

201450005A

厚生労働科学研究委託費

地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る

医療の質向上・科学的根拠収集研究事業

薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討に関する研究

(研究課題番号 : H26-統合一般-005)

平成26年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 荒木 信夫

(埼玉医科大学 医学部 神経内科)

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業（地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業）による委託業務として、学校法人埼玉医科大学埼玉医科大学 学長 別所正美が実施した平成26年度「薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る
医療の質向上・科学的根拠収集研究事業

薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討に関する研究

(研究課題番号 : H26-統合一般-005)

平成26年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 荒木 信夫

(埼玉医科大学 医学部 神経内科)

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I.	研究班名簿	1
II.	総括研究年度終了報告 薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討	3
	荒木 信夫 埼玉医科大学神経内科 教授	
III.	分担研究年度終了報告 1. 抑肝散の効果の評価を行うための漢方問診票の作成	7
	磯部 秀之 埼玉医科大学東洋医学センター 講師	
	光藤 尚 埼玉医科大学神経内科 助教	
2.	埼玉医科大学神経内科における抑肝散の使用状況の後方視的検討	9
	光藤 尚 埼玉医科大学神経内科 助教	
	伊藤 康男 埼玉医科大学神経内科 講師	
	三宅 晃史 埼玉医科大学神経内科 助教	
3.	研究デザインの決定と試験薬剤の割り付け	11
	椎橋 実智男 埼玉医科大学情報技術支援推進センター 教授	
4.	薬物乱用頭痛の疫学および病態に関する文献的検討	13
	鈴木 則宏 慶應義塾大学神経内科 教授	
5.	当頭痛センターにおける薬物乱用頭痛患者の実態調査	17
	坂井 文彦 埼玉精神神経センター 埼玉国際頭痛センター長	
6.	薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討	19
	濱田 潤一 北里大学神経内科 教授	
7.	富永病院頭痛センターにおける頭痛患者データベースの構築と 薬物乱用頭痛に対する抑肝散療法の検討	21
	竹島 多賀夫 医療法人寿会富永病院 副院長	
IV.	研究成果	25
V.	研究成果の刊行に関する一覧表	77
VI.	研究成果の刊行物・別刷	81

【 I 】 研究班名簿

平成 26 年度 薬物乱用頭痛に対する抑肝散の有効性の検討班名簿

区分	氏名	所属	役職名
研究代表者	荒木 信夫	埼玉医科大学神経内科	教授
研究分担者	伊藤 康男	埼玉医科大学 神経内科	講師
	光藤 尚	埼玉医科大学 神経内科	助教
	三宅 晃史	埼玉医科大学 神経内科	助教
	椎橋 実智男	埼玉医科大学 情報技術支援推進センター	教授
	磯部 秀之	埼玉医科大学 東洋医学センター	講師
	鈴木 則宏	慶應義塾大学 神経内科	教授
	坂井 文彦	社会法人シナプス 埼玉精神神経センター	頭痛センター長
	濱田 潤一	北里大学 神経内科	教授
	竹島 多賀夫	医療法人寿会 富永病院	副院長
	荒井 啓行	東北大学 加齢医学研究所 脳科学研究部門老年医学分野	教授

【II】総括研究報告書

厚生労働科学研究委託費

(地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)
総括研究報告書

薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討

研究代表者 荒木信夫 埼玉医科大学 医学部 神経内科 教授

研究要旨

トリプタン系薬剤等の開発により、頭痛の急性期治療法が変化した。その反面、トリプタン系薬剤のみでなく、鎮痛薬等を過剰に使用することにより薬物乱用頭痛を来たし、QOLを低下させることが問題となっている。薬物乱用頭痛の治療法として、①原因薬剤の中止、②原因薬剤中止後に起こる頭痛への対応、③予防薬の投与がガイドラインに記載されているが、原因物質の服薬中止により1~6ヵ月間は70%の改善が得られるものの、長期予後では約40%で薬物乱用を再発する。また、薬物乱用頭痛の中には、いかなる治療にも抵抗性で乱用を脱すことのできない難治例が存在し、新たな治療戦略が必要である。我々は、少数例であるが、薬物乱用頭痛の治療に難渋する患者に漢方薬の抑肝散を予防薬に併用し、頭痛の著明な改善を認めた症例を経験した。本研究は、今後の頭痛診療ガイドラインの改訂に際して薬物乱用頭痛の新たな治療法の確立を目的とし、日本全国で頭痛を専門とする5施設で開始した。

