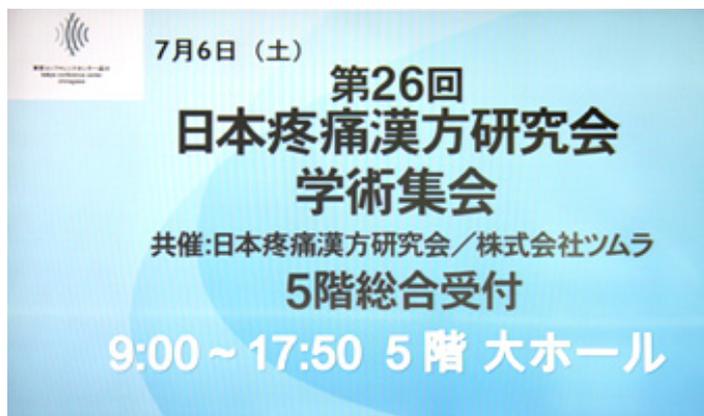


第26回 日本疼痛漢方研究会学術集会 シンポジウム 平成25年7月6日(土)開催 東京コンファレンスセンター・品川(東京都)



期 日	平成25年7月6日(土)
会 場	東京コンファレンスセンター・品川(東京都)
座 長	光畑 裕正 先生 (順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター麻酔科学・ペインクリニック講座 教授) 平川 奈緒美 先生 (佐賀大学医学部 麻酔・蘇生学 准教授)

去る2013年7月6日(土)、東京コンファレンスセンター・品川にて、第26回日本疼痛漢方研究会学術集会が開催された。今回は会長小川節郎先生(日本大学)のもと、“神経障害性痛の漢方治療”というテーマが掲げられ、多くの参加者で賑わった。ここでは、シンポジウムの4演題のあらましを紹介する



座長 光畑 裕正 先生



座長 平川 奈緒美 先生

(詳細記事は各演題を参照ください)

神経障害性痛に対する漢方薬の応用

シンポジウム「神経障害性痛に対する漢方薬の応用」

座長：光畑 裕正 先生（順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター 麻酔科学・ペインクリニック 講座 教授）

平川 奈緒美 先生（佐賀大学医学部 麻酔・蘇生学 准教授）

附子の鎮痛作用メカニズム

菅原 健 先生（健友堂クリニック 院長）

当院での帯状疱疹後神経痛に対する漢方治療の検討

高雄 由美子 先生（神戸大学大学院医学系研究科外科系講座 麻酔科学分野 講師）

CRPSの漢方治療-構造主義的漢方考察-

井上 隆弥 先生（井上ペインクリニック 院長）

乳癌化学療法における末梢神経障害に対する漢方治療

阿部 元 先生（ベルランド総合病院 乳腺センター センター長）

(文責：協和企画)

第26回 日本疼痛漢方研究会学術集会 シンポジウム
平成25年7月6日(土)開催 東京コンファレンスセンター・品川(東京都)

シンポジウム S-1

**附子の鎮痛作用メカニズム**

菅原 健 先生

(健友堂クリニック 院長)

■ 附子はアストログリアの活性化を抑制し神経障害性疼痛の抑制作用を示す

神経障害性疼痛に対して附子を使用されることが多い。しかし、附子の鎮痛メカニズムは未だ明らかではない。附子はトリカブトの塊根を意味し、その成分は桂枝加朮附湯、麻黄附子細辛湯、真武湯、八味地黄丸、牛車腎気丸などの疼痛治療の方剤に含まれている。マウスの肢にホルマリンを注射し疼痛を発現させるホルマリンテストで、各種漢方方剤の鎮痛効果を検討した結果、牛車腎気丸、桂枝加朮附湯という附子を含む方剤の鎮痛効果が認められた。そこで、附子の鎮痛効果を検討するため、Seltzerモデル(坐骨神経部分損傷モデル)マウスを作成し、附子0.1g/kg投与群、附子0.3g/kg投与群、生食群、坐骨神経部分損傷のないSham群の4群でvon Frey hair test(ケージの網の下からマウスの足底に対して垂直にvon Frey hairが曲がるまで押し付け、その痛みで生じるマウスの肢の震えを観察し痛みを評価する)にて検討を行った。von Frey hairが触れた刺激(触覚によるあまり強くない痛み)で、マウスが逃げる動作をカウントし評価した結果、生食群と比較して附子投与群は痛みの抑制がみられたが、その効果は用量依存性ではなかった。極めて激しい痛みでマウスが震える動作をカウントした検討では、附子は用量依存性の痛み抑制効果を示した。

