

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	田中 萌生
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 1057 号
学位授与の日付	令和4年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Effects of the Kampo medicine Yokukansan for perioperative anxiety and postoperative pain in women undergoing breast surgery: A randomized, controlled trial. (乳がん手術における周術期の不安と術後痛に対する抑肝散の効果を調査するための前向き無作為化比較試験)
論文審査委員	主査 教授 平島 正則 副査 教授 染矢 俊幸 副査 准教授 福井 直樹

博士論文の要旨

(目的と背景) 周術期に不安を感じることは当然の反応であるが、過度の不安は血圧上昇や頻脈などを引き起こすことが有害事象につながることが知られている。さらに、周術期の過度の不安を低減コントロールすることが良好な術後経過や入院期間の短縮、また術後痛が慢性疼痛へ移行するリスクの軽減、また術後痛が慢性疼痛へ移行するリスクの軽減につながることを示されていることも示されている。これまで周術期の不安を抑えるために、麻酔前投薬としてベンゾジアゼピン(BZ)系抗不安薬が使用されてきた。しかし、それらは過鎮静を引き起こし、患者が転倒したり、術前の患者確認ができなくなったりと不都合なことも多く、近年では使用は控えられる傾向にあり、代替となる薬剤が求められている。

また術後痛は、それによって引き起こされる離床遅延による運動機能回復の遅れに影響することや、術後痛が術後慢性痛のリスクファクターとなりうることを示唆されているが、それぞれに対して十分な対策がなされていないのが現状である。抑肝散は漢方薬の一種であり、かつては小児の夜泣きや不眠に用いられていたが、近年では複数の研究によって認知症周辺症状や神経障害性疼痛への効果が明らかになりつつある。抑肝散の特徴は情動に作用することによって痛みに対して何らかの作用を及すと考えられているところにある。半月板切除手術患者を対象に周術期における不安と鎮静に対する抑肝散の効果を検討したに注目した比較試験研究研究では、抑肝散とをBZ系抗不安薬と比較して過鎮静なくを比較し、抑肝散にはBZと同等に周術期の不安を和らげる効果が確認された一方で、BZにみられるような鎮静作用は見られないことを明らかにした。この結果から抑肝散がBZの代替薬として有望である可能性があることを示唆しと述べている。一方で、先に述べた研究を含めこれまでの研究では抑肝散そのものに抗不安作用があることが証明されていない。今回我々は周術期患者に抑肝散を投与することで周術期の不安が抑えられ、さらに術後痛が抑えられるのではないかと考え、前向き優越性比較試験を計画した。

抑肝散が術後痛に有効であるかを検討した臨床研究はなされていない。この抑肝散の抗不安作用と鎮痛作

用は周術期の患者にも利益をもたらすのではないかと考え、本研究を計画した。(

(方法) 新潟大学医歯学総合病院または新潟県立がんセンター新潟病院の乳腺外科にて2017年11月1日～2021年3月31日に乳がん手術を受けた20～60歳患者が対象者となった。で、乳房全摘及びセンチネルリンパ節生検、もしくは乳房部分切除及びセンチネルリンパ節生検を受ける患者を対象に施設毎に年齢、術式、American Society of Anesthesiology (ASA)が均等に割り振られるよう・強制無作為割付を行い、被験者に対してはオープンラベルで研究者側はブラインドの単盲検による優越性試験を行なったを行った。被験者全例に治療前のアンケート調査を行い、年齢、BMI、手術歴、ASAを予め記録した。また、試験薬を内服する前に唾液アミラーゼ(salivary α amylase: sAA)の測定と、不安とうつ状態の尺度(Hospital anxiety and depression scale: HADS)、状態-特性不安調査(State Trait Anxiety Inventory: STAI)に回答を求めた。対象者を抑肝散群と対照群に割付け、抑肝散群には2.5mg抑肝散を手術前日と当日直前の2回内服させた。被験者全例が手術直前に手術室でsAA測定を行い、全身麻酔下で通常の乳房全摘もしくは乳房部分切除と、センチネルリンパ節生検を受けた。手術後24時間後に再びsAA測定値を記録し、HADS、STAI、痛みのVisual Analog Scale: VASに回答を求めた。サすべての患者は手術前日と術後1日目に主観的不安の評価の質問紙であるHADSとSTAIに回答し、術後1日目に主観的な痛みを評価するためにVASを測定した。また客観的に不安を評価するために唾液アミラーゼを手術前日、手術直前、術後1日目の計3回測定した。主要評価項目は唾液アミラーゼ値、副次評価項目はHADS、STAI、VASとした。サンプルサイズは先行研究をもとに計算し、1群あたり40人のサンプルサイズが必要と判断した。

(結果) 両群50人ずつが登録され、最終的に抑肝散群35人と対照群42人が解析対象となった。割り付けられた両群の等質性を確認することを目的にt検定を行った結果、で年齢、ASA、術式や施設の間に差に有意な差はなかった確認できなかった。また抑肝散の有害事象も確認できなかった。そこで、抑肝散群ではが術後の不安に与える影響を確認するために、sAAを従属変数とする2×3要因(介入(抑肝散群、統制群)と時期(手術前日、手術直前、手術翌日)の分散分析を行った。その結果、sAA値において群と時期の交互作用が確認された。多重比較の結果、抑肝散群において、手術直前直前の唾液アミラーゼsAA値が対照群に比べて優位に低かつ低下することが確認された。(p=0.03)。さらに抑肝散群では手術直前の唾液アミラーゼsAA値が手術前日および術後1日目の値に比べて有意に低かつ(手術前日と術直前p=0.03、術直前と術後p=0.1)が、この差は対照群では認められなかった。うつと不安の自己報告尺度であるHADS、STAI、痛みのVASに関しては統計学的有意差は認められなかった。

(考察) 本研究は抑肝散の不安に対する効果を主観的評価ツールと客観的評価ツールの両方を用いて調査した最初の前向き無作為比較試験である。結果から、抑肝散の単回投与は急性に身体的・精神的変化をもたらし、それが周術期の不安の軽減に効果があることが推測される。

(結論) 乳がん手術を受ける患者において抑肝散は周術期の不安を軽減する可能性が示された。本研究は大規模臨床研究ではないことから、今後より大きな規模でRCTを実施することによりさらに確実な知見の蓄積が期待される。

審査結果の要旨

周術期の不安は血圧上昇や頻脈などの有害事象につながり、術後痛は慢性疼痛へ移行するリスクとなる。これまでのベンゾジアゼピン系抗不安薬の麻酔前投薬では過鎮静が問題となっており、代替となる薬剤が求められている。抑肝散は漢方薬の一種であり、近年の研究で認知症周辺症状や神経障害性疼痛への効果が明らかになりつつある。一方で、これまでの研究では抑肝散そのものに抗不安作用があることは証明されていない。申請者は、乳がん手術を受けた患者を対象に、抑肝散が周術期の不安と術後痛に与える影響を評価する前向き優越性比較試験を実施した。手術前に抑肝散を投薬した群において、不安の客観的評価指標である

唾液アミラーゼ (sAA) 値が対照群に比べて手術直前に有意に低下することが確認された。抑肝散群内の比較では、手術直前の sAA 値が手術前日および術後 1 日目の値に比べて有意に低かった。主観的評価ツールとして用いた不安とうつ状態の尺度 HADS-A と状態-特性不安調査 STAI-T においても、抑肝散群で不安の低下が認められた。

本研究によって、乳がん手術を受ける患者において抑肝散は周術期の不安を軽減する可能性が明らかにされた点で意義は高く、博士論文としての価値を認める。