

はじめに

現在、日本人が抱えている自覚症状の上位には、腰痛や肩こり等、疼痛に関連した症状が挙げられ、慢性的な疼痛を抱える人は約2500万人にもものぼると報告されている^{1, 2)}。疼痛には、①外傷など組織損傷によって発生する侵害受容性が遷延したもの(侵害受容性)、②神経障害性によるもの(神経因性)、③心理社会的な問題から発生するもの(心因性)があり、慢性痛ではこの3つの病態が複雑に絡まれていることが多く³⁾日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の著しい低下につながる。

慢性疼痛の治療は、NSAIDsやオピオイドといった鎮痛薬に併せて抗うつ薬や抗てんかん薬といった鎮痛補助薬との併用が主流である。一方で、これらの西洋薬は一時的な効果はあるものの、副作用、飲み合わせ、あるいは薬剤耐性が生じるといった問題点や患者自身の長期服用への不安があるのが現状である。近年、慢性疼痛に対して副作用が少なく長期に服用できる漢方薬が注目されており、光畑らは臨床において抑肝散加陳皮半夏や人參養榮湯を疼痛治療に頻用している⁴⁾。また、難治性四肢疾患の症状や貧血に伴う腰痛・下腹部痛が人參養榮湯の投与により改善したことが報告されている^{5, 6)}。さらに、動物実験においても、神経障害性疼痛を副作用として引き起こす抗がん剤のOxaliplatin投与マウスに人參養榮湯を投与することにより疼痛を有意に改善することが確認された⁷⁾。

痛みには誘発痛と自発痛があり、今回はこれら2種類の痛みを指標として、神経障害性疼痛モデルの中でも臨床に近いモデルである絞扼性神経損傷(chronic constriction injury: CCI)モデルを用いて人參養榮湯の有用性を検証したので報告する。

試験方法と結果

【試験 1】

誘発痛の評価にはvon Frey testが広く用いられる。von Frey testとは決まった圧力を加えることができる太さの異なるフィラメントを動物の後肢足底に垂直に曲がるまで押し付け、逃避反応を引き起こすか否かを観察することで誘発痛の指標となる痛覚閾値を測定する方法である⁸⁾。痛覚閾値が低いほど痛みを感じていると解釈でき

る。そこで、CCIモデルの誘発痛が人參養榮湯によって緩和されるかをvon Frey testで評価した。

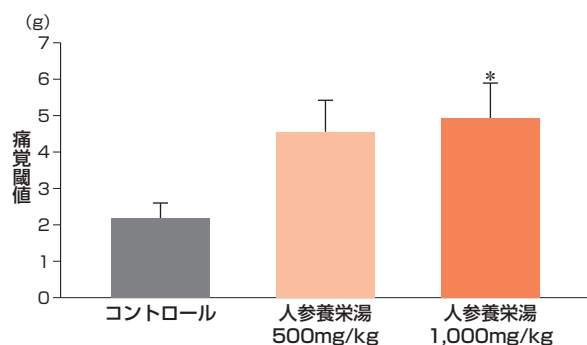
【方 法】 左後肢大腿部の坐骨神経を4ヵ所1mm間隔で緩く絞扼し、神経障害性疼痛を引き起こした6週齢SD系雄性ラット(CCIモデル)を日本SLC株式会社より購入した。von Frey testでは、Touch-Test Sensory Evaluatorをラットの足底に垂直にあて、鋭い逃避反応を示した負荷サイズを痛覚閾値とし、誘発痛の程度を評価した。術後2週間後の8週齢時に、左肢の痛覚閾値が各群等しくなるようコントロール群(精製水、*p.o.*)、人參養榮湯群(500mg/kg、1,000mg/kg、*p.o.*)の3群に分け、痛みの測定は単回投与後及び反復投与後(2週間)に行った。単回投与については投与2時間後、反復投与については投与最終日の投与前に測定を実施した。

