

薬物乱用頭痛における抑肝散の効果の検討

プロトコール概要

1) 研究の背景

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ヵ月間は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。

上記のことから抑肝散は、薬剤乱用頭痛の症状改善効果が期待できる。

以上より、薬剤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することとした。

2) 目的

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、安全性を探索的に検討する。

3) 対象患者

片頭痛で薬物乱用頭痛に陥った患者（国際頭痛分類第3β版）

4) 選択基準

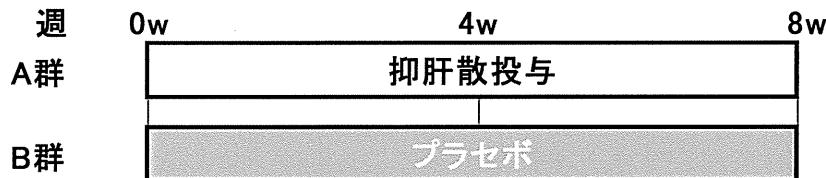
- ① ICHD3 βの薬物乱用頭痛診断基準を満たし、原因薬物服用が15日/月以上
- ②ベースの頭痛が片頭痛であること
- ③年齢：20歳以上（同意取得時）
- ④抑肝散経口投与可能な患者
- ⑤本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

5) 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
- ⑦鍼灸、整体、マッサージの治療を受けている患者

6) 研究デザイン

二重盲検比較試験



7) 被験薬

TJ-54 ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用）	7.5 g / 日（分3）
プラセボ薬	7.5 g / 日（分3）

8) 評価項目

【主要評価項目】

- ① 頭痛発作の日数（頭痛ダイアリー）
- ② 頭痛発作の回数（頭痛ダイアリー）

【副次評価項目】

- ① 頭痛発作の程度（VAS）
- ② 不安の程度（Hamilton Anxiety Scale）
- ③ イライラ感（VAS）
- ④ HIT6
- ⑤ 漢方問診票
- ⑥ 頓挫薬の内服錠数
- ⑦ 臨床検査
- ⑧ 副作用

9) スケジュール

	-4W	0W	4W	8W
同意説明・取得	○	○		
症例登録		○		
頭痛発作の日数（頭痛ダイアリー）	○	○	○	○
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）		○	○	○
HIT-6		○	○	○
漢方問診票		○	○	○
頓挫薬の服用錠数	○	○	○	○
臨床検査	○		○	○
胸部レントゲン		○		○

10) 目標症例数

50 例（各群 25 例）

11) 研究期間

IRB 委員会承認日～2017 年 3 月

12) 研究組織

医療機関名	医師名	役割	備考
埼玉医科大学	荒木 信夫	研究立案、統括	慢性頭痛診療ガイドライン編集委員会委員長・日本頭痛学会理事
	伊藤 康男	基礎研究	日本頭痛学会代議員
	光藤 尚	症例収集	International Headache Master School 修了
	三宅 晃史	基礎研究	神経内科専門医
慶應義塾大学	鈴木 則宏	症例収集	慢性頭痛診療ガイドライン査読委員・日本頭痛学会理事
北里研究所病院	濱田 潤一	症例収集	慢性頭痛診療ガイドライン委員・日本頭痛学会理事
埼玉精神神経センター	坂井 文彦	症例収集	慢性頭痛診療ガイドライン査読委員

			員・日本頭痛学会理事長
富永病院	竹島 多賀夫	症例収集	慢性頭痛診療ガイドライン編集委員会副委員長
埼玉医科大学	椎橋 実智男	薬剤割付、統計解析	埼玉医科大学情報技術支援推進センター長
埼玉医科大学	磯部 秀之	東洋医学的検討	埼玉医科大学東洋医学科診療科長
東北大学	荒井 啓行	東洋医学的検討	東北大学加齢医学研究所教授

