

## 片頭痛治療におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチド関連抗体薬と 五苓散・呉茱萸湯の併用療法

Combination therapy of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies with  
Kampo medicine (goreisan and goshuyuto) in the treatment of migraine headache

大島 聡人<sup>1,2</sup> / 日暮 雅一<sup>2</sup> / 浅田 恭輔<sup>2</sup> / 高瀬 創<sup>1,3</sup> / 山本 哲哉<sup>1</sup>

Akito Oshima<sup>1,2</sup>, Masakazu Higurashi<sup>2</sup>, Kyosuke Asada<sup>2</sup>, Hajime Takase<sup>1,3</sup>, Tetsuya Yamamoto<sup>1</sup>

**要 旨**：片頭痛に対する CGRP 関連抗体薬 (CGRP mAbs) と漢方薬 (五苓散・呉茱萸湯) の併用療法に関し、安全性と効能を検討した後方視的観察研究である。漢方薬は CGRP mAbs と安全に併用可能であることが示唆された。CGRP mAbs 導入前から漢方薬を使用していた患者では漢方薬の継続率が高く、約 3 割では症状改善により漢方薬の投薬が終了した。しかし、CGRP mAbs 治療後に新たに漢方薬を導入した場合には、併用療法の効果が劣る可能性が示唆された。五苓散は天候変動に伴う頭痛やめまい症、呉茱萸湯は薬剤の使用過多を有する患者で併用療法が有用である症例が存在する。

**Abstract** : This retrospective observational study investigates the safety and efficacy of combination therapy of Kampo medicines, goreisan and goshuyuto, with calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies (CGRP mAbs) in the treatment of migraine. Goreisan and goshuyuto were shown to be safe in combination with CGRP mAbs. A high continuation rate was observed in patients who used these Kampo medicines prior to the introduction of CGRP mAbs, with approximately 30% of these patients discontinuing Kampo medicines due to symptom improvement. However, the present study suggests that combination therapy may be less effective when Kampo medicines are introduced after CGRP mAbs treatment is initiated. The present study also indicates potential specific benefits of goreisan for patients with headache associated with weather change and dizziness, and of goshuyuto for patients with medication overuse headache.

**Key words** : 片頭痛 (migraine) ; カルシトニン遺伝子関連ペプチド関連抗体薬 (calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies; CGRP mAbs) ; 漢方薬 (Kampo medicine)

1 横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学

[Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Yokohama City University]

2 ほどがや脳神経外科クリニック [Department of Neurosurgery, Hodogaya Neurosurgical Clinic]

3 横浜市立大学附属病院 次世代臨床研究センター

[YCU-Center for Novel and Exploratory Clinical Trials (Y-NEXT), Yokohama City University Hospital]

【受付：2024年1月15日／受理：2024年3月11日】

## 緒 言

片頭痛の新規予防薬としてカルシトニン遺伝子関連ペプチド関連抗体薬 (Calcitonin Gene-Related Peptide monoclonal antibodies; CGRP mAbs) が 2021 年 4 月より本邦で保険収載された。頭痛の診療ガイドライン 2021 年版において CGRP mAbs は片頭痛の予防薬として最も強い推奨を受けている<sup>1)</sup>。しかし、CGRP mAbs と既存の予防薬との併用療法に関するエビデンスは現時点で不十分である。

漢方薬は従来から片頭痛の予防薬としても使用されてきた。一方で、CGRP mAbs と漢方薬の併用療法に効能について検討された報告はない。CGRP mAbs は片頭痛予防薬の中心的役割として台頭しているが、CGRP mAbs の臨床試験では無効例も報告されており、これらの患者においては既存の予防薬との併用が考慮される場合がある。この背景を踏まえ、本研究では CGRP mAbs と漢方薬 (五苓散・呉茱萸湯) の併用療法の安全性と効果を検討し、漢方薬が併用療法で果たす役割を明らかにすることを目的とした。

