

頭痛と漢方薬

城戸 克己, 浦 公統, 福田 直通
第一薬科大学 生薬学分野

The Effect of Japanese Kampo Medicine on Headache

Katsumi KIDO, Kimitsuna URA, Naomichi FUKUDA

Laboratory of Pharmacognosy Daiichi University of Pharmacy

22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka, 815-8511, Japan
Tel:092-541-0161 Fax:092-553-5698 E-mail:k-kido@daiichi-cps.ac.jp

1. はじめに

頭痛はよく見られる症状であり、日本での頭痛有病率は、15歳以上では39.6%である¹⁾。頭痛は、一次性頭痛と二次性頭痛に大別され、一次性頭痛は、頭痛が主症状でほかに原因のない頭痛で、症候により片頭痛、緊張型頭痛などと診断される。二次性頭痛は、器質的疾患を含み他の原因により生じる頭痛である。一次性頭痛である片頭痛の有病率は8.4%であり、その内訳は前兆のある片頭痛2.6%、前兆のない片頭痛5.8%となっている¹⁾。未成年者における片頭痛の有病率は高校生9.8%²⁾、中学生4.8%³⁾と報告されている。片頭痛の症状は、通常キラキラ光るギザギザした幾何学模様が視界に現れる閃輝暗点などの前兆に引き続き、片側に脈打つような拍動性の頭痛をきたし、その後、動脈壁に浮腫が発生して持続性頭痛を生じる。このとき、悪心、嘔吐や食欲不振を伴うことが多い⁴⁾。頭痛や悪心、嘔吐の症状は患者のQOLに大きく影響すると考えられる。また、閃輝暗点などの前兆症状が現れると、物が見えにくくなったり、「今から頭痛が始まってしまう」と考えて、憂鬱な気分になることが容易に想像できるので、前兆症状もまた患者のQOLに影響を及ぼすものと考えられる。西洋薬による治療では、鎮痛剤、トリプタン製剤、抗うつ剤などが用いられるが、これらの薬剤の使用に当たり使用方法、禁忌などの使用制限が問題となったり、最近では鎮痛剤の飲みすぎによる薬物乱用頭痛も注目されている。これらの問題を生じる場合に漢方薬による治療も有用である。頭痛に効果的な漢方処方として、呉茱萸湯、桂枝人参湯、釣藤散、葛根湯、五苓散などが推奨されている。今回は、これら頭痛に対する漢方薬の効果について紹介する。

2. 頭痛の分類

頭痛には、大きく分けて特に基礎疾患のない一次性頭痛と頭蓋内に限らず、頭痛の原因となる何らかの疾患があって発生する二次性頭痛がある。表1に、国際頭痛学会による頭痛の分類を示す。一次性頭痛は片頭痛、緊張型頭痛、群発性頭痛などに分類されている。表2に、国際頭痛学会による片頭痛の分類を示す。片頭痛は脳血管の収

縮，拡張により生じる発作性の頭痛であり，緊張性頭痛は筋の収縮により生じる頭痛である。群発頭痛は片頭痛に類似した頭痛で，眼の奥に錐でえぐられるような強い痛みが数週間から数か月の間連日現れ，一定期間が過ぎると消失するものである⁴⁾。いずれの場合も，一次性頭痛の根本原因は明らかではなく，疲労や肉体的・精神的ストレスが主因と考えられている。一方，二次性頭痛は頭頸部の外傷や血管障害，感染症などの基礎疾患に起因するものであり，根本原因がはっきりしている。二次性頭痛の治療では，根本原因を診断して，治療することが重要である。