【結 果】 人參養榮湯の1,000mg/kg反復投与により有意な痛覚閾値の上昇が認められた(図1)。さらに、人參養榮湯単回投与により、有意差はないものの用量依存的な痛覚閾値の上昇傾向が確認された(図2)。以上の結果から、人參養榮湯はCCIモデルの誘発痛を緩和することが示唆された。

【試験 2】

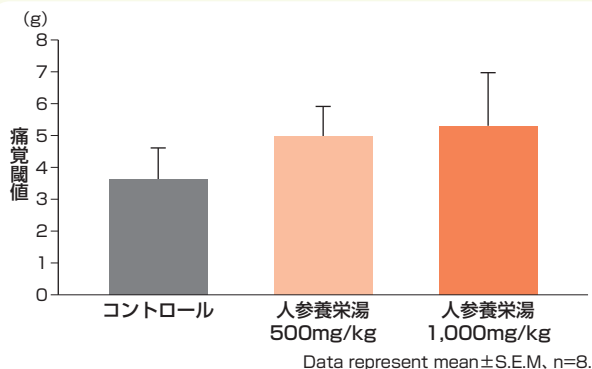
CCIモデルでは非対称性の異常肢動作が頻繁に観察され、これらの動作は神経障害性疼痛病態における自発痛様行動であることが示唆されている⁹⁾。体重負荷装置にて自発痛の評価に広く用いられるWeight Bearing testを行った。具体的には、各肢にかかる接地面積を数値化し、人參養榮湯反復投与前後の左肢の着地状態を比較することで人參養榮湯による自発痛緩和の有無を評価した。

図1 疼痛に対する人參養榮湯の効果(反復投与)



Data represent mean ± S.E.M., n=8.
*: *p* < 0.05 vs. control group, Dunnett's test

図2 疼痛に対する人參養榮湯の効果(単回投与)



【方 法】 試験1で用いた実験動物の一部についてWeight Bearing testを実施した。ラットを測定ケージに入れて1分間順化させ、5分間各肢にかかる負荷をセンサーで測定し、4本肢で立った状態での左肢の接地面積[mm²]を解析した。

【結 果】 人參養榮湯2週間反復投与では左肢の接地面積の増加傾向が認められた(図3)。反復投与期間中の継続的な疼痛緩和によって左肢の使用が増えている可能性が高く、人參養榮湯によって自発痛が軽減される傾向にあることが示唆される。

考察とまとめ

人參養榮湯は人參、遠志、陳皮、白朮など12種類の生薬から構成される処方である。本研究では神経障害性疼痛モデルであるCCIを用いて、人參養榮湯の疼痛に対する有用性を検討した。その結果、反復投与で誘発痛に対して有意な緩和が認められ、自発痛に対して有意差はないものの緩和傾向が確認された。以上の結果は、臨床報告と一致すると考えられる。

神経障害性疼痛が軽減したCCIモデルラットでは、神経損傷部における炎症性サイトカインの産生が抑制されていたという報告がある¹⁰⁾。そこで、血中の痛み関連因子を網羅的に解析したところ、白血球の組織への浸潤を促進する遊走活性を持つサイトカインであるMCP-1の発現量に変化は認められなかった。一方、血管内皮細胞増殖因子VEGFに関してコントロール群と比較して人參養榮湯投与群で減少傾向を示すデータを得られた(データ未発表)。近年、VEGF受容体シグナル抑制による神経障害性疼痛の軽減が報告されている¹¹⁾。さらに、三七人參のサポニンが血管のVEGFの発現を抑制するという報告もあり¹²⁾、人參養榮湯にはサポニンが多く含まれているため、人參養榮湯による疼痛緩和にVEGFの発現抑制が寄与する可能性が示唆される。人參養榮湯のVEGFへの関与に関しては、さらなる検討が必要だと考えられる。