## 対象と方法

単施設の後方視的観察研究である。2021 年 4 月から 2023 年 3 月までの 24 ヶ月間において、ほどがや脳神経外科クリニックで片頭痛予防治療として CGRP mAbs の投与を受けた 257 例のうち、少なくとも 3 回の CGRP mAbs の治療を受け、各回の HIT-6 (Headache Impact Test-6) score (最低点 36~最高点 78) が得られた 180 例を調査対象とした。併用療法を受けた患者とは、CGRP mAbs 導入の前後で少なくとも 4 週間、頭痛の予防薬として漢方薬との併用療法を受けたものと定義した。この定義に該当する患者は 76 例あり、

使用された漢方薬の内訳は呉茱萸湯 34 例、五苓散 25 例、葛根湯 5 例、抑肝散加陳皮半夏 3 例、抑肝散 2 例、苓桂朮甘湯 2 例、半夏白朮天麻湯 2 例、当帰四逆加呉茱萸生姜湯 2 例、半夏厚朴湯 1 例であった。今回は 10 例以上に投与された呉茱萸湯と五苓散について、これらの漢方薬を導入した時期を CGRP mAbs 治療前 (継続投与群) か治療後 (新規導入群) かの 2 群に分けて、それぞれの群で併用期間と併用理由、漢方薬の継続/終了/中止の状況を調査した。なお、本論文では漢方薬の投薬終了の理由が症状改善または治癒による肯定的な理由によるものを「終了」、効果不十分あるいは副作用など否定的な理由によるものを「中止」として扱った。なお、一度漢方薬の投与を終了したが、その後再開し、観察期間内で継続中の症例については「継続」として扱った。さらに、継続投与群については、五苓散併用、呉茱萸湯併用、漢方薬併用なしの各グループでの頭痛インパクトの推移を評価するため、HIT-6 を用いて比較検討した。統計手法として、CGRP mAbs の 1 回から 6 回の投与ごとに Kruskal-Wallis 検定を実施し、Bonferroni 法で補正した  $\alpha$  水準に基づき、両側検定で  $p < 0.008$  を有意とした。

本研究は横浜市立大学倫理委員会で審査承認を得て実施している (倫理審査承認番号: F230300041)。

## 結 果

患者背景を Table 1 に示す。継続投与群、新規導入群、漢方薬併用なし群において、患者背景に有意差は認めなかった。

### 1. CGRP mAbs 導入前から漢方薬を投与されていた群 (継続投与群) について

五苓散 21 例、呉茱萸湯 20 例が常用薬として投与を受けていた。CGRP mAbs と五苓散の併用

Table 1 Patient background

	漢方薬継続投与 n=41	漢方薬新規導入 n=18	漢方薬なし n=104	合計 n=163	P value
Age, mean (SD)	37.9 (12.8)	45.5 (13.1)	43.3 (12.2)	42.4 (12.6)	0.15
Female sex, n (%)	30 (73%)	10 (56%)	95 (91%)	135 (83%)	0.47
CGRP mAb Interval, mean days (SD)	44.7 (15.6)	50.9 (19.5)	40.6 (6.8)	42.3 (11.6)	0.38
Baseline HIT-6 score, mean (SD)	65.4 (5.2)	67.2 (7.2)	64.6 (5.4)	64.9 (5.5)	0.69
Type of CGRP mAb (G : F : E)	17 : 14 : 10	9 : 5 : 4	62 : 20 : 22	88 : 39 : 36	0.51

No significant differences in patient background were observed among the groups: the goreisan continuation group, the goshuyuto continuation group, the newly introduced group, and the group without Kampo medicine combination. G: galcanezumab; F: fremanezumab; E: erenumab

