

Patient preference is an important factor in treatment choice for migraine, influencing compliance, satisfaction and outcome³. Patient surveys have shown that the attributes of acute migraine therapies considered most important by patients are highly effective pain relief and rapid pain relief^{4,5}.

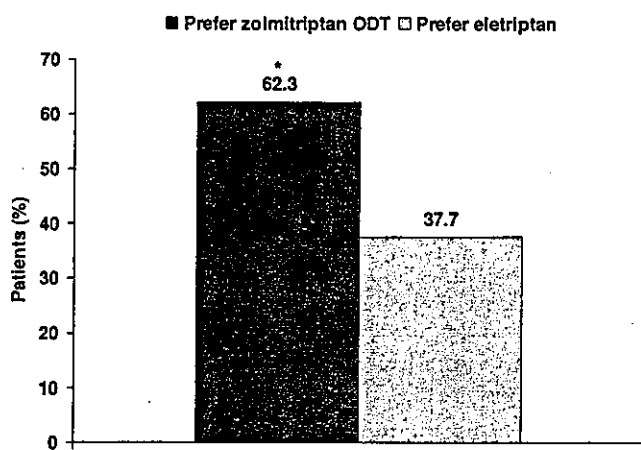
Previous studies have shown that patients prefer zolmitriptan orally disintegrating tablet (ODT) to conventional oral tablets⁶, sumatriptan conventional tablets⁷ and rizatriptan ODT⁸.

Objective

To determine patient preference for zolmitriptan 2.5 mg ODT in comparison to eletriptan 20 mg oral tablet.

Methods

- This open-label, randomised, crossover study enrolled patients aged 18–64 years with a diagnosis of migraine based on International Headache Society criteria⁹. Informed consent was obtained from all patients.
- Patients treated two migraine attacks with the recommended doses of the study medications in Japan; one attack was treated with zolmitriptan 2.5 mg ODT and the other with eletriptan 20 mg tablet, in randomised order.
- Questionnaires were completed by patients to determine which treatment was preferred and the reasons for this choice.
- Data on adverse events were also collected.



* $p < 0.01$

Figure 1. Patient preference for zolmitriptan 2.5 mg ODT or eletriptan 20 mg tablet ($n = 61$ respondents)

Results

- Data were analysed from 64 Japanese patients (90.6% female, mean age 41.7 years). The majority of patients had a history of migraine without aura (73.4%), with the remainder having migraine with aura (14.1%) or a combination of the two (4.7%), or not answering the question (7.8%).
- A similar proportion of zolmitriptan- and eletriptan-treated attacks were of moderate pain intensity (67.2% vs. 65.6%) and severe pain intensity (29.7% vs. 26.6%). Baseline intensity was not recorded for the remaining attacks.
- Zolmitriptan ODT was preferred by a significantly greater proportion of patients than eletriptan tablet (Figure 1).
- The top three reasons for preferring zolmitriptan ODT to eletriptan tablet were effective pain relief, fast pain relief and being easy to take/taken without water (Figure 2).
- The top three reasons for preferring zolmitriptan ODT to eletriptan were consistent, irrespective of baseline headache intensity.
- The main reason for preferring eletriptan tablet to zolmitriptan ODT was experiencing no adverse events (14.8% vs. 6.6%). However, although the overall incidence of adverse events with zolmitriptan ODT was slightly higher than with eletriptan (37.5% vs. 28.1%), the difference was not significant.
- Specific adverse events reported in association with administration of zolmitriptan ODT and eletriptan are shown in Table 1. All adverse events were transient and of mild intensity.

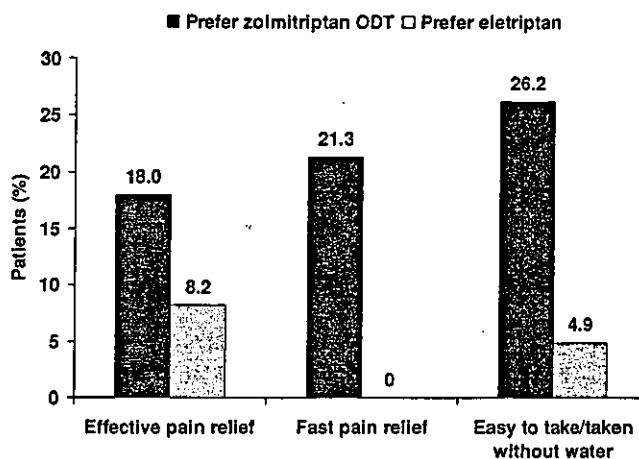


Figure 2. Top three reasons for preferring zolmitriptan ODT to eletriptan tablet ($n = 61$ respondents)