アロディニアマウス(触覚刺激に痛み反応を示すマウス)では、脊髄の*c-fos*遺伝子の発現が亢進しており、神経細胞に*c-fos*陽性細胞が認められる。附子を投与したアロディニアマウスの検討では、脊髄中の*c-fos*発現は抑制されることが明らかとなっている。従来、*c-fos*は痛み物質と考えられていたが、最近では、*c-fos*の発現は痛み刺激が加わった証拠であることが推測されている。マウスのvon Frey hair testによる実験結果から、附子は、一次ニューロンの電位の抑制、もしくは二次ニューロンとの間のシナプス抑制作用を示すことが推測された。そこで附子の神経障害性疼痛抑制のメカニズムを検討するため、一次ニューロンである、後根神経節(DRG)に対する附子の抑制的な役割、二次ニューロンの疼痛増強の要因としてのグリア細胞の役割と、附子によるその抑制作用について検討した。グリア細胞と痛みの関係については古くから検討がなされ、慢性疼痛におけるアストログリア(星状膠細胞)増殖の関与が示されている(Seltzer, Z. et al. Pain. 1990,43, p.205)。2003年以降は多数の報告が行われており、マイクログリア(小膠細胞)の活性化が慢性疼痛に関与していることが報告されている(McCleskey, EW. Nature. 2003,424,p.729)。

われわれはまず附子の投与日数を増やして痛み抑制効果をみたところ、坐骨神経損傷後3日目までは鎮痛効果はみられなかったが、投与7日目からは疼痛効果が認められた。この結果から、附子は神経損傷後7日目という“完成された神経障害性疼痛”に対して効果を示すものと推測された(図)。その理由を検討するため、グリア細胞のマイクログリアとアストログリアの活性化について検討した。術後3日目のグリア細胞の活性化は、マイクログリアでは認められたが、アストログリアでは認められず、附子を投与しても変化はみられなかった。この結果から、附子にはマイクログリアの活性化抑制作用を示さないことが明らかとなった。従来、神経障害性疼痛はマイクログリアの活性化とされていたので、その活性化を抑制するミノサイクリンを坐骨神経損傷前に予め投与して検討した結果、術後の痛みは抑制されたが、術後7日を過ぎた完成された痛みに対する抑制効果は認められなかった。これらの結果から、慢性疼痛の主役はマイクログリアではないと推測された。次にアストログリアの活性化について、その抑制作用を示すフルオロシトレート投与し検討した結果、附子と同様な疼痛抑制効果が認められた。この結果から、慢性神経障害性疼痛の主要な担当細胞はアストログリアであることが明らかとなった。附子はアストログリアの活性化抑制を介し、完成された神経障害性疼痛の抑制効果を示すと考えられた。

