

原著



音響振動と近赤外光を用いた新規皮膚表面麻酔導入促進法

水野光政* 片倉伸郎*¹

A new method for accelerating the onset of the action of topical anesthetics by using the acoustic vibrations and near-infrared irradiations

Mitsumasa Mizuno*, Nobuo Katakura*¹

Abstract

The topical anesthetics like as EMLA[®] cream are widely used to prevent pain caused by certain skin treatment procedures. However, they need more than an hour to obtain the sufficient analgesic effect of the cream. In this study, we developed a new method for reducing the time until emerging the analgesic effect by topical anesthetics, by co-administrating both acoustic vibrations and near-infrared rays are generated by a physiotherapy apparatus.

F344/NS1c inbred rats under isoflurane anesthesia were used and the effects of the anesthetic cream (EMLA[®]) were evaluated in terms of the latency of electromyography activities induced by the avoidance behaviors to noxious thermal stimulus on their tails. The cut-off period was set as 30 seconds to prevent serious tissue damage. In control rats with EMLA[®] cream-coated tails wrapped with sealing film, a significant anesthetic effect was observed 20 minutes after the application ($p < 0.05$). Conversely, in experimental rats given both acoustic vibrations and near-infrared irradiations in addition to EMLA[®] cream application, a significant anesthetic effect was achieved after only 5 minutes ($p < 0.05$). These results indicated that the acoustic vibrations and near-infrared irradiations accelerated the onset of the action of topical anesthetics. Although further optimization of parameters is required, this method would have a potential early clinical applicability.

1. 緒言

治療や検査に伴う注射針等の穿刺処置や皮膚レーザー照射療法に伴う疼痛は、疾病の有無や年齢に関わらず処置を受ける者にとって苦痛であるが、その疼痛を緩和する方法として施術に先立ち当該部位に薬剤を塗布する表面麻酔法が

ある。表面麻酔法は1885年にCarl Kollerがコカインを用いて手術をおこなったのに始まり、様々な方法が試みられている。我が国においても様々な表面麻酔の適用法について研究報告がなされている¹⁾。外用局所麻酔剤「エムラ[®]クリーム」が80ヶ国以上で使用されており、我が国でも2012年に「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」を効能・効果として承認され臨床の現場で使用されている。この薬剤は2015年に「注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和」の効能・効果と小児に対する用法・用量を追加す

* 愛知学院大学歯学部生化学講座

*¹ 愛知学院大学歯学部生理学講座
(原稿受付：2017年3月1日)

ることが承認され、現在多くの症例で疼痛緩和の効果が実証されている²⁾。

しかしながら、皮膚において局所麻酔剤の効果が発現するためには厚い角質層を有効成分が通過し真皮に到達することが必要であり、その為には塗布してから60分以上の時間を要する。このことが治療時間延長の要因となり、皮膚表面麻酔を適用する上での問題点である。

近年、美容業界では美容液の有効成分を皮膚に浸透させる目的で音響振動付与と近赤外光照射を同時におこなうことができる理学機器が用いられている。

音響振動は、1982年 Skille らが振動音響療法 (VA療法) を規定し、音楽と併用して振動を治療に適用する方法で初めて臨床応用されたものであり、その後、楽器の直接的振動が生理的作用を有することが発見され³⁾、音響振動を発生させる「体感音響装置」を用いたケアによって心療内科領域では精神的慰撫⁴⁾、老年医学領域では痴呆症の改善⁵⁾に臨床効果があることが報告されている。また音響振動を皮膚表面に適用すると皮膚微小循環の血流量が増加し、褥創の防止に効果があることも明らかになっている⁶⁾。しかしながら、音響振動による薬剤の作用発現時間の短縮効果についての学術的な報告は存在しない。

