

分を占めていることが明らかにされた<sup>2)</sup>。さらに、慢性関節リウマチ患者が大量に鎮痛剤を使用しても新しい頭痛の発生が問題となることはないため、片頭痛あるいは緊張型頭痛の病態が薬物乱用頭痛発生の素因となっていると考えられている。また、トリプタンによる5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体の慢性的な刺激が、同受容体のdownregulationを引き起こすことが動物実験によって明らかにされている。このトリプタン過剰摂取による薬物乱用頭痛では、血液脳関門を通過しないスマトリプタンよりも、血液脳関門に対する透過性の高いゾルミトリプタンやリザトリプタンの方が薬物乱用頭痛の成立が早いことが報告されている<sup>3)</sup>。これらの知見より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薬物乱用頭痛発症に重要な因子であると推測されている。

しかし薬物乱用頭痛が発症する詳細な機序については未だ明らかにされていない。中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal grey: PAG)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ことが知られている。薬物乱用頭痛では、この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、中枢性感作が生じている可能性が考えられている<sup>1,3)</sup>。また、片頭痛の前兆の発現は、皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression: CSD)という現象によって引き起こされることが知られているが、アセトアミノフェンを30日間にわたって慢性投与したラットでは、CSDの発生閾値が低下したことが示されている<sup>4)</sup>。

このような中枢神経の異常だけでなく、末梢神経の異常を指摘する報告も存在する。De Feliceら<sup>5)</sup>は、ラットにトリプタンを慢性的に投与することで、顔面の触覚刺激によるアロディニアが誘発されることを明らかにした。この際に三叉神経節ニューロンで神経型一酸化窒素合成酵素 (neuronal nitric oxide synthase: nNOS)と calcitonin gene-related peptide (CGRP)の発現上昇が認められている。このモデルに、nNOSの阻害薬であるNXN-323を投

与すると触覚刺激に対する過敏性が消失したことから、nNOSを介した一酸化窒素 (NO)の産生がアロディニア発現に重要な働きをしていると考えられている。これらの所見は、薬物乱用頭痛の発症に一次ニューロンレベルでの異常が関与していることを示唆している。

これまで述べてきたような痛覚に関する神経系の異常に関する研究に加え、薬物乱用頭痛と薬物依存との類似性を指摘する研究も存在する。Fuhら<sup>6)</sup>は895名の台湾人薬物乱用頭痛患者の中で68%がDSM-IVの薬物依存の診断基準を満たすと報告し、Radatら<sup>7)</sup>のフランスにおける研究でも同様の傾向が示されている。これらの結果は、薬物乱用頭痛における報酬系や辺縁系の異常の存在を示唆している。Calabresiら<sup>8)</sup>は線条体や前頭前部・辺縁系の機能異常を想定した薬物乱用頭痛モデルを提唱している。このモデルは、腹側被蓋野から前頭前部・辺縁系皮質・腹側線条体に投射するドパミン作動性ニューロンの過剰活動によって中枢性の感作が生じ、その後に黒質から背側線条体に投射するドパミン作動性ニューロンによって薬物を乱用する習慣が維持されると想定している。また、<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucoseを用いたPETによって片頭痛を基礎疾患とした16人の薬物乱用頭痛患者の脳代謝を調べたところ、眼窩前頭部皮質の代謝低下が高い再現性で確認されている<sup>9)</sup>。同部位における代謝低下は、アルコールを含めた薬物中毒患者においてもしばしば認められるため、この所見はCalabresiらのモデルの妥当性を支持していると考えられている。

さらに薬物乱用頭痛と薬物中毒との関連を支持する遺伝学的研究も行われている。BDNF (brain-derived neurotrophic factor)の遺伝子における遺伝子多型Val66Metと薬物中毒と行動異常との関連が以前より知られていたが、薬物乱用頭痛患者の中でこの多型を示す者は、薬物乱用の程度が強いことが報告されている<sup>10)</sup>。

また、内因性カンナビノイド系は痛覚調節に重

要な役割を果たすが、腹側被蓋野の内因性カンナビノイド系は報酬効果にも関与している。薬物乱用頭痛患者では代表的な内因性カンナビノイドであるアナンダマイドが髄液中で低値を示すことが報告されている<sup>11)</sup>。さらに、痛覚調節と依存症との関連が深い視床下部由来のオレキシン-Aと副腎皮質刺激ホルモン放出因子の髄液中の濃度が薬物乱用頭痛患者で高値を示すことも最近示された<sup>12)</sup>。