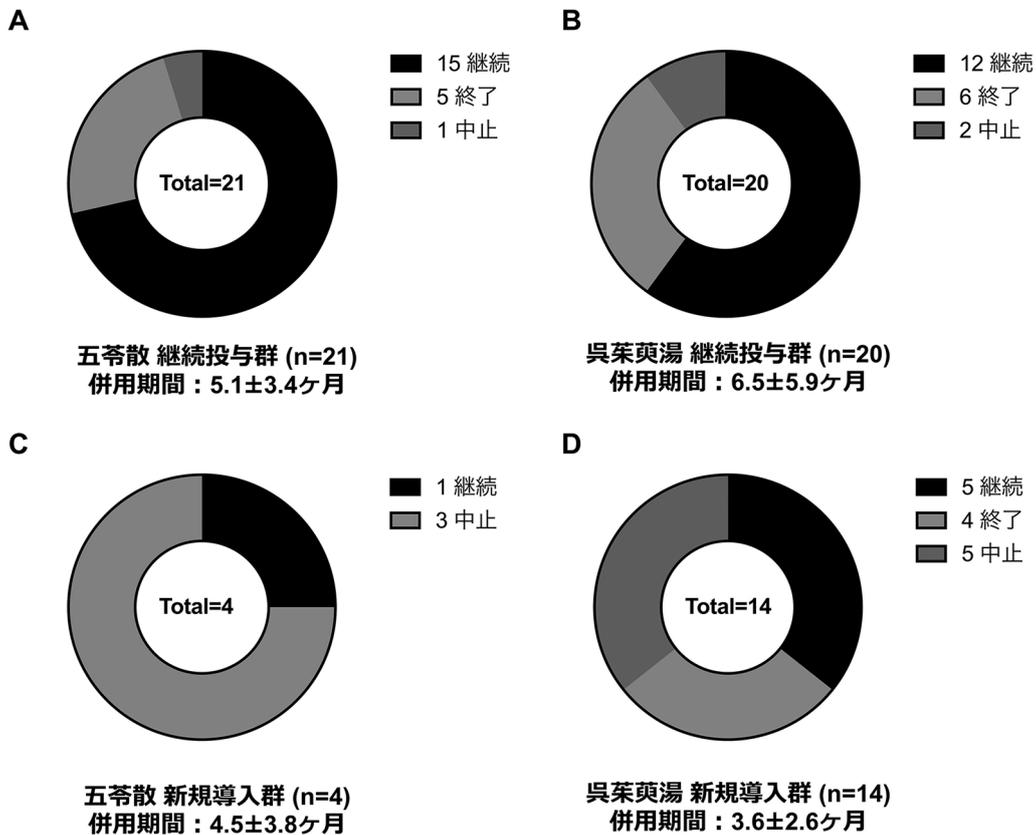


Fig.1 Results of the combination therapy of Kampo medicine and CGRP mAbs.

A: Goreisan continuation group; B: Goshuyuto continuation group; C: Goreisan newly introduced group; D: Goshuyuto newly introduced group.

療法の平均継続期間は5.1 ± 3.4 ヶ月。転帰は継続15例(71%)、終了5例(24%)、中止1例(5%)であった(Fig.1A)。継続15例中、3例(20%)は一旦終了の後に症状がリバウンドし再開に至ったものであった。CGRP mAbsと呉茱萸湯の平均

継続期間は6.5 ± 5.9 ヶ月。転帰は継続12例(60%)、終了6例(30%)、中止2例(10%)であった(Fig.1B)。継続12例中、1例(8.3%)が一旦終了の後に症状がリバウンドし再開に至ったものであった。五苓散・呉茱萸湯とも、中止の理由は無

