臨床報告

三叉神経痛に対する小柴胡湯・
桂枝加芍薬湯併用療法の効果

大野 健次 延原 弘明

Medical Treatment of Trigeminal Neuralgia with the Combination
of Sho-saiko-to and Keishi-ka-shakuyaku-to

Kenji OHNO Hiroaki NOBUHARA

M. D., Pain Clinic, Kanto Teishin Hospital, 5-9-22, Higashigotanda, Shinagawaku, Tokyo 141, Japan

Abstract Extract preparations of Shosaiko-to and Keishi-ka-shakuyaku-to were simultaneously prescribed to 34 patients with trigeminal neuralgia. The efficacy of these kampo formulas on painful paroxysms was evaluated two weeks after commencement of formula administration.

In 11 out of 19 patients who were also taking carbamazepine (CBZ), dosage reduction or elimination of CBZ administration became possible; from the changes seen in the symptoms, Kampo treatment was thought to be effective in 14 of these cases. Of the 11 cases receiving Kampo alone, reduction in pain or elimination of pain was seen in 8 cases.

Excluding 4 cases where effectiveness could not be evaluated, the overall efficacy rate for Shosaiko-to/Keishi-ka-shakuyaku-to was determined to be 73% (22/30 cases).

Many basic and clinical studies have verified that Shosaiko-to-go-Keishi-ka-shakuyaku-to acts as an anticonvulsant. There are several common pharmacological characteristics between CBZ, the standard treatment for trigeminal neuralgia, and Shosaiko-to-go-Keishi-ka-shakuyaku-to. The formulas Shosaiko-to and Keishi-ka-shakuyaku-to used by themselves or in combination with CBZ were therefore thought to be a safe and effective option for the treatment of trigeminal neuralgia.

Key words: Trigeminal neuralgia, Shosaiko-to, Keishi-ka-shakuyaku-to, Kampo treatment, Carbamazepine

Abbreviations: CBZ (carbamazepine)

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), 46, 55-61, 1995

(accepted 18 Nov, 1994)

緒言

三叉神経痛は顔面の発作性電撃痛を特徴とする疾患である。重症例では電撃痛発作の後しばらく

“余韻”が続いたり、痛みが連発して重積状態となることがあるが、基本的には短い発作痛の反復である。持続的な痛みのある場合は三叉神経痛とはいえず、他の原因を探るべきである。漢方領域

医、関東通信病院ペインクリニック科、東京、〒141 品川区東五反田5-9-22

[1994年11月18日受理]

における過去の成書には、三叉神経痛に葛根湯や五苓散¹⁾、立効散²⁾が有効との記載がみられる。しかし、いずれも痛みの性質についての記述は不十分で、対象が真の三叉神経痛なのか、他の原因による三叉神経領域の痛みなのか定かでない。

三叉神経痛には carbamazepine (テグレトール、以下 CBZ) など西洋医学的な抗けいれん薬が有効であり、広く用いられているが、副作用や長期効果の点で問題がある。著者(大野)は柴胡桂枝湯により発作痛が消失した特発性三叉神経痛の症例を経験し、報告した³⁾。柴胡桂枝湯(の加減方)は相見の報告⁴⁾以来、てんかんの治療薬として臨床応用がなされている。菅谷らは、相見処方と同じ生薬構成で同等の効果を持つ小柴胡湯合桂枝加芍薬湯を用いて一連の基礎実験を行い、その抗けいれん作用を証明した⁵⁾。これらの成果から、小柴胡湯合桂枝加芍薬湯は真に有効な抗けいれん薬としての地歩を固めつつある。

柴胡桂枝湯および小柴胡湯合桂枝加芍薬湯はその抗けいれん作用、すなわち神経細胞の異常興奮を抑制するという性質から、CBZと同様に三叉神経痛に効果を発揮する可能性があると思われる。本研究では、市販の柴胡桂枝湯エキス剤よりも相見処方に近い生薬構成比とするために、小柴胡湯と桂枝加芍薬湯のエキス顆粒剤を同時に投与し、その有効性を検討した。

対象と方法

1993年1月から1994年6月までの間、関東通信病院ペインクリニック科を受診した三叉神経痛患者のうち、薬物療法の適応であると思われた34名(男:女=8:26, 66.7±11.6歳)を対象とした。三叉神経痛の診断は、International Headache Society の診断基準⁶⁾(表1)に沿って行い、症候性三叉神経痛や非定型顔面痛など他の原因による顔面痛は除外した。対象患者の背景因子を表2に示す。

