

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：35309

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22689054

研究課題名（和文）

甘味鎮痛の中枢機序を機能的磁気共鳴画像法を用いて解明する実証研究

研究課題名（英文） Research to confirm the efficacy of sweet stimulus to pain with functional magnetic resonance imaging

研究代表者

掛田 崇寛（KAKEDA TAKAHIRO）

川崎医療福祉大学・医療福祉学部・准教授

研究者番号：60403664

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は成人を対象に甘味刺激による一時的な痛覚抑制効果の中枢機序について解明することであった。研究では 3.0 テスラの磁気共鳴画像装置を用いて、実験的疼痛に対する甘味による効果をブロックデザインによって検証した。また、機能的磁気共鳴画像装置を用いた実験と並行して、甘味強度が異なる物質を用いて痛覚受容への影響についての検証や成人女性における月経周期による痛覚感受性の変化についても検証した。本研究の実施によって痛覚受容に対する味覚刺激による影響についての新たな知見及び示唆を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：

This aim of study was to examine the effects of sweet stimulus to pain in human using an fMRI. In addition, I performed some studies in human at the same time for achieving its purpose. As a result, I could obtain a lot of knowledge from this research.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2011 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2012 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
総計	10,200,000	3,060,000	13,260,000

研究分野：医療薬学

科研費の分科・細目：看護学・基礎看護学

キーワード：痛み、疼痛緩和、ヒト

1. 研究開始当初の背景

痛みの発生が予測される採血や注射などの医療行為による侵襲は、医療者だけでなく患者自身も認識しているものの、こうした痛みに対しては十分な疼痛緩和対策が必ずしも講じられているとは言えない。しかし、こうした痛みを長期に、且つ頻回に感じる立場にある患者にとって、その苦痛は計り知れな

い。よって、看護師はこうした痛みに対して率先して緩和にむけた努力をしていく必要がある。一方、新生児領域ではこうした医療行為による侵襲に対する対応についての関心が高く、中でも甘味刺激を用いた痛みへの対応が北米等を中心に行われている。これらの機序には単に痛みが味刺激によって紛れ

るのではなく、甘味を感じることによって内因性鎮痛機構が賦活されることによって効果が発現すると考えられている。ただし、こうした味覚を利用した痛みへの効果は、新生児の成長に伴って減弱することから、それ以外のヒトを対象にした効果については未だ確かなコンセンサスが得られていない。これに対して、我々の研究グループは健康成人を対象に研究に着手し、短時間ではあるものの痛み刺激に対する一時的な効果の可能性について報告してきた。そこで、本研究では機能的磁気共鳴画像診断法 (fMRI) を用いて、痛みに対する甘味刺激による中枢機構への影響について検証することを計画した。尚、機能的磁気共鳴画像診断法は局所神経活動に伴う血流変化と血中ヘモグロビンの酸素化の変化を blood oxygenation level dependence (BOLD) 信号の強度を用いて、神経活動を評価する方法である。神経活動時には血中の酸素消費を伴うことから活動局所の酸化ヘモグロビン量は減少し、逆に還元ヘモグロビン量が増加する。これに対して、生体は酸化ヘモグロビン量の減少を補正するために、一時的に該当局所の組織では消費しきれないほどの酸化ヘモグロビンに富む血液を供給する。これにより、還元ヘモグロビン量は相対的に減少し、fMRI の信号強度として反映され、神経活動の亢進の推定が可能となる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、成人を対象に機能的磁気共鳴画像法を用いて、脳科学的に甘味による一時的な鎮痛機構について解明することであった。本研究では痛みに対する味覚刺激の影響について明らかにするため、痛覚潜時や情動反応、痛みに対する主観的評価のなどの複数の指標を併用して有用性について多角的に追究することを目的とした。また、本研