本研究は3年計画で行い、初年度の平成26年度は薬物乱用頭痛に対する抑肝散の単独での効果の検討、漢方問診票の作成ならびに臨床研究を行う5施設での倫理審査ならびに抑肝散のプラセボの作成と割り付けを実施した。

研究分担者

伊藤康男	埼玉医科大学神経内科	講師	濱田潤一	北里大学神経内科	教授
光藤 尚	埼玉医科大学神経内科	助教	竹島多賀夫	医療法人寿会富永病院	
三宅晃史	埼玉医科大学神経内科	助教		副院長	
椎橋実智男	埼玉医科大学情報技術支援 推進センター	教授	荒井啓行	東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門老年医学分野 教授	
磯部秀之	埼玉医科大学東洋医学センタ ー	講師			
鈴木則宏	慶應義塾大学神経内科	教授		A. 研究目的	
坂井文彦	社会福祉法人シナプス 埼玉精神神経センター	教授		トリプタン系薬剤の開発により、片頭痛 の急性期治療法は進歩した。しかし、鎮痛 薬等を過剰に使用することにより薬物乱用 頭痛を来たし、QOLを低下させることが問	

題となっている。薬物乱用頭痛は、生産年齢人口に多数発症し、適切な治療を行なわなければ患者の治療満足度は向上せず、生産性の低下を来たすこととなり、社会的な問題となる可能性もある。その発症機序については報酬系の関与が指摘されるが充分なコンセンサスは得られていない。

薬物乱用頭痛の基本的な治療法は、①原因薬剤の中止、②原因薬剤中止後に起こる頭痛への対応、③予防薬の投与が現行のガイドラインに記載されているが、原因物質の服薬中止により1～6カ月間は70%の改善が得られるが、長期予後では約40%で薬物乱用を再発する。また、薬物乱用頭痛の中にはいかなる治療へも抵抗性で、乱用を脱することのできない難治例が存在し、新たな治療戦略が必要である。

我々は、少数例ではあるが、薬物乱用頭痛の治療に難渋する患者さんに漢方薬の抑肝散を従来の予防薬に併用し、頭痛の著明な改善が認められた症例を経験した。

抑肝散は、細胞外液グルタミン酸濃度の上昇を改善する作用があることから、バルプロ酸と同様の機序で片頭痛の予防薬としての作用が期待され、片頭痛の予防薬として有効な可能性があるほか、セロトニン神経系への作用が確認されていることから、特にベースが片頭痛の薬物乱用頭痛においては疼痛閾値の上昇や原因物質中止による不安を軽減することにより特に有効である可能性が考えられることなどから、抑肝散は薬剤乱用頭痛の症状改善効果が期待できる。

これまで、抑肝散の適応として、片頭痛や精神的なストレスによる頭痛と記載のある書籍もあるが、西洋医学的な二重盲検法

による検討はない。抑肝散の国際展開を図る上では、プラセボを用いた二重盲検法による検討が必須と思われることから、今回、3年計画で、薬物乱用頭痛に対する抑肝散の有効性、安全性を探索的に検討し、その結果を次回の慢性頭痛の診療ガイドラインの改訂に反映させることを目的に研究を行う。

特に初年度の平成26年度は薬物乱用頭痛に対する抑肝散単独での効果の検討、漢方問診票の作成、各施設における倫理審査の実施、抑肝散のプラセボの作成とその割り付けを行った。また、これまでの漢方の成書には抑肝散が頭痛に有効だと記述もあるが、機序は明らかでなく、その作用については動物実験を並行して行う。具体的には、抑肝散の神経細胞保護作用の機序を検討するため、マウス脳虚血・再灌流負荷時の一酸化窒素(NO)とヒドロキシラジカル(OH⁻)代謝、そしてグルタミン酸毒性および脳虚血性変化に対する抑肝散の作用を検討する。