対象患者には、ツムラあるいはカネボウの小柴胡湯エキス顆粒と桂枝加芍薬湯エキス顆粒を朝食および夕食の約30分前にそれぞれ1包ずつ内服させた(ツムラの場合:各方剤5g分2、カネボウ

の場合:各方剤4g分2)。漢方開始時、すでにCBZを服用していた患者には、漢方薬を併用しながら可能であれば(痛みが軽減すれば)CBZを減量していくよう指示した。受診前にCBZを服用していなかった患者のうち痛みが比較的軽度であったものには、漢方薬のみを処方した。痛みが強く、食事が十分にとれないなど日常生活に支障をきたしているにもかかわらず、CBZが投与されていなかった患者には、漢方薬とCBZを同時に処方した。

漢方薬服用開始から2週間後の外来受診時に、服薬状況および痛みの強さ、頻度、総合的な自覚的改善度について質問し、記録した。漢方薬の効果判定は表3の基準によった。CBZ服用量の変化に関する統計学的解析には、Wilcoxonの符号付順位和検定を用いた。

結 果

小柴胡湯・桂枝加芍薬湯開始時、すでにCBZを服用していた患者19名の転帰を表4に示す。19名中15名(79%)において痛みの消失ないし軽減がみられた。このうち痛みが軽減したがCBZの服用量も増えた1名では漢方の効果を判定することができない。この1名を除外すると漢方処方の有効率は78%(14/18)となる。図1は漢方薬併用前後におけるCBZ服薬量の変化を示したものである。漢方併用2週間後の服用量は有意に減少していた($p<0.05$)。4名の患者では2週間後までにCBZを中止することができた。

漢方薬開始時にCBZを服用していなかった患者は15名であった。このうち11名(73%)において痛みが消失、あるいは軽減した(表5)。漢方薬とCBZを同時に開始した4名のうち、痛みが不変であった1名については漢方薬が無効であったと判定できるが、痛みが消失した2名と軽減した1名においては漢方処方単独の効果を判定することはできない。この3名を除外すると漢方薬の有効率は67%(8/12)となる。漢方薬のみを服用した11名のうち、痛みが消失ないし軽減したのは8名(73%)であった。

CBZと小柴胡湯・桂枝加芍薬湯による薬物療

表1 三叉神経痛の診断基準⁹⁾

- A. 顔面または前頭部の発作痛。痛みの持続は数秒から2分以下。
- B. 痛みの性質は下記の項目のうち少なくとも4つに当てはまる。
1. 三叉神経の枝1本またはそれ以上の領域の痛み。
 2. 突然起こる、強い、鋭い、表在性の、刺さるような、または焼けるような痛み。
 3. 痛みの強さは激烈である。
 4. トリガーエリアへの刺激や食事、会話、洗顔、歯磨きなど日常の動作により誘発される。
 5. 発作の間欠期には完全に無症状である。
- C. 神経学的欠落がない。
- D. 個々の患者において痛みの発作は同じパターン(stereotyped)で起こる。
- E. 病歴や身体所見、特殊検査から他の原因による顔面痛を除外する。

表2 対象患者の背景因子

男 女 比 (人)	男	女	
	8	26	
投与開始時の年齢(歳)	66.7±11.6		
発症年齢(歳)	57.4±12.4		
発症から漢方投与開始 までの期間(年)	9.5±8.6		
罹患側(人)	右	左	両側
	20	13	1
罹患枝(人)	V1	V2	V3
	1	18	12
	V2+3		V1+2+3
	2		1

法という観点から対象患者全員における痛みの転帰をみると、消失10名(29%)、軽減16名(47%)、不変7名(21%)、増悪1名(3%)であり、その有効率は76%(26/34)であった。漢方薬の効果が判定不能であった4名を除外すると、小柴胡湯・桂枝加芍薬湯は73%(22/30)の患者に痛みの消失ないし軽減をもたらした。

なお、ツムラの製剤を投与された患者は26名、

表3 小柴胡湯・桂枝加芍薬湯の効果判定基準

- 1) 漢方薬開始前に、CBZを服用していなかった患者
 - ・漢方薬開始後2週間の間にCBZを服用せず、痛みが軽減した* 場合：有効
 - 2) 漢方薬開始前にCBZを服用していた患者
 - ・1日あたりのCBZ服用量を減量でき、しかも痛みが軽減した* 場合：有効
 - ・CBZの服用量は同じだが、痛みが軽減した* 場合：有効
 - 3) CBZの服薬状況にかかわらず、痛みが不変であった場合、あるいは増悪した場合：無効
- * 痛みの軽減：痛みの強さおよび頻度のうち少なくとも一方が軽減し、しかも総合的に自覚的改善がみられた場合を指す。