表1 頭痛の大分類

<p>一次性頭痛 (The primary headache)</p>
<p>1. 片頭痛 (Migraine)</p> <p>2. 緊張型頭痛 (TTH; Tension-type headache)</p> <p>3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経制頭痛 (Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias)</p> <p>4. その他の一次性頭痛 (Other primary headache)</p>
<p>二次性頭痛(The secondary headache)</p>
<p>5. 頭頸部外傷による頭痛 (Headache attributed to head and/or neck trauma)</p> <p>6. 頭頸部血管障害による頭痛 (Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder)</p> <p>7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛 (Headache attributed to non-vascular intracranial disorder)</p> <p>8. 物質またはその離脱による頭痛 (Headache attributed to a substance or its withdrawal)</p> <p>9. 感染症による頭痛 (Headache attributed to infection)</p> <p>10. ホメオスターシスの障害による頭痛 (Headache attributed to disorder of homeostasis)</p> <p>11. 頭蓋骨，頸，眼，耳，鼻，副鼻腔，歯，口あるいはその他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛 (Headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures)</p> <p>12. 精神疾患による頭痛 (Headache attributed to psychiatric disorder)</p>
<p>頭部神経痛，中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛 (Cranial neuralgias, central and primary facial pain and other headaches)</p>
<p>13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛 (Cranial neuralgias and central causes of facial pain)</p> <p>14. その他の頭痛，頭部神経痛，中枢性あるいは原発性顔面痛 (Other headache, cranial neuralgia, central or primary facial pain)</p>

(慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 より)

表2 片頭痛の分類

1	片頭痛
1.1	前兆のない片頭痛
1.2	前兆のある片頭痛
1.2.1	典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2	典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3	典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4	家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5	孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6	脳底型片頭痛
1.3	小児周期性症候群
1.3.1	周期性嘔吐症
1.3.2	腹部片頭痛
1.3.3	小児良性発作性めまい
1.4	網膜片頭痛
1.5	片頭痛の合併症
1.5.1	慢性片頭痛
1.5.2	片頭痛発作重積
1.5.3	遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4	片頭痛性脳梗塞
1.5.5	片頭痛により誘発されるけいれん
1.6	片頭痛の疑い
1.6.1	前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2	前兆のある片頭痛の疑い
1.6.3	慢性片頭痛の疑い

(慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 より)

3. 片頭痛に用いられる薬物

3-1. 西洋薬による治療

西洋薬では、片頭痛に用いられる薬物は大きく2つに分けられ、頭痛の症状を抑える目的で発作時に投与される頓用薬と、発作の頻度を抑える目的で用いられる予防薬がある。頓用薬として最もよく用いられている薬物はセロトニンAゴニストのトリプタン系薬（スマトリプタンなど）である。麦角アルカロイドのエルゴタミン製剤も用いられる。トリプタン系薬はセロトニンAゴニストとして脳内血管平滑筋に作用し、セロトニンが枯渇する際に生じる血管拡張を抑制するとともに、三叉神経のセロトニン 5-HT_{1B/1D} 受容体に結合し、炎症を誘発する神経ペプチドの遊離を抑制する。トリプタン系薬は現在、片頭痛発作に対して第一選択的に用いられているが、十分な効果を得るには投与するタイミングが重要であり、頭痛が始まったときに、なるべく早め

に投与すべきである。予兆期や前兆期に投与したり、あるいは頭痛期の終わり頃や、頭痛がひどくなってから投与すると、十分な効果が得られないことが多い。エルゴタミン製剤は交感神経に対する非選択的 α 遮断薬であるが、 α 受容体に対して部分アゴニスト活性を持ち、麦角アルカロイド自体にも平滑筋に直接作用して収縮させる作用があるため、脳内血管平滑筋に対しては、収縮する方向に働く。そのため、血管拡張を起因とする片頭痛を抑える作用がある。エルゴタミン製剤は頓用のみならず、予防薬として用いることもできる。頓用の場合は、トリプタン系薬よりも早く、前兆時や予兆期に投与する^{5,6)}。予防薬としては、 β 遮断薬（特にプロプラノロール）、カルシウム拮抗薬（特にロメリジン）、抗てんかん薬（特にバルプロ酸ナトリウム）などが用いられている。中でも、プロプラノロールとバルプロ酸ナトリウムは慢性頭痛の診療ガイドラインにおいて、片頭痛予防の第一選択（グレードA）とされている。ただし、診療ガイドラインでは、片頭痛治療におけるプロプラノロールの作用について、「作用機序、薬理学的根拠はいまだ明確でない点が多い」としている⁷⁾。なお、カルシウム拮抗薬は血管拡張作用を有するので、セロトニン放出による血管収縮を抑制すると考えられる。バルプロ酸ナトリウムなどの抗てんかん薬は神経細胞の興奮を抑制することにより、片頭痛の発作を予防するものと考えられる。