薬剤使用による薬物乱用頭痛の原因薬剤には、コデイン（肝臓で脱メチル化されてモルヒネに変換される）やバルビツール酸やカフェインが含まれる場合があり、これらの成分に対する退薬症状や薬物依存が薬物乱用頭痛発症へ向かわせる寄与因子となる可能性が考えられている。また、市販複合鎮痛薬の中には、プロモワレリル尿素などの依存性を有する鎮静薬が含有されていることにも注意する必要がある。

#### D. 考察

本研究により、薬物乱用頭痛の病態には薬剤による中枢神経系、特に、中脳水道周囲灰白質や吻側延髄腹内側部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。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。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 岩下 達雄, 清水 利彦, 鈴木 則宏. 薬物乱用頭痛と治療難渋頭痛への対処. *Mebio* 2014; 31: 24-30.
2. 滝沢 翼, 柴田 護, 鈴木 則宏. 症候からの

アプローチ 診断のコツと初期治療, 専門医への紹介のタイミング 頭痛. *内科* 2014;113: 815-818

3. 柴田 護. 薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛、MOH)の病態生理と診断. *神経内科* 2014; 81: 417-422.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的所有権の取得

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

平成26年度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

当頭痛センターにおける薬物乱用頭痛患者の実態調査

研究分担者 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

**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、当頭痛センターにおける薬物乱用頭痛患者の実態を調査した。2014年度の初診患者1328名のうち、薬物乱用頭痛は173名で、全体の13%を占めていた。薬物乱用頭痛患者の受診率が高い頭痛外来や頭痛センターにおいて、抑肝散の有効性を確認し、エビデンスを構築していくことは、患者満足度の高い頭痛医療を提供していく上で重要であると考えられた。

**研究協力者**

浅野賀雄 埼玉精神神経センター  
神経内科部長

**A. 研究目的**

薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛)は、片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛をもつ患者が、トリプタン製剤や非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)などの急性期または対症的頭痛治療薬を定期的に乱用することによって頭痛が慢性化する、いわゆる二次的な頭痛症候群である。

本研究では薬物乱用頭痛患者に対するTJ-54 ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)の有効性、安全性を無作為二重盲検法による検討を行うが、本年度は当頭痛センターにおける薬物乱用頭痛患者の実態について

調査を行った。

**B. 研究方法**

2014年度に埼玉国際頭痛センターの頭痛外来を受診した頭痛患者(1328名)を対象とした。頭痛の診断は、国際頭痛分類第3版beta版(ICHD-3beta)の診断基準に準じて行った。

**C. 研究結果**

受診患者総数は2726人。初診患者総数は1328人だった。初診患者の年齢別受診者数では、40~49歳が23%と最も多く、次いで30~39歳が19%だった。また、初診患者の疾患別頻度では、片頭痛863名(65%)、緊張型頭痛305名(23%)、群発頭痛(三叉神経・自律神経性頭痛:TACs)27名(2%)、その他の一次性頭痛53名(4%)、二次性頭痛80名(6%)で、片頭痛が最も多かった。片頭

痛患者863名の内訳では、発作性片頭痛が561名（65%）、次いで薬物乱用頭痛が173名（20%）、慢性片頭痛が129名（15%）で、薬物乱用頭痛は全初診患者の13%を占めた（図）。

#### D. 考察

国際頭痛分類第2版（ICHD-II）の診断基準による疫学調査では、諸外国の一般住民における薬物乱用頭痛の有病率は0.5-7.2%で、成人における有病率は0.5-2.6%である。また、頭痛外来や頭痛センターでの薬物乱用頭痛の割合は、ヨーロッパでは30%以下、米国では50%以上に対し、わが国の頭痛外来では14.6%と報告されており、本調査結果と同程度の割合が示されている。

薬物乱用頭痛の治療に関しては、基本的に原因薬物の中止、薬物中止後に起こる反跳頭痛への対処、予防薬投与が行われているが、約30%の患者で離脱治療後に再発を認めるなど、予後不良となる症例も少なくない。このように難治化する可能性をもつ薬物乱用頭痛患者に対し、抑肝散の有効性を確認し、エビデンスを構築していくことは、患者満足度の高い頭痛医療を提供していく上でも重要であると考えられる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fujita M, Sato K, Nishioka H, Sakai F. Oral sumatriptan for migraine in children and adolescents: a randomized,

multicenter, placebo-controlled, parallel group study. Cephalalgia. 2014 Apr;34(5):365-75.