臨床研究資料一式

MOH 患者に対する抑肝散の効果の検討 研究計画書 概要

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
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 1) 國際頭痛分類 3βにより、薬物乱用頭痛と診断された患者 2) ベースの頭痛が片頭痛の患者 3) 治療期開始前4週間以内に測定した血清カリウム値が施設基準値内の患者 4) 年齢： 20 歳以上 *同意取得時 5) 性別：不問 6) 受診区分：原則は外来とするが、入院も可
除外基準	<p>以下の項目の<u>1つでも該当する</u>症例は除外する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 抑肝散の内服経験のある患者 2) 他の漢方薬を内服中の患者 3) 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 4) DSM-5 の診断基準に従ったうつ病をはじめとする精神疾患のある患者 5) 経口薬の投与が不可能な患者 6) 鍼灸・整体・マッサージの治療を受けている患者
研究デザイン	二重盲検比較試験
研究薬剤	<p>TJ-54 ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用）とそのプラセボ</p> <p>[用法・用量] 1 日 7.5g を 3 回に分割し、食前又は食間に経口投与する。</p> <p>[投与期間] 8 週間</p>

併用薬	併用薬の区分	投与／実施 方法	薬剤名／療法																									
	1) レスキュー薬	治療期において、片頭痛の悪化によりやむを得ず使用する場合は薬物乱用頭痛の原因となった頓挫薬の使用を認める。	① NSAIDS ② トリプタン製剤 ③ OTC																									
	2) 併用禁止薬	研究観察期間を通じて、右記の薬剤の併用を禁止する。 研究観察期間を通じて、右記の薬剤の併用を禁止する。	①新たな片頭痛予防薬（西洋薬） *従来から投与中の予防薬は併用可 ②被験薬以外の漢方薬																									
有効性観察項目	<p>有効性項目：-4～8週に観察</p> <p>①頭痛ダイアリーによる頭痛の日数・回数・頓挫薬の内服回数 *患者にダイアリーを提供し、やむを得ず使用したレスキュー薬、併用制限薬の服薬状況等を記録してもらう。</p> <p>有効性項目：0～8週に観察</p> <p>①VASスケールによる頭痛発作の程度・イライラ感 ②HIT6による頭痛の評価 ③Hamilton Anxiety Scaleによる不安の程度 ④漢方問診票</p>																											
安全性観察項目	<p>1) 有害事象 2) 身体所見ならびに身体所見、画像検査</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>-4週 (観察期間)</th> <th>0週時 (治療開始時)</th> <th>4週時</th> <th>8週時 (治療終了時)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床検査</td> <td>血清カリウム値</td> <td></td> <td>血清カリウム値</td> <td>血清カリウム値</td> </tr> <tr> <td>身体所見</td> <td></td> <td>浮腫</td> <td>浮腫</td> <td>浮腫</td> </tr> <tr> <td>画像検査</td> <td></td> <td>胸部レントゲン</td> <td></td> <td>胸部レントゲン</td> </tr> </tbody> </table> <p>血清カリウム値の異常変動は、以下の基準に従い判定する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>正常値→異常値</th> <th>異常値→異常値（悪化）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>正常上限（下限）から0.5を超える変動</td> <td>前値から悪化方向に0.5を超える変動</td> </tr> </tbody> </table> <p>3) 胸部レントゲン（0週時・8週時） 4) 副作用</p> <p>- 予想される副作用 - (1) 重大な副作用 : ① 偽アルドステロン症 ② ミオパシー ③ 間質性肺炎 (2) その他の副作用 : ① 消化器症状（食欲不振、胃部不快感、恶心、下痢等）</p>					-4週 (観察期間)	0週時 (治療開始時)	4週時	8週時 (治療終了時)	臨床検査	血清カリウム値		血清カリウム値	血清カリウム値	身体所見		浮腫	浮腫	浮腫	画像検査		胸部レントゲン		胸部レントゲン	正常値→異常値	異常値→異常値（悪化）	正常上限（下限）から0.5を超える変動	前値から悪化方向に0.5を超える変動
	-4週 (観察期間)	0週時 (治療開始時)	4週時	8週時 (治療終了時)																								
臨床検査	血清カリウム値		血清カリウム値	血清カリウム値																								
身体所見		浮腫	浮腫	浮腫																								
画像検査		胸部レントゲン		胸部レントゲン																								
正常値→異常値	異常値→異常値（悪化）																											
正常上限（下限）から0.5を超える変動	前値から悪化方向に0.5を超える変動																											
目標症例数	50例（A群25例・B群25例） *各施設（A群5例・B群5例）																											
研究実施期間	2015年1月1日～2017年3月31日（予定）																											
最終登録日	2016年9月30日（予定）																											