B. 研究方法

研究期間は3年を予定しており、抑肝散とそのプラセボを用いた二重盲検法による、薬物乱用頭痛に対する抑肝散の効果の検討を中心に行う。

本研究の対象者は、元の頭痛が片頭痛で急性期治療薬の過剰使用により、薬物乱用頭痛に陥った患者とする。その薬物乱用頭痛の診断は、国際頭痛分類第3β版による。

選択基準は①ICHD3βの薬物乱用頭痛診断基準を満たし、原因薬物服用が1カ月に20日以上あること②ベースの頭痛が片頭痛であること③同意取得時の年齢が20歳以上で

あること④抑肝散の経口投与可能な患者⑤本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者の5項目とする。また、除外基準は①うつ病をはじめとする精神疾患を有する患者（Hamilton のうつ評価尺度で7点以上）②肝機能や電解質異常のある患者③肺に病変のある患者④重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、およびその他の患者の生命に影響を及ぼすと判断される疾患を合併する患者⑤他の医療用漢方製剤を服用している患者⑥鍼灸、整体、マッサージの治療を受けている患者⑦その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者の7項目とした。

初年度である平成26年度はその準備段階として、①各施設で倫理委員会の承認を得る②抑肝散のプラセボの作成を行い、割り付けを行う③薬物乱用頭痛をはじめとする頭痛疾患に対する抑肝散の効果の検討を後方視的に行う④抑肝散の効果の判定のための漢方問診票を作成した。⑤雄性C57BL/6マウスを用い、虚血30分前に抑肝散（TJ-54）（ $100 \mu\text{mol/kg}$ 腹腔内投与）を投与した群と非投与群（各n=10）で検討を行う。NO₂⁻とNO₃⁻濃度はGriess反応で測定し、ヒドロキシラジカルはサリチル酸をトラップした2-3DHBA濃度とし測定する。マウス脳虚血モデルは両側総頸動脈をclippingとした10分間の前脳虚血として、虚血後に再灌流を行う。また、海馬CA1神経細胞の検討として、

再灌流72時間後に脳を灌流固定後摘出、両側海馬を含む切片を作成しHE染色を行う。

C. 研究結果

①研究に参加する5施設で倫理委員会への研究の申請を行い、承認を得た。②抑肝散のプラセボの作成を行い、割り付けを行った。倫理委員会を通過した施設から順次、発送を開始した。③薬物乱用頭痛に対する抑肝散の効果の検討を後方視的に行い、抑肝散が単独で薬物乱用頭痛に有効な可能性のあること、うつ病治療中の薬物乱用頭痛においても有効な症例があったこと、薬物乱用頭痛だけではなく、後頭神経痛にも有効な症例があったことを確認した。④抑肝散の効果の検討を目的とした漢方問診票を作成し、運用した。⑤動物実験に関してはコントロール群の作成を開始した。

これらの成果は第42回日本頭痛学会総会、第51回東洋心身医学大会、2015年2月14日に東京有明医療大学で開催された2014年度統合医療合同班会議において発表を行った。

D. 考察

二重盲検法を用いた薬物乱用頭痛に対する抑肝散の効果の検討の前段階として後方視的に抑肝散が薬物乱用頭痛をはじめとする頭痛疾患に有効だったことが明らかとなった。しかし、いずれも少數例の経験であり、エビデンスを確立するためには、二重盲検法を用いた多数例での検討と、抑肝散の抗炎症作用や鎮痛作用を動物実験で行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

荒木信夫. 頭痛診療における漢方薬の選択.
漢方医学 : 38(4)、228-132、2014.

荒木信夫. 慢性頭痛の診療ガイドライン20
13. 中外医学社 : 32(5)、490-492、2014.

荒木信夫. 薬物乱用頭痛の診断と治療. 神
経治療 : 31(3)、269-272、2014.