究では複数の実験を並行して実施し、研究目的の達成を目指した。

- (1) まず、痛覚受容に対する甘味刺激による効果の脳科学的検証については、成人における甘味鎮痛の脳内神経機構について、3.0 テスラの fMRI 装置を使用した。また、甘味刺激は実験的疼痛に対して痛覚伝導及び情動系にいかなる修飾作用をもたらすのかを検証した。
- (2) 次に、同じ甘味であっても甘味強度が異なる物質を複数用いて、実験的に惹起した痛みの受容に及ぼす影響について検証した。
- (3) また、我々の先行研究では性差が痛みの評価に影響を及ぼしていることを示唆するデータを得ていた。そのため、女性では月経周期に応じて痛覚感受性が変化することを考慮し、まずは月経周期に応じて痛みの感受性がどのように変化するかを検証した。

3. 研究の方法

(1) まず、磁気共鳴画像装置を用いた実験では、健康成人男性を対象に蔗糖を用いた甘味刺激による実験的疼痛に対する効果について検証した。本実験では fMRI 研究の代表的な撮像デザインである、ブロックデザインを用いて実施した。対象はいずれも健康な右利きの成人男性であった。被験者は実験に際して現存する痛みや味覚異常がない者とした。本研究では服薬用カプセルに蔗糖を充填した甘味カプセルとゼラチンによる無味カプセルの2種類を準備した。痛み刺激には、荻野によって開発された冷痛刺激法を採用し、保冷用凍結アイスパック (125×140×15mm, 重量 200g) を使用した。実験中、被験者は機能

的磁気共鳴装置のガントリーベット上で仰臥位になり、頭部を固定されるとともに、fMRI による騒音対策及びアナウンスを聞きとるためにヘッドホンを装着した。次に、被験者は冷痛刺激に対して甘味と無味の各 6 回のタスクを無作為におこなった。冷痛刺激は凍結アイスパックを左右の前腕内側に対して交互に行い、刺激時間は 1 タスクあたり 20 秒間であった。冷痛は凍結アイスパックを被験者の前腕内側に貼用することによって冷痛を惹起させた。被験者は貼用した凍結アイスパックの冷感覚が冷痛として知覚した時点で、対側の手にある申告ボタンを押して痛みの潜時を評価した。また、実験後には被験者の情動に関する主観的評価も行った。尚、撮像データは脳機能画像解析ソフト (SPM) を用いて画像処理及び解析した。

(2) 複数の甘味物質を用いた痛覚受容に及ぼす研究については、通常の実験室内でおこなった。被験者は健康成人男性を対象に、冷痛覚刺激には cold pressor test (CPT) でおこなった。味覚刺激には天然由来高甘味度甘味料である酵素処理ステビア、代表的な甘味物質である蔗糖、無味のゼラチンの 3 種類を準備した。各味物質はいずれも服薬用カプセルにそれぞれ充填し、被験者にランダムに提供された。実験では 3 種類のうち、いずれか 1 つのカプセルを予め被験者に提供した。被験者は提供されたカプセルを口腔内で口どけさせることで充填した中身の味を受容した。その後、被験者は CPT による冷痛刺激を受けた。冷痛刺激は 20 秒間実施したが、その間、被験者は冷感覚が冷痛に変わった時点で申告した。3 分間のインターバルをとりながら、この工程を合計 12 回 (各味 4 回づつ) おこなった。また、各工程が終了する度に、被験者は味覚刺激に用いられた味の心地よさについて Visual Analogue Scale (VAS) で評価し

た。

(3) 月経周期による痛覚感受性の変化についての研究では、クロスオーバーデザインを用いて実験をおこなった。被験者は健康成人女性を対象に、月経周期が安定した者とした。被験者は最終月経日より 1 週間以内 (卵胞期相当時期) と、予定月経開始日よりさかのぼって 1 週間以内 (黄体期相当時期) の各時期に、それぞれ同一の実験をおこなった。実験的痛覚には熱痛刺激を採用し、左右の短母指屈筋直上部に熱痛プローブを密着させて、左右 5 回 (計 10 回) 行った。被験者は刺激用プローブの温度上昇に伴い、プローブの刺激部位が温熱から熱痛に感覚が変化した時点で申告ボタンを押すことで痛みを評価した。指標には熱痛潜時、唾液中ストレス物質、心理テストによる情動評価、痛みの主観的評価をそれぞれ用いた。尚、安全に実験を行うため、熱痛刺激装置の温度上昇は被験者が熱痛を知覚して申告ボタンを押すことによって、それ以降の上昇は停止した。