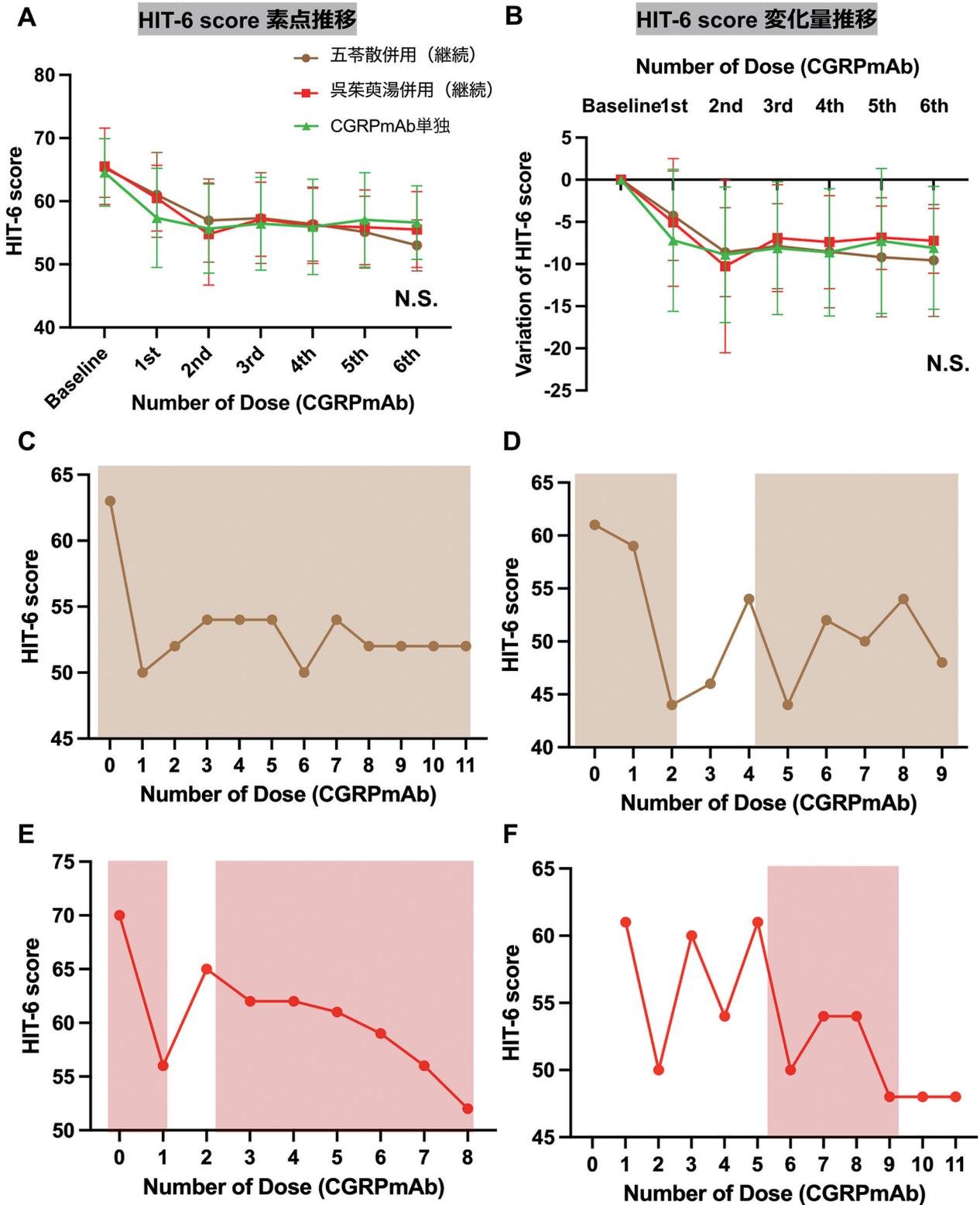


Fig.2 Transition of HIT-6 scores for each number of CGRP mAb administrations.

Transition of HIT-6 raw scores (A) and changes in scores (B) in the goreisan combination group, goshuyuto combination group, and no Kampo medicine combination group. Mean  $\pm$  SD by number of times CGRP mAb administration is shown, and there were no significant differences among the three groups at any time; C-F: Transition of HIT-6 scores in representative cases. Cases C-F correspond to cases 1-4 described in the text. The shaded areas represent the period of combination therapy, while the unshaded areas represent the period of CGRP mAb monotherapy. N.S.: not significant

