痛みの軽減効果が報告されている (Ueki, 2017)。しかし、振動刺激によって逆に痛みを強く感じたり (Elbav, 2015)、振動刺激を拒否する小児が 10~30% いることも報告されている (Sermet, 2016) ことから、個別に対応することができるよう、様々な痛み軽減策を講じる必要がある。

そこで今回、微小電流により痛みを伝達する神経に刺激を与えることで穿刺時の痛みが軽減できないか考えた。そのメカニズムは以下のゲートコントロール理論に基づいている。

3) 痛みが軽減されるメカニズムと、穿刺時の痛みを取り除く新たな介入方法

穿刺のような痛み刺激は、細い神経繊維 (A) が伝達する。ゲートコントロール理論 (Melzack, 1965) によると、痛み刺激を受けた際に触覚を司る太い神経繊維 (A) を刺激することで、脊髄後根膠様質にある抑制介在ニューロンが促進され、T 細胞の興奮の抑制に働き、痛みが軽減するとされている。怪我をした際にその部分をさすることで痛みが軽減するのはこの理論によるものである。理論上、筋収縮がなく、さらに痛覚 (ピリピリ感) を刺激しない極微量の電気を穿刺付近の皮膚に与えることで、通電中における痛覚の伝達を遮断することができる。

4) 電気刺激による身体への影響

電気刺激が身体に与える悪影響は電流値に伴い増加するが、今回の試みは皮膚表面に介在する神経線維のみに働きかけるため、Koeppen (1966) による安全限界 (50mA 以下では時間に無関係で安全な電流値であるとする) よりも少ない量 (15.5mA) で効果を発揮する事ができ、安全性の面でもクリアできる。

2. 研究の目的

1) 第一研究：電気刺激の効果的な強度、パッドの形状および配置の検証

周波数とパルス幅を設定できる電気刺激デバイスを用いて、申請者自身を対象に痛み刺激を軽減できる効果的な強度、パッドの形状および配置を検証する。

2) 第二研究：穿刺を受ける 18 歳以下の小児に対する振動刺激の痛み軽減効果

穿刺刺激を受ける 18 歳以下の小児に振動刺激を与えることによって穿刺時の痛みが軽減するかどうかを検証した研究論文をシステマティックレビューし、エビデンスを確立する。

3) 第三研究：予防接種を受ける 6 歳以下の小児に対する振動刺激の痛み軽減効果

注射による予防接種を受けるために小児科外来に訪れた 12 歳の小児に振動刺激を与えることによって注射の痛みが軽減するかどうかを無作為化比較対照試験により検証する。

3. 研究の方法

1) 第一研究：

申請者の手背部に、電気刺激デバイス (イトー ESPURGE) を用いて電気刺激を与えながら、痛み刺激を与え、その痛みの程度を 10 point Numerical Rating Scale にて評価した。痛み刺激は、割り箸に電極用タングステン線 (直径 140 μm) を 2 cm 出した状態で取り付け、5 cm 程度の高さから手背に一定の力加減で突く (出血は伴わないが突いた部分が発赤する程度) ことによって穿刺

痛の代替とした。電気刺激は、TNS モード（コンスタントモード）に設定した。周波数は 0.5～250Hz の 37 段階、パルス幅は 50 μ s～1ms の 28 段階から選択することができる。電極パッドは 2 枚あるため、痛み刺激部位を囲むように配置するパターンと、痛み刺激位置の中枢側に 2 枚並べるパターンの 2 つを採用した。また、痛み評価の信頼性を高めるため、各設定につき 2 回の施行とした。

したがって、周波数 37 段階×パルス幅 28 段階×2 配置パターン×2 施行の 4144 回の痛み刺激による電気刺激の効果を検討することとした。刺激による痛みの鈍化を考慮し、痛み刺激は毎回場所をずらしながら行うこととし、一日 28 回までとした（パルス幅以外は固定し、パルス幅のみ 1 段階ずつ増やした）。

2) 第二研究：

本研究は介入研究のシステマティックレビューである。研究対象者は、任意の条件で穿刺を受けた 18 歳以下の小児とした。介入には、穿刺中のあらゆるタイプの振動刺激を含んだ。主要アウトカムは、自己評価および観察者評価の両方の疼痛スケールを含む、任意の疼痛スケールで測定された結果とした。セカンダリアウトカムは、不安、穿刺時間、および成功率（静脈穿刺）とした。すべての研究は、英語で発表されたランダム化比較試験（RCT）または準ランダム化試験とした。データベースには Medline、Cinahl、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、医中誌、Clinical Trials.gov、EU Clinical Trials Register、UMIN Clinical Trials Registry、OpenGrey を用いた。検索から選定にかけて、2 名の研究者で行い、最終的に分析対象とする前に、方法論的妥当性を 2 名の研究者によって評価した。方法論的妥当性を検討するために用いたツールは Joanna Briggs Institute が提供する Critical Appraisal Tools Checklist for Randomized Controlled Trials とした。

