

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：32511

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06693

研究課題名(和文)天候変化により発症する片頭痛に対する五苓散の短期使用効果および無反応例の解析

研究課題名(英文)Effects of short-term use of Goreisan on migraine caused by weather changes and analysis of non-responsive cases

研究代表者

石井 正和 (Ishii, Masakazu)

帝京平成大学・薬学部・教授

研究者番号：30307061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：天候(気圧)の変化によって誘発される片頭痛において、予兆期からの五苓散療法に影響を与える臨床的要因を調査し、五苓散の治療抵抗性を予測することを試みた。予兆期からの五苓散療法における治療反応群(CR)と治療抵抗群(IR)の臨床因子を検討した。その結果、精神疾患と不眠症の既往歴が、独立して治療抵抗性に関与する因子であることが明らかとなった。これら2つの因子の回帰係数を使用して、天候によって誘発される頭痛を伴う片頭痛患者における、予兆期からの五苓散療法に対する治療抵抗性の予測指数(PI)を算出した。得られたPIは、五苓散療法に対する治療抵抗性を予測する有用なツールになる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

漢方薬は経験的に使用され発展してきた治療薬であるため、科学的なエビデンスが不足している。本研究成果は五苓散を使用した頭痛治療のエビデンスのひとつとなることが期待される。また、天候(気圧)の変化によって頭痛を発症する片頭痛患者において、予兆期からの五苓散の服用で治療を行う際に、事前に効果があるか否かを予測することを可能とした。本邦では、五苓散は処方薬だけでなく、市販薬として薬局でも販売していることから、薬剤師が頭痛患者に五苓散を提案・販売する際にも、有用なツールとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：To investigate clinical factors affecting Goreisan therapy from the premonitory period in migraine patients with weather-induced headache and establish a scoring system for predicting a negative response to Goreisan. We examined clinical factors of consistent responders (CRs) and inconsistent responders (IRs) to Goreisan therapy from the premonitory period. Past histories of psychiatric disorders and insomnia were significant factors that independently contributed to a negative response. Odds ratios of psychiatric disorders and insomnia were 10.549 (yes vs. no), and 3.049 (yes vs. no), respectively. The predictive index (PI) of the negative response to Goreisan therapy from the premonitory period in migraine patients with weather-induced headache was calculated using the regression coefficients of these two factors. PI was significantly higher for IRs than CRs ($p < 0.001$). The obtained PI may represent an appropriate scoring system for negative responses to Goreisan therapy.

研究分野：薬学

キーワード：片頭痛 五苓散 天候 予兆期 治療抵抗性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

片頭痛は激しい頭痛発作に加え、悪心・嘔吐、光・音・臭いに対する過敏症状を引き起こし、日常生活に支障をきたす反復発作性の頭痛である。頭痛の誘発因子あるいは増悪因子として天候(気圧)の変化が知られている。漢方薬は片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛に用いられることが多く、特に気圧の変動により誘発されやすい頭痛には五苓散を使用するが、低気圧が近く前からの短期使用や頓用でも効果がある。しかし無効例も存在する。漢方薬は経験的に使用され発展してきた治療薬であるため、科学的なエビデンスが不足していることから、本研究の成果は、五苓散を使った治療のエビデンスとなり、漢方薬を使った頭痛医療に貢献することが期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、天候の変化により発症する片頭痛に対する五苓散の予兆期からの短期使用効果について検証し、治療反応性に関与する要因を明らかとすることである。なお、片頭痛患者は天候(気圧)の変化で頭痛が発症する際は予兆期に肩や首のこりを訴える患者が多く(石井ら)本研究では五苓散の服用タイミングとなる。