カネボウは8名であったがその有効性に差は認められなかった。全症例、全期間を通じて漢方薬によると思われる副作用はなかった。

考 察

三叉神経痛に対する薬物の効果を評価する場合、自然経過の影響を無視するわけにはいかない。本来三叉神経痛には自然寛解期があるため、数週あるいは数カ月の単位で薬剤を投与して症状の改善がみられたとしても、その薬剤の効果であると断定することはできない。一方、三叉神経痛を対象とした短期的な二重盲検法において placebo はほとんど効果を示さない⁷⁾ことから、ある薬物が即時的な効果を示す場合には、真に有効である可能性が高い。本研究は漢方薬の投与開始後2週間の症状の推移をみたものである。この2週間という期間は、慢性疾患に対する漢方薬の効果をみるためには必要な期間であると同時に、三叉神経痛の自然寛解の影響を最小限に留めるうえで妥当な期間であると考ええる。この条件下で70%以上の症例に効果がみられたことから、小柴胡湯・桂枝加芍薬湯が三叉神経痛に対し有効に作用した可能性は高い。

小柴胡湯と桂枝加芍薬湯の組合せが、どのように作用するかを考えるうえで、三叉神経痛の病因論と抗けいれん薬の作用機序を検討することが必

表4 漢方開始時、すでにCBZを服用していた例

2週間後の CBZ服用量	痛み				計
	消失	軽減	不変	増悪	
増加	0	1*	1	1	3
不変	1	2	2	0	5
減少	4	7	0	0	11
計	5	10	3	1	19

(注) * 漢方薬の効果判定が不可能な症例
網掛けの部分：漢方薬が有効であったと考えられる症例

表5 漢方開始時、CBZを服用していなかった例

処方	痛み				計
	消失	軽減	不変	増悪	
漢方+CBZ	2*	1*	1	0	4
漢方のみ	3	5	3	0	11
計	5	6	4	0	15

(注) * 漢方薬の効果判定が不可能な症例
網掛けの部分：漢方薬が有効であったと考えられる症例

要であろう。そのうえで小柴胡湯合桂枝加芍薬湯とCBZの類似性と相違点について考察を加えたい。

三叉神経痛の原因に関してはさまざまな説がある。もっとも有力な説は小脳橋角部において、三叉神経の root entry zone を血管が圧迫することによるというものである。臨床的にも Jannetta の報告⁹⁾以降、微小血管減圧術が広く行われ、効果をあげている。Hamlyn ら⁹⁾は術中所見から、三叉神経痛患者においては血管の圧迫による神経走行の乱れや、血管接触部位における圧痕の形成がある一方、神経痛の既往のない個体における新鮮屍体解剖では、単なる血管の接触はあっても走行の乱れや圧痕形成は認められなかったと報告している。このことから、多くの三叉神経痛症例において、血管による圧迫の結果、三叉神経根部が

図1 小柴胡湯・桂枝加芍薬湯投与前後の carbamazepine (CBZ) 服用量の変化
before: 投与前, after: 2週間投与後, ○: 痛みが消失または軽減した症例, ●: 痛みが不変であった,あるいは増悪した症例。投与後は有意にCBZ服用量が減少した ($P < 0.05$)。

微小な損傷を受けていることは事実であろう。損傷を受けた三叉神経は脱髄を起こし、異所性の異常発火を生じるようになることが、電気生理学的に確かめられている¹⁰⁾。同時に三叉神経に対する圧迫がもたらす慢性的な刺激は、三叉神経核における抑制機構を障害する。これらの結果、通常の触刺激により核内のニューロンが発作的な興奮を起こすようになり、三叉神経領域の発作性電激痛が生じるといわれている¹¹⁾。

三叉神経痛とてんかんの類似性は古くから指摘されており、これに基づいていくつかの抗けいれん薬が三叉神経痛の治療に用いられてきた。とくにCBZはもっとも有効性が高く、Blomによる最初の臨床応用¹²⁾から30年以上経過した現在でも薬物療法の主役である。三叉神経痛に対するCBZの作用機序として以下の説がある。