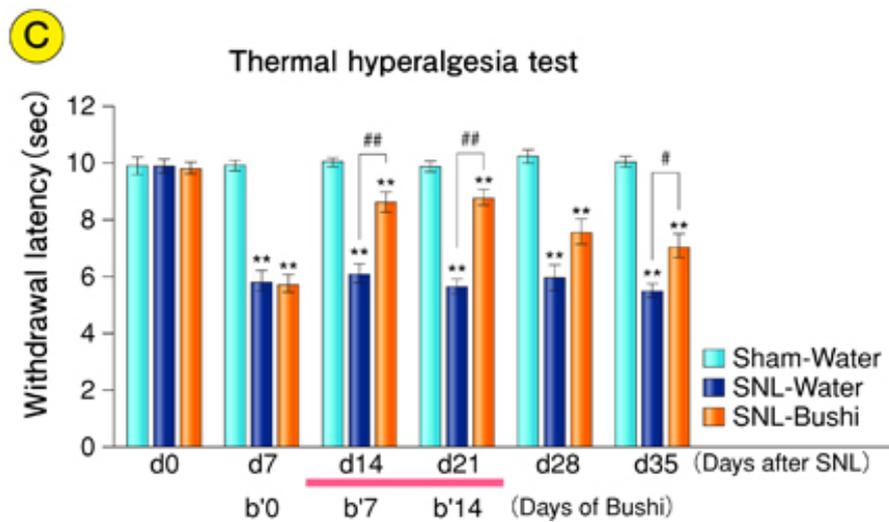
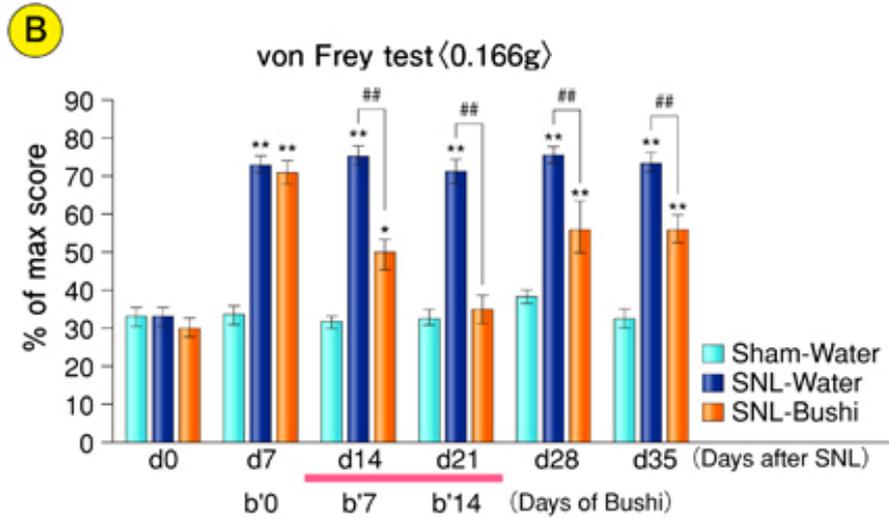
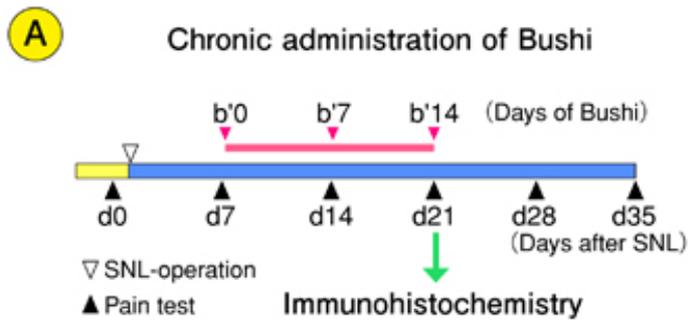


図 附子による完成された神経障害性疼痛に対する疼痛抑制効果
(Shibata,K.et al. PLoS One.2011,6(8),e23510)

(文責：協和企画)

第26回 日本疼痛漢方研究会学術集会 シンポジウム 平成25年7月6日(土)開催 東京コンファレンスセンター・品川(東京都)

シンポジウム S-2



当院での帯状疱疹後神経痛に対する漢方治療の検討

高雄 由美子 先生

(神戸大学大学院医学系研究科外科系講座 麻酔科学分野 講師)

■ 五苓散は神経障害性疼痛の“天気痛”に対し症状改善効果を示す

帯状疱疹後神経痛 (PHN) とは、急性帯状疱疹の皮疹が治癒した後も遷延もしくは再出現する痛みである。発生頻度は9～14%で、加齢に伴い発生頻度や重症度が増加する。代表的な神経障害性疼痛である。PHNを構成する病態は多様であり、病態が変化する時期は個々の症例により異なると推測されることから、治療に対しても多彩な反応を示す可能性がある。PHNの治療は、1) 神経ブロック (硬膜外カテーテル留置、星状神経節ブロックなど)、2) レーザー、電気刺激療法 (硬膜外脊髄電気刺激治療など)、リハビリ、3) 薬物療法の3つの柱からなり、薬物療法ではNSAIDs、抗痙攣薬、抗うつ薬、ステロイド、 α ブロッカー、リドカイン、ケタミン、カプサイシン軟膏、オピオイド、漢方薬が使用される。

