

表2 片頭痛 (Migraine) の分類

- 1.1 前兆のない片頭痛 (Migraine without aura)
- 1.2 前兆のある片頭痛 (Migraine with aura)
 - 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの (Typical aura with migraine headache)
 - 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの (Typical aura with non-migraine headache)
 - 1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの (Typical aura without headache)
 - 1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛 (Familial hemiplegic migraine)
 - 1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛 (Sporadic hemiplegic migraine)
 - 1.2.6 脳底型片頭痛 (Basilar-type migraine)
- 1.3 小児周期性症候群 (片頭痛に移行することが多いもの) (Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine)
 - 1.3.1 周期性嘔吐症 (Cyclical vomiting)
 - 1.3.2 腹部片頭痛 (Abdominal migraine)
 - 1.3.3 小児良性発作性めまい (Benign paroxysmal vertigo of childhood)
- 1.4 網膜片頭痛 (Retinal migraine)
- 1.5 片頭痛の合併症 (Complications of migraine)
 - 1.5.1 慢性片頭痛 (Chronic migraine)
 - 1.5.2 片頭痛発作重積 (Status migrainosus)
 - 1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの (Persistent aura without infarction)
 - 1.5.4 片頭痛性脳梗塞 (Migrainous infarction)
 - 1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣 (Migraine-triggered seizure)
- 1.6 片頭痛の疑い (Probable migraine)
 - 1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い (Probable migraine without aura)
 - 1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い (Probable migraine with aura)
 - 1.6.5 慢性片頭痛の疑い (Probable chronic migraine)

表3. 緊張型頭痛 (Tension-type headache; TTH) の分類

- 2. 緊張型頭痛 (TTH)
 - 2.1 稀発反復性緊張型頭痛 (Infrequent episodic tension-type headache)
 - 2.1.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う稀発反復性緊張型頭痛 (Infrequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness)
 - 2.1.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない稀発反復性緊張型頭痛 (Infrequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness)
 - 2.2 頻発反復性緊張型頭痛 (Frequent episodic tension-type headache)
 - 2.2.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う頻発反復性緊張型頭痛 (Frequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness)
 - 2.2.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない頻発反復性緊張型頭痛 (Frequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness)
 - 2.3 慢性緊張型頭痛 (Chronic tension-type headache)
 - 2.3.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う慢性緊張型頭痛 (Chronic tension-type headache associated with pericranial tenderness)
 - 2.3.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない慢性緊張型頭痛 (Chronic tension-type headache not associated with pericranial tenderness)
 - 2.4 緊張型頭痛の疑い (Probable tension-type headache)
 - 2.4.1 稀発反復性緊張型頭痛の疑い (Probable infrequent episodic tension-type headache)
 - 2.4.2 頻発反復性緊張型頭痛の疑い (Probable frequent episodic tension-type headache)
 - 2.4.3 慢性緊張型頭痛の疑い (Probable chronic tension-type headache)

表4 群発頭痛および他の三叉神経・自律神経性頭痛 (Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias) の分類

- 3. 群発頭痛および他の三叉神経・自律神経性頭痛 (Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias)
 - 3.1 群発頭痛 (Cluster headache)
 - 3.1.1 反復性群発頭痛 (Episodic cluster headache)
 - 3.1.2 慢性群発頭痛 (Chronic cluster headache)
 - 3.2 発作性片側頭痛 (Paroxysmal hemicrania)
 - 3.2.1 反復性片側頭痛 (Episodic paroxysmal hemicrania)
 - 3.2.2 慢性発作性片側頭痛 (CPH) (Chronic paroxysmal hemicrania)
 - 3.3 結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNCT)
 - 3.4 三叉神経・自律神経性頭痛の疑い (Probable trigeminal autonomic cephalalgia)
 - 3.4.1 群発頭痛の疑い (Probable cluster headache)
 - 3.4.2 発作性片側頭痛の疑い (Probable paroxysmal hemicrania)
 - 3.4.3 SUNCT の疑い (Probable SUNCT)

表5 4. その他の一次性頭痛(4. Other primary headaches)の分類

- 4. その他の一次性頭痛(4. Other primary headaches)
 - 4.1 一次性穿刺様頭痛(4.1 Primary stabbing headache)
 - 4.2 一次性咳嗽性頭痛(4.2 Primary cough headache)
 - 4.3 一次性労作性頭痛(4.3 Primary exertional headache)
 - 4.4 性行為に伴う一次性頭痛(4.4 Primary headache associated with sexual activity)
 - 4.4.1 オルガスム前頭痛(4.4.1 Preorgasmic headache)
 - 4.4.2 オルガスム時頭痛(4.4.2 Orgasmic headache)
 - 4.5 睡眠時頭痛 (4.5 Hypnic headache)
 - 4.6 一次性雷鳴頭痛(4.6 Primary thunderclap headache)
 - 4.7 持続性片側頭痛(4.7 Hemicrania continua)
 - 4.8 新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH)(4.8 New daily-persistent headache (NDPH))

表6 8.2 薬物乱用頭痛(MOH)のサブフォーム

- 8.2 薬物乱用頭痛(MOH) (8.2 Medication-overuse headache (MOH))
- 8.2.1 エルゴタミン乱用頭痛 (8.2.1 Ergotamine-overuse headache)
- 8.2.2 トリプタン乱用頭痛 (8.2.2 Triptan-overuse headache)
- 8.2.3 鎮痛薬乱用頭痛 (8.2.3 Analgesic-overuse headache)
- 8.2.4 オピオイド乱用頭痛 (8.2.4 Opioid-overuse headache)
- 8.2.5 複合薬物乱用頭痛 (8.2.5 Combination medication-overuse headache)
- 8.2.6 他の薬物乱用頭痛 (8.2.6 Headache attributed to other medication overuse)
- 8.2.7 薬物乱用頭痛の疑い (8.2.7 Probable medication-overuse headache)

簡易診断アルゴリズム

分担研究者 岩田 誠 東京女子医科大学脳神経センター神経内科 所長

研究要旨

国際頭痛分類の頭痛の診断基準はプライマリケアの医師にとっては日常診療で使用するには必ずしも適当でない。頭痛診療では、簡単でなるべく時間をかけずに診断ができる質問票やアルゴリズムを利用することが必要になる。海外では頭痛のガイドラインが国際頭痛分類の診断基準をもとに独自にプライマリケアの医師向けにも作成されている。このなかで頭痛の簡便なスクリーニングや診断などが示されている。本研究では英国、カナダで発表されているものを紹介し、簡易診断アルゴリズムの妥当性について検討する。