##### 2. 学会発表

1. 浅野賀雄. 頭痛患者に対する頭痛体操指導の効果について. 第42回日本頭痛学会総会. 2014年
2. 浅野賀雄. 小児頭痛患者に対する心理カウンセリングの試み. 第42回日本頭痛学会総会. 2014年
3. 浅野賀雄. 慢性片頭痛に対する鍼治療の効果. 第42回日本頭痛学会総会. 2014年

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

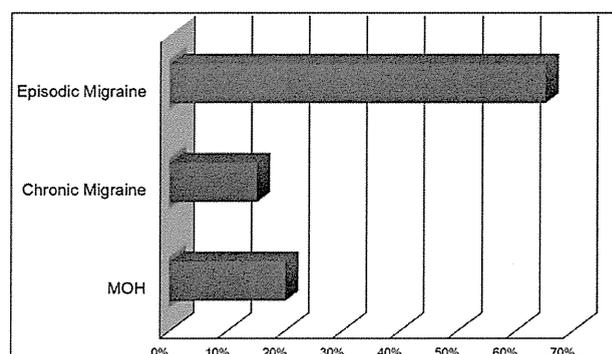


図 初診患者(1328名)における発作性片頭痛(episodic migraine), 慢性片頭痛(chronic migraine), 薬物乱用頭痛(MOH)の割合

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

薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討

研究分担者 濱田潤一 北里大学神経内科 教授

**【研究要旨】**

慢性頭痛ガイドラインの改訂と漢方薬の海外展開を目標に、薬物乱用頭痛と診断された患者のうち同意を取得できたものを対象に抑肝散と抑肝散のプラセボを用いた二重盲検法による試験を行い、その有効性と安全性を検討する。観察期間は 8 週間で目標症例数は 100 例。参加施設は埼玉医科大学病院、慶應義塾大学病院、北里研究所病院、埼玉精神神経センター、富永病院の 5 施設で実施する。

**研究協力者**

飯ヶ谷美峰 北里大学北里研究所病院  
神経内科副部長

**A. 研究目的**

薬物乱用頭痛患者に対する抑肝散エキス顆粒の有効性及び安全性を検討する。

**B. 研究方法**

TJ-54 ツムラ抑肝散エキス顆粒またはそのプラセボ薬を前観察期 4 週間の後 8 週間服用し、有効性を二重盲検比較試験で検討する。

(倫理面への配慮)

研究倫理委員会で研究実施計画書および同意文書・説明書等の承認を受けた後に研究を開始する。

**C. 研究結果**

・2015 年 2 月 26 日当病院研究倫理委員会

より承認

・「臨床研究等に係わる利益相反」自己申告書提出済み

**D. 結論**

予定通り、臨床研究を開始する。

**E. 研究発表**

1. 論文

濱田潤一. 【頭痛診療のニュー・ストリーム新国際分類とわが国の新診療ガイドライン】  
クリニカルニューロサイエンス : 32(5)、563-567、2014.

濱田潤一. 【神経疾患治療薬の剤形と使い分け】片頭痛および関連疾患に対する頓挫薬剤形の使い分け. Brain Medical : 26(2)、153-157、2014.

濱田潤一. 【慢性頭痛の診療-Update-】頭痛診療の進め方. 最新医学 : 69(6)、1101-1108. 2014.

濱田潤一. 【頭痛診療最前線-改訂ガイドラインをマスターする!-】片頭痛の急性期マネジメント. Mebio : 31(6)、17-22、2014.

飯ヶ谷 美峰. 頭痛診療のニュー・ストリーム. クリニカルニューロサイエンス:32(5)、554-555、2014.

飯ヶ谷美峰. 典型的前兆のある片頭痛. 日本臨床 : 32、635-637、2014.

飯ヶ谷美峰. 感染症による頭痛. 日本臨床 : 31、814-819、2014.