3) 第三研究：

予防接種による注射を受けた 6 歳以下の小児を対象とした無作為化比較対照試験を実施した。同意が得られたすべての小児に対して、予防接種前に BUZZY を小児の腕に取り付けた。BUZZY は、介入群では注射前にオンにしたが、対照群ではオンにするふりをして実際にはオフのままとした。予防接種中、2 名の研究補助者によって動画を撮影した。予防接種後、親にアンケートを実施し、その中に Faces pain scale を用いて各小児の痛みを客観的に評価してもらった。研究者は、盲検化のため動画によって痛み評価を実施した。量的データは t 検定またはカイ 2 乗検定を用いて分析した。

4. 研究成果

1) 第一研究：

2018 年 6 月～2019 年 6 月に実施し、各設定における痛み刺激（穿刺痛の代替）の評価を行った。しかし、どの設定においても NRS の点数は 8～10 点と、痛み軽減に有効な設定は見つからなかった。電気刺激の設定が強いほど痛み刺激が感じにくくなる傾向はあるものの、電気刺激自体が痛みとなった結果によるもののため、実用的とはいえない結果であった。電気刺激中において触覚（擦る程度）も確認し、電気刺激によって触覚の閾値が上昇する可能性はあったが、触覚より刺激の強い痛覚では影響を及ぼすとは言えない結果であった。今回はゲートコントロール理論を応用した実験研究であったが、この理論自体が真に生体の感覚操作に影響を及ぼしているのかをまずは確認する必要があるとし、第二研究への実施に移ることとした。

2) 第二研究：

ゲートコントロール理論を応用した痛み刺激への介入として多く行われている研究が振動刺激である。そのため、振動刺激を介入とした痛み刺激の軽減効果に焦点を当てた研究のシステマティックレビューを実施した。複数のデータベースから得られた 21 の RCT をメタ分析した結果、振動刺激は自己評価・客観評価共に有意な痛み軽減効果が認められた。しかしながら、その 21 の研究の方法論的質は乏しく、また、メタ分析における異質性が高いため、この結果の信頼性は疑わしいという結果であった。そのため、これら過去の研究よりも質の高い研究を実施して更なるエビデンスの強化に努める必要があると考察した。

3) 第三研究

評価者および割当者の 2 者を盲検化した初めての RCT として研究を実施した。118 人の小児を研究参加者とした。この参加者をランダムに 2 群に振り分け（介入群 62 人、対照群 56 人）比較したところ、振動刺激による予防接種の痛み軽減効果は有意ではなかった（ $p=0.25$ ）。研究参加者の付き添いの親からの評価では有意な差があり（ $p=0.02$ ）介入に対して好意的な意見が得られた。この結果から、介入を受けたことがわかる人（付き添いの親）から評価をすると痛みが軽減したと判断していたが、介入・非介入を盲検化した場合（動画評価）その痛みの評価には違いがあるとは言えないと解釈できる。したがって、第二研究で得られた有意な効果はプラセボ効果である可能性が高く、振動刺激でも痛み軽減の効果が疑わしいと考察した。しかし、この研究時に収集したアンケートによると、注射の対象である子どもの親は本研究課題に大変興味を持っていることがわかり、侵襲の少ない介入によって解決すべき痛みの軽減がわずかにでも測れ

るのであれば実施してほしいという声が多く聞かれた。このことから、有効な痛み軽減の介入方法の模索を行っていく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ueki S, Matsunaka E, Takao K, Kitao M, Fukui M, Fujita Y	4. 巻 39
2. 論文標題 The effectiveness of vibratory stimulation in reducing pain in children receiving vaccine injection: A randomized controlled trial.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 2080-2087
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vaccine.2021.03.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueki, Shingo; Yamagami, Yuki; Makimoto, Kiyoko.	4. 巻 17(7)
2. 論文標題 Effectiveness of vibratory stimulation on needle-related procedural pain in children a systematic review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports.	6. 最初と最後の頁 1428-1463
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11124/JBISRIR-2017-003890	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueki S, Yamagami Y, Makimoto K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Effectiveness of vibratory stimulation on needle-related procedural pain in children: a systematic review protocol.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JBI Database System Rev Implement Rep.	6. 最初と最後の頁 825-830
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11124/JBISRIR-2017-003453	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ueki S, Yamagami Y, Makimoto K.
2. 発表標題 Effectiveness of vibratory stimulation on needle-related procedural pain in children: a systematic review
3. 学会等名 10th Biennial Joanna Briggs Institute Colloquium 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	山上 優紀 (Yamagami Yuki)		
研究協力者	藤田 優一 (Fujita Yuichi)		
研究協力者	高尾 憲司 (Takao Kenji)		
研究協力者	松中 枝理子 (Matsunaka Eriko)		
研究協力者	北尾 美香 (Kitao Mika)		
研究協力者	福井 美苗 (Fukui Minae)		
研究協力者	牧本 清子 (Makimoto Kiyoko)		

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
---------	---------