Table 1. Adverse events associated with administration of zolmitriptan ODT and eletriptan tablet (n = 64)

Adverse event; n (%)	Zolmitriptan 2.5 mg ODT	Eletriptan 20 mg tablet
Somnolence	10 (15.6)	4 (6.3)
Malaise	7 (10.9)	4 (6.3)
Dizziness	1 (1.6)	1 (1.6)
Palpitation	1 (1.6)	2 (3.1)
Chest tightness	3 (4.7)	4 (6.3)
Throat tightness	1 (1.6)	0
Nausea	4 (6.3)	4 (6.3)
Stomach discomfort	3 (4.7)	2 (3.1)
Stomach ache	1 (1.6)	1 (1.6)
Diarrhoea	0	1 (1.6)
Paraesthesia	1 (1.6)	1 (1.6)
Feeling of hot flushes	1 (1.6)	0
Feeling of dull headache	1 (1.6)	0

Conclusions

- Zolmitriptan ODT was preferred to eletriptan tablet in Japanese migraineurs.
- The main reasons that patients preferred zolmitriptan ODT to eletriptan tablet were that it provided effective pain relief, fast pain relief and was easy to take/could be taken without water.
- The total incidence of adverse events was slightly higher with zolmitriptan ODT than with eletriptan tablet, but the difference was not significant.

References

1. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 2004;44:8-19
2. Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997;17:15-22
3. MacGregor EA. The doctor and the migraine patient: improving compliance. *Neurology* 1997;48(Suppl. 3):S16-20
4. MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global Migraine and Zolmitriptan Evaluation survey. *Headache* 2003;43:19-26
5. Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache* 2002;42(Suppl. 1):S3-9
6. Dowson AJ, MacGregor EA, Purdy RA et al. Zolmitriptan orally disintegrating tablet is effective in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2002;22:101-106
7. Dowson AJ, Charlesworth BR. Patients with migraine prefer zolmitriptan orally disintegrating tablet to sumatriptan conventional oral tablet. *Int J Clin Pract* 2003;57:573-6
8. Charlesworth B, Wasiewski W, Moran D. Migraine patients prefer the zolmitriptan orally disintegrating tablet formulation to the rizatriptan wafer tablet formulation: an assessment of taste and ease of use. *Headache* 2002;42:391-2
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl. 7):1-96

CrossRef links are available in the online published version of this paper:
<http://www.cmrojournal.com>
 Paper HC-0082_2, Accepted for publication: 27 October 2004
 Published Online: 15 December 2004
 doi:10.1185/174234304X14782

CACNA1Aの変異を有する者の約9割に片麻痺を伴う片頭痛発作があることも報告されている。小脳症状を伴わないFHMでは1q21-23に連鎖する家系があり、2003年にNa-K ATPase, $\alpha 2$ (ATP1A2遺伝子) の点変異 (FHM-2) が同定されている²⁾。また、FHM-1でもCACNA1Aの変異部位によっては永続的な小脳症状を呈さない「純粋型」FHMの表現型をとる家系も知られている。若年から中年期に発症する大脳白質優位な再発性脳梗塞をきたす遺伝性疾患、CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) はnotch3遺伝子の異常が同定されており、欧米では片頭痛様頭痛を伴うことが多いとされている。

通常の片頭痛において感受性遺伝子の検討が進んでいる。セロトニン (5-hydroxytryptamine : 5-HT) 関連遺伝子では5-HT_{2c}受容体codon23のCys/Ser多型解析³⁾において本邦のサンプルではMAでSerアリの頻度が有意に高かった。ホモシステインの代謝に関与するmethylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子C677T多型の日本人サンプルの解析⁴⁾では、片頭痛群で有意にT/T多型の頻度が高かった。最近、トルコ、オーストラリア、スペインのサンプルでT/T多型が多いことが追試確認されている。全ゲノムから感受性遺伝子座を探索するゲノムワイドスクランによる研究も進んでおり、2002年にはフィンランドからMAの遺伝子座は4q24に連鎖することが示された (MGR1)⁵⁾。この他、Xq24-28 (MGR2)、6p21.1-p12.2 (MGR3)、14q21.2-q22.3 (MGR4)、19p13 (MGR5)、1q31 (MGR6) などが報告されている。近い将来、片頭痛診療にも遺伝子検査が用いられて、合理的な診断と効率的な治療薬剤の選択に貢献するものと期待される。