4. 研究成果

(1) 結果、甘味刺激下では無味刺激下に比べて痛覚潜時及び脳画像上において有用性が示唆された。また、主観的評価による情動評価においても甘味の方が無味に比べてポジティブな評価がされていた。

(2) 3 種の味覚刺激は味毎に痛覚感受性へ異なる影響を及ぼした。まず、ゼラチン刺激時は有意な差までは認められないが他の味に比べて冷痛を感じるまでの痛覚潜時が最短で、次にステビア、蔗糖の順であった。次に、各味の VAS による心地よさの評価は蔗糖刺激時が最も高かった。よって、甘味物質は無味に比べて痛覚感受性を低下させて、痛覚潜時を延長させる可能性がある。また、この効果は必ずしも甘味強度に依存するのではな

く、甘味による快情動が寄与することが示唆された。

(3) 月経周期別の痛覚感受性についての検証では、同一被験者であっても卵胞期の方が熱痛による痛覚閾値が黄体期に比べて高く、痛覚感受性が月経周期で異なることが示唆された。よって、若年成人女性では疼痛管理を行う上で月経周期も考慮する必要があると結論づけた。

以上から、本研究の実施によって痛覚受容に対する甘味刺激の影響についての知見を得ることができた。本研究の成果については誌面での公表ができるように今後速やかに投稿準備を進めていく。また、臨床における実際の痛みでの検討は行えていないことから、本研究で得られた知見を基に新たな研究展開につなげていきたい。

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1件)

①. 掛田崇寛. 甘味による痛覚抑制効果に関する検証と今後の展開. 日本看護技術学会誌, 11巻1号, 50-51, 2012, 査読無

[学会発表] (計6件)

- ①. 掛田崇寛. 侵害受容に先行しておこなう複数の甘味刺激が痛覚感受性に及ぼす影響. 第32回日本看護科学学会学術集会, 2012年12月1日, 東京国際フォーラム(東京都).
- ②. 高仁系, 藤田奈々, 田村早希, 和田里悠祐, 小谷侑嗣, 鈴木詩穂, 掛田崇寛. 若年成人女性は黄体期の方が卵胞期に比べて痛みを感じやすい-月経周期による痛覚感受性への影響-. 日本看護技術学会第11回学術集会, 2012年9月17日, 福岡国際会議場(福岡県).
- ③. 掛田崇寛, 伊東美佐江, 津島ひろ江. 甘味刺激は侵害受容を一時的に抑制する. 第31回日本看護科学学会学術集会, 2011年12月3日, サウスプリーズホテル(高知県).
- ④. 掛田崇寛. 甘味による痛覚抑制効果に関する検証と今後の課題. 日本看護技術学会第10回学術集会. 2011年10月29日, 日本赤十字看護大学(東京都).
- ⑤. 掛田崇寛, 荻野祐一, 石川敏三. 疼痛緩和を目的とした蔗糖及び酵素処理ステビアによる甘味刺激の効果に関する予備的検討.

第33回日本疼痛学会. 2011年7月23日, 愛媛県県民文化会館(愛媛県).

⑥. 掛田崇寛. 新たな疼痛緩和手段の開発と提言 急性痛に対する甘味による鎮痛効果の検証と今後の展望. 日本看護研究学会第36回学術集会. 2010年8月22日, 岡山コンベンションセンター(岡山県).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

掛田 崇寛 (KAKEDA TAKAHIRO)

川崎医療福祉大学・医療福祉学部・准教授
研究者番号: 60403664