## 2. 学会等

飯ヶ谷 美峰、薄井 健介、濱田 潤一. 電子版頭痛記録帳「頭痛クリック」の開発と臨床試用. 第 55 回日本神経学会学術大会 : 2014

永久 太一、飯ヶ谷 美峰、濱田 潤一. ワーファリン、ダビガトランに治療抵抗性で脳梗塞の再発を繰り返した抗リン脂質抗体陽性の 59 歳女性例. 第 209 回日本神経学会関東・甲信越地方会 : 2014

飯ヶ谷 美峰、濱田 潤一、五野 由佳理、井上 岳、松原 肇、古瀬 司、松尾 義朋. 頭痛 web 日記「頭痛クリック」の開発と臨床試用. 第 42 回日本頭痛学会総会 : 2014

佐々木 賢一、飯ヶ谷 美峰、濱田 潤一. カンピロバクター感染後、髄膜炎と尿閉を呈した 1 例. 第 211 回日本神経学会関東・甲信越地方会 : 2014.

## F. 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)  
「薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討」  
分担研究報告書

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

研究分担者 竹島多賀夫 富永病院 副院長、神経内科部長、頭痛センター長

**研究要旨：**

富永病院・頭痛センターを受診した患者のデータベースを構築し、薬物乱用頭痛患者における抑肝散の治療効果確認のための準備を実施した。

**研究協力者**

菊井祥二 富永病院 神経内科副部長  
脳卒中センター副センター長

の配慮：主任研究者の施設および富永病院において倫理委員会の承認を得ている。

**A. 研究目的**

富永病院頭痛センターを受診した頭痛患者のデータベースを構築し、薬物乱用頭痛患者において、抑肝散の治療効果を検討する。

**B. 研究方法**

富永病院頭痛センターを受診した頭痛患者の年齢、性別、国際頭痛分類第3版β版による頭痛診断、頭痛の特徴、罹病期間、頭痛頻度、程度、頭痛の特徴、随伴症状などを電子的に記録しデータベースを構築する。薬物乱用頭痛と診断された患者のうち、抑肝散による治療試験に参加することを同意が得られた患者に対し、主任研究者より割りつけられた薬剤（抑肝散実薬または偽薬）を投与し、効果を評価する。倫理面へ

**C. 研究結果**

頭痛患者データベースは、4542例の登録が完了した。前兆のない片頭痛2444例、前兆のある片頭痛328例であった。このうち、慢性片頭痛または薬物乱用頭痛は892例であった。緊張型頭痛1330例、三叉神経自律神経性頭痛240例であった。残りは、その他の一次性頭痛、二次性頭痛、頭頸部神経痛などであった。薬物乱用頭痛の治療試験については、富永病院の倫理委員会の審査及び承認を受け、主任研究者に報告した。

**D. 考察**

都市部の頭痛センターには多数の一次性頭痛患者が受診し、片頭痛患者の割合が高かった。慢性片頭痛または薬物乱用頭痛の患者は受診した頭痛患者の7.2%、片頭痛患者の11.8%を占めた、また、群発頭痛を

含む三叉神経自律神経性頭痛の患者も少ない。

## E. 結論

頭痛医療の進展のため、頭痛医療の受け皿が必要であるが、富永病院頭痛センターは地域の多数の頭痛患者につき、国際頭痛分類に基づき診断を行っている。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

菊井祥二, 宮原淳一, 柏谷嘉宏, 竹島多賀夫. 低用量インドメタシンとプレガバリンの併用が有用であった持続性片側頭痛の1例. 臨床神経学. 54:824-826, 2014.

菊井祥二, 竹島多賀夫. Common Diseaseと自律神経 三叉神経自律神経性頭痛および持続性片側頭痛の臨床像とその特徴. 自律神経. 51:236-241, 2014.

竹島多賀夫. Topics of headache メカニズムから治療まで 慢性頭痛の診療ガイドライン2013のポイント. 日本頭痛学会誌. 41:16-20, 2014.

竹島多賀夫. 【頭痛診療のニュー・ストーリー 新国際分類とわが国の新診療ガイドライン】 頭痛診療の最近の動き 国際頭痛分類第3版β版. Clinical Neuroscience. 32:487-489, 2014.

菊井祥二, 宮原淳一, 柏谷嘉宏, et al.

【慢性疼痛】 帯状疱疹後神経痛. 神経内科. 80:443-450, 2014.

菊井祥二, 竹島多賀夫. β遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛の予防に有効か. 日本頭痛学会誌. 40:419-420, 2014.

菊井祥二, 竹島多賀夫. 【頭痛診療最前線-改訂ガイドラインをマスターする!-】 小児・高齢者・精神疾患患者への個別対応. Mebio. 31:31-35, 2014.