A. 研究目的

プライマリケアの医師むけの頭痛の簡易診断アルゴリズムを作成するために海外での報告を検討し、その妥当性を検討する。

B. 研究方法

カナダ¹⁾、英国²⁾では頭痛診断のガイドラインが発表されている。このガイドラインにもとづいて作成されたアルゴリズムについて検討する。

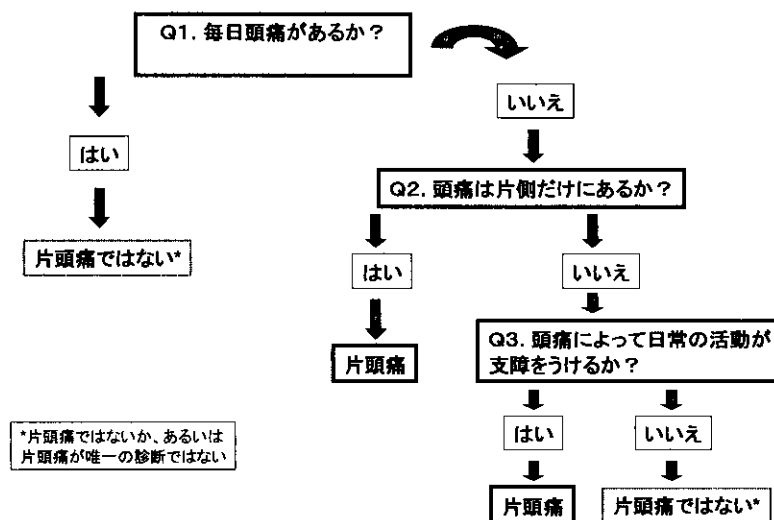
C. 研究結果

片頭痛の簡易診断アルゴリズムについては、カナダにおいて Pryse-Phillips らによって報告されている³⁾が、このなかで最初に診断に重要な質問項目はどのようなも

のが適しているかを検討している。476人の頭痛患者に対し片頭痛に特徴的な症状、前兆、随伴症状、増悪因子などの96からなる質問項目のなかから、もっとも有効であると考えられる3つの項目を選んだ。その結果、「頭痛は毎日出現しない」、「片側性の頭痛」、「日常生活の支障」がもっとも片頭痛の診断に重要な質問項目であることが示された。この質問項目を用いた場合の片頭痛の診断の sensitivity、specificity、positive predictive value はそれぞれ 0.86、0.73、0.96 であった。この質問項目をもとにして作られたアルゴリズムを表1に示す。

英国ではガイドラインにもとづく頭痛診療の指針が作成されている⁴⁾。このなかで危険な頭痛、慢性頭痛、片頭痛のスクリ

表1. 片頭痛診断のアルゴリズム



Pryse-Phillips et al, Headache, 2003より引用

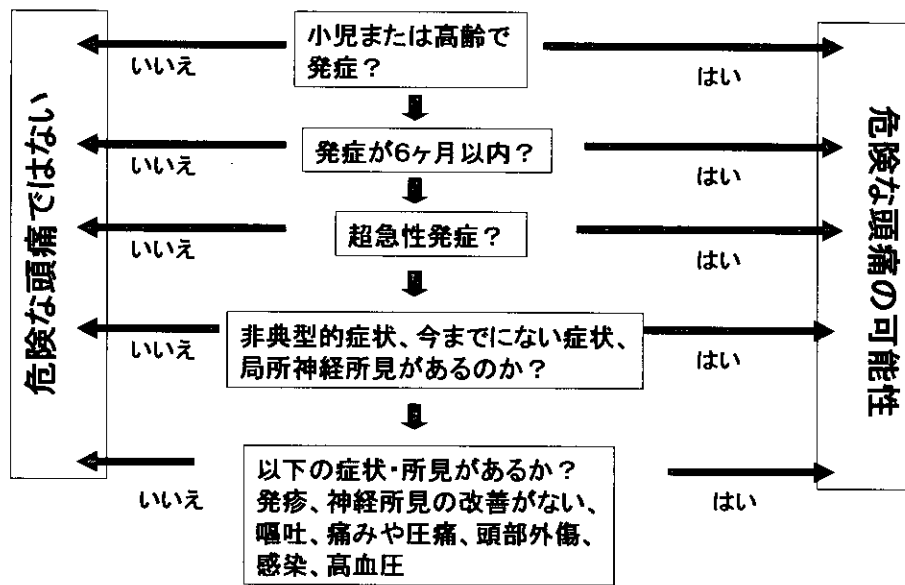
一ニング・診断や、患者指導、治療についての原則をのべている。危険な頭痛の鑑別と慢性頭痛をスクリーニングするためのアルゴリズムを表2、3に示す。

D. 考察

Pryse-Phillips らの作成したアルゴリズムでは、簡単な3つの質問でスクリーニン

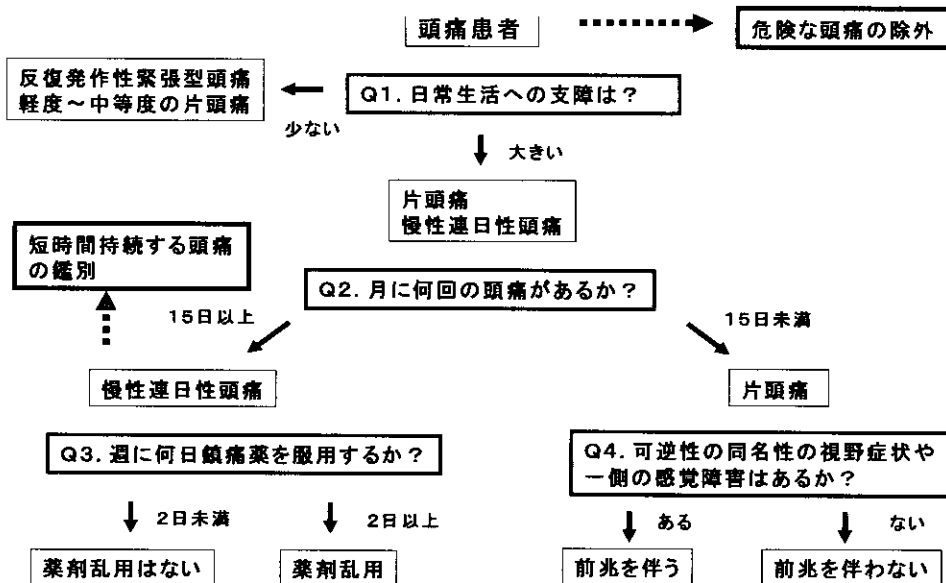
グが可能で、プライマリケアの現場では実際に即したものであると考えられる。片頭痛の診断のアルゴリズムを作成するにあたり重要な点は、どのような質問項目を設定するかである。最近、Lipton らによって片頭痛をスクリーニングするための簡単な質問項目にはどのようなものがより適切であるかを検討した報告があ

表2. 危険な頭痛を鑑別するためのアルゴリズム



Dowson et al, Int J Clin Prac, 2003より引用

表3. 慢性頭痛の診断アルゴリズム



Dowson et al, Int J Clin Prac, 2003より引用

る⁵⁾。国際頭痛学会の片頭痛の診断基準⁶⁾をもとに作成された9つの質問票のなかでどの項目が有効で、どのような組み合わせが適切なかが検討された。これによると「日常生活の支障」、「吐き気」、「光過敏」の組み合わせがスクリーニングにもっとも適したものであることが明らかにされた。3つの項目の組み合わせを用いると、片頭痛の診断は sensitivity、specificity、positive predictive value はそれぞれ 0.81、0.75、0.93 であった。実際にどのような質問項目を設定すべきかは今後議論が必要であるが、2つの研究の間で共通した項目は「日常生活の支障」であり、アルゴリズムを作成するにあたり基本となるものであると考えられる。このような簡単な質問は、片頭痛の診断には十分ではないにしても頭痛が専門でない医師にとっては片頭痛がいかに慢性で患者を苦しめている疾患であるかを知り、治療の必要性を促すという点においても優れていると考えられる。

