

別紙1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小林 由佳

論 文 題 目

Duloxetine Plasma Concentrations and Its Effectiveness in the Treatment of Nonorganic Chronic Pain in the Orofacial Region

(口腔顔面領域における非器質性慢性疼痛に対する duloxetine の疼痛緩和効果と血漿濃度の関連性について)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

勝野 雅央



名古屋大学教授

委員

山田 清文



名古屋大学教授

委員

西脇 公俊



名古屋大学教授

指導教授

尾崎 三子夫



## 論文審査の結果の要旨

口腔顔面領域の非器質性慢性疼痛である口腔内灼熱症候群（BMS）と非定型歯痛（AO）を対象に duloxetine の疼痛緩和効果と血漿濃度の関連性についての研究を行った。疼痛評価は VAS を用い、duloxetine 投与 12 週後に血漿濃度を測定した。結果、平均 VAS スコアは 12 週時に有意に減少した。また、開始時の抑うつ症状の有無から 2 群に分け VAS スコアの経時変化を比較したが有意な交互作用は認めず、すなわち抑うつ症状の有無に関わらず疼痛は改善することが示された。次に、VAS スコア減少率と血漿濃度の関連性を検討したが、2 つの間に有意な直線回帰および二次曲線回帰は成立しなかった。以上から BMS および AO に対する duloxetine の疼痛緩和効果は認められたが、血漿濃度との関連性は得られなかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 薬効に影響する因子として、プラセボレスポonderとアドヒアランスが考えられる。プラセボ効果のメカニズムは解明されていないが、疼痛性障害の研究ではプラセボレスポonderが多いとの指摘がある。本研究においてもプラセボレスポonderの存在が薬効に影響し、薬効と血漿濃度の関連性が不明瞭になった可能性がある。また慢性疾患ではアドヒアランスが低いと言われている。本研究でもアドヒアランスの低さから薬効に影響したことは否定できない。さらに慢性疼痛疾患では、損害回避が高く自己志向性が低いといった人格特性の指摘がありアドヒアランスの遠因とも考えられる。
2. Duloxetine の疼痛緩和効果と血漿濃度の関連性における既報はこれまでにない。血漿濃度ではないが、duloxetine の用量と疼痛緩和効果について線維筋痛症と糖尿病性神経障害を対象とした研究では、関連性はないと報告されている。また、うつ病と duloxetine 血漿濃度の関連性の有無については一定の見解が得られていない。
3. 併用薬として alprazolam と brotizolam は使用可としたが、問題となる向精神薬との相互作用はなく、併用薬の影響は考えにくい。一方、身体治療薬についてのコントロールは行っていないが、注意が必要となる薬剤（warfarin 等）を併用している対象者はいなかった。また、上記 1 に記した通り、アドヒアランスの低さが影響した結果、薬効と血漿濃度に相関が得られなかった可能性はある。しかし、アドヒアランスの測定を行っていないため、本研究の限界の一つと言える。
4. 直線回帰が成立しなかった理由については、duloxetine の投与量の問題がある。投与量は 20mg/day と 40mg/day の 2 群だけであり、しかも多くが 40mg/day であった。そのため直線回帰が成立しなかったと想定する。また、薬物作用部位の遺伝子多型などの薬理学的要因も考えられる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	小林由佳	
試験担当者		主査	勝野雅夫	山田清文	西脇公俊
		指導教授	三浦三三		

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. Duloxetineの血漿濃度や抑うつ症状の重症度以外に薬効に影響する因子
2. 他の領域の疼痛緩和効果とduloxetineの血漿濃度との関係
3. Duloxetineの血漿濃度と薬効の間に有意な直線回帰が成立しなかったことに関し、アドヒアランスや併用薬の影響について
4. Duloxetineの投与量と血漿濃度の間に有意な直線回帰が成立しなかった理由について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、親と子どもの心療学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。