参考文献

- 1) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 87 : 543~552, 1996
- 2) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al : Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 33 : 192~196, 2003
- 3) Kusumi M, Araki H, Ijiri T, et al : Serotonin 2C receptor gene Cys23Ser polymorphism : a candidate genetic risk factor of migraine with aura in Japanese population. *Acta Neurol Scand* 109 : 407~409, 2004
- 4) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, et al : The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 96 : 762~764, 2000
- 5) Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, et al : A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 70 : 652~662, 2002

頭痛の医療経済

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科頭痛外来 講師 (非常勤) 清水俊彦

さまざまな原因により起こる頭痛のなかでも特に日常生活に支障をきたすのは、片頭痛である。発作時に嘔気や嘔吐を伴い、動くとも痛みが増強し、パソコンの画面を見ることや日常の会話すら苦痛に感じる随伴症状を伴い、寝込んでしまうことが多いためである。既存の治療に比べて劇的に痛みを改善するが、欧米と同じく本邦でも高薬価を獲得しているトリプタン系薬剤の医療経済学的評価に際しては、この日常生活の支障度 (QOL) の改善を抜きには語れない側面がある。

筆者らのスマトリプタン錠の医療経済学的検討によれば、1回の片頭痛発作を治めるのに必要な直接医療費は既存治療法を用いた場合、約5,620円と判明し、スマトリプタン錠を用いた場合には約6,230円と計算された。すなわち1回の片頭痛発作を治めるのにスマトリプタン錠を用いた場合、約700円の追加医療費が必要であることになる。しかし、その質調整生存年 (quality-adjusted life-year : QALY)、すなわち年に数回発現する片

頭痛発作をすべて短時間に消失させ、望ましい健康状態を取り戻し、健康な1年間を過ごすことのできる可能性が、既存治療に比べて10倍以上高くなることが判明している。

従来、片頭痛発作のために日常生活および社会生活に多大なる支障をきたしていた人々が、復帰を果たすことによりもたらすであろう社会的利益を考慮すれば、将来的にはこの約700円の追加医療費の幅は減少していくものと予想される。海外でも同様の報告が散見される。すなわちスマトリブタンは高い治療効果を有し、頭痛医療全体の医療費の節減を果たし、結果として患者のヘルスアウトカムを著明に改善する。しかし、患者の立場からみれば高価な薬剤費は、スマトリブタンを使用しないために生ずる頻回の再診料や夜間救急外来受診時に施行されるCTもしくはMRIなどの画像診断料をすべてカバーすることは不可能である。やはり患者の社会復帰がもたらす社会的利益を含めたQOLを考慮しなければ評価は困難であるとされており、今後本邦でも、医療経済学的な追跡調査が必要となるであろう。

参考文献

- 1) 清水俊彦, 岩田誠, 西村周三: 片頭痛治療におけるスマトリブタン錠の医療経済学的検討. 診療と新薬 38(9): 787~799, 2001
- 2) 清水俊彦: 片頭痛マネジメントの将来. 脳21 6(1): 79~86, 2003

頭痛に対する心身医療的アプローチ

東邦大学医学部付属大森病院心療内科 端詰勝敬

心身医療とは患者の抱えている問題を心とからだに分けてとらえる従来の心身二元論的な立場ではなく、心とからだはお互いに密接に関連し合っており、分けて考えることはできないとする心身一如的なアプローチを中心とする医療的態度のことである。心身医療における患者評価には、Engelが提唱した身体面、心理面、社会面、倫理面など各側面への理解が重要となる。したがって、治療においては患者の心理状態、性格傾向、認知面、対人関係、環境面などもアプローチの対象となりうる。

頭痛患者の診療に際してこのような心身医療的アプローチが効果を発揮するのは、頭痛の発症や経過に心理社会的要因が深く関与していることが疑われるケースであり、その代表的疾患が片頭痛と緊張型頭痛である。以前から心理社会的ストレスは緊張型頭痛の誘発因子として知られていたが、欧米を中心とした最近の研究によって、片頭痛においてもストレスは強力な発症要因と考えられるようになっている^{1), 2)}。感情障害や不安障害などの精神疾患との関連も注目されており、①精神疾患の部分症状として頭痛が存在する場合、②慢性頭痛の二次的な心理的变化として精神疾患に至る場合、③comorbidityとしてうつ病やパニック障害が存在する場合などがある。いずれの場合も心理的側面への適切な配慮が欠ければ患者の頭痛が遷延するばかりか、医療経済的にも大きな損失につながる事が報告されている。