初診時の診療では、二次性頭痛である危険な頭痛をいかに鑑別するかが重要である。Dowson らのアルゴリズムでは以下の質問によって危険な頭痛の可能性をスクリーニングしている。すなわち、発症が小児または高齢の頭痛、発症が過去6ヶ月以内の頭痛、発症5分以内に最強度に達する超急性の頭痛、片頭痛の前兆が長く続くような非典型的な症状、今までに経験したことがない症状、局所神経所見がある時、さらに症状として発疹や、神経症状の改善のない時、痛みや圧痛、頭部外傷、感染、高血圧がある時に危険な頭痛を疑う必要がある。危険な頭痛に対しては、このような問診や診察を中心に診断をすることはいうまでもないが、CTやMRIといった画像診断をとりいれたアルゴリズムもより有用と考えられ大多数の頭痛はる。

大多数の頭痛は、一次性頭痛であり臨床医は慢性頭痛の鑑別を行う必要がある。Dowson らのアルゴリズムでは日常生活に大きな支障を与えるような頭痛は片頭痛や慢性連日性頭痛を考える必要があることを指摘している。軽度の支障の場合

は反復発作性緊張型頭痛または軽度から中等度の片頭痛である。一ヶ月に何日の頭痛があるかによって、慢性連日性頭痛（15日以上の時）、片頭痛（15日以下の時）を診断する。慢性連日性頭痛は、患者が週に何日薬を服薬するかで薬剤乱用によらないもの（2回未満）、薬剤乱用による頭痛（2回以上）に分けられる。片頭痛では、一過性の同名性の視野症状や一側の感覚障害の有無によってサブタイプを分類する。また、持続時間が短い頭痛（群発頭痛では15から180分続く）についても鑑別することになる。このように、Dowson らの慢性頭痛の診断のアルゴリズムは、慢性頭痛の広範囲を扱っているのが特徴である。このなかで慢性連日性頭痛の扱い方や、アルゴリズムのなかで示されているすべての種類の頭痛に対して診断をする必要性があるか、といったことが問題点としてあげられる。

E. 結論

片頭痛の診断のアルゴリズムを作成するにあたっては、どのような質問項目を設定するかが問題となるが、日常生活に支障をあたえるという片頭痛の特徴が重要な項目になる。二次性頭痛の鑑別には、問診、診察のほかに補助診断として画像検査をとりいれた項目も有用となるものと考えられる。慢性頭痛に関しては、頭痛のタイプをどの程度まで詳しく診断するかが問題となる。

文献

1. Pryse-Phillips WEM et al: Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Can Med Assoc J* 156: 1273-87, 1997
2. Dowson AJ et al: New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 18: 414-439, 2002
3. Pryse-Phillips WEM et al: A headache diagnosis project. *Headache* 42: 728-737, 2002
4. Dowson AJ et al: Establishing principles for migraine management in primary care. *Int J Clin Pract* 57: 493-507, 2003
5. Lipton RB et al: A self-administered screener for migraine in primary care. *The*

ID migraineTM validation study.
Neurology 61: 375-382, 2003

6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 8 (suppl 7): 1-96, 1988

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 柴田興一, 岩田誠. 片頭痛とトリプタン製剤. 神経治療 20: 45-52, 2003
- 2) 柴田興一. 片頭痛-緊張型頭痛合併例-. 今月の治療 11: 28-29, 2003

2. 学会発表

- 1) 柴田興一、山根清美、岩田誠：片頭痛における視覚誘発電位の空間周波数とコントラストの変化による特徴. 第31回日本頭痛学会総会, 宇部, 2003. 11.

二次性頭痛の鑑別診断 —脳神経外科の立場から—

久保慶高、小川 彰 岩手医科大学脳神経外科

はじめに

新しい頭痛分類第2版(International Classification of Headache Disorders 2nd Edition:ICHD-II)が2003年9月に国際頭痛学会から発表された。その中で、原因となる疾患が惹起または増悪させる頭痛(二次性頭痛)は、コード化され、5から12に分類されている。

5) 頭頸部外傷による頭痛、6) 頭頸部血管障害による頭痛、7) 非血管性頭蓋内疾患による頭痛、8) 物質またはその離脱による頭痛、9) 感染による頭痛、10) 恒常性の障害による頭痛、11) 頭蓋、頸部、眼、耳鼻、副鼻腔、歯、口腔などによる頭痛・顔面痛、12) 精神科的頭痛であり、さらに細分化されている。

脳神経外科的な治療の対象となる二次性頭痛はコード5, 6, 7である。数多く存在する二次性頭痛の中で「放置すると命に関わり、早急な治療を要する頭痛」を認識することがガイドラインを作成する上で重要である。以下に初期診療で早期鑑別が必要な二次性頭痛の要点をまとめる。

頭部外傷に伴う頭痛

ICHD-IIではコード5に分類される。頭部外傷が起因の頭痛は、「外傷性脳内血腫、脳挫傷」、「硬膜外血腫による頭痛」、「硬膜下血腫による頭痛」「外傷後急性頭痛」、「外傷後慢性頭痛」、「頸椎捻挫による急性頭痛」、「頸椎捻挫による慢性頭痛」、「開頭術後の頭痛」に大別される。

1) 急性の外傷性頭蓋内出血

外傷性の脳内出血、脳挫傷、硬膜外血腫、硬膜下血腫による頭痛は早急に鑑別しなければならないが、頭痛の程度や性状は非特異的で、かつ症例によって異なるために診断が難しい^[1,2,3]。これらの患者は救急車で搬送され、手術などの入院治療を施されることが多い。しかし、一般外来において一見、重篤と思われない患者でも急に病状が悪化していくことがある。この“頭部外傷後に話していたにもかかわらず悪化する患者(talk and deteriorate patients)”は12~32%に見られ、42.2%が脳内出血/脳挫傷、21.8%が硬膜外血腫、16.6%が硬膜下血腫、19.4%がその他とされ、約3割が死亡する^[4]。多くの talk and deteriorate patients は脳神経外科医のいる専門病院を受診しえないことが予測され、予後不良となる大きな一因は診断・治療

の遅れである^[5]。talk and deteriorate patients における頭痛の随伴症状・所見は意識障害や嘔吐(61%)、局所的神経症状(33%)であり、頭蓋骨骨折は60%で認められた^[6]。意識清明で神経脱落症がなくても、X線撮影により頭蓋骨骨折の有無を確認することが推奨される^[6]。頭部外傷後の頭痛は症例によって異なるが、神経学、X線撮影、computed tomography (CT) scan、magnetic resonance imaging(MRI)、脳波などで総合的に診断し、なるべく専門医に委ねるべきである。