### 2. 学会発表

菊井祥二, 竹島多賀夫, 宮原淳一, 柏谷嘉宏, 山下 晋, 宮崎晃一, 祖母井龍, 我妻敬一, 富永良子, 富永紳介. 当院における若年性(45歳以下)脳梗塞例の検討. 第39回日本脳卒中学会総会, 大阪, 2014年3月14日

菊井祥二, 宮原淳一, 柏谷嘉宏, 竹島多賀夫. SUNCT/SUNAの治療薬の検討. 第55回神経学会学術集会, 福岡, 2014年5月23日

菊井祥二, 宮原淳一, 柏谷嘉宏, 竹島多賀夫. 低用量オランザピンが有効であった難治性薬物乱用頭痛の1例. 第100回神経学会近畿地方会, 大阪, 2014年7月19日

菊井 祥二, 宮原淳一, 柏谷嘉宏, 縄田昌浩, 竹島多賀夫. 片頭痛の慢性化と脳MRI画像解析. 第42回頭痛学会総会, 下関, 2014年11月14日

宮原淳一，柏谷嘉宏，菊井祥二，竹島多賀夫．貨幣状頭痛の臨床的特徴。第42回頭痛学会総会，山口，2013年11月15日，一般

菊井祥二，宮原淳一，柏谷嘉広，竹島多賀夫．当院頭痛外来における Indomethacin 反応性頭痛の検討。第32回神経治療学会総会，東京，2014年11月22日

菊井祥二，柏谷嘉宏，宮原淳一，竹島多賀夫．小児慢性 SUNCT の1例。第101回神経学会近畿地方会，神戸，2014年12月13日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 【Ⅳ】研究成果

## 第一回班会議議事録

日時：平成 26 年 8 月 5 日（火）18：00～

場所：東京ステーションカンファレンス

出席 班長 荒木信夫

班員 荒井啓行 磯部秀之 伊藤康男 椎橋実智男 鈴木則宏 竹島多賀夫  
光藤 尚（50 音順）

代理出席 班員 坂井文彦（代理 浅野賀雄） 濱田潤一（代理 飯ヶ谷美峰）

1. 班長より挨拶
2. 班員の自己紹介
3. 班長より研究計画の概要の説明と班員による研究計画に関する討議

討議の結果、計画案に関して以下の①～④の通り変更した。

- ①実薬と偽薬を二重盲検法で 8 週間ずつ投与すること
- ②抑肝散の効果の判定に関しては、原因となった頓挫薬を変更すると判定が難しくなることから、原因となった頓挫薬は継続として、その内服回数を評価項目に加えること
- ③研究への参加にあたっては、対象となる患者が説明を受けてから参加への判断をするのに時間が必要であり、初回の受診時に研究の説明を行い、4 週間後に参加の同意を得ること、また、初回受診時に頭痛ダイアリーを渡して同意が得られれば、その 4 週間分のダイアリーを評価の対象とすること
- ④対象となる患者に関して、ベースが片頭痛の薬物乱用頭痛で一ヵ月辺りの頭痛日数が 20 日以上とすること

\* 上記変更点に関して、厚生労働省に変更する旨を報告し、了承を得た。

4. 割り付けに関する説明
5. 東洋医学的問診票に関する説明
6. 代表的な症例の提示
7. その他

実際の試験開始にあたっては、各施設の実務者への説明会が必要であるとの意見もあり、日程の調整を行うこととなった。

## 第二回班会議 議事録

時間：平成 26 年 11 月 14 日（金）17：30～

場所：下関市海峡メッセ下関

出席 班長 荒木信夫

班員 椎橋実智男 鈴木則宏 濱田潤一 光藤 尚

研究協力者 飯ヶ谷美峰 菊井祥二 柴田 護 清水利彦 滝沢 翼

代理出席 班員 坂井文彦（代理 浅野賀雄）（50 音順）

### 1. 班長挨拶

・ 研究代表者 埼玉医科大学 荒木 信夫 より、前回変更のあったプロトコールを確認した。また、今回実施する際に使用する臨床研究ファイルを班員の先生方にみていただき、今後これらを班員の先生方に配ることをお知らせした。

### 2. プロトコールの概要

- ・ 臨床研究の流れ：プロトコールについて確認した。
- ・ 臨床研究ファイルの説明：1 例ごとのファイルを班員の先生方に示した。
- ・ 漢方問診票の説明：光藤より変更点を説明した。書式の変更についてご意見いただき、今後やや変更する予定である。