3-2. 漢方薬による治療

頭痛に有効な漢方薬として、ガイドラインで呉茱萸湯、桂枝人参湯、釣藤散、葛根湯、五苓散が推奨されている⁷⁾。表3にこれらの漢方薬の構成生薬ならびに使用目標を示した⁸⁾。また、表4に頭痛に対する漢方薬のエビデンスを示した。

表3 頭痛に用いる漢方処方

処方	構成生薬	使用目標
呉茱萸湯	呉茱萸, 人参, 大棗, 生姜	裏に寒があり、胃に寒水があって、気の動揺はげしく、興奮状態を呈するものである。虚証で、冷え性、嘔吐、頭痛、煩躁等を主症とし、いまにも死にそうだと訴える。心下部の圧重感、涎沫を吐し、下痢などあり、脈は沈細遅、心下部やや膨満し、あるいは陥没し、胃内停水、拍水音のあることがある。
桂枝人参湯	桂皮, 人参, 白朮, 甘草, 乾姜	頭痛、発熱、汗が出る、悪寒などの表熱の症状があって、みぞおちが硬く、下痢のあるもの、冷え症で下痢しやすく虚証の人に用いる。頭痛薬を常用する者でのぼせ感を伴うものに用いてよく奏効することがある。

釣藤散	釣藤鈎，橘皮，菊花，防風，半夏，麥門冬，茯苓，人參，生姜，甘草，石膏	いわゆる疝症といった神経質のもので，気の上衝がひどく，頭痛，眩暈，肩背拘急，眼球結膜が充血し，神経症となって常に鬱陶しいものに用いる。朝方頭痛するということを目標にすることもあるが必ずしも決定的なものではない。愁訴の多い患者に用いられ，とくに頭痛が多く，頭重，肩こり，眩暈を訴え，さらに便秘，不眠，夜間尿，手足の冷え，心下の痞え，動悸，耳鳴り，のぼせ，怒りやすい，食欲不振等がある。頭痛はとくに早朝覚醒時，あるいは休息時に現れる。脳動脈硬化症のものが多い。頭痛とともに易怒性，のぼせ，耳鳴り，不眠，眩暈等神経症状がつよく，また心下が痞え，食欲不振等の消化器症状が見られることも興味深い。
葛根湯	葛根，麻黄，生姜，大棗，桂皮，芍薬，甘草	体力が充実して自然発汗のないもので，後背部の凝り，悪寒，発熱，頭痛などがあり，咳嗽，下痢，化膿症による身体痛などを伴うもの
五苓散	猪苓，茯苓，沢瀉，桂皮，白朮	口渴，尿利減少，嘔吐または吐き気，水瀉性下痢，頭痛，めまい，浮腫などを目標とする。本方の適応する嘔吐は，激しい口渴に応じて飲んだ水を，まもなく全部吐き出し，ほとんど苦痛を感じない。

表4 頭痛に対する漢方薬のエビデンス

処方	内容
呉茱萸湯	レスポonder限定二重盲検ランダム化比較試験で呉茱萸湯に効果を示す慢性頭痛患者 53 例に限定して，頭痛の発症頻度および鎮痛薬の服用回数の有意な減少を認めた ⁹⁾ 。
	片頭痛患者に対し塩酸ロメリジンとのオープン・クロスオーバー試験を行い，塩酸ロメリジンより高い有効を示した ¹⁰⁾ 。
	慢性頭痛に対し呉茱萸湯を用い 89%の改善率を示した ¹¹⁾ 。
	緊張型頭痛に対して 76.7%に有効性を示した ¹²⁾ 。
桂枝人參湯	慢性頭痛に対する呉茱萸湯とのランダム化比較試験で桂枝人參湯は 61.4%の改善，呉茱萸湯は 79.5%の改善を示した ¹³⁾ 。
	慢性頭痛に対し釣藤散とのクロスオーバー比較試験で，桂枝人參湯が有用以上の症例が多い傾向だが有意差はなかった ¹⁴⁾ 。