- 1) 細胞膜の Na^+ チャンネルをブロックし、末梢神経系の異所性興奮を選択的に抑制す

る¹³⁾。

2) 三叉神経核内の興奮性シナプス伝達を抑制する¹⁴⁾。

3) 同核内におけるネガティブフィードバック機構を促進する¹⁴⁾。

小柴胡湯合桂枝加芍薬湯はカタツムリの神経細胞膜においてナトリウム電流およびカリウム電流を減少させる作用を持つ¹⁵⁾。これは上記の CBZ の作用 1) と共通する。CBZ は抗けいれん作用の基礎実験で、キンドリングラットでの刺激による扁桃核放電の抑制、およびペンチレンテトラゾールによる痙攣の抑制という点でフェニトインよりも作用が強い¹⁶⁾。これに対し、小柴胡湯合桂枝加芍薬湯もネコ扁桃核キンドリングモデルの全身痙攣を抑制し¹⁷⁾、ペンチレンテトラゾールの2回投与により誘発されるラットの異常脳波の発生を抑制する¹⁸⁾。このように、小柴胡湯合桂枝加芍薬湯は CBZ と薬理学的な共通点が多く、三叉神経痛の治療に応用できる可能性をもつと思われる。

また、小柴胡湯合桂枝加芍薬湯の抗てんかん作用にはフリーラジカル消去作用が関与するといわれており¹⁹⁾、この方剤が血管圧迫部位における三叉神経根の組織障害を抑制する可能性を示唆する。神経組織に対して保護的に働く点は西洋医学的な抗けいれん薬にみられない特徴である。今後、CBZ における上記 2)、3) のような、三叉神経系での薬理学的効果に関する研究が小柴胡湯合桂枝加芍薬湯においても必要であろう。

CBZ は初期有効率の高さから、三叉神経痛であるか否かの診断にも用いられるほどである。しかし、副作用の多い点と有効率がしだいに低下することが問題であり、長期的にみると CBZ でコントロールが可能なのは患者の約半数であるという²⁰⁾。CBZ の副作用としては眠気、ふらつき、めまいといった神経系の症状が多い。まれに再生不良性貧血や全身の剥脱性皮膚炎²¹⁾などの重篤な副作用もみられる。

中根ら²¹⁾は各種の抗てんかん薬を服用中の患者に小柴胡湯合桂枝加芍薬湯を投与し、その前後での抗てんかん薬の血中濃度を測定した。CBZ を投与されていた20例のうち CBZ の血中濃度が上

昇したものは8例、不変6例、低下6例と一定の傾向を示さず、「従来の抗てんかん薬血中濃度への影響はほとんど無視できる」ことを示唆している。このことから、本研究の CBZ 併用例においてその減量や中止が可能であったのは小柴胡湯・桂枝加芍薬湯が CBZ の代謝に影響を及ぼしたためではなく、独自の効果によるものと推測される。その結果、CBZ の副作用を増強することなく痛みの軽減がもたらされ、CBZ の減量や中止が可能となったと考えられる。

CBZ の減量ができれば、副作用の発生率を低下させることが可能となるだろう。すなわち、薬物療法でコントロールできる患者の割合が増え、同一患者においては薬物でコントロール可能な期間が延長すると思われる。

以上のことを考慮すると、三叉神経痛の患者における小柴胡湯・桂枝加芍薬湯の具体的な用い方として、次のような場合が考えられる。

- 1) 三叉神経痛の初期、あるいは痛みが軽度の場合：単独で投与する。効果がみられないときは CBZ を併用する。
- 2) 痛みが強く、食事や洗顔など日常生活動作に支障をきたしている場合：CBZ と同時に投与する。
- 3) すでに CBZ が投与されている場合：小柴胡湯・桂枝加芍薬湯を併せて投与し、CBZ の減量を試みる。

三叉神経痛に対する小柴胡湯・桂枝加芍薬湯の有用性を確認するためには、今後、コントロールスタディならびに長期的な効果についての調査が必要であろう。また、柴胡桂枝湯を単独で用いた場合との効果の比較や、至適用量についての検討も必要であろう。

結 論

小柴胡湯と桂枝加芍薬湯の同時投与は、三叉神経痛の症状を改善するために有用であると思われる。CBZ と組み合わせることにより、三叉神経痛の薬物療法をより安全に、また有効性の高いものにする可能性がある。今後、臨床および基礎の両面からより詳細な検討が必要であろう。