2) 慢性の外傷性頭蓋内出血

軽度の頭部外傷による頭痛は消失することが多いが、受傷後に数週間経てから頭痛を訴えてくる患者に遭遇したら慢性硬膜下血腫を考える。頭痛は頭蓋内圧亢進によるもので81%に認め、嘔吐、歩行障害、意識障害、精神活動障害、巣症状などを伴うことが多い。60歳以上の男性に多く、軽微な頭部外傷の既往があることが多いため、問診が大切になってくる。診断はCT scan、MRIが有用である^[7,8,9,10]。

血管障害に伴う頭痛

ICHD-IIではコード6に分類される。血管障害に起因する頭痛は、「くも膜下出血による頭痛」、「未破裂脳血管奇形：嚢状

脳動脈瘤、脳動静脈奇形、硬膜動静脈瘻、海綿状血管腫、Sturge Weber syndrome による頭痛、「頸動脈または椎骨動脈の解離による頭痛」、「脳静脈血栓による頭痛」、「脳内出血による頭痛」、「虚血性脳血管障害：脳梗塞、一過性脳虚血発作による頭痛」、「動脈炎：側頭動脈炎、原発性中枢性神経系血管炎、二次性中枢神経系血管炎による頭痛」、

「頸動脈内膜血栓切除後の頭痛」、「頭蓋内での血管内手術後の頭痛」、「脳血管撮影後の頭痛」、「他の頭蓋内血管障害：cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)、mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)、下垂体卒中による頭痛」である。以下に早期鑑別・治療を要する疾患を述べる。

1) くも膜下出血による頭痛

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は初期診療における頭痛の早期鑑別が最重要課題である。くも膜下出血の予後は不良で、32～67%が死亡すると言われており^[11]、予後を悪化させる最も重要な因子は破裂脳動脈瘤の再出血である^[12,13]。再出血は誤診や診断の遅れが原因となることが多いため、的確な診断ならびに専門医による治療が必要である^[14,15,16]。重篤なくも膜下出血をきたす前に微少な出血（マイナーリーク）を20%前後の症例で認めることがある^[15,17]。これを正しく診断できた場合と誤診した場合では予後に大きな差が認められるため注意が必要である。マイナーリークの症状は突然の頭痛が最も多いが、悪心・嘔吐、意識消失、めまいが加わってくることもある。くも膜下出血の初期診断を正確にする上で最も大切なのは問診である。くも膜下出血の頭痛の典型的な症状は“今まで経験したことがない突然の激しい頭痛”である。問診上、このような頭痛患者がいれば、くも膜下出血を強く疑う。項部硬直はくも膜下出血発症早期には認められないため、注意を要する。また、脳血管攣縮による脳虚血症状や動脈瘤が直接動眼神経を圧迫して動眼神経麻痺をきたす

ことがある。画像診断として、CT scan が有用であり、発症24時間以内の診断率は92%である^[12]。CT scan で異常所見が認められなくても、くも膜下出血が疑われる場合にはMRIのfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)法^[18]、腰椎穿刺による髄液の観察が必要である^[19]。腰椎穿刺で血性髄液が排出され、くも膜下出血なのか穿刺時外傷による出血なのか不明なときは数本の試験管に髄液を分注して色の変化を観察したり、遠心後の上清を観察する。くも膜下出血の上清は急性期なら赤色またはピンク、亜急性期や慢性期ではキサントクロミーの黄橙色である。穿刺時外傷の上清は無色透明である。

2) 未破裂囊状脳動脈瘤による頭痛

未破裂囊状脳動脈瘤患者の17～23%に頭痛を認める^[20,21]。頭痛は非特異的で慢性的な頭痛の方が多いが、突然の激しい頭痛をきたすこともある。動脈瘤の大きさが10mm以上のことが多く、動脈瘤の血栓化や局所的な髄膜刺激が原因とされる^[21]。脳神経麻痺、錐体路症状、視力・視野障害などを伴うことがある。特に動眼神経麻痺を合併するときには注意を要する。内頸動脈-後交通動脈分岐部と脳底動脈-上小脳動脈分岐部、脳底動脈先端部に発生した動脈瘤が増大し、動眼神経を圧迫することが原因である。初期症状は散瞳であることが多い。脳底動脈瘤による動眼神経麻痺は不完全であることが多いとされる。くも膜下出血までの期間は約1ヶ月とされ、早めの治療が必要になる^[22,23]。よって、頭痛と動眼神経麻痺を有する患者に対しては、MR angiography、CT angiography、脳血管撮影などで内頸動脈瘤ならびに脳底動脈瘤の有無を精査しなければならない。

3) 未破裂脳動静脈奇形による頭痛

脳動静脈奇形患者は一般の人に比べ、頭痛を有する頻度が高い^[24]。後頭葉の脳動静脈奇形では眼症状を伴うことが多く、片頭痛との鑑別が問題になる^[25]。家族性がない、初発年齢が高い、頭痛が病変と同側であることが多い^[24,25,26]などが特徴である。

4) 頸動脈または椎骨動脈の解離による

頭痛

頸動脈解離では前頭部痛（60%）、椎骨動脈解離では後頭部痛（83%）が多い。頸部痛は頸動脈解離（26%）に比べ、椎骨動脈解離（46%）で多く認められる。頭痛、頸部痛ともに解離と同側に認められる。頸動脈解離患者の10%は、眼痛、顔面痛、耳痛などが出現し、頭痛を認めない^[27]。診断は片頭痛、群発頭痛、くも膜下出血などと近似している場合があるため難しい。脳虚血症状、眼症状、ホルネル症候群などの随伴症状を認めるときは早急にMRI、MR-angiography (MRA)、超音波検査、CT-angiography、脳血管撮影などで動脈解離を検索すべきである^[27,28,29]。

5) 脳静脈血栓による頭痛

頭蓋内圧亢進による進行性の強い頭痛が特徴で、巣症状、意識障害、てんかん発作、嘔吐、発熱などを伴うことが多い。くも膜下出血のような突然の激しい頭痛を認めることもある^[30]。乳頭浮腫は13～70%に認められるが、皮質静脈洞血栓症が単独で生じている場合には頭蓋内圧亢進症状を認めないことが多い^[31]。約30%で急性の経過をたどり、感染や妊娠との関連が強い^[32]。予後不良例は17～35%に及ぶため、早期治療が必要である^[33,34,35]。

6) 下垂体卒中による頭痛

臨床的に急性に発症する頻度は少なく、全下垂体腺腫中0.4～9%である^[36,37]。頭痛は95%で見られ、嘔吐（69%）、眼球運動障害（78%）、視野障害（64%）を伴うことが多い^[38]。

非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛

ICHD-IIではコード7に分類される。非血管性頭蓋内疾患による頭痛は、「髄液圧亢進：特発性頭蓋内圧亢進、代謝、中毒、ホルモンによる二次性、水頭症による頭痛」「髄液圧低下：腰椎穿刺後、髄液漏、特発性頭蓋内圧低下による頭痛」、「無菌性炎症疾患：神経サルコイドーシス、無菌性髄膜炎、他の無菌性炎症疾患、リンパ性下垂体炎による頭痛」、「頭蓋内腫瘍：頭蓋内圧亢進、水頭症、腫瘍による圧迫、癌性髄膜炎、視床下部または下垂