効によるものであった。また、本群において、五苓散併用、呉茱萸湯併用、併用なしの各グループでの HIT-6 score の推移を比較検討した結果、いずれのグループも CGRP mAbs 導入後に HIT-6 score の有意な低下を認めたが、漢方薬併用有無の間では HIT-6 score の素点ならびに変化量に有意差はないことが明らかとなった (Fig.2A, B)。カルテから読み取れる併用の理由を分析したところ、五苓散 21 例中、気候変化に伴う頭痛に対処する目的が 6 例 (29%)、めまい症に対処する目的が 2 例 (10%) であった。また、呉茱萸湯 20 例中 5 例 (25%) が薬剤の使用過多による頭痛 (MOH: medication overuse headache) に対して急性期治療薬の使用を減少させる目的で投与されていた。

## 2. CGRP mAbs 治療開始後に漢方薬を導入された群 (新規導入群) について

4 例に五苓散が、14 例に呉茱萸湯が導入された。CGRP mAbs と五苓散の併用療法の平均継続期間は  $4.5 \pm 3.8$  ヶ月。4 例中 1 例 (25%) が継続し、3 例 (75%) が無効により中止された (Fig.1C)。CGRP mAbs と呉茱萸湯の併用療法の平均継続期間は  $3.6 \pm 2.6$  ヶ月。14 例中 5 例 (36%) が継続し、4 例 (28%) が終了し、5 例 (36%) が無効により中止された。副作用による中止はいずれの症例にも認められなかった (Fig.1D)。なお、一旦終了/中止ののちに再開した症例はなかった。併用の理由として、五苓散 4 例中、気候変化に伴う頭痛に対処する目的が 2 例 (50%) あった。呉茱萸湯 14 例中 7 例 (50%) では薬物の使用過多による頭痛 (MOH: medication overuse headache) に対処する目的であった。

五苓散を使用していた。ガルカネズマブ導入後初回から HIT-6 score は 13 点低下したが、五苓散はめまい症への対応として継続の希望があった。HIT-6 score は安定的に低値を維持したまま併用療法を継続した。

### 〔症例 2 (Fig.2D)〕

63 歳、女性。長らく五苓散を予防薬として使用していた。ガルカネズマブ導入後 2 回で HIT-6 score が 17 点低下したため五苓散を一旦終了した。しかし、五苓散終了後すぐにリバウンドしたため、五苓散を再開した。再開後、HIT-6 score は変動しながらも改善傾向を示したため併用療法を継続した。

### 〔症例 3 (Fig.2E)〕

20 歳、女性。長らく呉茱萸湯を予防薬として使用していた。エレヌマブ導入後初回で HIT-6 score が 14 点低下したため一旦呉茱萸湯を終了した。しかし、すぐにリバウンドしたため呉茱萸湯を再開した。その後 HIT-6 score は漸減傾向となったため併用療法を継続した。

### 〔症例 4 (Fig.2F)〕

74 歳、女性。エレヌマブ導入後 5 回目に MOH となったため、急性期治療薬を減少させる目的で呉茱萸湯を当初頓服で導入した。その後予防薬として定時内服に移行した。4 ヶ月間併用後に MOH は改善し、HIT-6 score も改善を示したため終了した。

## 考 察

CGRP は特に三叉神経系において豊富に分布するペプチドであり、片頭痛の発作時には CGRP の血中レベルが増加することが知られている<sup>2)</sup>。CGRP は血管拡張作用と炎症反応の促進作用を

### 代表症例

#### 〔症例 1 (Fig.2C)〕

41 歳、女性。めまい症を伴う片頭痛で長らく

介して、三叉神経系の感受性を高めることで、片頭痛発作の中心的役割を果たすと考えられている<sup>3)</sup>。このように、CGRPを標的とした治療薬は、片頭痛発作の原理に適った治療法であり、臨床試験ならびにリアルワールドデータからも片頭痛の頻度減少と生活の質の改善が示されている<sup>4,5,6,7)</sup>。