薬物乱用頭痛に対する抑肝散の効果の検討
研究計画書 概要

●観察時期スケジュール

	観察期間	治療期開始時	治療期間中	治療終了時	評価者
	-4週	0週	4週±7日	8週±7日 (又は、中止)	
同意		○			医師
症例登録確認表のFAX		○			
患者背景		○			医師
頭痛ダイアリー (頓服薬の服用錠数 日数・回数)		○			医師
VAS (発作の程度・イライラ感)		○			医師
HIT-6		○			医師
不安の程度 (Hamilton Anxiety Scale)		○			医師
漢方問診票		○			医師
臨床検査 (K・Na・GOT・GPT)	○		○	○	医師
胸部レントゲン		○		○	医師
有害事象		○			医師

週

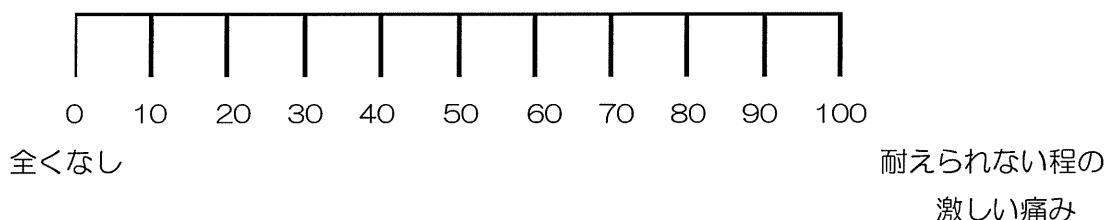
記入日 平成 年 月 日

お名前 _____

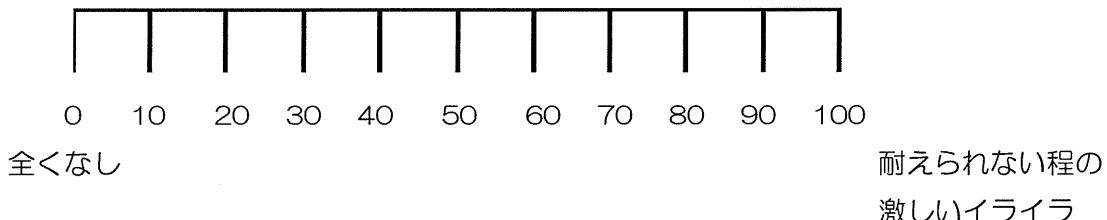
あなたのこの一週間の頭痛・イライラの程度を教えてください

全くなれば0、耐えられないほど激しい場合を100として教えてください

頭痛



イライラ



コード (-)