3. 研究の方法

(1)患者

一次性頭痛として片頭痛があり、天候(気圧)の変化によって誘発される頭痛に対して頭痛専門医から予兆期からの五苓散の短期使用として五苓散が処方された190人を対象とした。患者は2017年6月から2022年4月までに、蔵前かとう内科クリニックの外来を受診し治療を行った。頭痛は、国際頭痛分類第3版にしたがって診断された。薬物乱用頭痛(MOH)の患者は、頭痛専門医によってもとの頭痛について確認された。なお患者には、片頭痛と緊張型頭痛の両方を患う患者が含まれていたが、緊張型頭痛のみの患者はこの研究から除外した。

五苓散に対する治療効果にしたがって、患者を治療反応群(CR)群と治療抵抗群(IR)群に分けた。患者は、予兆期からの五苓散の使用で頭痛が軽減したか否かを受診時に確認された。治療前に比べて痛みスコアが50%以下に改善した患者は「効果あり(IR)」、痛みスコアが50%未満の患者は「効果なし(CR)」と判断した。外来を再受診しなかった患者は研究から除外した(n=17)結果、190人中173人の患者をエントリーした。

トリプタンに対する反応性は、少なくとも2/3の発作において、トリプタン使用4時間以内に頭痛が軽減されたか、または使用2時間以内に頭痛が消失した患者を「反応群」とした。片頭痛発作を3回使用したが痛みが軽減されなかった患者を「無反応群」とした。

本研究は、帝京平成大学の人対象倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号:30-115)。

(2)調査因子

診療録より収集した項目を以下に示す:年齢、性別、現在の治療中の頭痛、もともとの頭痛、片頭痛の種類、片頭痛の誘因、および五苓散治療開始前の既往歴、治療前に頭痛の特徴と頭痛の頻度、痛みの場所、随伴症状。さらに、五苓散使用時の予防薬の使用状況とトリプタンなどの急性期治療薬の使用状況、五苓散による効果について調査した。

(3)統計解析

連続変数は、スチューデントのt検定(F検定により $p \geq 0.05$)またはウェルチ検定(F検定により $p < 0.05$)を使用した。カテゴリ変数については、 χ^2 検定またはフィッシャーの直接確率検定を使用した。フィッシャーの直接確率検定は、サンプルサイズが小さく、1つのセル内の予想頻度が5未満である場合に利用した。 $p < 0.05$ を有意差の判定基準とした。

五苓散の治療反応性に独立して関与する因子を特定するために、多変量解析を行った。単変量解析において $p < 0.05$ の値を持つ変数を多変量解析に投入し、オッズ比(OR、95%信頼区間(CI))を算出した。

(4)PI値の算出

天候の変化により発症する片頭痛に対する五苓散の短期使用効果の治療抵抗性の予測指数(PI値)は、多変量解析により独立して治療抵抗性に関与する因子として抽出された因子を組み合わせることにより、各患者のPI値を算出した。抽出した因子の回帰係数()を比較し、整数としてスコア化した。

4. 研究成果

(1)対象者

天候の変化により頭痛を発症する片頭痛患者173人(年齢、 40.7 ± 11.3 歳)は、男性21

人 (12.1%)、女性 152 人 (87.9%) だった。前兆のある患者が 3 人 (MA)、前兆のない患者が 158 人 (MO)、MA + MO の患者が 12 人だった。五苓散を単独で使用した患者は 81 人、五苓散と呉茱萸湯を併用した患者は 92 人でした。これら 173 人の患者に対する五苓散の有効性 (CR 比) は 59.5% (n = 103) だった。

(2)単変量解析

既往歴の精神疾患および不眠症が、CR 群と IR 群の間で有意差が認められた (p < 0.001, p = 0.018)。その他の所見では有意差は認められなかった。

(3)多変量解析

既往歴の精神疾患と不眠症を用いて多変量解析を行った結果、片頭痛患者における五苓散の短期使用効果に独立して関与している因子として抽出された。精神疾患と不眠症のオッズ比は、それぞれ 10.549 (はい vs. いいえ; 95% CI = 2.267 - 49.095) および 3.049 (はい vs. いいえ; 95% CI = 1.115 - 8.338) だった。