荒木信夫、竹島多賀夫、鈴木則宏. 頭痛診
療Update—新しい慢性頭痛の診療ガイドラ
インおよび国際頭痛分類第3版β版の活用
一.
最新医学 : 69(6)、1091-1100、2014.

光藤尚、山元敏正、三宅晃史、伊藤康男、
溝井令一、中里良彦、田村直俊、荒木信夫.
薬物乱用頭痛に対する抑肝散の使用経験
第2報 抑肝散は単独で薬物乱用頭痛に有
効である可能性がある. 日本東洋心身医学
研究 : 29(1/2)、84-87、2014.

伊藤康男、荒木信夫. トリプタンによる薬
物乱用頭痛にはどのような特徴があります
か.

Headache Clinical&Science : 5(2)、46-47、
2014.

伊藤康男、荒木信夫. 慢性頭痛の診療ガイ
ドライン2013を踏まえた片頭痛の治療. 日
本病院薬剤師会雑誌 : 51(2)、172-176、20
15.

伊藤康男、荒木信夫. 緊急時の神経症候と
その対処法1 頭痛. 神経疾患. 最新の治療

2015-2017 : 47-49、2014.

2. 学会発表

光藤 尚、三宅晃史、伊藤康男、溝井令一、
田村直俊、山元敏正、荒木信夫. うつ病の
治療中の薬物乱用頭痛においても抑肝散は
有効な可能性がある. 第42回日本頭痛学会
総会. 2014.

石井宏和、光藤 尚、中里良彦、溝井令一、
田村直俊、山元敏正、荒木信夫. 抑肝散が
有効だった後頭神経痛の1例. 第42回日本
頭痛学会総会. 2014.

風間朝子、光藤 尚、三宅晃史、伊藤康男、
溝井令一、田村直俊、山元敏正、荒木信夫.
統合医療が有効だった身体表現障害による
頭痛を訴えた81歳女性例. 第42回日本頭
痛学会総会. 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

【Ⅲ】分担研究年度終了報告書

厚生労働科学研究委託費

(地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)

分担研究報告書

抑肝散の効果の評価を行うための漢方問診票の作成

研究分担者 磯部秀之 埼玉医科大学 東洋医学センター 講師
光藤 尚 埼玉医科大学 医学部 神経内科 助教

研究要旨

抑肝散の効果の評価を行うための漢方問診票を作成し、実際の薬物乱用頭痛の患者に使用した。抑肝散の使用に際し、イライラなど気分の評価を適切に行うことができた。

研究協力者

溝井令一 埼玉医科大学神経内科 講師
深谷大地 埼玉医科大学 研修医

A. 研究目的

薬物乱用頭痛に対する抑肝散の効果の検討を行うための漢方問診票を作成する。

B. 研究方法

埼玉医科大学の東洋医学外来で用いている問診票を基に、抑肝散の方意である「平肝熄風」を反映すべく、気分や睡眠を詳細に把握できる自己記入式の問診票を作成し、実際の薬物乱用頭痛患者に用いて、その有効性を検討した。

C. 研究結果

実際の薬物乱用頭痛患者に用いて検討したところ、治療開始前に気分の評価のうち「ぐっと堪えることが多い」「イライラする」の2項目で週に5回以上と回答したほか、

睡眠の評価では「寝付きが悪い」「よく目が覚める」「寝起きが悪い」といった睡眠障害を示唆する項目を抽出することができた。治療奏効後の医療者側の気分の評価と問診票の気分の評価では解離を認めた。

D. 考察

今回作成した問診票で患者の自覚症状としての気分の評価と睡眠の評価は妥当であったが、治療奏効後の評価では、気分の評価に患者側と医療者側の評価の解離が出たことに関しては、薬物乱用頭痛に再発が多いことから、長期的な経過を追跡すると、自覚症状の改善のなさと薬物乱用頭痛再発には相関がある可能性があり、長期的な追跡も必要であると考えられた。

E. 結論

抑肝散の効果の検討のための漢方問診票は薬物乱用頭痛患者の治療開始前の気分や睡眠の評価を適切に行うことができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