問診表

過去1週間の症状をご記入ください
最もあてはまるものに○を付けてください

週

記入日 平成 ____年 ____月 ____日

お名前				年齢	歳	男・女
身長	_____cm	体重	_____kg	1週間の体重の変化		_____kg 増・減

全身及び各所	寒がり・暑がり・冷え症・のぼせ症・汗かき・寝汗・低血圧・高血圧・風邪をひきやすい だるい・疲れやすい・むくみ 頭が重い・頭痛・めまい・立ちくらみ・耳鳴り・難聴 目のかすみ・目の充血・目の疲れ・目の乾燥・鼻づまり・鼻水・鼻血 口が乾く・口が苦い・のどが渴く・のどがつかえる感じや違和感 動悸・息切れ・胸が苦しい・呼吸がつらい・皮膚の乾燥・湿疹・口内炎・アザや皮下出血 筋肉のけいれん・首、肩のこり・腰痛・腰や足が重だるい												
	睡眠	眠れない・寝つきが悪い・よく目が覚める・夢が多い・寝た気がしない・寝起きが悪い 昼に眠気がある											
	胃腸	食欲旺盛・食欲不振・胃もたれ・胸やけ・げっぷ・吐き気・嘔吐・腹痛・胸腹部の張り ガスが気になる											
	排便	_____回／週 硬い・普通・柔らかい・便秘・下痢・すっきりしない											
	排尿	量	多い	少ない	色	濃い	薄い	回数	多い	少ない	夜間	_____回	
気分	1週間の症状があつた日数	毎日	5-6日	3-4日	1-2日	ない	1週間の症状があつた日数	毎日	5-6日	3-4日	1-2日	ない	
	やる気が出ない						時々悲しくなる						
	イライラする						不安になる						
	沈みがち						怒りっぽい						
	ぐっと堪える事が多い						心配事が多い						
月経	順調・不調・無月絏	量	多い	少ない	月経痛		有・無	閉経	_____歳				

*裏面 担当医記入欄

* 以下担当医記入欄

担当医師名 :

肩こり (+・-)	声の張り (+・-)	舌 白苔 (+・-)	歯痕 (+・-)
目の力 (+・-)	表情 (柔らかい・硬い)	笑顔 (多い・少ない)	

(コード - -)

週 お名前 _____

記入日 平成 年 月 日

HAM-A この1週間の気分について、以下の13個の質問についてお答えください

- ① 不安な気持ち (心配・最もわるいことが起こるのではないかという危惧・懸念・焦燥感)

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ② 緊張している (緊張感・涙もろい・落着けない感じ)

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ③ 怖い (暗闇が怖い・見知らぬ人が怖い・独りにされるのが怖い・人混みが怖い)

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ④ 眠れない (眠れない・途中で目が覚める・起床時の寝不足感と倦怠感・多夢・悪夢)

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ⑤ 集中できない、物覚えが悪くなった

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ⑥ 気分が落ち込む・ふさぐ (趣味に興味や楽しみが持てなくなった・早朝覚醒)

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ⑦ 痒き、痛み、歯ぎしり (筋肉痛・筋肉のこり)

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ⑧ 耳鳴り、目のかすみ

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ⑨ 脈が速い、動悸 (ドキドキする)、胸が痛い、めまいがする

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ⑩ 胸部圧迫感、喉を絞められる感じ、呼吸困難

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ⑪ 胃の症状がある・物が上手く飲み込めない・便秘・下痢

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ⑫ 何度もトイレに行く、急にトイレに行きたくなる、生理不順、インボテンス

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

- ⑬ 口が乾く、顔がほてる、顔色が悪くなる、汗をかく

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

*裏面 担当医記入欄

担当医師記入欄

担当医師名：

⑭ 面接時の行動

緊張・もじもじする・落ち着かないなどの行動（行動内容：
）

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------

コード(-)

週 お名前 _____

記入日 平成 年 月 日

HIT-6
(Version 1.1)

あなたの頭痛についてのアンケート



このアンケートは、頭痛のせいで、あなたがどのように感じているか、また、どのようなことに支障をきたしているかを、正確に表現し伝えることをお手伝いするためを作られました。

1~6の質問で、もっともあてはまるものに○をつけて下さい。



頭が痛いとき、痛みがひどいことがどれくらいありますか？

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------



頭痛のせいで、日常生活に支障が出ることがありますか？
(例えば、家事、仕事、学校生活、人付き合いなど)

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------



頭が痛いとき、横になりたくなることがありますか？

全くない	ほとんどない	時々ある	しばしばある	いつもそうだ
------	--------	------	--------	--------



この4週間に、頭痛のせいで疲れてしまって、仕事やいつもの活動ができないことがありましたか？

全くなかった	ほとんどなかった	時々あった	しばしばあった	いつもそうだった
--------	----------	-------	---------	----------



この4週間に、頭痛のせいで、うんざりしたりいらいらしたりしたことがありましたか？

全くなかった	ほとんどなかった	時々あった	しばしばあった	いつもそうだった
--------	----------	-------	---------	----------