体の分泌能亢進または低下による頭痛」、「髄液内投与後の頭痛」、「てんかん：てんかん性片頭痛、てんかん後の頭痛」、「キアリ奇形タイプ1による頭痛」、「Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL)による頭痛」、「他の非血管性頭蓋内疾患による頭痛」である。特に頭蓋内腫瘍による頭痛は早期に鑑別しなければならない。

1) 頭蓋内腫瘍による頭痛

頭痛の主な原因として、1) 頭蓋内圧亢進、2) 水頭症、3) 腫瘍自身の痛覚認識部位への直接的圧迫、(4) 癌性髄膜炎がある。原発性および転移性脳腫瘍では、48～62%で頭痛を認める^[39,40]。頭痛の性状は77%が筋緊張性頭痛様、9%が血管性頭痛様、14%が混合型とされ、部位は前頭部が68%で最も多く、両側性である。咳、力み、前屈みなどで32%で頭痛が増悪し、40%で嘔気・嘔吐を伴う^[39]。朝方に強いとされる古典的な頭痛は実際には少ない^[39]。

まとめ

外傷性脳内出血・硬膜外血腫・硬膜下血腫、くも膜下出血、未破裂脳動脈瘤、未破裂脳動静脈奇形、頸動脈または椎骨動脈の解離、脳静脈血栓、下垂体卒中、頭蓋内腫瘍は特に二次性頭痛の鑑別が重要である。特にくも膜下出血は最重要鑑別疾患と考える。

【文献】

1. Yamaguchi M. Incidence of headache and severity of head injury. *Headache*. 1992 Oct;32(9):427-31.
2. Hachinski VV. Posttraumatic headache *Arch Neurol*. 2000 Dec;57(12):1780.
3. Elkind AH. Headache and head trauma. *Clin J Pain*. 1989;5(1):77-87.
4. Lobato RD, Rivas JJ, Gomez PA, Castaneda M, Canizal JM, Sarabia R, Cabrera A, Munoz MJ. Head-injured patients who talk and deteriorate into coma. Analysis of 211 cases studied with computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991 Aug;75(2):256-61.
5. Talamonti G, Fontana RA, Bizzozero L, Versari P, Collice M. Head-injured patients who talk and deteriorate. *J*

- Neurosurg. 1992 Jul;77(1):161-2.
6. Miller JD, Murray LS, Teasdale GM. Development of a traumatic intracranial hematoma after a "minor" head injury. *Neurosurgery*. 1990 Nov;27(5):669-73
 7. Mori K, Maeda M. Surgical treatment of chronic subdural hematoma in 500 consecutive cases: clinical characteristics, surgical outcome, complications, and recurrence rate. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001 Aug;41(8):371-81.
 8. Kostanian V, Choi JC, Liker MA, Go JL, Zee CS. Computed tomographic characteristics of chronic subdural hematomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2000 Jul;11(3):479-89.
 9. Tsutsumi K, Maeda K, Iijima A, Usui M, Okada Y, Kirino T. The relationship of preoperative magnetic resonance imaging findings and closed system drainage in the recurrence of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg*. 1997 Dec;87(6):870-5.
 10. Williams VL, Hogg JP. Magnetic resonance imaging of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Clin N Am*. 2000 Jul;11(3):491-8.
 11. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001 Feb;124(Pt 2):249-78.
 12. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*. 1990 Jul;73(1):18-36.
 13. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Mar;68(3):337-41.
 14. Mayer PL, Awad IA, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen TA, Dickey P, Harbaugh R, Hopkins LN. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Stroke*. 1996 Sep;27(9):1558-63.
 15. Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1996 Dec;85(6):995-9.
 16. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1994 Nov;25(11):2315-28.
 17. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand*. 1991 Oct;84(4):277-81.
 18. Ogawa T, Inugami A, Shimosegawa E, Fujita H, Ito H, Toyoshima H, Sugawara S, Kanno I, Okudera T, Uemura K, et al. Subarachnoid hemorrhage: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1993 Feb;186(2):345-51.
 19. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Mar;58(3):357-9.
 20. Wijdicks EF, Kerkhoff H, van Gijn J. Long-term follow-up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1988 Jul 9;2(8602):68-70.
 21. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, Fink ME. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol*. 1993 Mar;50(3):265-8.
 22. Bartleson JD, Trautmann JC, Sundt TM Jr. Minimal oculomotor nerve palsy secondary to unruptured intracranial aneurysm. *Arch Neurol*. 1986 Oct;43(10):1015-20.
 23. Lanzino G, Andreoli A, Tognetti F, Limoni P, Calbucci F, Bortolami R, Lucchi ML, Callegari E, Testa C. Orbital pain and unruptured carotid-posterior

- communicating artery aneurysms: the role of sensory fibers of the third cranial nerve. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;120(1-2):7-11.
24. Bruyn GW. Intracranial arteriovenous malformation and migraine. Bruyn GW. *Cephalalgia*. 1984 Sep;4(3):191-207.
 25. Kurita H, Ueki K, Shin M, Kawamoto S, Sasaki T, Tago M, Kirino T. Headaches in patients with radiosurgically treated occipital arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2000 Aug;93(2):224-8.
 26. Troost BT, Newton TH. Occipital lobe arteriovenous malformations. Clinical and radiologic features in 26 cases with comments on differentiation from migraine. *Arch Ophthalmol*. 1975 Apr;93(4):250-6.
 27. Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology*. 1995 Aug;45(8):1517-22.
 28. Guillon B, Biousse V, Massiou H, Bousser MG. Orbital pain as an isolated sign of internal carotid artery dissection. A diagnostic pitfall. *Cephalalgia*. 1998 May;18(4):222-4.
 29. Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul PJ, Amarenco P, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. *Stroke*. 1995 Feb;26(2):235-9. 30
 30. de Bruijn SF, Stam J, Kappelle LJ. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. *Lancet*. 1996 Dec 14;348(9042):1623-5. 31.
 31. Jacobs K, Moulin T, Bogousslavsky J, Woimant F, Dehaene I, Tatu L, Besson G, Assouline E, Casselman J. The stroke syndrome of cortical vein thrombosis. *Neurology*. 1996 Aug;47(2):376-82.
 32. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin*. 1992 Feb;10(1):87-111.
 33. de Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jan;70(1):105-8.
 34. de Bruijn SF, Budde M, Teunisse S, de Haan RJ, Stam J. Long-term outcome of cognition and functional health after cerebral venous sinus thrombosis. *Neurology*. 2000 Apr 25;54(8):1687-9.
 35. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke*. 1999 Mar;30(3):484-8.
 36. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *J Neurosurg*. 1981 Aug;55(2):187-93.
 37. Mohr G, Hardy J. Hemorrhage, necrosis, and apoplexy in pituitary adenomas. *Surg Neurol*. 1982 Sep;18(3):181-9.
 38. Bills DC, Meyer FB, Laws ER Jr, Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Ilstrup DM, Abboud CF. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery*. 1993 Oct;33(4):602-8
 39. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*. 1993 Sep;43(9):1678-83.
 40. The Childhood Brain Tumor Consortium. The epidemiology of headache among children with brain tumor. Headache in children with brain tumors. *J Neurooncol*. 1991 Feb;10(1):31-46.