深谷 大地、光藤 尚、相馬 直人、平山 真
紀子、溝井 令一、中里 良彦、荒木 信夫、
山元 敏正、磯部 秀之. 抑肝散の適応と治
療効果判定のための問診表の作成について.
第 51 回東洋心身医学研究会 学術集会、東
京、2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究委託費

(地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)
分担研究報告書

埼玉医科大学神経内科における抑肝散の使用状況の後方視的検討

研究分担者 光藤 尚 埼玉医科大学 医学部 神経内科 助教
伊藤康男 埼玉医科大学 医学部 神経内科 講師
三宅晃史 埼玉医科大学 医学部 神経内科 助教

研究要旨

埼玉医科大学神経内科における、頭痛疾患に対する抑肝散の使用状況につき後方視的に検討を行い薬物乱用頭痛に対する抑肝散の有効性を検討した。

研究協力者

山元敏正 埼玉医科大学神経内科 教授
石井宏和 埼玉医科大学 研修医
風間朝子 埼玉医科大学 研修医

A. 研究目的

埼玉医科大学神経内科における頭痛患者に対する抑肝散の使用状況を後方視的に確認し、その効果を検討する。

B. 研究方法

①2013 年度に埼玉医科大学神経内科に入院した頭痛患者に対する抑肝散の使用状況を検討する。②埼玉医科大学病院頭痛外来において、初発の薬物乱用頭痛患者でかつ、抑肝散単独で治療が行われた症例を抽出し、抑肝散の効果を後方視的に検討する。③うつ病治療中に発症した薬物乱用頭痛に対する抑肝散の効果を後方視的に検討する。

C. 研究結果

①抑肝散は後頭神経痛患者 1 例と適応障

害による頭痛患者 1 例に処方されており、いずれも治療に奏効し、退院していた。②初発の薬物乱用頭痛患者に抑肝散を処方し、④週間後には原因薬物の離脱に奏効していた。③うつ病治療中に発症した薬物乱用頭痛 2 例に対して抗うつ薬の変更を行わず、抑肝散の併用を行い、薬物乱用頭痛の治療に奏効していた。

D. 考察

抑肝散は薬物乱用頭痛のみならず、後頭神経痛や精神疾患に伴う頭痛に対しても有効な可能性がある。抑肝散は従来の片頭痛予防薬との併用を行わなくても薬物乱用頭痛に単独で有効な可能性がある。うつ病など精神疾患を伴う薬物乱用頭痛は難治とされるが、難治の薬物乱用頭痛にたいしても抑肝散は有効であることが示唆された。

E. 結論

抑肝散は薬物乱用頭痛に単独で有効な可能性が有り、難治例への有効性も示唆され

た。

該当なし

F. 健康危険情報

3. その他

該当なし

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

光藤 尚, 山元敏正, 三宅晃史, 伊藤康男,
溝井令一, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫.
薬物乱用頭痛に対する抑肝散の使用経験
第 2 報 抑肝散は単独でも薬物乱用頭痛に
有効な可能性がある. 東洋心身医学研究.
29 : 84-87, 2014.

2. 学会発表

光藤 尚、三宅晃史、伊藤康男、溝井令一、
田村直俊、山元敏正、荒木信夫. うつ病の
治療中の薬物乱用頭痛においても抑肝散は
有効な可能性がある. 第 42 回日本頭痛学会
総会. 2014.

石井宏和、光藤 尚、中里良彦、溝井令一、
田村直俊、山元敏正、荒木信夫. 抑肝散が
有効だった後頭神経痛の 1 例. 第 42 回日本
頭痛学会総会. 2014.

