

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)

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

【序論】

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。特に腰痛は国民を悩ます最も一般的な症状のひとつとみられ、QOL の低下をもたらす。慢性腰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兔炎症皮膚抽出液含有製剤、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、三環系抗うつ薬があり、神経痛を伴う場合はカルシウムチャンネル $\alpha_2\sigma$ 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は使用され、有効性も示されている。しかし、システマティックレビューとメタアナリシスのデータはなく、慢性腰痛に対する漢方薬の有効性は証拠不十分である。また、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。疎経活血湯は、現代では関節痛、神経痛、腰痛、筋肉痛の効能効果を持ち、臨床現場では様々な疼痛に対して処方されている。対象として、年齢に拘泥する必要はないが、牛車腎気丸よりは若年層で、特に西洋医学的にプロスタグランジン製剤が適応となるような血流障害が関与する場合に有効例が多いという報告もある。古来より痛みで使用されてきた疎経活血湯であるがその作用機序についての検討や臨床研究の報告は極めて少なくエビデンスが不足している。臨床現場において疎経活血湯をより適正に使用し、治療効果を上げるためのデータが必要と考え、本研究では疎経活血湯の痛みに対する効果について基礎研究と後ろ向き臨床研究を行った。

第 1 章 ラットにおける化学療法誘発性機械的アロディニアおよび冷感過敏に対する疎経活血湯の鎮痛効果

【方法】

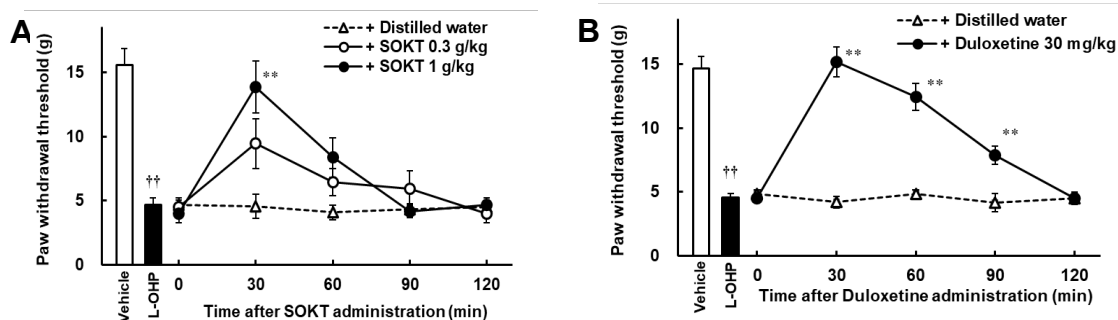
ラットを用いて、オキサリプラチン、パクリタキセルおよびボルテゾミブ誘発性機械的アロディニアに対する疎経活血湯およびデュロキシセチンの鎮痛効果を検討するために vehicle を対照として von Frey test を実施した。また、オキサリプラチンによる冷感過敏に対してはアセトン試験を実施して評価した。動物実験は九州大学動物実験規則および関連法規、ARRIVE ガイドラインに準拠し、九州大学動物実験委員会の承認を得て行った (承認番号 : A19-173-0)。

【結果】

オキサリプラチンの反復投与は、von Frey test において逃避回避反応閾値を vehicle と比較して有

意に低下させた ($\dagger\dagger P < 0.01$ 、図 A、B)。疎経活血湯 (1.0 g/kg per os (p.o.)) およびデュロキセチン塩酸塩 (30 mg/kg) はいずれも投与後 30 分でオキサリプラチンによる逃避反応閾値の低下をほぼ完全に回復させた ($**P < 0.01$ 、図 1: A、B)。アセトン試験において、オキサリプラチンは冷刺激に対する逃避反応の回数を増加させ ($\dagger\dagger P < 0.01$)、疎経活血湯およびデュロキセチンは投与後 30 分でオキサリプラチン誘発性の逃避反応の増加をほぼ完全に回復させた。