一方近赤外光照射は、1985年に Walker らがヒト神経組織の疼痛緩和作用を報告⁷⁾して以来、神経ブロック法として多くの医療機関で使用されている。また、一酸化窒素を介し組織血流を上昇させて創傷治癒促進や炎症・浮腫の軽減を図る低出力近赤外レーザー照射療法⁸⁾、光子を吸収してエネルギーを発生させる抗体を用いた近赤外光線免疫療法⁹⁾など、近赤外光は様々な方法で応用されている。しかしながら、近赤外光においても医療薬の作用発現時間の短縮効果についての学術的な報告は存在しない。

そこで、本研究では外用局所麻酔剤による表面麻酔の効果発現時間を短縮することを目的とし、麻酔剤を塗布した上に音響振動と近赤外光を付与する皮膚表面麻酔導入促進法を提案し、その効果があるか否かを検証した。

2. 方法

1) 実験動物

本実験には F344N/SLC ラット、オス 5-7 週齢 (体重 70-150g) を使用した。なお、全ての実験操作は「愛知学院大学歯学部動物実験実施規程」に基づき、承認 (動物実験承認番号: AGUSD355 号) を得て実施した。

2) 表面麻酔

表面麻酔薬として局所麻酔剤、エムラ[®] クリームを使用した。本剤は 1g 中にリドカインを 25mg およびプロピトカインを 25mg 含有し、添加剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、カルボキシビニルポリマー、pH 調節剤を含有する。

3) テールフリック試験 (図 1)

実験は 25°C に設定された室内で、実験用簡易吸入麻酔装置 (NARCOBIT-E, ファイザー) を用いて気化させたイソフルラン吸入麻酔液「ファイザー」(ファイザー) による吸入麻酔下にておこなった。吸入麻酔は、導入麻酔ボックス内においてイソフルラン濃度 2.0% で導入後、頭部マスクを装着しこれを介して濃度 1.5% で維持した。テールフリック試験では手術台に伏臥位で固定したラットの尾部先端より 3.0cm の範囲に 1.0g 塗布し、塗布後直ちに PVDC フィルム (旭化成) を用いて密封し (以後この作業を密封塗布という)、設定時間経過後速やかに局所麻酔剤を除去し尾部先端より内側 3.0cm の範囲に出力 50W のハロゲンランプを用いて非接触型熱刺激を与えた。

大殿筋と尾屈筋に針電極を挿入して前置増幅器 (JH220J, 日本光電) と増幅器 (AB651J 日本光電) を介して刺激を与えている間のラットの筋電図活動を採得し、デジタルオシロスコープ (CS-8010, KENWOOD) に表示され

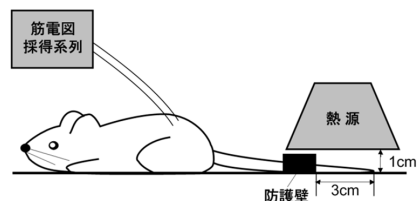


図 1 テールフリック試験の模式図

た筋電図波形より熱刺激開始から掉尾反射が起こるまでの潜時を計測した。

一般的にテールフリック試験では十分に麻酔効果が得られた際に熱刺激部位の組織損傷を防ぐ目的で cut-off time が平時における潜時の2倍程度の時間に設けられる。今回の実験系では予備実験時において平時（吸入麻酔下で実験台に固定し局所麻酔剤を塗布しない状態）での潜時（平均値±S.E.）が 13.6 ± 1.0 秒（ $n=6$ ）であったため、cut-off time は30.0秒に設定した。

4) 音響振動付与および近赤外光照射

局所麻酔密封塗布のみをおこない静置した群（以下L群）を対照群とした。これに対し、音響振動と近赤外光の両者を発生する理学機器「ビームゾン®」(NBC International Japan) (図2) のハンドルを局所麻酔塗布部位のPVDCフィルム上に密着させ持続的に音響振動と近赤外光を加えた群（以下LVI群）を実験群とした。本機器では音響振動は180Hzで振幅2mmの正弦波を振動トランスデューサから発生させ、近赤外光は中心波長830nmのLED光源から6000mWの出力で発生させた。



図2 実験に使用したBeamZon
(音響振動・近赤外光発生装置)