風間朝子、光藤 尚、三宅晃史、伊藤康男、
溝井令一、田村直俊、山元敏正、荒木信夫.
統合医療が有効だった身体表現障害による
頭痛を訴えた 81 歳女性例. 第 42 回日本頭
痛学会総会. 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

厚生労働科学研究委託費

(地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)
分担研究報告書

研究デザインの決定と試験薬剤の割り付け

研究分担者 椎橋実智男 埼玉医科大学 情報技術支援推進センター 教授

研究要旨

薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性を検討するため、研究デザインの決定と、その実施のために必要な試験薬剤の割り付けを行った。

A. 研究目的

薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性を検討するため、研究デザインを決定し必要症例数を算出する。その後、double blindで試験を実施するための試験薬剤の割り付けを行う。

埼玉医科大学病院における抑肝散の効果にかかる既存のデータは下記であった。

- ・ 転帰（離脱） : 15例中15例
- ・ イライラ（改善） : 9例中8例
- ・ 発作日数（改善） : 7例中6例
- ・ 痛みの程度（改善） : 14例中10例

B. 研究方法

これまでの埼玉医科大学病院の症例データに power analysis を適用して $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ の条件で必要症例数を算出した。

算出された症例数に、double blind で試験を実施するため、乱数によるランダム割り付けを行った。乱数の発生にはマイクロソフト社の ExcelTMを用いた。

これらのデータにパラレルデザインを想定した power analysis を適用し、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ の条件で必要となるプラセボ群と実薬群の症例数を算出したところ以下の結果が得られた。データはいずれも Fisher's exact testの場合のものである。

- ・ 転帰（離脱） : 9
- ・ イライラ（改善） : 12
- ・ 発作日数（改善） : 14
- ・ 痛みの程度（改善） : 22

C. 研究結果

研究デザインは、プラセボと実薬とを用いたランダム化比較試とした。

パラレルとクロスオーバーについて検討の結果、これまでの症例への適用の経験からクロスオーバーでは薬剤の効果の残存が懸念されることから、パラレルデザインで実施することとした。

この結果から、最も多い22をより多い25を対象症例数とした。

D. 結論

研究結果を受け、中断などに備えてプラセボ群、実薬群薬剤とともに50症例分の薬剤を準備した。

薬剤の割り付けは double blind とし、筆者が管理者となって、乱数を用いてプラセボ×2+実薬×2の4つを単位として行った。薬剤の箱詰めは当研究とは無関係の第3者により、筆者の指示の下で行った。割り付け表は密封し、管理している。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究委託費

(地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)

分担研究報告書

薬物乱用頭痛の疫学および病態に関する文献的検討

研究分担者 鈴木則宏 慶應義塾大学 医学部 神経内科 教授

研究要旨

厚生労働科学研究委託費（地域医療基盤開発推進研究「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業）「薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討」を施行するにあたり、薬物乱用頭痛の疫学および病態について文献的検討を行った。一般人口における薬物乱用頭痛の有病率は、疑い例を含めると約1～2%と推定されている。また薬物乱用頭痛の病態には薬剤による中枢性の受容体発現や受容体機能発現機構の変調が重要な因子であると推測されている。特に、中脳水道周囲灰白質や吻側延髄腹内側部は侵害受容調節に重要な役割を果たしているが、薬物乱用頭痛では、吻側延髄腹内側部のon cellの活動過剰によって疼痛閾値が低下した結果、中枢性の感作が生じていると考えられている。さらに薬物乱用頭痛では中枢神経内の報酬系や辺縁系の異常があり薬物依存との類似性を指摘する研究も存在しており、本研究は抑肝散の薬物乱用頭痛に対する作用機序を考える上で有用な知見を呈すると考えられた。

研究協力者

清水利彦 慶應義塾大学医学部神経内科 専任講師
柴田 譲 慶應義塾大学医学部神経内科 専任講師
滝沢 翼 慶應義塾大学医学部神経内科大学院博士課程

A. 研究目的

薬物乱用頭痛は、片頭痛や緊張型頭痛などの患者が急性期頭痛治療薬を過剰に使用することにより、頭痛頻度や持続時間が増加して慢性的に頭痛を呈するようになった状態と定義されている。薬物使用過多が是正されないかぎり頭痛は持続する。しかし、一度、起因薬剤の使用が中止されれば頭痛は改善するか、少なくとも薬物使用過多の発生以前のパターンに戻るため、正しい診断と治療が非常に重要である。しかしながら、起因薬剤の過剰な使用過多が中止されても再発する率は約30%と高く、有効な予防薬の併用が必要とされる。片頭痛予防薬が薬物乱用頭痛の治療に用いられる場合があるが、十分な効果を認めないことが多い。