### 3. 割付と試験薬剤の説明

- ・ パッケージ見本を班員の先生がたにみていただいた。
- ・ 薬剤の送付方法についても説明した。

### 4. IRB と COI の説明

- ・ 倫理審査状況及び利益相反の管理について報告した。

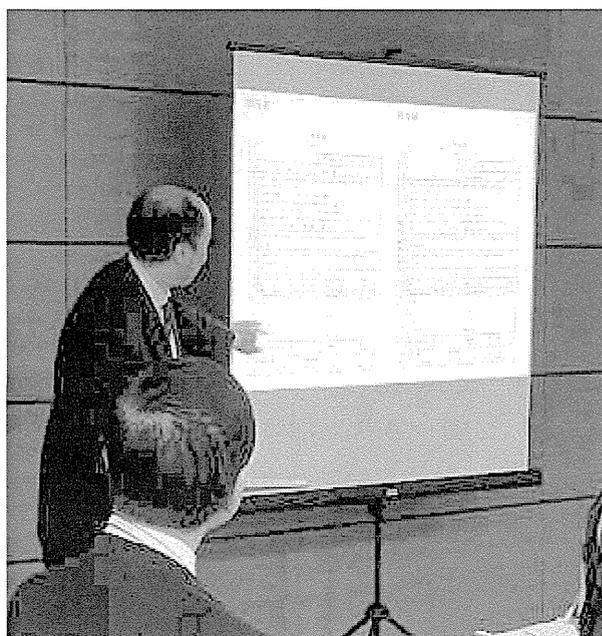
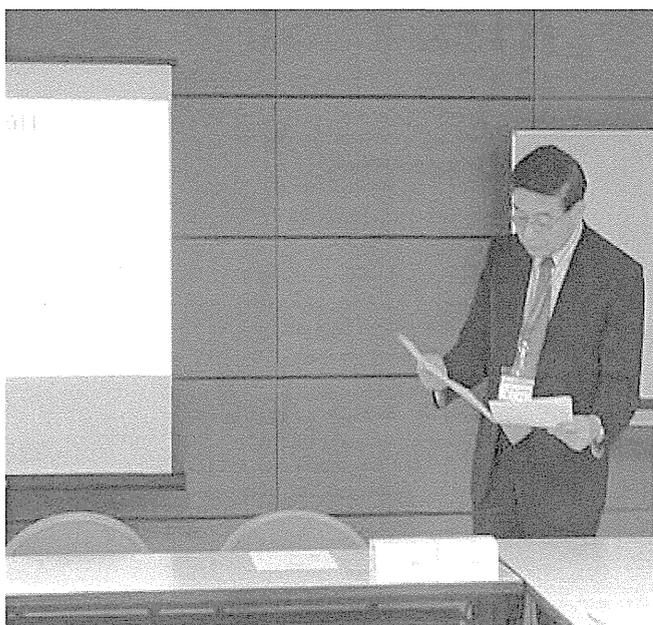
### 5. 今年度の経理についての説明

- ・ 一括計上について：本年度の予算は埼玉医大にて管理する旨をお知らせした。
- ・ 消耗品の発注方法についても説明した。

### 6. 今後の計画について

次回の班会議は、2月13日（金）午後7時から慶應義塾大学医学部にて行うことを確認した。

## 第二回班会議の様



## 第三回班会議議事録

日時：平成 27 年 2 月 13 日（金）19：00～

場所：慶應義塾大学

出席 班長 荒木信夫

班員 磯部秀之 伊藤康男 椎橋実智男 鈴木則宏 竹島多賀夫

研究協力者 柴田 護 清水利彦 滝沢 翼

代理出席 班員 坂井文彦（代理 浅野賀雄） 濱田潤一（代理 飯ヶ谷美峰）（50 音順）

### 1. 班長挨拶

- ・ 研究代表者 埼玉医科大学 荒木信夫

### 2. 平成 26 年度の活動報告・進捗状況

- ・ 各施設の倫理審査状況及び利益相反の申請状況について研究分担者及び代理出席者に確認した。
- ・ 26 年度の研究報告書等の書類提出について再度確認を行った。
- ・ 各施設に配布する臨床ファイルに沿って、臨床研究の流れを再確認し、各先生方に意見をいただいた。
- ・ 患者同意書について一部質問があり、説明書の適合性を合わせるよう説明書を追加で作成し、臨床ファイルに添付する事となった。