クロスオーバー試験として、L群とLVI群の実験に使用したラットを実験後数日間尾部皮膚の治癒期間を設けた後に、同一個体でL群とLVI群の条件を逆転しテールフリック試験を実施した。

さらに、音響振動付与あるいは近赤外光照射の単体での効果を検討する為に、対照群の条件に加えて音響振動を付与した群（LV群）、対照

群の条件に加えて近赤外光照射をおこなった群（LI群）についてもテールフリック試験を施行した。

5) 統計解析

L群とLVI群の比較では、ウィルコクソンの順位和検定（有意水準5%）をおこない、クロスオーバー試験には対応のあるt検定（有意水準5%）を用いて有意差を判定した。また、L群・LI群・LV群およびLVI群の4群間の比較はボンフェローニ補正をおこなったウィルコクソンの順位和検定（有意水準0.83%）を用いて有意差を判定した。

3. 結果

1) 筋電図

図3にテールフリック試験の結果、得られた筋電図の波形の一例を示す。熱刺激開始後、掉尾反射に先行して大殿筋と尾屈筋に筋電図活動が見られた。

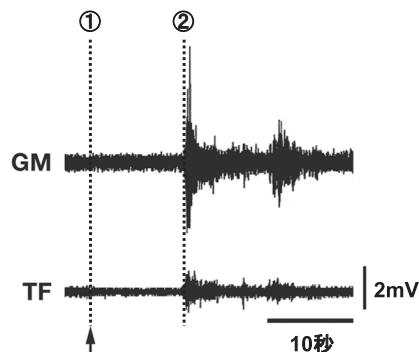


図3 テールフリック試験で大殿筋（GM）、尾屈筋（TF）から得られた筋電図の1例を示す。↑で示す時点(①)で熱刺激を開始し、いずれかの筋活動の増加が認められた時点(②)までの経過時間を潜時とした。

2) テールフリック試験の結果（図4）

平時におけるテールフリック試験の潜時（以下、平均値±S.E. で示す）は 14.3 ± 0.4 秒（ $n=29$ ）であった。

L群（ $n=13$ ）では局所麻酔剤塗布5、10、15、20、25、30分後の潜時はそれぞれ、 14.3 ± 0.7 、 15.8 ± 1.0 、 14.4 ± 0.8 、 16.7 ± 0.9 、 22.4 ± 1.2 、 25.4 ± 0.9 秒であった。L群では局所麻酔剤塗

布前と比べて塗布 20 分後から有意に潜時が延長し ($p<0.05$), 塗布 30 分後に潜時が十分に麻酔効果が得られたと見做される cut-off time を超える個体が現れた (5/13).

これに対し, LVI 群 ($n=10$) では局所麻酔剤塗布 5, 10, 15 分後の潜時はそれぞれ, 21.9 ± 1.2 , 22.7 ± 1.2 , 25.7 ± 1.8 秒であり, 20 分後以降は全例 cut-off time を超えたため記録は 30.0 ± 0.0 秒とした. LVI 群では局所麻酔剤塗布前と比べて塗布 5 分後に有意に潜時が延長し ($p<0.05$), LVI 群の塗布 15 分後の潜時と L 群の塗布 30 分後の潜時との差は見られなかった ($p=0.43$, NS).

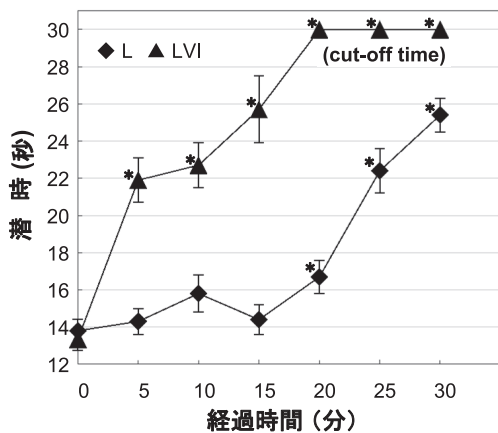


図4 テールフリック試験の結果. L 群と LVI 群の各経過時間における潜時を示す. *は表面麻酔塗布前 (0 分時) における潜時との有意差 ($p<0.05$) を示す.