文 献

- 1) 大塚敬節：症候による漢方治療の実際，南山堂，1963
- 2) 藤平 健：漢方医学Ⅲ病名別解説 篇（その1），pp.212，日本漢方医学研究所，1980
- 3) 大野健次，斎藤隆雄，森下孝仁：柴胡桂枝湯が有効であると思われた三叉神経痛の2症例，ペインクリニック，**7**，477-480，1986
- 4) 相見三郎，斎藤 隆，松田健身：柴胡桂枝湯による癲癇の治療。その成績と考察及び脳波所見に及ぼす影響について，日本東洋医学会誌，**27**，99-116，1976
- 5) 菅谷英一：柴胡桂枝湯加芍薬の抗痙攣作用および一般薬理スクリーニング—最新の漢方薬理・漢方薬の科学的な検証と展望，pp.67-70，Excerpta Medica，東京，1988
- 6) Headache Classification Committee of the International Headache Society：Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders，Cranial Neuralgias and Facial Pain，Cephalalgia，**8**(suppl. 7)，67-68，1988
- 7) Rockliff BW，Davis EH：Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia，Arch Neurol，**15**，129-136，1966
- 8) Jannetta PJ：Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia，J Neurosurg，**26**，159-162，1967
- 9) Hamlyn PJ，Thomas TK：Neurovascular compression in trigeminal neuralgia：a clinical and anatomical study，J Neurosurg，**76**，948-954，1992
- 10) Burchiel KJ：Abnormal impulse generation in focally demyelinated trigeminal roots，J Neurosurg，**53**，674-683，1980
- 11) Fromm GH，Terrence CF，Maroon JC：Trigeminal neuralgia. Current concepts regarding etiology and pathogenesis，Arch Neurol，**41**，1204-1207，1984
- 12) Blom S：Trigeminal neuralgia. Its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883)，Lancet，**1**，839-840，1962
- 13) Catterall WA：Common modes of drug action on Na⁺ Channels：local anaesthetics，antiarrhythmics and anticonvulsants，Trends Pharmacol Sci，**8**，57-65，1987
- 14) Fromm GH，Chattha AS，Terrence CF，et al.：Role of inhibitory mechanisms in trigeminal neuralgia，Neurology (Ny)，**31**，683-687，1981
- 15) 菅谷英一，高木玉喜，梶原景正，他：小柴胡湯合桂枝加芍薬湯のイオンチャンネルに対する効果—最新の漢方薬理・漢方薬の科学的な検証と展望，pp.96-100，Excerpta Medica，東京，1988
- 16) グッドマン・ギルマン薬理書，第8版（上），pp.537-539，広川書店，東京，1992
- 17) 飯塚 進，石毛 敦，関口協二，他：キンドリング現象に対する小柴胡湯合桂枝加芍薬湯の抗痙攣効果—最新の漢方薬理・漢方薬の科学的な検証と展望，pp.77-82，Excerpta Medica，東京，1988
- 18) 石毛 敦，関口協二，飯塚 進，他：ベンチレンテトラゾール2回投与脳波パワースペクトル法による小柴胡湯合桂枝加芍薬湯—最新の漢方薬理・漢方薬の科学的な検証と展望，pp.71-76，Excerpta Medica，東京，1988
- 19) 平松 緑，枝松 礼，河野雅弘，他：小柴胡湯合桂枝加芍薬湯のラジカル消去作用について—最新の漢方薬理・漢方薬の科学的な検証と展望，pp.136-143，Excerpta Medica，東京，1988
- 20) Taylor JC，Brauer S，Espir MLE：Long-term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine，Postgrad Med J，**57**，16-18，1981
- 21) 中根允文，築城 檀，野中健作，他：難治性てんかんに対する小柴胡湯合桂枝加芍薬湯エキスの効果，臨床と研究，**62**，1914-1923，1985

要旨 三叉神経痛の患者34名に，小柴胡湯と桂枝加芍薬湯のエキスを同時に投与し，2週間後における効果を検討した。

漢方薬開始前から carbamazepine (CBZ) を服用していた19名のうち11名において，CBZを減量または中止することができ，症状の変化から14名において漢方処方が有効であると考えられた。漢方薬のみを投与した11名中8名に痛みの消失ないし軽減がみられた。

効果判定不能の4名を除くと，30名中22名（73%）において小柴胡湯・桂枝加芍薬湯が有効であった。

小柴胡湯合桂枝加芍薬湯は基礎実験と臨床の両面から抗けいれん作用が確かめられており，

三叉神経痛治療の標準薬である CBZ と薬理学的な共通点が多い。小柴胡湯・桂枝加芍薬湯を単独で、あるいは CBZ と併用して用いることにより、三叉神経痛の薬物療法がより有効で安全なものとなる可能性があると思われた。

キーワード：三叉神経痛，小柴胡湯，桂枝加芍薬湯，漢方療法，カルバマゼピン