五苓散と呉茱萸湯は、ともに頭痛診療ガイドラインに片頭痛治療薬として掲載されている漢方薬であり<sup>1)</sup>、それぞれ異なる分子標的を有している。五苓散は glymphatic system の aquaporin 4 に作用し、炎症や頭痛を抑制すると考えられており、その効果は気候変化のみに依存しないものである<sup>8)</sup>。また、呉茱萸湯はエボジアミン (evodiamine) を含有し、transient receptor potential vanilloid 1 channel (TRPV1) を活性化することで鎮痛作用を発揮するとされている<sup>9)</sup>。これらの漢方薬はCGRPとは異なる作用機序を持つため、CGRP mAbs との併用療法には合理性があると考えられる。本研究では、五苓散や呉茱萸湯の併用群と非併用群との間で HIT-6 score による頭痛インパクト減少に有意差は認められなかったが、代表症例に示すように個別の症例では併用療法が奏功する症例が散見される。また、CGRP mAbs 導入前から漢方薬を使用している場合には、終了によるリバウンドが生じる可能性があるため、CGRP mAbs 導入後も併用療法の効果を見極めながら継続・終了を判断するのが望ましい。

本研究では、CGRP mAbs と五苓散または呉茱萸湯の併用療法に関して、CGRP mAbs 導入前から漢方薬を投与されていた場合 (継続投与群) の継続率が 66% と高いことが示された。また、約 3 割の症例では症状改善により投薬終了となった。この結果は、本群では CGRP mAbs 導入後も漢方薬の投与を継続することで一定の効果が継続的に得られることを示している。一方で、CGRP mAbs 治療中に新たに漢方薬を導入した

場合 (新規導入群) の継続率は 33% に留まり、44% の症例で無効と判断され漢方薬が中止となった。したがって、CGRP mAbs 開始後に漢方薬を新規導入した場合には効果が十分に得られないことがあることが示唆される。重要なことに、これまで CGRP mAbs と漢方薬の併用療法についての知見は殆ど無い中で、本研究の観察範囲内では併用療法による副作用の出現は認められなかったことから、漢方薬と CGRP mAbs は安全に併用が可能であることが示唆された。また、五苓散は気候変化やめまいを伴う患者に、呉茱萸湯は MOH の患者に対して急性期治療薬を減少させる目的で有用であることが示唆された。

本研究の限界としては、後方視的観察研究であること、単施設によるバイアス、頭痛日数や服薬日数の変化量、証を検討していない点が挙げられる。また、CGRP mAbs の有効性に影響を与えるとされる「トリプタン製剤の反応性」「BMI」「EM (Episodic Migraine) または CM (Chronic Migraine)」「うつ病既往」などの背景因子を考慮した多変量解析は今回行っていない。

---

## 結 語

---

予防薬としての五苓散・呉茱萸湯は安全に CGRP mAbs との併用が可能であることが示唆された。CGRP mAbs 導入前から漢方薬を使用している場合には、リバウンドに注意して併用療法の効果を観察しながら継続・終了を判断することが望ましい。特に、五苓散は天候変動による頭痛やめまい症、呉茱萸湯は MOH の患者で併用療法が奏功する症例が存在する。

## 文 献

- 1) 頭痛の診療ガイドライン 2021. 「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会, 2021 年版, 医学書院; 日本, 2021, pp41-44, pp197-201.

- 2) Eva C, et al. : Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 81: 1191–1196, 2013.
- 3) Moskowitz MA, et al. : Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 13: 307–311, 1992.
- 4) Silberstein SD, et al. : Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 377: 2123–2122, 2017.
- 5) Stauffer VL, et al. : Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 75: 1080–1088, 2018.
- 6) Goadsby PJ, et al. : A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 377: 2123–2132, 2017.
- 7) Ashina M, et al. : Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 28: 1716–1725, 2021.
- 8) Shibata Y, et al. : An analysis of the meteorological factors influencing climate-related headache and the clinical effects of goreisan. *Journal of Neurosurgery and Kampo Medicine* 6: 26–32, 2020.
- 9) 小林義典：呉茱萸アルカロイド“エボジアミン”のTRPV1を介した生理活性. *日本薬理学雑誌* 146: 135–139, 2015.

---

大島 聡人

[横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学]

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区3-9

---