トリプタンの日本人における至適使用法 —至適使用法確立に向けての試案—

分担研究者 鈴木則宏 北里大学医学部内科（神経内科）教授

研究要旨：わが国においても2000年にトリプタンが導入され、2004年2月までに合計4種類8剤形が片頭痛治療に使用されている。各々の製剤にはそれぞれの使用方法、および認可時における安全性の面からの至適容量が設定され、使用にあつて能書に明記されている。しかし、過去3年間の使用経験から実際の臨床の場ではその設定された条件どおりでは各薬剤の最大の効果が発揮されないこともしばしば経験されるところである。本研究は、このような各薬剤認可時には明らかではなかったトリプタンの日本人における至適使用法を明らかにすることを目的とする。【方法】1)日本頭痛学会雑誌など頭痛関連学術雑誌における該当論文におけるデータの分析をおこなう。2)全国医療機関の頭痛外来担当医師の対して至適使用法に関するアンケートを実施する。3)製薬会社から市販後調査などによる新たな情報の提供を受ける。【考案】わが国において、片頭痛発作急性期におけるトリプタンの効果を評価するにあつて、以下のようないくつかの問題点が挙げられる。①個々の患者で内服（吸入、皮下注を含める）のタイミングが異なる。同一患者でも状況によって内服のタイミングが異なる。②患者の重症度によって内服量が異なる可能性が高い。同一患者でも状況によって内服量が異なる。患者によってはNSAIDなど他剤との併用を常用とする例がある。③その患者にとって最も有効であるトリプタンの種類・剤形が提供されていない可能性がある。④わが国の頭痛医療の根本問題である患者および医療従事者への啓蒙の不十分状態に基づくトリプタンの低浸透率。【結論】以上のような問題点を踏まえた上でわが国の現在の頭痛治療におけるトリプタンの至適使用法を明らかにすることが肝要と考えられる。

A. 研究目的

わが国においても2000年にトリプタンが導入され、2004年2月までに合計4種類8剤形が片頭痛治療に使用されている。各々の製剤にはそれぞれの使用方法、および認可時における安全性の面からの至適容量が設定され、使用にあつて能書に明記されている。しかし、過去3年間の使用経験から実際の臨床の場ではその設定された条件どおりでは各薬剤の最大の効果が発揮されないこともしばしば経験されるところである。

本研究は、このような各薬剤認可時には明らかではなかったトリプタンの日本人における至適使用法を明らかにすることにより、頭痛治療ガイドライン作成に寄与するエビデンスを供給することを目的とする。

B. 研究方法

1) 日本頭痛学会雑誌など頭痛関連学術雑誌における該当論文におけるデー

タの分析をおこなう。

- 2) 全国医療機関の頭痛外来担当医師の対して至適使用法に関するアンケートを実施する。
- 3) 製薬会社から市販後調査などによる新たな情報の提供を受ける。

【調査のポイント】

調査のポイントとして、前兆のある片頭痛、前兆のない片頭痛に分けて以下の項目について調査する必要があるものと考えられる。

- ・日本人に好まれるトリプタンの種類・剤形
 - ・片頭痛の重症度とトリプタン使用量・使用タイミングとの関係
 - ・他の鎮痛薬・制吐薬との組合せの実態
 - ・同一患者内での異なるトリプタンの効果の比較
 - ・トリプタンの副作用の実態
 - ・トリプタン濫用による薬剤誘発性頭痛の実態
- 以上のようなポイントをおさえた上で、

頭痛関連学術雑誌における該当論文におけるデータの分析をおこなう。また、調査票を当該医療機関および製薬会社に送付する。

C. 考察

以下に現在のわが国のトリプタン使用状況を概観する。

【わが国のトリプタン使用の現状】

1) わが国で使用可能なトリプタン (表1) 表1に現在わが国で使用可能なトリプタン系薬剤と現在認可申請中の薬剤と治験進行中の薬剤を示す。

①スマトリプタン (イミグラン)

スマトリプタンは最初期に開発されたトリプタンで、わが国の常用量 50mg で片頭痛発作改善率は 65~75%である。剤形が豊富で、錠剤、皮下注射剤、点鼻剤が認可されている。特に皮下注射剤はトリプタン系薬剤の中で最も速効性、有効性が高い。速効性トリプタンであり、平均効果発現時間は皮下注製剤で 10分、点鼻剤で 15分、錠剤で 30分と報告されている。

②ゾルミトリプタン (ゾーミッグ)

ゾルミトリプタンは脂溶性が高く、経口投与時の生物学的利用率 (oral bioavailability) が 40~46%と高い第2世代トリプタンである。本薬には通常の錠剤のほかに口腔内速溶錠がありいろいろな状況に応じた内服形態が考慮されている。プラセボ対照二重盲験比較試験では、2.5mg で 2時間後の頭痛改善率はプラセボ 22%に対し 63%と極めて高い結果が報告されている。

③エレトリプタン (レルパックス)

内服後の最高血中濃度到達時間(T_{max})は 1~1.5時間と急速である。またエレトリプタンの特徴は血中半減期(T_{1/2})が 4時間と長いこと、片頭痛発作の再発の可能性が少ないとされている。脂溶性も高く、生物学的利用率も高い。

④リザトリプタン (マクサルト)

リザトリプタンも第2世代に属するトリプタンで、内服後の最高血中濃度到達時間(T_{max})は 1時間と急速である。生物学的利用率も高く速効性が特徴である。プラセボ対照二重盲験比較試験では、10mgの内服で 2時間後の頭痛改善率はプラセボ 34.3%に対し 59.4%と高い結果が報告されている。

本薬にもゾルミトリプタンと同様に通常の錠剤のほかに口腔内崩壊錠があり、状況に応じた内服形態が考慮されている。

2) わが国でのトリプタンの基本的使用法

トリプタン使用にあたって最も基本的なポイントは、片頭痛の正確な診断あることは言を待たないが、意外にもこの段階がわが国では最も大きな課題となっていることは否定できない。患者サイドだけではなく、医師や医療者サイドでも片頭痛に対する認識と理解度が低い。また、片頭痛診断についての医学・看護学教育も徹底されていないのが現状である。この教育に関する問題の早期改善が期待される。

わが国でのトリプタンの基本的使用法は日本神経学会治療ガイドライン：慢性頭痛治療ガイドライン 2002 が基本となっていると考えられる。

①トリプタン内服のタイミング

トリプタンの大きな特徴は、鎮痛薬やエルゴタミン製剤と異なり、頭痛がひどくなってからでも有効であり、さらに随伴症状の改善も可能であることである。わが国でトリプタンが使用可能になった段階で、最も強調されたのがこの服薬タイミングで、特に採用にむけての臨床試験の際に頭痛が中程度以上になってから使用するプロトコルが採用されていたため、頭痛がひどくなってから内服するように指導することが多いのが現状である。しかし、最近では軽症の段階で内服した場合の方が、重症化した後よりもトリプタンの効果(頭痛改善率、頭痛消失率)が高く、また副作用も少ないというデータが海外で集積されている。わが国でもトリプタンの服薬タイミングについて独自のデータの集積が必要であると思われる。