L = 表面麻酔剤のみ塗布; LVI = 表面麻酔剤塗布部位に音響振動 + 近赤外線照射

クロスオーバー試験において, 局所麻酔剤塗布 5, 10, 15 分後の潜時を比較したところ, 全例において LVI 群の条件で試験をおこなった方が L 群の条件で試験をおこなった時より潜時は延長しており ($n=5$), 各時間において双方の条件間の潜時に有意差が見られた ($p<0.05$) (図 5).

3) LI 群と LV 群の潜時 (図 6)

LI 群 ($n=4$) では局所麻酔剤塗布 5, 10, 15 分後の潜時はそれぞれ 15.5 ± 0.8 , 17.2 ± 1.3 , 15.5 ± 1.2 秒であり, 全ての時間において L 群との間に有意差は見られず ($p=0.34, 0.25, 0.16$, NS), LVI 群との間に有意差が見られた (いずれも $p<0.0083$).

LV 群 ($n=4$) では局所麻酔剤塗布 5, 10, 15 分後の潜時はそれぞれ, 16.6 ± 1.1 , 16.9 ± 0.7 , 17.2 ± 1.1 秒で, 全ての時間において L 群との間に有意差が見られず ($p=0.09, 0.16, 0.04$, NS), LVI 群との間に有意差が見られた (いずれも $p<0.0083$).

4. 考察

テールフリック試験は, D'Amour らが 1941 年に開発した拘束した動物に侵害性熱刺激を加え掉尾反射を指標として逃避反射の潜時 (withdrawal latency) を測定する急性痛の評価をおこなう試験である. 掉尾反射は除脳ラットでも尾部への刺激からの逃避反射として観察される脊髄反射であり, 熱刺激により吸入麻酔下にある動物の皮膚温がヒトが痛みを感じる程度まで上昇すると発現することが報告されている¹⁰⁾.

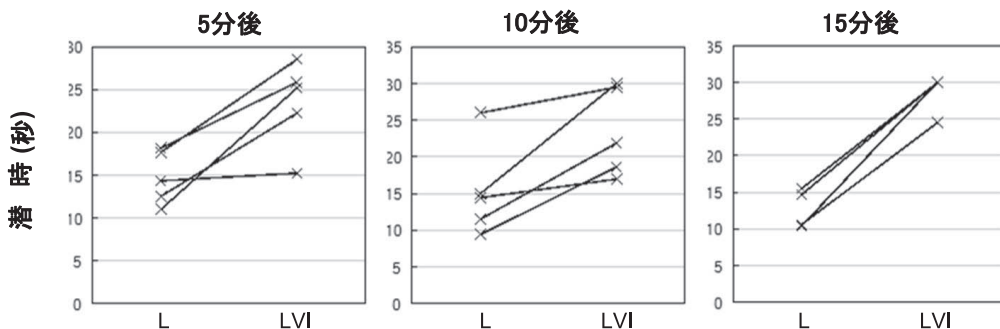


図5 同一固体での潜時の比較. 同一固体の表面麻酔のみを塗布した実験 (L) と表面麻酔塗布部位に音響振動付与と近赤外光照射を行った実験 (LVI) の各経過時間における潜時を実線で結んで示す.

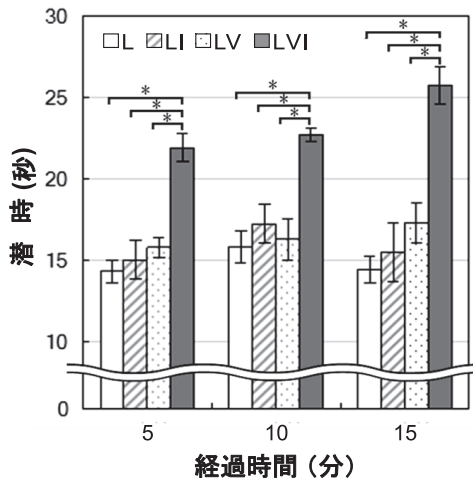


図6 各群間の潜時の比較. 各群の表面麻酔塗布 5, 10, 15 分後の潜時を示す. *は各群間の有意差 ($p < 0.083$) を示す.