心身医療的アプローチは薬物療法と非薬物療法に大別される。薬物療法としては、身体面からみた一般的な薬物療法の他に抗うつ薬や抗不安薬などが適宜用いられる。非薬物療法としては、一般心理療法の他に心療内科における専門的な治療法として自律訓練法やバイオフィードバック法などがあり、頭痛患者にも多く用いられている。

参考文献

- 1) Rasmussen BK: Migraine and tension-type headache in a general population: Precipitating factors, female hormones, sleep pattern

「頭が痛い」と訴える患者

清水俊彦

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 頭痛外来 講師

はじめに

頭痛、肩こり、生理痛、腰痛、この4つの痛みは女性特有の痛みとされ、女性をターゲットにした市販の鎮痛薬の効能書には必ずと言ってよいほど目にする機会が多い。なるほど16年来大学で頭痛専門の外来を行っているが、ほかの医師たちに羨ましがられるほど圧倒的大多数が若い女性で占められているのは事実である。しかしながらこれらの頭痛患者の多くが本来痛みが取れるはずの市販の頭痛薬を乱用した結果、薬剤乱用頭痛に陥って毎日の頭痛（慢性連日性頭痛）に悩み、頭痛外来を訪れるのもまた事実である。このような現状を踏まえ、頭痛に対する正しい知識と市販薬を含めた薬物指導について述べてゆくこととする。