(4)PI 値の算出

多変量解析により抽出された 2 因子を用いて PI を算出した。精神疾患の既往 (はい):2 点、不眠症の既往 (はい):1 点 (表 1)。PI 値の範囲は 0 ~ 3 だった。

IR 群のスコア (0.57 ± 0.93) は、CR 群のスコア (0.11 ± 0.37, p < 0.001) よりも有意に高かった。患者の PI の分布を図 1 に示した。患者は、PI 値に従って次の 3 つのグループに分けられた: 低スコア (PI = 0; CR: IR = 94:47)、中スコア (PI = 1; CR: IR = 94:47)。CR: IR = 7:10)、高スコア (PI > 2; CR: IR = 2:13)。高、中、低スコアのグループには、それぞれ 86.7%、58.8%、33.3% の IR が含まれていた (図 1)。高スコア群 (PI ≥ 2) の感度と特異度は、それぞれ 18.6% と 98.1% だった。低スコア群 (PI = 0) では、感度と特異度はそれぞれ 32.9% と 91.3% だった。

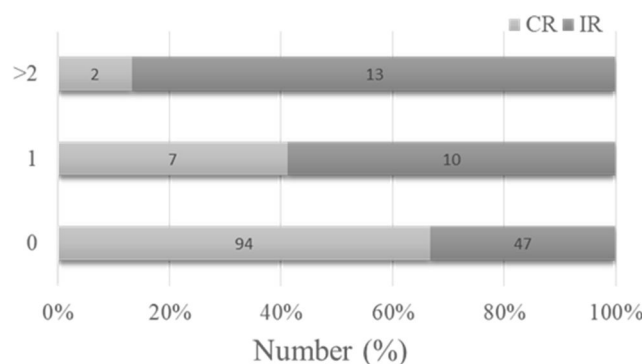


図 1. 天候および気圧によって誘発される頭痛を伴う片頭痛患者における、予兆期からの五苓散の短期使用による効果の予測指数 (PI) に基づく患者の分布。

五苓散の治療抵抗性の PI は次のように計算されました: $PI = 2 \times \text{精神疾患 (はい)} + 1 \times \text{不眠症 (はい)}$ 。治療抵抗性 (IR) のスコア (0.57 ± 0.93) は、治療反応性 (CR) のスコア (0.11 ± 0.37) よりも有意に高かった (p < 0.001)。

本研究では、既往歴の精神疾患と不眠症が、天候 (気圧) 変化によって誘発される頭痛を伴う片頭痛患者の予兆期からの五苓散による治療の効果に負の影響を与える因子であること、さらに、PI 値が高い片頭痛患者は、治療抵抗性を示すことを実証した。漢方薬は経験的に使用され発展してきた治療薬であるためエビデンスが不足しているが、本研究結果はエビデンスのひとつとなることが期待される。本邦では、五苓散の市販薬が販売されており、天気が悪くなり体調がすぐれない時に服用されている (小林製薬)。本研究結果は、薬剤師が頭痛患者に五苓散を提案・販売する際に、有用なツールとなることが期待される。

<引用文献>

- 石井正和, 伊東育己, 加藤大貴: 天候や気圧変化による頭痛と五苓散の使用に関する調査. 社会薬学 2023, 42(1), 17-25.
- 小林製薬、漢方テイラック、https://www.kobayashi.co.jp/brand/tei_rakku/ (2024年5月20日閲覧)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 石井正和, 伊東育己, 加藤大貴 | 4. 巻 印刷中 |
| 2. 論文標題 天候や気圧変化による頭痛と五苓散の使用に関する調査 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 社会薬学 | 6. 最初と最後の頁 印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 石井 正和, 山本 風夏, 加藤 大貴 | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 鎮痛薬の使用状況からみた頭痛医療の課題 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Progress in Medicine | 6. 最初と最後の頁 185-192 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|