L = 表面麻酔剤のみ塗布; LI = 表面麻酔剤塗布部位に近赤外線照射; LV = 表面麻酔剤塗布部位に音響振動付与; LVI = 表面麻酔剤塗布部位に音響振動 + 近赤外線照射

よってこの試験は反射の潜時の延長を指標として鎮痛効果の検証に用いられてきた. 本研究ではこの試験をおこない局所麻酔剤の作用発現時間を評価した.

使用した局所麻酔剤・エムラ[®] クリームは本剤の用法として 60-120 分間の皮膚への密封塗布を指示している. 過去の研究でも 60 分より短時間では本薬は偽薬と比べ有意な麻酔作用は得られないという報告があり¹¹⁾, 麻酔作用発現には長時間を必要としている. 皮膚表面麻酔の効果発現時間短縮法については過去の研究において, 局所麻酔剤密封塗布時に加温すると塗布 20 分後において対照群と比べて有意な鎮痛効果が認められたとする報告がある. しかし, この報告には得られた鎮痛作用は従来法である密封塗布 60 分後の作用には及ばないことも記されている¹²⁾.

本実験では, 局所麻酔剤塗布後に音響振動かつ近赤外線照射を適用すると 5 分後に有意な鎮痛作用が認められ, 過去の加温による局所麻酔の効果発現時間短縮の方法よりもさらに短時間で麻酔効果を得られることが判明した. 処置開始から 15 分後には熱傷からの保護の為に設け

られた cut-off time 付近まで掉尾反射が見られなかったことから十分な麻酔効果が発現したと考えられる. 個体差の影響を検証するためクロスオーバー試験をおこなった結果からも各麻酔剤塗布時間において L 群の条件より LVI 群の条件で潜時の延長が認められたことから, 提案法を用いることによって従来法より短時間で十分な表面麻酔剤の効果を得られることが明らかとなった. また, 従来法では十分な鎮痛効果が得られない短時間の表面麻酔剤適用でも提案法を用いることによって鎮痛効果が増強することが判明した.

過去の報告より, 音響振動付与と近赤外光照射はそれぞれの方法自体に鎮痛効果があることが指摘されている^{3,7)}. これらの方法が単独で皮膚表面麻酔適用部位に与える効果を調べるため, 局所麻酔剤塗布部位に音響振動付与のみをおこなった群と近赤外光照射のみをおこなった群の検証をおこなった. それぞれ潜時の平均値において若干の効果発現時間の延長効果が見られたが, いずれの群の潜時においても対照群の潜時との有意差は見られず, これらの方法の単独適応では皮膚表面麻酔導入促進法として有効なアプローチとはなりえないことが推察できる.

本研究で検証した提案法の安全性について考察する. 医学的に有害な振動周波数帯域は 3-6Hz 辺りにあることが知られている^{13,14)}が, 本研究で用いた音響振動の周波数帯域は 180Hz であり有害な帯域とは異なる. 過去の研究でも音響振動を用いた治療法の副作用の報告はない⁴⁻⁶⁾. したがって, 音響振動の適用に際して安全性を損なう問題は生じないものと考えられる. また, 近赤外光は紫外線と異なり電離線ではないので組織障害性の懸念はなく, 過去の研究でも近赤外線を用いた治療法の副作用の報告はない⁷⁻⁹⁾. したがって, 近赤外光の適用に際しても安全性を損なう問題は生じないものと考えられる. よって, 本法は生物学的に安全な方法であり, 早期臨床応用が期待される.

