

ハチ毒メリチンの発痛作用

(課題番号 11680807)

日本学術振興会 科学研究費補助金平成 11 年度～平成 12 年度

(基盤研究(C)(1))

研究成果報告書

平成 13 年 3 月

研究代表者 小山なつ
(滋賀医科大学 医学部)

滋賀医科大学附属図書館



2000018457

はしがき

ハチ毒の発痛作用は古くから知られていたが、詳しい研究はなされていない。本研究では、ヒトおよびラットの痛みと鎮痛機構の新しい研究法を開拓するために、ハチ毒主要成分であるメリチン投与による痛みと皮膚温の変化を記録した。また痛みの他覚的診断におけるサーモグラフィーの利用についても検討した。

1.健康被検者へのメリチン皮内注入による痛みと軸索反射の研究

ハチ毒に含まれる発痛物質のメリチンを健康被検者の前腕皮内への微量投与すると、投与直後に痛みが誘発され、それに続いて起こる投与周辺部の皮膚温が上昇することをサーモグラフィーを利用して確認し、熱画像処理プログラムを使って解析した。この皮膚温の上昇はリドカインゲル前塗布により抑制されることから、メリチンによる皮膚温の上昇は無髄C線維を介する軸索反射であると推測した。予備実験で、ハチ毒を注入すると、遅延性アレルギー反応が誘発されることを確認した。メリチンを様々な量で注入したところ、5 μ gでは、検査した被検者全員に、短時間の痛みと軸索反射性皮膚温の上昇を誘発したが、それに伴う遅延性アレルギー反応などの副作用は誘発されなかった。今後メリチンテスト（メリチンを利用する痛みの他覚的検査法）を行うための安全な用量を決定することができた。

2.帯状疱疹後神経痛患者へのメリチン皮内注入による痛みと軸索反射の研究

帯状疱疹後神経痛は、激しい自発痛であるが、帯状疱疹後神経痛患者の中にアロディニアが伴われる患者と伴われない患者がいる。アロディニアとは、通常痛みを誘発しない非侵害刺激による痛みである。帯状疱疹後神経痛患者のうちアロディニアのない群では、メリチン投与による皮膚温の上昇が見られなかったが、アロディニアのある群では投与部位周辺の皮膚温の上昇が確認された。アロディニアのない帯状疱疹に投射するC線維は損傷を受けているために、C線維を介する軸索反射性の皮膚温の上昇が見られず、C線維の一部が存続しているアロディニアのある帯状疱疹患者では、軸索反射性に皮膚温が上昇すると考えられる。これらの結果から、これまでの生理学的機能検査では、C線維の損傷を検査することができなかったが、このようなメリチンテストを施行することにより、C線維の損傷を検査することができ、治療方針を決定に役立てられる可能性が示唆された。

3.メリチンによる体性交感神経反射の研究

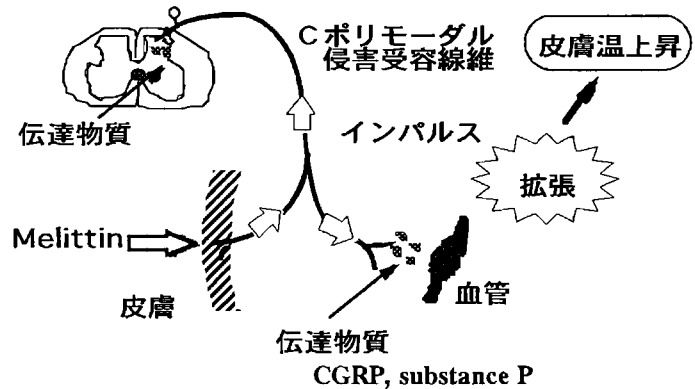
健康被検者の前腕にメリチンを5 μ g注入すると、注入直後から痛みが生じるが、この痛みは3分以内におさまる。メリチン注入部位周辺の軸索反射性皮膚温の上昇は、痛みより遅れて生じ、約1時間続く。従って、メリチンによる痛みの有無は、サーモグラフィーによる注入部位皮膚温の測定で確認することができるが、痛みの時間経過は測定できない。そこで、前腕にメリチンを微量注入し、交感神経の分布が多い手掌の皮膚温の変化をサーモグラフィーで記録した。手掌、特に指尖の皮膚温は、メリチン注入後、痛みの時間経過に対応して一過性に下降し、その後、注入前より上昇した。メリチン注入前の手掌温度には著しい個人差があったが、皮膚温の低い被検者ほど下降に続く上昇が大きかったので、10分後には皮膚温のばらつきが減少した。手掌温の下降は体性交感神経反射であり、サーモグラフィーで手掌温を記録することにより、痛みの時間経過を類推することができた。又、皮膚温下降に続く上昇は交感神経活動の抑制解除によるものであると示唆された。