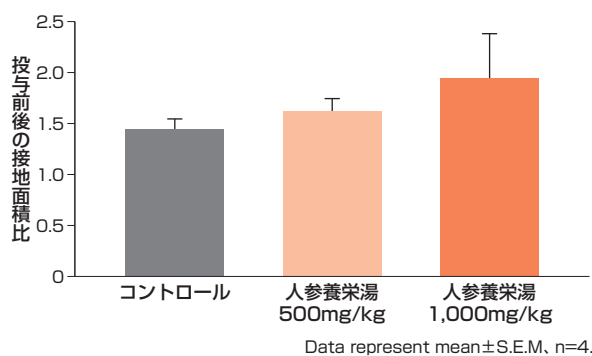
また、痛みの伝達経路として、生体に対する侵害刺激は末梢神経でありミエリン鞘をもつA δ とミエリン鞘をもたないC線維を介して信号を脊髄後角に伝達している。神経

障害に伴う脱髄は他の神経とのエファプス(電氣的混線)を誘導し、神経疼痛の維持に関与する可能性がある¹³⁾。一方、人參養榮湯の構成生薬である陳皮は、ミエリン鞘を修復することが報告されており^{14, 15)}、痛みの改善に寄与した可能性が考えられる。

さらに、痛みの制御機構の一つとして内因性下行性疼痛抑制系が挙げられる。これは、脳から脊髄後角へ神経伝達物質のノルアドレナリン(NA)、セロトニンを放出し、痛覚情報を抑制する機構であるが、この機能低下により痛みが増大すること、抗うつ剤(NA再取り込み阻害)の下行性疼痛抑制系の機能維持作用により痛みが改善することが知られている¹⁶⁾。前述の陳皮はセロトニン神経系への作用も示唆されており¹⁷⁾、下行性疼痛抑制系を介した疼痛抑制作用の可能性が考えられる。また、陳皮以外に本剤の構成生薬である遠志、白朮の抗うつ作用も報告されているため^{18, 19)}、本処方の下行性疼痛抑制系への関与はさらなる検証が今後の課題である。

緒言で述べたように疼痛の要因の1つに心因性が挙げられることから、精神症状へのアプローチは非常に重要である。近年、実際に人參養榮湯投与によるアルツハイマー病患者のうつ症状の改善が報告されており²⁰⁾、本剤は疼痛に対してだけでなく精神症状に対しても総合的にサポートする処方として有用である可能性があり、今後、さらなる検証に努めたい。

図3 自発痛に対する人參養榮湯の効果(反復投与)



【参考文献】

- 厚生労働省: 平成25年国民生活基礎調査
- 矢吹省司 ほか: 臨整外 47: 127-134, 2012
- 小川節郎: 薬局 66: 2461-2467, 2015
- 光畑裕正: 日老医誌 53 臨時増刊: 2016
- 吉田祐文 ほか: 日東医誌 57: 267, 2006
- 安東規雄: 日東医誌 50: 461-470, 1999
- 鈴木俊章 ほか: 第136回日本薬学会年会要旨集(CD-ROM): L0914B, 2016
- 本多健治 ほか: 日薬理誌 130: 39-44, 2007
- Mogil JS, et al.: Pain 112: 12-15, 2004
- Chen YW, et al.: Anesth Analg 14: 1330-1337, 2012
- Kiguchi N, et al.: J Neurochem 129: 169-178, 2014
- Qiao Y, et al.: Chin J Integr Med 21: 259-265, 2015
- 植田弘樹: 日薬理誌 127: 161-165, 2006
- Sato N, et al.: Evid Based Complement Alternat Med: 617438. doi: 10.1093/ecam/nea001., 2011
- 工藤千秋 ほか: 新薬と臨床 64: 1072-1083, 2015
- 金井 誠: 日産婦誌 58: 386-389, 2006
- Ito A, et al.: Molecules 18: 10014-10023, 2013
- Hu Y, et al.: J Pharm Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 小林義典 ほか: AROMA RESEARCH 6: 356-361, 2005
- Kudoh C, et al.: Psychogeriatrics 16: 85-92, 2016