今回われわれは、2013年3月から5年間にさかのぼり、PHN患者を検索して漢方薬の内服状況を検討した。PHN患者数は232例で、このうち漢方薬を処方された患者は98症例であった。PHN患者の年齢はほとんどが50歳以上で、60歳代 (86例) と70歳代 (76例) がそれぞれ全体の約1/3ずつを占め、それ以外が1/3 (80歳代48例、50歳代31例、40歳代5例) の割合であり、高齢者が多い特徴がみられる。98症例に対する主な漢方処方は、八味地黄丸19例、牛車腎気丸14例、当帰四逆加呉茱萸生姜湯11例、五苓散25例、抑肝散24例、補中益気湯12例、桂枝茯苓丸13例、芍薬甘草湯11例であった。その他、当帰建中湯、疎経活血湯、当帰芍薬湯、大建中湯、葛根湯、加味逍遙散、香蘇散、十全大補湯、真武湯、五積散、半夏厚朴湯、六君子湯など多くの種類の漢方薬が処方されていた。

PHNに使用された主要な処方が頻用される理由として、1) 帯状疱疹に罹患する患者は高齢者が多く、かつ高齢ほど痛みが遷延しPHNに移行しやすいこと、2) 冷えると痛みがひどくなるケースが多くみられることがあげられ、高齢者の腎虚に伴う冷えに対して牛車腎気丸や八味地黄丸、血虚に対して当帰四逆加呉茱萸生姜湯などが多く処方されたものと推測される。また、3) 最近、抑肝散の詳しいメカニズムが解明され、神経障害性疼痛に対して効果があることが示唆され処方が増えている。さらに、4) 痛みの診療において、PHNを代表とする神経障害性疼痛患者では、環境の変化により痛みが軽減したり悪化したりする症例を経験することが多い。天候悪化に伴い痛みが悪化する (天気痛) 患者に対し、当科では五苓散を処方する機会が多かった。

天気痛、つまり慢性痛に対する天候の影響は、気圧、気温、湿度の変化、降雨、雷、風が増悪因子であることが報告されている。天気痛の詳細なメカニズムは未だ不明であるが、このうち、気圧低下による疼痛悪化には絶対的な圧レベルではなく、圧の変化が関係していることが動物実験で再現されている。1つのメカニズムとして、気圧変化による交感神経の興奮が考えられる。気圧低下と同時に湿度が増加すると、疼痛や腫脹などが増悪することも報告されている。

そこで、五苓散の神経障害性疼痛に対する効果について検討した。対象症例は天候悪化に伴い疼痛が増悪するという訴えのある慢性疼痛 (神経障害性疼痛) 患者で、疼痛悪化時に五苓散2.5gを頓用内服してもらい、内服前後での痛みの変化を比較した。対象は33例 (男性15例、女性18例)、平均年齢 59.2 ± 16.3 歳で、神経障害性疼痛の内訳は、PHN8例、CRPS (複合性局所疼痛症候群) 7例、外傷性頸部症候群3例、脊椎術後疼痛3例、脊椎損傷後疼痛3例、脊柱管狭窄症3例、外傷後、術後神経障害4例、その他2例であった。著効14例 (42%)、有効9例 (27%)、無効10例 (33%) という結果であった。PHNなどの神経障害性疼痛で天候悪化に伴い増悪する症例 (天気痛) では、五苓散が有効である可能性が示唆された。

(文責：協和企画)

第26回 日本疼痛漢方研究会学術集会 シンポジウム

平成25年7月6日(土)開催 東京コンファレンスセンター・品川(東京都)

シンポジウム S-3



CRPSの漢方治療-構造主義的漢方考察-

井上隆弥 先生

(井上ペインクリニック 院長)

