九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

疎経活血湯の化学療法誘発性末梢神経障害および慢性疼痛に対する治療法の探索

中村，寛子

https://hdl.handle.net/2324/6787552

出版情報：Kyushu University, 2022, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

（様式９－３）

氏　　名	中村　寛子
論　文　名	疎経活血湯の化学療法誘発性末梢神経障害および慢性疼痛に対する治療法の探索
論文調査委員	主　査　九州大学　准教授　島添　隆雄 副　査　九州大学　教授　松永　直哉 副　査　九州大学　准教授　江頭　伸昭 副　査　九州大学　講師　小林　大介

論文審査の要旨

慢性疼痛は腰痛、関節症、肩こり、口腔顔面痛、頭痛、帯状疱疹関連痛、末梢神経障害、線維筋痛症など様々な病態が関わっている。腰痛は国民を悩ます最も一般的な症状のひとつであり、QOL の低下をもたらす。わが国において病気やけがなどで自覚症状のある者〔有訴者〕の中で男性では「腰痛」が最も多く、女性でも「肩こり」の次に「腰痛」が多い結果となっている。腰痛診療ガイドラインによると、腰痛に対する治療は薬物療法、物理・装具療法、運動療法、患者教育と認知行動療法、インターベンション療法、手術療法、代替療法があり薬物療法と運動療法が推奨されている。一般的な慢性疼痛である腰痛以外に、臨床現場における難治性疼痛の一つに化学療法誘発性末梢神経障害（chemotherapy-induced peripheral neuropathy : CIPN）があり、白金系の抗がん薬であるオキサリプラチンは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において CIPN の発現率が 100%との報告もあるほど発現率が高く、治療の継続が困難となる場合が多い。この領域においても、末梢神経障害による疼痛やしびれを改善する新たな治療薬が望まれている。慢性疼痛に対する薬物療法にはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、弱オピオイド、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、アセトアミノフェン、強オピオイド、三環系抗うつ薬などがあり、神経痛を伴う場合は Ca チャネル $\alpha_2\sigma$ リガンドが加わる。このガイドラインの中に漢方薬は含まれていないが、実際の現場では慢性腰痛に対し漢方薬が使用され、有効性も示されている。漢方薬の効果について多くの論文が発表されているが、そのほとんどが症例報告や症例集積研究であり、研究の質が高い RCT は存在していない。また、東洋医学には「証」という概念があり漢方薬はオーダーメイドの処方といえるため､患者背景を揃える RCT を行う難しさもある。しかし、実際の現場で処方される漢方薬がどのような効果を示しているのかを検証する意義はあると考える。疎経活血湯は関節痛、神経痛、腰痛、筋肉痛に効能をもつ漢方薬であるが、基礎研究の報告もわずかであり、症例報告も多くない。効能のある対象疾患に対してより繁用が可能となるためには、基礎研究や実際の処方例を検討することが必要と考え、研究を行うこととした。

まず第 1 章では、疎経活血湯およびデュロキセチンの単回投与が、オキサリプラチン誘発性機械的アロディニアおよび寒冷痛覚過敏、ならびにボルテゾミブ誘発性機械的アロディニアを完全に回復させる結果が得られた。一方、パクリタキセル誘発性機械的アロディニアは回復させなかった。したがって疎経活血湯は、オキサリプラチンおよびボルテゾミブによって引き起こされる末梢神経障害を緩和する可能性が示唆された。

第 2 章では、慢性腰痛患者に対して、インターベンショナル治療と疎経活血湯の併用療法が有効であることを示した。硬膜外神経ブロックや TPB、アルプロスタジル注などのインターベンショナ

ル治療と牛車腎気丸を併用しても、痛みに対する効果が不十分であった本症例は、血虚、水毒、瘀血の証をもち、夜間痛が発現していることから牛車腎気丸に代わり疎経活血湯の投与を開始したところ、VAS の改善が見られた。このことより、インターベンショナル治療に加えて疎経活血湯の服用を行うことで腰痛を改善し、QOL を向上させる可能性が示唆された。

第 3 章では、宮前医院において疎経活血湯を投与された慢性腰痛および慢性腰下肢痛患者 9 例について、VAS の推移より疎経活血湯の効果検討を行い、疎経活血湯は慢性腰痛患者に対し、西洋薬による薬物療法およびインターベンショナル治療との併用において上乗せ効果が期待できることが示唆された。また慢性腰下肢痛患者（膝痛患者も含む）においても、同様の傾向がみられ、東洋医学的な診断で血虚、瘀血、水毒のある慢性腰痛および慢性腰下肢痛患者に対し、疎経活血湯を使用することにより患者の ADL や QOL の向上が期待できると考えられた。

以上、本研究により、疎経活血湯がオキサリプラチンとボルテミゾブによる末梢神経障害を抑制するデータが初めて示され、抗がん薬治療の臨床現場において疎経活血湯を用いることによる有益性を基礎的知見にて得ることが出来た。また、ペインクリニックでの実際の臨床現場において、慢性腰痛および慢性腰下肢痛患者の疎経活血湯の上乗せ効果の知見を得ることが出来、より適切に繁用されることによって患者の ADL や QOL の向上につながることが期待できると考えられた。今後は、漢方薬の統一的な使用指針の作成や、東洋医学的な証をとるための医学教育、指針に従って投与した場合の統計学的データの蓄積によって、難治性の慢性疼痛に悩める患者に対して漢方薬が功を奏することを期待する。

このように本論文は、漢方薬の疎経活血湯の新たなエビデンスを示したものであり、博士（臨床薬学）の学位に値すると認める。