本研究では, 局所麻酔剤密封塗布中に音響振動付与と近赤外線照射を適用して短時間で効果発現させる方法を検証したが, 音響振動の振動

数・振幅や出力および、近赤外光源の波長や出力などのパラメータの最適値については検証を実施していない。今後これらの要素について検証することによって、さらなる局所麻酔剤導入時間の短縮効果が得られる可能性がある。音響振動と近赤外線がそれぞれ単独使用および併用により局所麻酔薬の薬理作用に影響を及ぼすメカニズムについては過去の報告がなく本研究からも明らかにできないため、別に検証する必要がある。また、本研究は動物モデルを用いた基礎研究であるので、今後の臨床応用に向けて提案法の効果および副作用について臨床試験をおこなう必要がある。

5. 結 論

本研究は、外用局所麻酔剤の皮膚表面へ適用時に近赤外光・音響振動発生装置を用いた新しい皮膚表面麻酔導入促進法を提案し、テールフリック試験に対応するラットの筋電図活動を記録し、掉尾反射の潜時からその効果を評価した。結果から本法を用いることで従来法より局所麻酔剤の効果発現時間を短縮できることが明らかとなった。

本研究に関する申告すべき利益相反は無い。

文 献

- 1) 鈴木智博, 白田俊和, 柳田邦治ほか. 皮膚表面麻酔剤リドカインクリーム of 検討. 皮膚, 1992, Vol.34, No.2, p.237-242.
- 2) 花岡一雄, 大久保明弘. リドカインおよびプロピトカイン共融混合物のクリーム剤 (SKA-01) を用いたトリガーポイント注射予定患者に対する有効性および安全性の検討 - 多施設共同第 III 相一般臨床試験 -. 臨床医薬, 2015, Vol.31, No.7, p.725-734.
- 3) 小松明. 体感音響振動の効果メカニズム試論 - ボディソニックによる音楽療法の効果はなぜおこるのか -. 日バイオミュージック研究会誌, 1992, Vol.7, p.28-36.
- 4) 牧野真理子, 坪井康次, 中野弘二ほか. うつ状態に音楽療法的接近を試みた 1 例. 日バイオミュージック研究会誌, 1987, Vol.1, p.61-66.
- 5) 田中多聞. 老人痴呆の映像・音響療法, ボディソニック・ルーム・セラピー. カレントセラピー, 1987, Vol.5, No.10, p.107-111.
- 6) 池田典次, 岩谷房子. 音楽療法最前線(3) ターミナルケアにおける音楽療法の試み - 横浜市立市民病院外科を尋ねて -. 日バイオミュージック研究会誌, 1991, Vol.6, p.93-96.
- 7) J. B. Walker, L.K. Akhanjee. Laser-induced somatosensory evoked potentials: evidence of photosensitivity in peripheral nerves. Brain Res, 1985, Vol. 344, p.281-285.
- 8) Hamblin MR. The role of nitric oxide in low level light therapy. Proc. SPIE, 2008, Vol.6846, 684602-14.
- 9) Makoto Mitsunaga, Mikako Ogawa, Nobuyuki Kosaka et.al. Nat Med, 2011, Vol.3, No.17, p.1685-1691.
- 10) F. E. D'Amour, D.L. Smith. A Method for Determining Loss of Pain Sensation. J Pharmacol Exp Ther. 1941, Vol.72, 74-79.
- 11) Hallén B, Olsson GL, Uppfeldt A. Pain-free venepuncture. Effect of timing of application of local anaesthetic cream. Anaesthesia, 1984, Vol.39, No.10, 969-972.
- 12) Liu DR, Kirchner HL, Petrack EM. Does using heat with eutectic mixture of local anesthetic cream shorten analgesic onset time? A randomized, placebo-controlled trial. Am J Emerg Med, 1998, Vol.16, No.7, 634-636.
- 13) 時田保夫. 振動規制法 - あの時とこれから -, 騒音制御, 2010, Vol.34, No.2, p.151-156.
- 14) 子安勝. 音響工学講座 4 騒音・振動 (上) 日本音響学会編. コロナ社, 1978, 290p.