CRPSの漢方療法では病態を正確に把握し病態に適合した方剤を選択する

CRPS (Complex Regional Pain Syndrome: 複合性局所疼痛症候群) は、骨折など何らかの外傷や、神経損傷後に過敏な疼痛が遷延する症候群である。CRPSの診断基準は、次のとおりである。

1. 病期のいずれかの時期に、以下の自覚症状のうち2項目以上該当すること、ただしそれぞれの項目内のいずれかの症状を満たせばよい。1) 皮膚・爪・毛のうち、いずれかの萎縮性変化、2) 関節可動域制限、3) 持続性ないし不釣り合いな痛み、しびれたような針で刺すような痛み(患者が自発的に表現する)、知覚過敏、4) 発汗障害(発汗の亢進ないし低下)、5) 浮腫。

2. 診察時において、以下の他覚所見の項目を2項目以上該当すること。1) 皮膚・爪・毛のうち、いずれかの萎縮性変化、2) 関節可動域制限、3) アロディニア(触覚ないし熱刺激による)ないし疼痛過敏(ピンプリック)、4) 発汗障害、5) 浮腫。

CRPSは頻度の高い疾患ではないが、CRPSに似た病態は多数みられる。CRPSの痛みの仕組みの特徴として、発痛部位が必ずしも障害部位ではない(例:腰痛、肩こり、頭痛、そのほかの慢性疼痛)。また、痛みの感覚野特徴として、正確な痛みと曖昧な痛みとが混在した複雑な様態を示す。このように、症状が曖昧で、さらに診断法が曖昧であると、治療法はまたさらに曖昧となる懸念が生じる。

CRPSに対し漢方薬をうまく使用するコツとして、1) 患者の病をどう認識するか、2) 病とは疾患のことではなく、患者の病態をどのように正確に把握するかが重要であり、3) その病態に適合した方剤を選択する、4) それを西洋医学と東洋医学の両方で行う。そのためには薬物の薬効を熟知し、方剤の組み方の理解が大事であり、それは従来の漢方治療で必須とされる方証相対や随証治療、弁証論治とは異なる。

CRPSは病態の正確な把握こそが大切で、患者(病人)から得られる情報は、主観的・定性的であるほど正確ではなく、情報は、客観的・定量的であるほど病態は正確に把握でき対応しやすい。疼痛の診療では特に病態を把握しにくいことが多いため、診断が主観的・定性的になりやすい。疼痛診療で重要なことは、1) 痛みの正確を見極めて、それが起こるメカニズムを診断する能力を鍛え上げる、2) そのメカニズムにあった治療法(投薬[西洋医薬、漢方薬、神経ブロック、外科的治療法])を選択することである。

最近、ニューロリハビリテーションが疼痛治療において注目され、鏡療法では外受容感覚の痛みには効果を認めなかったが、固有知覚に関連した痛みは療法施行前と比較して有意に減少することが明らかとなっている。ニューロリハビリテーションの効果は、おそらく体性感覚の変化を利用した「ゆさぶり治療」による効果と推測される。漢方治療も同様で、固有知覚の痛みこそ漢方に最も反応する痛みと考えられ、漢方でむくみや色調の軽減(体性感覚の変化)が可能であれば、それに伴う痛みの緩和も得られると推測される。外受容感覚(痛覚)の痛みには、オピオイド、プレガバリン、NSAIDsなどが有効と考えられ、外受容感覚(温覚)の痛みにはオピオイド、プレガバリン、漢方薬などが効果を示すと考えられる。固有知覚の痛みには漢方薬+神経ブロック+リハビリが、さらに情動系の痛みにはプレガバリン、漢方薬が有効と考える。

CRPSの治療法を急性期、中間期、慢性期にわけて示す(表)。CRPSの薬物治療(西洋医薬、漢方薬)は、CRPSではなく、浮腫や発赤や痛みという病態に適合した薬物(方剤)の選択が重要であり、CRPSの漢方治療では方証相対や随証治療、弁証論治は最後の治療戦略である。