この4週間に、頭痛のせいで、仕事や日常生活の場で集中できないことがありましたか？

全くなかった	ほとんどなかった	時々あった	しばしばあった	いつもそうだった
--------	----------	-------	---------	----------

コード (-)

「薬物乱用頭痛における抑肝散の有効性の検討」班 FAX送信票

【登録センター】

埼玉医科大学 行

FAX:049-276-1209

施設名：_____

FAX：_____

TEL：_____

医師名：_____

【注意事項】

①医師名と同意取得日をご記入の上、本症例登録確認票をFAXにてご送信くださいますよう
お願ひいたします。

②登録受付は以下とさせて頂きます。

月曜日～金曜日 9:00～17:30

※誠に勝手ながら、祝祭日、年末年始（12/29-1/3）の期間の受付は行っておりません。

③緊急連絡先 TEL:049-276-1208

症 例 登 錄 確 認 票

1	説明・同意済みの患者（同意取得日：201 年 月 日）
2	コード番号 (-)

登録前【-4週】のフロー

選択基準・除外基準・併用薬の確認

- ・除外基準に1つでも当てはまる場合はNOへ

NO

対象外

YES

同意の取得

- ・説明文書のお渡し
- ・研究内容の説明
- ・本人自筆の同意書を取得

NO

登録不可

YES

採血（血清K値の測定）

*予定される治療期開始日から遡って4週間以内
に測定した血清K値のデータがない場合

※注意※

- ・同意書(カルテ保存用)はスキャン後、電子カルテに保存
- ・同意説明文書および同意書(患者様用)は患者様に提供

データあり

YES

データなし

血清K値のデータが、施設基準値内

YES

血清K値が未測定の場合は、測定し値が施設基準値

YES

以下の2つの条件を満たすか？

- 1) 過去2週間の間に併用禁止薬を未使用かつ併用制限薬の用法・用量を変更していない
- 2) 過去4週間以内に持続性抗精神病薬を使用していない

浮腫などの有害事象の確認

YES

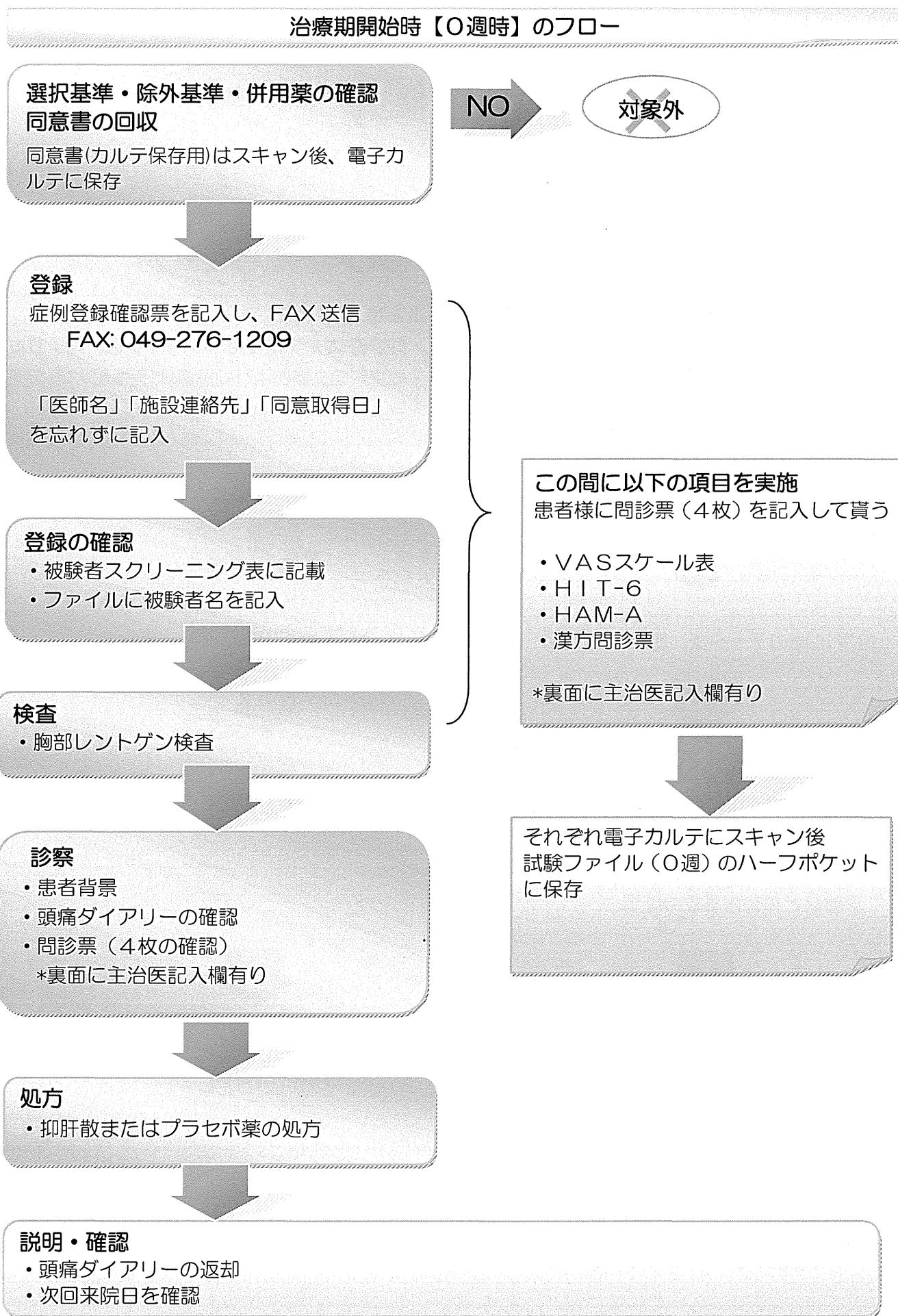
登録可能

NO