### 3. 臨床研究に向けて

- ・ プロトコールの一部変更について  
患者選択の除外基準の項目に 6) 鍼灸・整体・マッサージの治療を受けている患者を追加することを報告した。
- ・ 薬剤の送付について  
IRB・COI の承認が認可された施設から研究薬剤と臨床ファイル等を送付する旨を伝え、各施設の納品場所について確認した。

### 第三回班会議の様様



薬物乱用頭痛に対する抑肝散  
の効果の検討

埼玉医大神経内科 光藤 尚 荒木信夫

目的

抑肝散の薬物乱用頭痛における治療効果の判定とガイドライン改訂に反映させることを目的とする。

背景

難治性の薬物乱用頭痛患者に  
従来の予防薬に、抑肝散を併用したところ、  
原因薬物を中止し得た症例を報告した。  
(光藤ら東洋心身医学研究2013)

原因薬物の中止による不安やイライラ感を  
抑肝散が抑えたと推定した。

抑肝散に不安を取り除くだけでなく、  
片頭痛の予防薬として有効な可能性を経験した。

片頭痛の予防薬として  
推定される機序

グルタミン酸トランスポーターへ作用する。  
血中グルタミン酸濃度を低下させる。  
片頭痛の予防効果を発揮する。

### 症例1～4のまとめ

症例1:従来の治療薬に上乗せ

症例2:ロメリジンと併用

(ロメリジンの効果発現まで2ヵ月程度かかるところが2週間で効果が発現した)

症例3:抑肝散単独

症例4:アミトリプチリンからの変更

抑肝散は単独でも効果の発現に期待できる

従来の予防薬に追加しても、変更しても効果に期待ができる。

### 症例1:従来の予防薬に追加した症例

症 例 51歳女性

主 訴 頭痛

現病歴 中学生の頃から反復性の片頭痛を自覚していた。出産を契機に頭痛が増悪。10年前から市販薬の内服頻度が増加した。5年前に近医頭痛クリニックで薬物乱用頭痛の診断を受ける。ロメリジン、バルプロ酸、アミトリプチリンでコントロールを図ったが、市販の鎮痛薬を1日2回内服する状態が続き、当科を紹介された。

### 症例1:従来の予防薬に追加した症例

既往歴:なし 家族歴:なし

一般身体所見:異常なし

神経学的所見:異常なし

頭部MRI:異常なし

頭痛の性状:頭痛は朝に強い右後頭部の拍動性で、肩こりを伴う。市販の消炎鎮痛薬を内服しないと夜まで痛みが続く。市販の鎮痛薬を1日2回内服している。

### 症例1:従来の予防薬に追加した症例

予防薬の継続・乱用薬物の中止  
頓挫薬をインドメタシン坐剤に変更

第1病日:呉茱萸湯7.5g/日3x開始。

第3病日:手足の冷えは改善、頭痛変わらず。

第4病日:激しい頭痛出現、インドメタシン無効。

第5病日:不安も強く、抑肝散7.5g/日3xを開始。

第7病日:頭痛はNRSによる10段階評価で3に改善。

第10病日:NRSによる評価で0。

第16病日:退院。

(抑肝散終了、頓挫薬をロキソプロフェンに変更)

### 症例2:ロメリジンとの併用例

症 例:22歳女性

主 訴:頭痛で市販薬が効かなくなった。

現病歴:高校生の頃から光過敏・音過敏を伴う拍動性の反復性の頭痛が月に1回程度あった。短期大学進学後、頭痛の頻度は増加した。社会人1年目の8月父親が突然死してから、頭痛が慢性連日性に変容し市販のイブ錠を連日内服するようになった。鎮痛薬が効かなくなり、4ヵ月後に受診した。

### 症例2:ロメリジンとの併用例

一般身体所見:異常なし

神経学的所見:異常なし

片頭痛が慢性連日性に変容し、薬物乱用頭痛に陥ったものと考えた。直ちに市販薬の中止を指示、頓服薬を変更した。予防薬は仕事への影響を心配して、塩酸ロメリジンを希望したことから、塩酸ロメリジンに加えて抑肝散(5g分2)を併用した。2週間後には頭痛の頻度・程度とも改善を認めた。

### 症例3:抑肝散単独例

症 例:20歳女性

主 訴:頭痛

家族歴:なし 既往歴:なし

現病歴:12歳の頃からの頭痛。頭痛は非拍動性で、主に左側や後頭部に激しい頭痛が月に数回起こっていた。市販薬の頓服で対処していたが、内服頻度が増加したことから受診した。