急性期

- 病態：副交感神経優位：浮腫、発赤、痛み
- 治療：鎮痛、鎮静、抗炎症：NSAIDsやステロイド、プレガバリン、オピオイド、局所静脈内ブロック
- 漢方薬(中心は清熱剤)
 抗炎症(麻黄、石膏、知母)：越婢加朮湯、白虎加人参湯
 利水(蒼朮、沢瀉、茯苓、猪苓、防己、滑石)+柴胡剤(抗ストレス)：柴苓湯+防己黃耆湯
 駆瘀血(桃仁、紅花、牡丹皮、蘇木)：通導散、桂枝茯苓丸加薏苡仁、桃核承氣湯
 情動抑制(釣藤鈎)：抑肝散、四逆散、加味逍遙散

中間期

- 病態：副交感神経優位から交感神経優位への移行期：自立神経のアンバランスさからくる不安定性
- 症状：浮腫、発赤、チアノーゼ、痛み、冷感、患肢は焼けるように厚いが体は寒いなどさまざま
- 治療：抗炎症作用と抗ストレス作用
- 漢方薬(中心は化痰、活血化瘀)
 抗炎症作用、抗ストレス作用：柴苓湯、柴胡桂枝湯、補中益気湯
 利水+駆瘀血+情動抑制を状況に合わせて組み込む

慢性期

- 病態：交感神経優位
- 症状：血流低下による皮膚温の低下、筋萎縮、色調は蒼白や暗黒色となり、いわゆる異栄養状態
- 治療：鎮痛およびリハビリの促進
- 漢方薬(大切なのは滋陰)
 抗ストレスと補気、補血を中心に、利水+駆瘀血+情動抑制を状況に合わせて組み込む
 柴苓湯+六君子湯、大防風湯、補中益気湯、十全大補湯、人参養栄湯+抑肝散

(文責：協和企画)

第26回 日本疼痛漢方研究会学術集会 シンポジウム

平成25年7月6日(土)開催 東京コンファレンスセンター・品川(東京都)

シンポジウム S-4



乳癌化学療法における末梢神経障害に対する漢方治療

阿部 元 先生

(ベルランド総合病院 乳腺センター センター長)

■ 牛車腎気丸は乳癌化学療法の副作用である末梢神経障害（しびれ）を抑制する

牛車腎気丸の効能又は効果は、疲れやすくて、四肢が冷えやすく、尿量減少又は多尿で時に口渇のある、下肢痛、腰痛、しびれ、老人のかすみ目、痒み、排尿困難、頻尿、むくみなどの諸症とされている。応用疾患として、糖尿病性神経障害、前立腺肥大、過活動膀胱（OAB）、抗癌剤による末梢神経障害があげられる。実際に、大腸癌の化学療法（FOLFOX療法）後の神経障害に対し、牛車腎気丸の有用性が報告されている（Kono, T. et al. Evid Based Complement Alternat Med. 2011,doi:10.1093/ecam/nep200）。

現在、乳癌領域における化学療法剤としてタキサン系薬剤が主流となりつつあるが、タキサン系薬剤で問題となるのが末梢神経障害である。前述のごとく、最近、牛車腎気丸が大腸癌や婦人科領域における抗癌剤の副作用による末梢神経障害の改善を目的に使用され、複数の有効性が報告されている。そこで今回、ドセタキセルを使用した乳癌化学療法例において、末梢神経障害の有効性を牛車腎気丸とメコバラミン（ビタミンB₁₂）で比較検討した。方法は、封筒法により牛車腎気丸（33例）、メコバラミン（22例）の2群に割付け、ドセタキセル投与開始時より3～6か月連日投与し、牛車腎気丸群は7.5g/日、メコバラミン群は1,500μg/日を投与した。評価項目は化学療法完遂率、Grade分類はDEB-NTC（Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM）では現在までの経過における神経毒性に関する訴えの変化を評価し、CTCAE ver 3.0（Common Terminology Criteria for Adverse Events ver 3.0）では、発現期間の長さで重症度を分類した。VAS（visual analogue scale）では末梢神経障害（しびれ）について、「しびれなし」から「最大のしびれ」までを10段階で評価した。期間は2009年5月から2011年4月で、使用レジメンはTC（75/600、ドセタキセルとシクロフォスファミドを同時に使用）×4コース、DOC（ドセタキセル）100×4コース、XT（1657/60、カペシタビンとドセタキセルを同時に使用）×6コース（術前化学療法）で、いずれもドセタキセルを使用したレジメンである。患者背景、投与状況は両群間に差は認められなかった。検討の結果、しびれのGrade別発生率は、Grade 0（しびれなし）が牛車腎気丸群60.6%、メコバラミン群11.1%であり、牛車腎気丸群では有意にしびれの発生率が抑制された（図）。Grade2以上のしびれの発生日数は、抗癌剤の2回目投与の頃から増加し、85日目の段階ではメコバラミン群は約40%を占めたが、牛車腎気丸群は20%以下に留まった。末梢神経障害の全体の評価を示す（表）。しびれの発生率、CTCAE、DEB-NTC、VASのいずれの評価も牛車腎気丸が有意に低値であり、末梢神経障害の抑制効果を示した。