②前兆期・予兆期のトリプタン内服の頭痛抑制効果

通常、トリプタンは片頭痛の前兆期・予兆期などの頭痛が起こる前の予防的内服は無効であるとされている。稀にトリプタンが前兆を遷延させたとの報告もみられるが、一般に前兆期・予兆期にトリプタンを投与しても効果が発揮されないだけであり危険性はないと考えられている。しかし、特に内服に場合は血中濃度の増加のタイミングなどもあり前兆の発現からある程度の適切な時間経過での内服は検討する余地はある

ものと考えられている。実際、前兆と頭痛発現の時間的経過が比較的一定な例においては、前兆期における内服を推奨することもあり、患者に頭痛を経験させずに片頭痛発作を頓挫させる内服のタイミングの検討が今後必要になるものと思われる。

表 1
わが国におけるトリプタン系薬剤の現状

1) スマトリプタン	皮下注射薬 経口薬 点鼻薬	イミグラン注3® イミグラン® イミグラン®点鼻液20
2) ソルミトリプタン	経口薬 点鼻薬	ゾーミッグ®、ゾーミッグRM® 申請中
3) エレトリプタン	経口薬	レルパックス®
4) リザトリプタン	経口薬	マクサルト®、マクサルトRPD®
5) ナラトリプタン		治験進行中

③トリプタンの追加服用と他のトリプタンへの変更

現在使用可能なトリプタン4種（表1参照）については、いずれも用量依存性に血中濃度が上昇することが確認されており、1錠内服で効果不十分のときは追加内服が可能であり、次の発作からは最初から2錠内服が許されている。

あるトリプタンが無効であっても、他のトリプタンが有効である可能性があることはよく知られているが、現在の医療制度では1つの医療機関が2種以上のトリプタンを常備することは困難なことが多く、患者が至適トリプタンにアクセスできない状況にあることもわが国の頭痛医療の問題点である。これはトリプタン無反応者（non-responder）の存在とも関連しており、患者が non-responder であるかどうかはすべてのトリプタンに対する反応を調査した上で判定する必要がある。

④トリプタン導入の時期

慢性頭痛治療ガイドラインによると、トリプタンの適応は中等度以上の片頭痛または軽症でも他の鎮痛薬が無効な場合とされている。

これらのガイドラインを実践するには重症

度を正確に把握する必要がある。そのためには頭痛の重症度判定のためには MIDAS や HIT-6 などの定量化可能なツールの導入が必要である。すなわち、QOL の早期改善を目標とした治療導入の段階から重症度を評価してトリプタンを導入する方針が必要である。これらの、トリプタン導入と使用方針のわが国の現状把握も必要である。

⑤トリプタンの使い分け

日本神経学会慢性頭痛治療ガイドラインによれば、片頭痛急性期治療は、中等度以上の片頭痛発作で、禁忌事項がなければトリプタンが第1選択となる。現在処方可能な4種のトリプタンはそれぞれ独自の薬理特性がありその特性に応じて個々の症例に投与すべきであるが、実際の臨床の場では頭痛改善率の高い強力なトリプタンがすべての重症片頭痛例に好まれるかという点、必ずしもそうではないことが多いことは多くの臨床家の経験するところである。すなわち、いずれかのトリプタンが無効であっても他のトリプタンが有効であることもありうる。また、複数のトリプタンが有効な場合でも、患者の好みが多岐にわたることが多い。好み（preference）は多くの場合、内服後の副作用の程度や頭痛改善前後の爽快感などに左右される。したがって、その評価法として定量化することが極めて困難である可能性が多い。

3) わが国のトリプタン使用に関する問題点

これまで述べたような、わが国におけるトリプタンの基本的な使用法および使用状況を踏まえた上で、今後の頭痛医療の方向性を検討すると次のような問題点を挙げることができる。

1) わが国のトリプタンの使用について検討すべき全般的な問題点

- ・日本人におけるトリプタンの種類による効果の相違と使い分け
- ・日本人におけるトリプタンの剤形による使い分け
- ・前兆のある片頭痛の前兆期におけるトリプタンの使用の是非
- ・トリプタンの効果不十分例への対応
- ・トリプタン使用後の再発例への対応
- ・緊張型頭痛合併例でのトリプタンの使い方

・他の頭痛薬 (NSAID, Cafergot) との使い分け

・妊娠中・授乳中におけるトリプタンの投与

・高齢者への投与

・小児への投与

・トリプタンによる薬剤誘発性頭痛

・特殊な片頭痛へのトリプタンの使用の是非 (片麻痺性、脳底型片頭痛)

・片頭痛以外の頭痛へのトリプタン使用の是非 (髄膜炎に伴う頭痛、MELAS に伴う頭痛、CADASIL に伴う頭痛)

2) わが国におけるトリプタンの効果を評価する上で検討すべき問題点

わが国において、片頭痛発作急性期におけるトリプタンの効果を評価するにあたって、次のようないくつかの問題点が挙げられる

・個々の患者で内服のタイミングが異なる (吸入、皮下注を含めて)

・同一患者でも状況によって内服のタイミングが異なる

・患者の重症度によって内服量が異なる可能性が高い

・同一患者でも状況によって内服量が異なる。

・患者によっては NSAID など他剤との併用を常用とする例がある ・その患者にとって最も有効であるトリプタンの種類・剤形が医療側から提供されていない可能性がある

・わが国の頭痛医療の根本問題

患者および医療従事者への片頭痛医療啓蒙の不十分状態に基づくトリプタンの低浸透率

以上である。

D. 結論

わが国において、片頭痛発作急性期におけるトリプタンの効果を評価するにあたって、以上のような問題点を踏まえた上でわが国の現在の頭痛治療におけるトリプタンの至適使用法を明らかにすることが肝要と考えられ、慢性頭痛の診療ガイドライン策定に向けて早急に明らかにする課題であると考えられる。

E. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

文献

- 1) Ferrari MD et al: Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 358(9294): 1668-1675, 2001
- 2) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会：日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン2002. *臨床神経* 42 : 330-362, 2002
- 3) 坂井文彦ほか：コハク酸スマトリプタン (GW102) の後期第Ⅱ相臨床試験—片頭痛患者を対象としたプラセボとの二重盲験比較試験—. *臨床医薬* 17 : 1163-1187, 2001
- 4) Dowson AJ et al: Zolmitriptan orally disintegrating tablet is effective in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 22: 101-105, 2002
- 5) Eletriptan Steering Committee in Japan: Efficacy and safety of eletriptan 20mg, 40mg and 80mg in Japanese migraineurs. *Cephalalgia* 22: 416-423, 2002
- 6) Goadsby PJ et al: Migraine - current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346:247-270, 2002