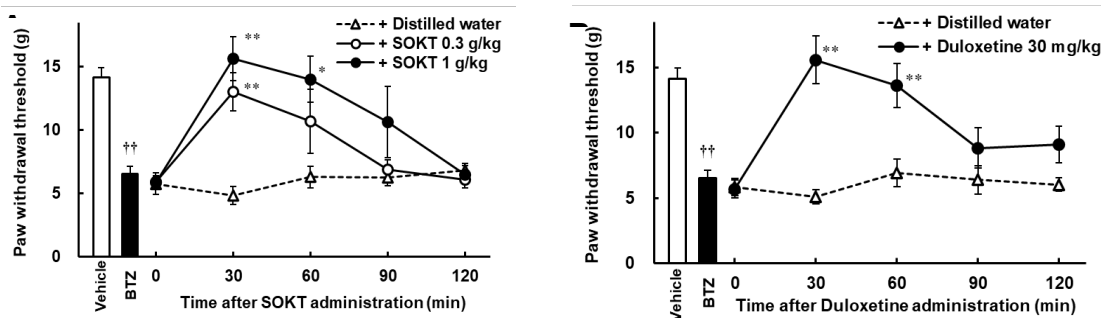
図 1



パクリタキセルの反復投与は、von Frey test において逃避反応閾値を vehicle と比較して有意に低下させた ($\dagger\dagger P < 0.01$)。しかし疎経活血湯 (0.3g/kg or 1.0 g/kg per os (p.o.)) およびデュロキセチン塩酸塩 (30 mg/kg) はいずれもパクリタキセルによる逃避反応閾値の低下を回復させなかった。

ボルテゾミブの反復投与は、von Frey test において逃避反応閾値を vehicle と比較して有意に低下させた ($\dagger\dagger P < 0.01$)。疎経活血湯 (0.3 g/kg or 1.0 g/kg per os (p.o.)) およびデュロキセチン塩酸塩 (30 mg/kg) はいずれも、投与後 30 分で逃避反応閾値の低下をほぼ完全に回復させた ($**P < 0.01$ 、図 2: A、B)。

図 2



【考察】

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。Smith et al. (2013) はデュロキセチンが患者におけるタキサン誘発性末梢神経障害よりもオキサリプラチン誘発性末梢神経障害に良好に作用する可能性を示している。本研究のデータと合わせると、疎経活血湯およびデュロキセチンはパクリタキセル誘発性神経障害ではなくオキサリプラチン誘発性神経障害に対して鎮痛効果を有する可能性がある。また疎経活血湯には副作用はほとんどないが、デュロキセチンには吐き気、頭痛、傾眠、性的機能障害、口渇、めまいなどの副作用が多く認められる。したがって、デュロキセチンよりも疎経活血

湯を使用の方が安全であると考えられる。従って疎経活血湯は、化学療法誘発性末梢神経障害の対症療法として有用であることが期待される。

第2章 慢性腰痛患者に対する疎経活血湯とインターベンショナル治療の併用療法の検討

【方法】

共同研究先である宮前医院にて2017年～2020年の間に疎経活血湯を投与された患者のうち慢性腰痛および慢性腰下肢痛を有する患者、罹病期間が3か月以上である患者、疎経活血湯投与開始前および投与開始後90日以内にVASの評価が可能である患者、治療時年齢が満20歳以上である患者を対象とした。その他性別、疎経活血湯投与量および投与期間、併用薬を調査した。慢性疼痛患者に対してはすでに痛みに対する治療が行われているため、併用薬がある患者も採用した。疎経活血湯投与開始前および投与開始後90日以内にVASの評価が不可能であった患者は除外した。評価項目は疎経活血湯投与前と投与後の同じ痛みの部位におけるVASとした。第2章では、慢性腰痛患者の中でインターベンショナル治療と牛車腎気丸の併用では改善が認められなかった1症例に対して、牛車腎気丸または疎経活血湯を追加投与した場合の効果の違いについて比較した。両方剤による違いはVASの推移、病態の要因などから探索し症例報告の形をとった。本研究は九州大学病院地区観察研究倫理審査委員会の承認を得て行った（承認番号：2220-040）。

【結果】

疎経活血湯開始13ヶ月前から投与後10ヶ月までのVASの推移を表す（図5）。疎経活血湯の投与開始日を0日目とし、-416日目から-87日目までの間に、牛車腎気丸が投与された。その後、疎経活血湯の投与開始までインターベンショナル療法のみが施行された。疎経活血湯の併用によりVASが改善した。125日目のVASは思い荷物を持ったため7.2となった。168日から204日まで疎経活血湯は疲労によるめまいのため中断された。205日目から疎経活血湯、TPB、およびIVDが再開されVASが改善した。