4. ラットへのメリチンおよびハチ毒注入による皮膚温変化の研究

メリチン投与による皮膚温の上昇のメカニズムをさらに検討するために、ラットで、サーモグラフィー記録を試みた。ラットの足底にメリチンを皮下投与した場合も、ヒトと同様に皮膚温の上昇が確認できた。ミツバチの毒には、メリチンやアパミンを含む多くの成分が含まれる。ハチ毒全体およびメリチンをラットの足底に微量注入すると、注入部位周辺の皮膚温が上昇したが、アパミンを注入したときは、上昇がみられなかった。発痛物質はアパミンではなく、メリチンであることが再確認された。メリチンによる皮膚温の上昇が軸索反射によるか、血管に対する直接作用であるかを明らかにするために、メリチンを後根神経節に注入した場合も足底部の皮膚温の上昇が見られた。従って、メリチンによる皮膚温の上昇は血管への直接作用ではなく、神経性の成分が含まれることが確認できた。

■本研究で開発した軸索反射を利用したサーモグラフィーによる疼痛のモニター法の特徴

- ① 私たちは、ハチ毒主要成分のメリチンをヒトおよびラットに局所投与して、軸索反射性皮膚温上昇をサーモグラフィーにより記録した。痛み刺激後の軸索反射性血管が拡張反応は、ペプチド(CGRP など)を含む侵害受容線維に特異的な反応である。このようなモニターは、これまで行われていなかった。
- ② 侵害受容線維の軸索損傷は、生検で確認できるが、非侵襲性の生理学的検査法では、伝導速度の速い触覚の機能しか検出できなかった。
- ③ 従来の軸索反射のテスト法は、肉眼的フレアの観察とレーザードップラー血流計による血流量モニターである。フレアは軸索反射の広がり、血流計は量的変化を記録できる。サーモグラフィー記録は、量的変化と空間的広がり両方を測定できる。



無髄C神経線維終末から放出されるCGRPによって生じる皮膚温の上昇も、体性交感神経反射も痛みによって誘発される反応である。本研究で、サーモグラフィーを利用して、痛みに伴う皮膚温の変化の広がりと程度を解析した。メリチンの微量注入は、副作用を伴わずにヒトおよびラットで実施できるテストであることがわかり、今後痛みの研究に寄与できることを確認した。

最後に、本研究を行うにあたり、メリチンテストに協力いただきました福岡大学麻酔科学講座および滋賀医科大学生理学第一講座の教室員に感謝いたします。

日本学術振興会 科学研究費補助金平成 11 年度～平成 12 年度
研究課題： ハチ毒メリチンの発痛作用（課題番号 11680807）

研究組織

研究代表者： 小山 なつ （滋賀医科大学 医学部）
研究分担者： 平田 和彦 （福岡大学 医学部）

研究経費

平成 11 年度	3,000 千円
平成 12 年度	500 千円
計	3,500 千円

研究発表

(1)学会誌等

小山なつ、横田敏勝 (1999) 侵害受容の系統発生 日本生理学雑誌 61 (7・8) 261-278
平田和彦、比嘉和夫 (1999) 帯状疱疹 臨床と研究 76 1915-1919
平田和彦、比嘉和夫 (1999) 帯状疱疹 ペインクリニック 20 S40-S46
Koyama, N., Hirata, K., Hori, K., Dan, K. and Yokota, T (2000) Computer-assisted infrared thermographic study of axon reflex induced by intradermal melittin. Pain 84, 133-139.
平田和彦、比嘉和夫 (2000) 疼痛対策（ペインクリニック） 日本臨床 58(4) 951-956
小山なつ、横田敏勝 (2000) 神経成長因子と痛み 日本ペインクリニック学会誌 7(2) 103-115

(2)口頭発表

Koyama, N., Hirata, K., Hori, K., Dan, K. and Yokota, T. Thermographic study of axon reflex induced by intradermal melittin in normal subjects. 9th World congress of pain of IASP 1999 年 8 月 26 日
Hirata, K., Koyama, N., Hori, K., Higa, K., Yokota T. and Dan, K.: Thermographic study of axon reflex induced by intradermal melittin in postherpetic neuralgia patients. 9th World congress of pain of IASP 1999 年 8 月 26 日
小山なつ、平田和彦、堀浩一郎、横田敏勝：メリチン皮内投与による皮膚温の変化に対する交感神経の関与。 第 77 回日本生理学会大会、2000 年 3 月 28 日
小山なつ、横田敏勝：ハチ毒発痛物質メリチンによる皮膚温の上昇は神経性の反応である。 第 23 回日本神経科学・第 10 回日本神経回路学会合同大会、2000 年 9 月 6 日
Koyama, N., Hirata, K., Hori, K., Dan, K. and Yokota, T. Neurogenic skin temperature-increase induced by melittin Asian pain symposium 2000 年 11 月 30 日
小山なつ、平田和彦、堀浩一郎、壇健二郎、横田敏勝：メリチン皮内投与による軸索反射と体性交感神経反射。 第 22 回日本疼痛学会、2000 年 12 月 2 日