

氏名(本籍) 長尾 隆英 (東京都)
学位の種類 博士(歯学)
学位記番号 乙 第594号
学位授与日 2014年3月26日
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第3項該当者)
学位論文題目 立効散の鎮痛作用と薬物動態の検討

論文審査委員 (主査) 教授 坂上 宏
(副査) 教授 友村 明人
(副査) 教授 須田 直人
(副査) 教授 村本 和世

論文内容の要旨

【目的】立効散は歯痛などに対して保険適用が認められている漢方薬である。甘草、細辛、竜胆、防風、升麻からなり、抜歯後疼痛、歯髄炎、歯周炎、舌痛症などの口腔内疼痛に幅広く利用されている。特に、歯科領域で頻用されるジクロフェナクナトリウムをはじめとした酸性非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)が奏効しづらい抗悪性腫瘍薬の副作用で発現した重度の口内炎あるいはヘルペス性口内炎口腔内に対しても鎮痛効果が認められることから、立効散は患者の苦痛軽減に重要な役割を果たしている。しかしながら立効散は、マクロファージ系細胞に対し炎症時に産生が増加するとされる cyclooxygenase (COX) -2 タンパク質の発現を誘導する一方で、COX-2 活性抑制による prostaglandin E₂ 産生抑制という複雑な働きを持つことが明らかになっているが、鎮痛効果発現機序の詳細は不明であり、鎮痛効果の定量評価もなされていない。また、立効散は作用発現が早いとされる漢方薬であるが、鎮痛効果の発現と薬物動態の関連性も明らかとされていない。そこで本研究では、立効散の鎮痛効果と体内動態の関連性を、マウスの仮性疼痛反応(Writhing syndrome 法)観察と HPLC 法にて行った。

【方法】立効散(200、400、600 mg/kg)を蒸留水に溶解しマウスに投与(0.1 ml/10 g, p. o.)し、20-90分後に0.6%酢酸を投与(0.1 ml/10 g, i. p.)し stretch movements の発現を他の行動指標(locomotion、rearing、grooming など)と併せて45分間測定し、アセトアミノフェン、アスピリン(いずれも300 mg/kg, p. o.)と比較した。同様に立効散の成分生薬(立効散400 mg/kg相当量)の鎮痛効果も検討した。薬物動態の測定のために、立効散を投与(400 mg/kg, p. o.)されたマウスに全身麻酔(ペントバルビタール50 mg/kg, i. p.)を施し10-90分後に採血(1 ml, 3.8%クエン酸0.1 ml添加)を行った。血液は除タンパク後にHPLCにて解析した(254、280 nm)。結果・考察】立効散の各生薬成分は投与10分後から速やかな血中濃度の上昇を認め、20-30分をピークに90分後にはほぼ検出限界を下回ることが明らかとされた。鎮痛作用も投与20分後から用量依存的に有意($P < 0.05$)に認められ、アセトアミノフェンならびにアスピリンと同程度の鎮痛強度を有することが明らかになった。更に、前処置時間の延長(90分)は有意($P < 0.05$)な鎮痛効果の増強を示し、立効散の鎮痛効果発現への代謝産物の重要な関与が示された。また、成分生薬のみの投与では有意な stretch movements の発現抑制は得られず、有効な鎮痛効果発現のためには各生薬の協力作用が不可欠である事が示された。

論文審査および試験結果の要旨

申請者 長尾隆英に対する第1次審査は、2013年12月18日、主査 坂上宏教授、副査 友村明人教授、須田直人教授、村本和世教授の3名により実施した。主論文の内容に関し口頭試問を行い、また、語学試験は英語の文献読解力について筆記試験により実施した結果、いずれも合格と認め、申請者は博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと判定した。