

総	説
---	---

抑肝散によるオピオイド鎮痛耐性の抑制効果

塚田 愛^{*1} 池本英志^{*1} 大池 潤^{*1} 國枝裕介^{*1}
 與儀和香子^{*1} 小島衣里加^{*1} 大橋 祐介^{*1} 佐藤弘敏^{*1}
 松橋明宏^{*1} 岡田まゆみ^{*2} 山口孝二郎^{*1} 砂川正隆^{*1}

要旨：オピオイド鎮痛薬はがん性疼痛や術後痛などの激しい痛みを緩和する目的で使用されているが、長期使用により鎮痛耐性やオピオイド誘発性痛覚過敏が生じることが問題となっている。いくつかの基礎研究より、オピオイド鎮痛耐性の発現は種々の複合的な要因によると考えられており、また抑肝散の薬理作用を考慮すると、抑肝散がオピオイド鎮痛耐性に効果を示すことが期待できる。モルヒネを用いて鎮痛耐性モデルラットを作製し、抑肝散を投与したところ、有意に耐性形成が抑制され、この作用機序として脊髄マイクログリアやアストロサイトの活性化抑制、オレキシン A の分泌抑制が関与しているのではないかと考えられた。抑肝散は臨床研究や基礎研究から鎮痛作用を有することが知られており、動物実験では耐性形成を抑制したことから、オピオイドと抑肝散併用療法の臨床応用に期待が高まる。

索引用語：抑肝散, オピオイド鎮痛耐性, モルヒネ, グリア細胞, オレキシン A

PAIN AND KAMPO MEDICINE Vol.29 (2019)

The preventive effect of yokukansan (Kampo formula) on the development of opioid tolerance

Mana TSUKADA^{*1}, Hideshi IKEMOTO^{*1}, Jun OIKE^{*1}, Yusuke KUNIEDA^{*1},
 Wakako YOGI^{*1}, Erika KOJIMA^{*1}, Yusuke OHASHI^{*1}, Toshihiro SATO^{*1},
 Akihiro MATSUHASHI^{*1}, Mayumi OKADA^{*2}, Kojiro YAMAGUCHI^{*1}
 and Masataka SUNAGAWA^{*1}

Abstract: Opioid analgesics are used for relieving acute and severe pain such as cancer pain and postoperative pain; however, the long-term administration of opioids can eventually lead to antinociceptive tolerance and opioid-induced hyperalgesia. Some researchers have hypothesized that antinociceptive tolerance is caused by multiple factors. Yokukansan, a traditional Japanese medicine (Kampo formula) consisting of seven crude drugs, is expected to provide a preventive effect on antinociceptive tolerance, because the already-known pharmacological actions of yokukansan may eliminate factors associated with tolerance.

We administered yokukansan to morphine tolerance model rats. As a result, the development of morphine antinociceptive tolerance was significantly attenuated. The inhibition of spinal glial (microglia and astrocyte) activation and orexin A secretion may be mechanisms underlying this phenomenon. Clinical and basic studies have demonstrated that yokukansan has an analgesic effect and the results of our basic studies suggest that yokukansan has a preventive effect against the development of opioid antinociceptive tolerance. These findings suggest the usefulness of the concomitant administration of opioid and yokukansan.

Key words: yokukansan, opioid antinociceptive tolerance, morphine, glia cell, orexin A

^{*1} Department of Physiology, School of Medicine, Showa University

Offprint requests to: Mana TSUKADA, Department of Physiology, School of Medicine, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

^{*2} Department of Anesthesiology, School of Medicine, Showa University