エチゾラム (etizolam) の緊張型頭痛に対する効果：消炎鎮痛薬への重畳効果に関する RCT 研究

分担研究者 平田幸一 獨協医科大学内科学（神経）教授

研究要旨

消炎鎮痛薬にベンゾジアゼピン系抗不安薬の重畳効果が存在するということを仮説として検証するため、メフェナム酸単独対メフェナム酸＋エチゾラムによる RCT 研究を企画、昨年度は基礎調査を行った。今年度は同意文書の作成、RCT に必要な割付法の作成、各施設での倫理委員会あるいは治験審査委員会への申請業務、治験薬の実際の作成、各施設への配布を行い、6 予定施設中 5 施設での治験開始に至った。この間に生じた問題点は主に以下のようなものであった。1) 関連病院の外来で一部実施することについての問題と解決法の要請。2) 他施設薬剤部で作成した薬剤は、院内調剤となるので、他の施設で使用するのは薬事法違反にあたる可能性の指摘。3) 症例数設定の統計学的根拠の提示。4) 対象年齢設定変更の問題。5) 以上の問題にともなう治験計画書の変更。これらの問題点の解決とその後治験開始に至った経緯につき報告した。

A. 研究目的

緊張型頭痛は頻度の高い疾患であるにもかかわらず、EBMに基づいた治療は少なく経験的に治療されているのが実状である。とくに薬物療法のエビデンスは消炎鎮痛薬と抗うつ薬を除き少なく、抗不安薬の有効性についてのエビデンスは欧米で alprazolam の有用性が報告されているのみである (Shukla Rら, 1996)。一方、わが国では、数少ない健康保険適応薬としてエチゾラム (etizolam) が認可され汎用されている。抗不安薬は筋弛緩作用以外に精神安定作用を有することを考えると緊張型頭痛に有効である可能性が高いことは誰もが推測、あるいは経験していることである。本研究ではこのエチゾラムの緊張型頭痛に対する効果を客観的に証明することを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

一般に緊張型頭痛の治療にベンゾジアゼピン系抗不安薬のみを処方することはまれであり、本研究では緊張型頭痛の治療上、消炎鎮痛薬にベンゾジアゼピン系抗不安薬の重畳効果が存在するというこ

とを仮説として検証する。本研究が市販後調査研究であることを鑑みると、健保収載が基本事項の一つとなるが、わが国での健康保険適応薬エチゾラムが認可され汎用されている。

本研究では頭痛薬として健保収載されているメフェナム酸単独との比較試験を行うこととする。すなわちメフェナム酸単独対メフェナム酸＋エチゾラムによる RCT 試験を計画した。

1) 治験薬剤作成

RCT 用薬剤として 1g の粉末にて容易に鑑別できない分包の作成が必要となり、これについては昨年度ほぼ終了した (図 1)。

2) 薬効評価

頭痛に VAS, NRS, Face Scale, Verbal Rating Scale (4段階スケール)、さらに肩こりの程度に NRS を用いることが、昨年度決定していた。

3) 症例数に関しても一施設あたり両群あわせて 20 症例、計 240 症例が必要となると考えられており、13 施設で行われる予定であった。

図1 RCT用薬剤の作成

1gの粉末にて容易に鑑別できない分包

メフェナム酸250mg

1回量: ポンタール^R散(50%) 0.5g+賦形剤 0.5g

メフェナム酸250mg+エチゾラム0.5mg

1回量: ポンタール^R散(50%) 0.5g+デパス^R散(0.1%) 0.5g

賦形剤の作り方

乳糖2:トウモロコシデンプン1(重量比)

デパス散の作り方

デパス 0.5g 錠あるいは 1mg 錠を粉砕して賦形剤を加え 0.1%散とする

2. 対象

国際頭痛学会 (IHS : 1988) の緊張型頭痛 (TTH) の診断基準を満たす患者を対象とした。2003年改訂の IHS 診断基準に読みかえると

2.1 稀発反復性緊張型頭痛 Infrequent episodic tension-type headache

2.1.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う稀発反復性緊張型頭痛 Infrequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness

2.1.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない稀発反復性緊張型頭痛 Infrequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness

2.2 頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension-type headache

2.2.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness

2.2.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness

2.3 慢性緊張型頭痛 Chronic tension-type headache

2.3.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う慢性緊張

型頭痛 Chronic tension-type headache associated with pericranial tenderness

2.3.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない慢性緊張型頭痛 Chronic tension-type headache not associated with pericranial tenderness

が対象である。

3. 倫理面への配慮

1)被検者の研究参加への同意

獨協医科大学にて作成の試験参加同意書を作成し、配布した。

2)副作用の際の補償の考慮が必要となる
ことが昨年度指摘されていた。

4. 参加施設

13施設で行われる予定であった。

C. 研究結果

研究参加の施設に対するご案内(表1)、同意説明文書、患者様への説明文書(表2)を作成、参加研究施設に配布し、各施設での倫理委員会あるいは治験審査委員会への申請を行った。その結果以下のような問題点、改善点が指摘され、修正された。

1. 研究デザイン

研究デザインの基本部分には問題ないことが了承された。

2) 治験薬剤作成にあたって各施設での倫理委員会あるいは治験審査委員会から以下の問題点が指摘された。

獨協医科大学薬剤部で作成した薬剤は、院内での調剤となるので、獨協医科大学以外の施設で使用するの薬事法違反となる。この件について、他の施設は認識しているか否か。

または薬事法違反となるのであれば、それぞれの病院の薬剤部で薬剤を作ってもらわなければならないのか？

これについては、関係省庁、都道府県に照会し、問題ないことが確認された。

3) 薬効評価

試験終了後評価を数値化し検討するため頭痛のVAS, Verbal Rating Scaleは不適當で除外した。

4) 症例数設定に関して各施設での倫理委員会あるいは治験審査委員会から以下の問題点が指摘された。

症例数を240例と決めた根拠を統計学的に示すこと。

これに関しては以下に示すように(図2)説明し了承された。以下に説明要旨を示す。

図2 ポンタール vs デパス+ポンタールの試験の例数設計根拠

◆ 2×2 (4分表)における例数設定

$\beta = 0.10$ (成功確度90%)

		デパス+ポンタールの設定有効率						
		55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%
ポンタールの有効率	40%	244	140	90	63	46	35	27
	50%	2134	538	240	134	85	58	42
	60%			2008	496	216	119	73

$\beta = 0.20$ (成功確度80%)

		デパス+ポンタールの設定有効率						
		55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%
ポンタールの有効率	40%	186	107	70	49	36	28	22
	50%	1605	408	183	103	66	45	33
	60%			1511	376	165	91	57

設定根拠に関して：

ポンタール単独での効果を40, 50, 60%と想定した。

このとき α を両側5%, β を10または20%と設定した。

デパスでは、今までの臨床報告で、腰痛症、頸椎症を対象に鎮痛剤単独群、鎮痛剤と併用群でのオープン試験が数報報告されている。併用群で中等度改善以上で15から20%の差がでて多い。病態からみて鎮痛剤の効果が高く出

やすく、差がつきにくい。

緊張型頭痛では、精神的な因子が大きくなると予想されるので、20%以上の差は期待される。特に症状別での効果ではかなり明確に出るものと考えられる。

現在計画されている1群120例では、 $\beta = 0.1$ では両群の有効率の差異が20~25%は必要と考える。やや成功確度をおとした($\beta = 0.2$)では要望の条件で1群70~80例で十分と考える。ただし、両群間の差異が25%あったとしての仮