癌化学療法による末梢神経障害は、神経軸索の微小管障害や脱髄、神経細胞への直接障害などが考えられている。牛車腎気丸は、ドセタキセルを用いた乳癌化学療法における末梢神経障害をメコバラミンと比較して有意に抑制した。抗癌剤による末梢神経障害の治療予防薬として牛車腎気丸が有効である可能性が示されたが、今後、その機序の解明や症例集積が必要と考えられる。

Grade別発生率

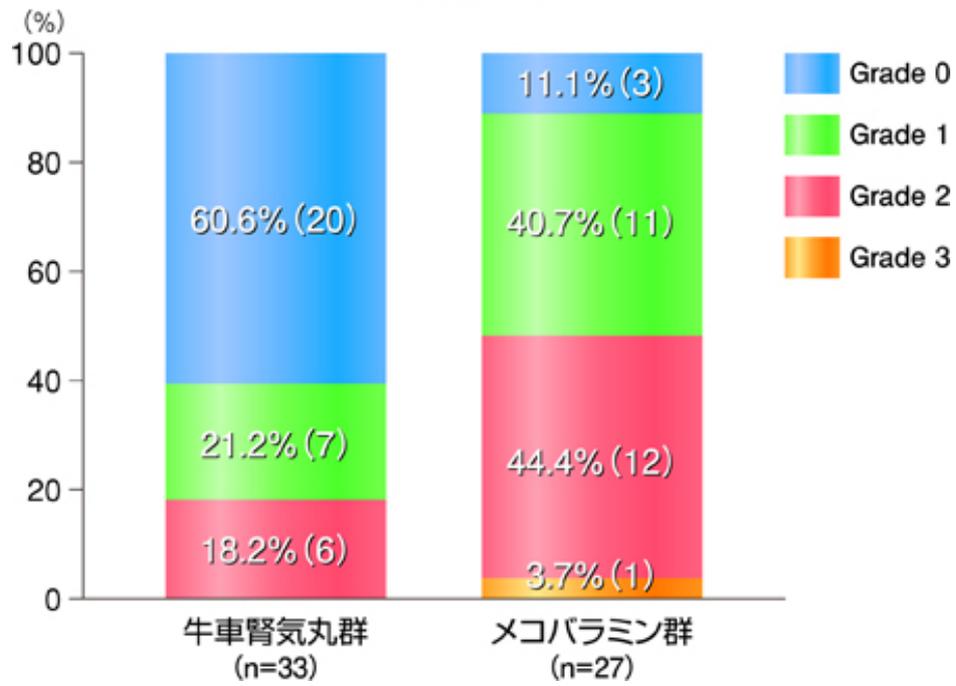


図 しびれのGrade別発生率
表 末梢神経障害の評価

	牛車腎気丸	メコバラミン	
発生率(%)	39.3	88.9	P<0.01
CTCAE	0.6±0.8	1.3±0.7	P<0.01
DEB-NCT	0.9±0.2	2.3±0.9	P<0.01
VAS	2.7±2.2	4.9±1.4	P<0.01

(平均±SD)

(文責：協和企画)