釣藤散	慢性頭痛に 54 例の症例集積研究で 74.1%の改善を認めた ¹⁵⁾ 。
	慢性緊張型頭痛 150 例に対し 94.0%の改善率を認めた ¹⁶⁾ 。
	慢性緊張型頭痛 20 例に対し 70%の改善率を認めた ¹⁷⁾ 。
	頭蓋内の器質性疾患による慢性頭痛に対する研究で、やや改善以上が 80%であった ¹⁸⁾ 。
	脳血管障害の慢性頭痛に対して、やや改善以上が 78.3%を示し、4~6 週間で 7 割近くが効果を認めた ¹⁹⁾ 。
葛根湯	抗不安薬治療が不十分な慢性緊張型頭痛 23 例の症例集積研究で、頭痛 50%、頭重感 60.9%の改善率を認めた ²⁰⁾ 。
五苓散	頭痛を伴う血液透析患者 11 例に対し VAS スコアを用いて有意に頭痛の改善を認めた ²¹⁾ 。
	透析患者 16 例にアンケートにより、著効および有効は 12 例であった ²²⁾ 。
	五苓散は、細胞膜アクアポリン(AQP)を介して水分代謝調整を行う。脳浮腫に関してはその中の AQP4 が関連しておりこれを抑制する ²³⁾ 。

呉茱萸湯は、片頭痛に多く使用される漢方処方であり、嘔吐や嘔気を伴う激しい頭痛に用いられる。古典においては霍乱といわれる激しい吐き下しに用いられる。また、呉茱萸湯の構成生薬のひとつである呉茱萸は、*Evodia rutaecarpa* Bentham または *E. officinalis* Dode(Rutaceae)の果実であり、インドールアルカロイド類の *evodiamine*, *rutaecapime* などを含有しており、鎮痛作用^{24,25)}や腸管に対する作用²⁶⁾などを有している。呉茱萸湯は頭痛と嘔吐を目標に即効性を期待して用いる場合と継続服用を行い片頭痛の発作頻度を低下することを目的に用いられる。

桂枝人参湯は、人参湯に桂皮を加えた処方であり、胃腸虚弱なタイプの頭痛に用いられる。人参湯証のひとつで桂枝の適応である上衝による頭痛や動悸などがある場合に適応する。

釣藤散は、慢性の頭痛、頭重感、頭冒感、眩暈などに用いられ、緊張型頭痛では、早朝・覚醒時に生じるものに用いられる。構成生薬である釣藤鈎は、*Uncaria rhynchophylla* Miquel, *U. sinensis* Haviland または *U. macrophylla* Wallich (Rubiaceae)の通例とげである。成分としてインドールアルカロイドの *rhynchophylline*, *iso rhynchophylline*, *hirsutine* などを含有しており、血圧降下作用²⁷⁻²⁹⁾中枢作用³⁰⁾、末梢神経作用³¹⁾を有している。釣藤鈎は、抑肝散、抑肝散加陳皮半夏などにも含まれており、怒りっぽい状態のものに適応する。

葛根湯は、感冒薬として有名であり、感冒に伴う項背の凝り頭痛などに用いられる。項背部の筋緊張が強いことを目標として緊張型頭痛に対して使用される。体質としては、中等度以上の胃腸が丈夫のものに用いられる。