登録不可

説明・確認

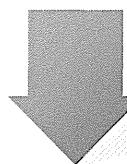
- ・頭痛ダイアリーの記入方法を説明し提供
- ・次回来院日の確認
- ・次回胸部レントゲンのオーダー



治療期中【4週時】のフロー

検査

- ・採血検査（血清 K 値の測定）

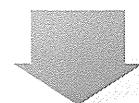
**診察**

- ・頭痛ダイアリーの確認
 - *複写式の場合、原本をスキャン後
ファイルに保存、複写を患者様に提供
- ・問診票（4枚の確認）
 - *裏面に主治医記入欄有り
- ・身体診察
 - 浮腫の有無
 - 空咳の有無
 - *浮腫や空咳があれば精査

待合時間に以下の項目を実施

患者様に問診票（4枚）を記入して貰う

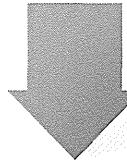
- ・VASスケール表
- ・HIT-6
- ・HAM-A
- ・漢方問診票



それぞれ電子カルテにスキャン後
試験ファイル（4週）のハーフポケット
に保存

**処方**

- ・抑肝散またはプラセボ薬の処方

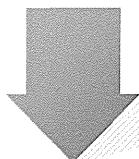
**説明・確認**

- ・頭痛ダイアリーの返却
- ・次回来院日を確認
- ・次回胸部レントゲン、採血のオーダー

治療終了時【8週時】のフロー

検査

- ・採血検査（血清 K 値の測定）
- ・胸部レントゲン検査



診察

- ・頭痛ダイアリーの確認・回収
＊複写式の場合、原本をスキャン後
ファイルに保存、複写を患者様に提供
- ・問診票（4枚の確認）
＊裏面に主治医記入欄有り
- ・身体診察
浮腫の有無
空咳の有無
＊浮腫や空咳があれば精査

待合時間に以下の項目を実施

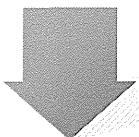
患者様に問診票（4枚）を記入して貰う

- ・VASスケール表
- ・HIT-6
- ・HAM-A
- ・漢方問診票



それぞれ電子カルテにスキャン後
試験ファイル（8週）のハーフポケット
に保存

研究終了



症例報告書の作成・提出

匿名化したのち、ファイルごと送付