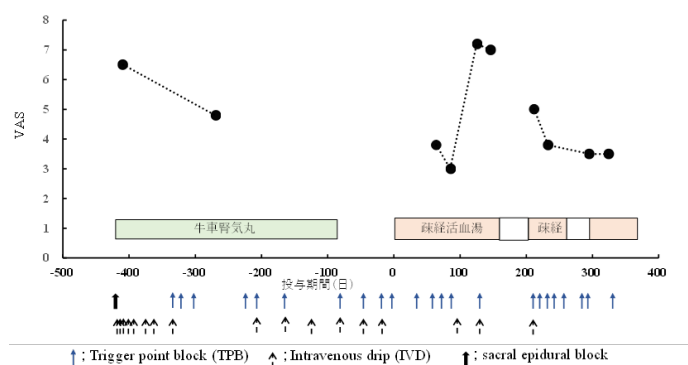


図5. 治療期間中のVAS（腰部）の推移

【考察】

血虚、瘀血、水毒の証をもつ症例に対して、牛車腎気丸でなく疎経活血湯とインターベンショナル治療との併用療法はVASを低下させ、痛みを改善する結果となり、難治性の慢性疼痛に対して疎経活血湯の有用性の可能性が示唆された。

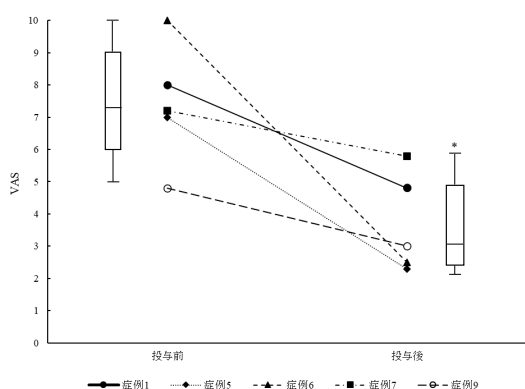
第3章 慢性腰痛および慢性腰下肢痛患者に対する疎経活血湯の効果検討

【方法】

対象、評価項目は第2章と同様である。統計学的解析には JMP14 ソフトウェア (SAS Institute Inc., NC, USA) を用いた。データは、中央値 (最小値-最大値) で示した。統計解析は疎経活血湯投与前と投与後の VAS を比較するために、Wilcoxon 符号順位和検定により検定を行った。5%未満 ($*P < 0.05$) の危険率を有意差とみなした。

【結果】

2017 年から 2020 年の間に疎経活血湯を投与された 25 人の患者のうち、カルテ上で投与期間 90 日以内に腰痛または腰下肢痛に対して評価された VAS が無い症例 16 名を除外した。主訴について 9 例の内、腰痛は 5 例、腰下肢痛は 3 例、腰下肢痛であるが VAS での評価がカルテ上は膝に対する評価であった症例が 1 例であった。VAS の推移を主訴別に検討したところ、腰痛のみ投与前後において有意な減少が認められた (図; $*P < 0.05$)。腰下肢痛 3 例、膝痛 1 例については、VAS の減少がみられたが、症例数が少ないため検定は不可能であった。



【考察】

慢性腰痛患者 5 例の VAS において、既存の治療に疎経活血湯を追加したところ有意な改善効果を示した。またその治療効果は投与開始後 1 か月以内に評価可能であることが示唆された。日本人の有訴率第 1 位である腰痛は従来の治療では効果十分とはいえ、漢方薬を適切に使用し治療効果を向上させる必要があると思われる。東洋医学的な診断で血虚、瘀血、水毒のある腰痛および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。

【引用文献】

Smith EM et al; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 309:1359-1367

【発表論文】

Nakamura H, Kawashiri T, Kobayashi D, Uchida M, Egashira N, Shimazoe T, Analgesic Effects of Sokeikakketsuto on Chemotherapy-Induced Mechanical Allodynia and Cold Hyperalgesia in Rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2021, 44:271-274

Nakamura H, Uchida M, Miyamae U, Kurata S, Shin K, Kobayashi D, Kawashiri T, Shimazoe T. Effect of Sokeikakketsuto Combined with Interventional Treatment on Low Back Pain - A Case Report. *JOJ Case Stud.* 2022,13.4