このため、本研究は漢方薬である抑肝散の薬物乱用頭痛に対する効果を実薬とプラセボを用いた無作為二重盲検試験にて検討するものである。本年度はまず薬物乱用頭痛について疫学および病態について文献的な調査および検討を施行した。

B. 研究方法

薬物乱用頭痛の疫学および病態に関する論文を収集し解析および検討を行った。解析に用いた文献は以下の通りである。

1. Diener H-C, et al. Medication-overuse headache: a worldwide problem. Lancet Neurol 3:475-483, 2004.
2. Paemeleire K, et al. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. Neurology 67:109-113, 2006.
3. Dawson AJ, et al. Medication-overuse headache in primary headache disorders: epidemiology,

- management and pathogenesis. *CNS Drugs* 19:483-497, 2005.
4. Supornsilpchai W, et al. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia* 30:1101-1109, 2010.
 5. De Felice M, et al. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers. *Brain* 133:2475-2488, 2010.
 6. Fuh JL, et al. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence. *Pain* 119:49-55, 2005.
 7. Radat F, et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients with DMS-IV criteria. *Headache* 48:1026-1036, 2008.
 8. Calabresi P, et al. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol. Sci* 26:62-68, 2005.
 9. Fumal A, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 129:543-550, 2006.
 10. Di Lorenzo C, et al. Drug consumption in medication use headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *J Headache Pain* 10:349-355, 2009.
 11. Sarchielli P, et al. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropharmacology* 32:1432, 2007.
 12. Sarchielli P, et al. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia* 28:714-722, 2008.
- (倫理面への配慮) 本研究では特に該当するものはない。
- ## C. 研究結果
- ### 1. 薬物乱用頭痛の疫学
- 神経内科に頭痛を主訴で受診する患者の5～10%が薬物乱用頭痛にあたるとされている。さらに一般人口における薬物乱用頭痛の有病率は、疑い例を含め約1～2%と推定されている¹⁾。その年齢層は、成人のみならず思春期や小児期の患者まで幅広く分布し、男女の比は、1:3.5と女性に頻度の高い疾患であるとされている。過剰に使用される頭痛薬として、アセトアミノフェンやNSAIDsなどの鎮痛薬、トリプタン、複合鎮痛薬（鎮痛薬とカフェインの合剤など）、エルゴタミン製剤、オピオイドおよびバルビツール酸などがある。国際頭痛分類第3版beta版ではそれぞれの薬剤に対する薬物乱用頭痛がサブフォームとして分類されるとともに診断基準が設けられている。世界的にトリプタンの使用が増えていることに対応して、トリプタンによる薬物乱用頭痛の頻度は高まっている。一方、難治性であることから海外で問題となっているバルビツール酸による薬物乱用頭痛は、わが国では頭痛の治療においてバルビツール酸が使用されることがないため、遭遇する機会はない。しかし、同じく難治性の薬物乱用頭痛の原因となるオピオイドはわが国においても近年、頭痛の治療において用いられるようになってきており、過剰使用により頭痛が誘発される可能性が予測されている。
- ### 2. 薬物乱用頭痛の病態生理
- 薬物乱用頭痛は片頭痛あるいは緊張型頭痛を基礎疾患有する患者に起こるとされている。そしてこれらの頭痛に対する急性期治療薬を乱用することで、痛みの症状が増悪するという疼痛疾患の中でも特異な現象を呈する疾患である。しかし、片頭痛や緊張型頭痛と同じ一次性頭痛に分類されている群発頭痛の患者に起こることはまれとされている。群発頭痛に薬物乱用頭痛を合併した17例を詳細に検討した最近の研究では、既往歴あるいは家族歴に片頭痛を有する患者がそのうちの大部