一般身体所見、神経学的所見に異常なし

頭部MRI:右篩骨洞に貯留嚢胞を認めた

### 症例3:抑肝散単独例

頭痛ダイアリーの1ヵ月間の記録を確認した。

頭痛は連日性市販薬を12日内服。

数か月に渡り、月に15日以上市販薬の内服。

薬物乱用頭痛と診断した。

頓服薬をロキソプロフェンへ変更した。

予防薬はバルプロ酸、アミトリプチリン、塩酸ロメリジン、プロプラノロールの何れも希望されなかった。

抑肝散を単独で開始した。

2ヵ月後には頓挫薬の内服頻度は月2回に減った。

### 治療前後の頓挫薬内服頻度の変化

治療前の頭痛ダイアリー

治療後の頭痛ダイアリー

The image shows four columns of handwritten headache diaries. The first two columns are labeled '治療前の頭痛ダイアリー' (Headache diary before treatment) and the last two are '治療後の頭痛ダイアリー' (Headache diary after treatment). Each diary entry includes a date, time, and a circled number representing the frequency of medication use. The 'before' diaries show significantly higher and more frequent medication use compared to the 'after' diaries, which show a marked reduction in frequency.

### 症例4:アミトリプチリンから変更例

症 例:65歳女性

主 訴:毎日頭痛が続く

現病歴:もともと頭痛もちで閉経後は頭痛が落ち着いていた。数カ月前から頭痛が再燃し、脳外科で精査を受けたが異常を認めず、神経内科を受診した。頭痛に対してロキソニンを2日に1回のペースで内服していた。

既往歴:高血圧症

### 症例4:アミトリプチリンからの変更例

身長152cm 体重53kg

一般身体所見:異常なし

漢方診:舌;湿潤、便;硬便、脈診力強い、  
イライラしやすい

神経学的所見:異常なし

頭痛の性状を聴取したところ、もともとは光過敏・音過敏を伴う拍動性の反復性の頭痛で、特に生理の前に激しい頭痛があったとのことで、ベースが片頭痛の薬物乱用頭痛と診断した。

### 症例4:アミトリプチリンからの変更例

ベースが片頭痛の薬物乱用頭痛と考えた。

市販薬(頓服薬)の中止と頭痛時の頓服をインダンinに変更した。予防薬としてアミトリプチリンを開始したが、眠気を訴えて中止した。

抑肝散7.5g/日分3を開始した。最初の1ヵ月間には頓服薬の内服は5回、次の1ヵ月間には頓服薬の内服は4回、その次の1ヵ月間では頭痛発作は1回も起きなかった。

## 班会議の目的と構成

**目的** 抑肝散の薬物乱用頭痛における治療効果の判定とガイドライン改訂に反映させることを目的とする。

**構成** 班長 埼玉医大神経内科 荒木信夫  
 班員 慶應義塾大学神経内科 鈴木則宏  
 班員 北里研究所病院神経内科 濱田潤一  
 班員 埼玉精神神経センター 坂井文彦  
 班員 富永病院神経内科 竹島多賀夫  
 班員 東北大学老年科 荒井啓行  
 班員 埼玉医大東洋医学センター 磯部秀之  
 班員 埼玉医大ITセンター 椎橋実智男

## スケジュール

	0w	4w	8w	12w
同意説明・取得	○			
症例登録	○			
頭痛発作の回数 (頭痛ダイアリー)	○	○	○	○
頭痛発作の程度 (VAS)	○	○	○	○
不安の程度 (Hamilton Anxiety Scale)	○	○	○	○
イライラ感 (VAS)	○	○	○	○
臨床検査	○	○	○	○
有害事象		○	○	○

## 選択基準

### 5) 選択基準

- ① ICHD3βの薬物乱用頭痛診断基準を満たし、原因薬物内服が15日/月以上
- ② ベースの頭痛が片頭痛であること
- ③ 年齢: 20歳以上(同意取得時)
- ④ 抑肝散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

### 6) 除外基準

- 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 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

## 評価項目

### 【主要評価項目】

- ① 頭痛発作の回数(頭痛ダイアリー)
- ② 頭痛発作の程度 (VAS)
- ③ 頓挫薬の内服頻度(頭痛ダイアリー)

### 【副次評価項目】

- ① 不安の程度 (Hamilton Anxiety Scale)
- ② イライラ感 (VAS)
- ③ 副作用
- ④ 漢方問診表