五苓散は、体液の調節機能障害による”水毒”のあるものに用いられ、気圧の低下で

悪化する頭痛，頭重感に効果を示す。五苓散の構成生薬の猪苓，沢瀉，茯苓，朮は，いずれも体液の調節を行う生薬である。五苓散は，口渇と尿量減少がみられ，浮腫，眩暈，頭痛，嘔吐，下痢，発熱など症状があれば適応病態と考えられる。頭痛以外では小児の急性胃腸炎による嘔吐・下痢症の改善に頻用される。

4. おわりに

今回，頭痛に効果的な漢方薬を紹介した。「慢性頭痛の診療ガイドライン 2013」（一般社団法人 日本頭痛学会）に呉茱萸湯，桂枝人参湯，釣藤散，葛根湯，五苓散が推奨されている（グレード B）。漢方薬は，器質的病変のない慢性頭痛（一次性頭痛）に対してよい適応となる可能性がある。西洋薬で副作用，相互作用，服用制限がある場合や慢性的に頭痛を生じ，そのために鎮痛薬を飲みすぎてしまう恐れがある場合に漢方薬での治療を試みる価値があるのではないか。さらに漢方薬の使用に際し漢方特有の「証」などを考慮することでさらに効果を上げることが出来るかもしれない。

参考文献

- 1) Sakai F, et al., Cephalalgia, 17(1), 15, 1997.
- 2) 鈴木紫布他,, 臨床神経, 45(10), 717, 2005.
- 3) Ando N, et al., Brain Dev, 29(8), 482, 2007.
- 4) 橋本隆男編,, 「疾病と病態生理」, 改定第2版, 南江堂, 2009.
- 5) 竹島多賀夫, 日経メディカル, ケースで学ぶ頭痛診療 ～明日から役立つノウハウ～, 第3回, 2014;
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/takeshima/201403/535134.html>
- 6) 櫻田司 編,, 「コンパス薬理学」, 南江堂, 2011.
- 7) 日本神経学会・日本頭痛学会,, 「慢性頭痛の診療ガイドライン 2013」, 医学書院, 2013.
- 8) 日本薬剤師会編,, 「漢方業務指針」改定4版, じほう, 2007.
- 9) Odaguchi H, et al., Curr Med Res Opin., 22, 1587, 2006.
- 10) 丸山哲弘,, 痛みと漢方, 16, 30, 2006.
- 11) 前田浩治他,, 漢方医学, 22, 53, 1998.
- 12) 赤嶺真理子他,, 日本東洋心身医学研究, 15, 36, 2005.
- 13) 関 久友他,, Pharma Medica., 11, 288, 1993.
- 14) 松本博之他,, 臨床と研究, 72, 1299 - 1303, 1995.
- 15) 定藤章代他,, 脳神経外科速報, 2, 171, 1992.
- 16) 長田 乾,, JAMA(日本語版), 17. 38, 1996.
- 17) 高田 理,, 漢方医学, 22. 121, 1998.
- 18) 福島武雄他,, 漢方医学, 18, 272, 1994.
- 19) 木村 格他, Geriat Med, 27(3), 445, 1989.
- 20) 山本光利,, 臨床と研究, 72(8), 2085, 1995.

- 21)野口亨秀, , 漢方医学, 34(2), 182, 2010.
- 22)室賀一宏, , 東洋医学, 27(2), 46, 1999.
- 23)磯濱洋一郎, , 漢方医学, 35(2), 186, 2011.
- 24)Matsuda H, et al, , Biol Pharma Bull, 20(3), 243, 1997.
- 25)Matsuda H, et al, , Planta Med, 60(4), 339, 1998.
- 26)Yu LL, et al, , Planta Med, 60(4), 308, 1994.
- 27)Endo K et al, , Planta Med 49, 188, 1983.
- 28)山原條治他, , 日薬理誌, 90, 133, 1987.
- 29)堀江俊治他, , 和漢医薬学会誌, 3, 326, 1986.
- 30)Ohmoto, T, et al, , 生薬誌, 39, 28, 1985.
- 31)Harada M , et al, , Chem Pharm Bull, 24, 211, 1976.