女性に多い慢性頭痛の特徴とその鑑別方法

慢性頭痛の特徴と鑑別方法を図1に示した。

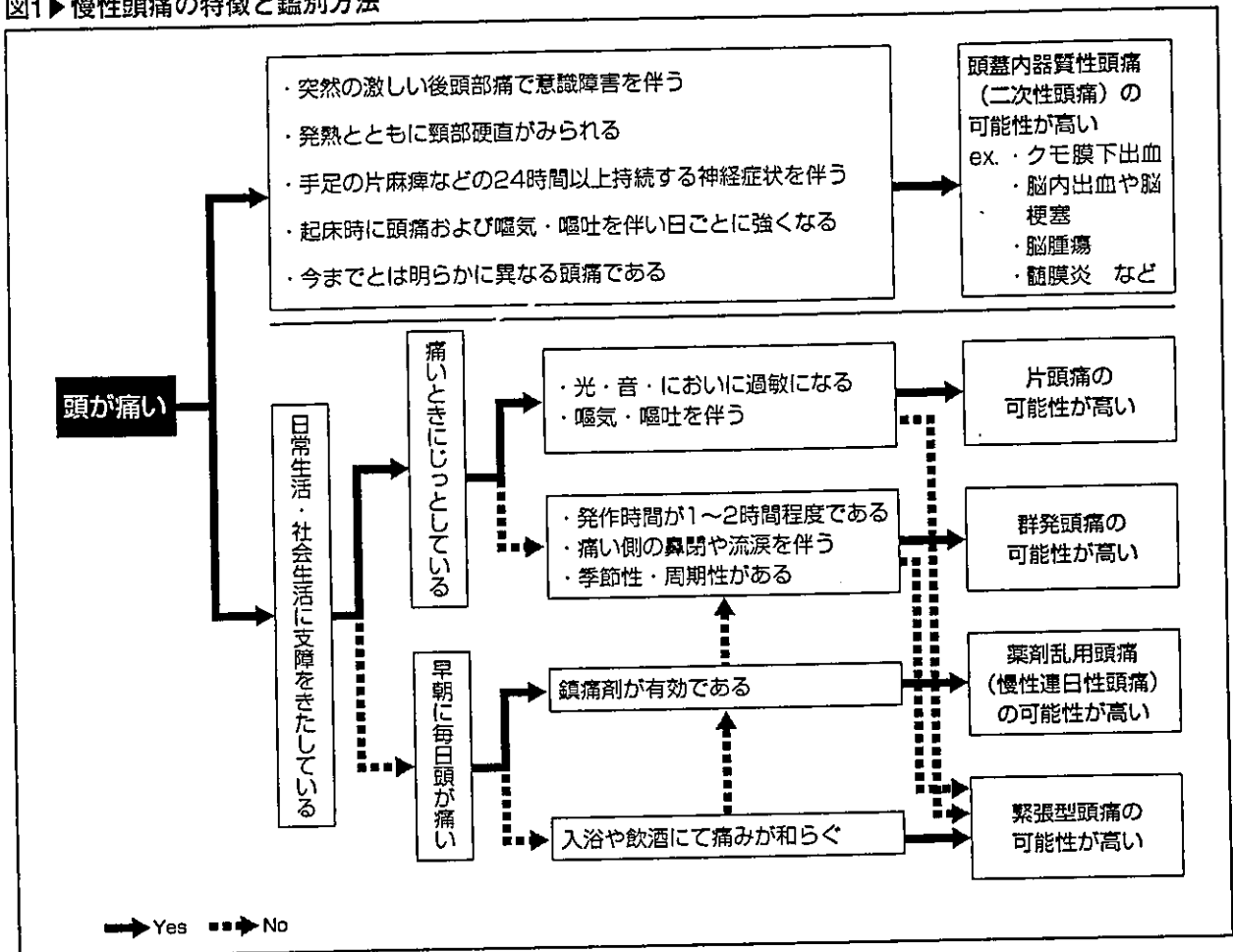
片頭痛

慢性頭痛の代表格としてあげられることが多いのは、日常生活および社会生活に支障をきたすことが多いためである。一般的には発作性の片側・拍動性の頭痛をその特徴とする

が、必ずしも片側とは限らず、両側性であったり、また発作のたびに痛みの場所が変わることもしばしばある。一旦頭痛発作が起こると2~3日痛みが持続し、階段を上り下りしたり、歩いたりするだけでも痛みが増強するため寝込んでしまうこともしばしばある。また痛みは光や音ときにおいなどに過敏性を有し、ほとんどの場合嘔気や嘔吐を伴うことが多い。

頭痛発作の起こる前ぶれの症状があることも特徴的である¹⁾。頭痛発作前に何らかの原因で脳血管内の血小板が活性化され血小板内のセロトニンが異常放出され、これに反応して脳血管が収縮して視覚野である後頭葉を含めた脳血流が低下する。血流低下の度合いが大きいと視覚異常や視野障害などの視覚前兆（閃輝暗点）として表現され、血流低下の程度が軽ければ肩こり、生あくび、もしくは空腹感などの予兆症状として表現される²⁾。この時期をすぎると今度はその反動により脳血管が異常に拡張して血管周囲の三叉神経を刺激し、この三叉神経を介して痛みの情報が順行性に脳幹から視床下部を經由して大脳皮質で痛みとして感じられる一方で、脳血管周囲の刺激を受けた三叉神経終末よりサブスタンスPやCGRPなどの神経炎症物質が血管周囲に放出され、さらに血管壁の炎症と浮腫を増強させる。片頭痛特有の随伴症状である嘔気や嘔吐は脳幹を通過する際に嘔吐中枢より情

図1▶慢性頭痛の特徴と鑑別方法



報を受けて出現し、また視床下部を通過する際に光や音もしくはにおいに対する過敏性の情報を受けて出現するものである³⁾。市販薬を含めた鎮痛剤は予兆期もしくは前兆期を含めて頭痛の起こり始めの時期に服用するとある程度有効であるが、発作が中等度以上になると十分な効果が得られないことが多い。

これに対して近年わが国でも処方可能となったトリプタン製剤は血管周囲の三叉神経終末に存在するセロトニン_{1D}受容体に作用して神経炎症物質の放出を抑制するとともに脳血管壁に存在するセロトニン_{1B}受容体に作用して血管の異常拡張を抑制する効果を有するため発作がピークに達するまでのどの時期に服用してもある程度の効果が得られる。したがって鎮痛剤と異なり不安の段階で服用し、

過量服薬になることはまれである。これに対して従来頭痛発作に対してよく処方されたエルゴタミン製剤はセロトニン受容体に対しての選択性が低く、脳幹の嘔吐中枢にも作用する結果、嘔気や嘔吐などの副作用も付きまとい、鎮痛剤と同じく発作のごく初期にしか有効性が得られなかったため欧米ではほとんど処方される機会が少なくなったのもまた事実である¹⁾。

発作の頻度があまりにも多かったり、日常生活や社会生活に多大なる支障をきたしているとき、もしくは発作に対する不安感が強かったり、頓挫薬の効果が十分に得られないような場合に限っては予防薬の併用が望ましい。わが国で唯一予防的治療薬として適応症を得ているのは、塩酸ロメリジン（テラナス

錠, ミグシス錠)のみであるが, ほかに適応外ではあるが降圧剤の塩酸プロプラノロール(インデラル)や三環系抗うつ薬の塩酸アミトリプチリン(トリプタノール錠), 喘息の予防薬であるロイコトリエン受容体拮抗剤モンテルカストナトリウム(シングレア錠, キプレス錠)やプラナルカスト水和物(オノンカプセル)などの有効性が報告されている⁴⁾. また女性に限っては, 生理前3日ぐらいより生理が始まって2日ぐらいの5日間ほど片頭痛発作が続くことが多い. これは通常の片頭痛発作の作用機序とは異なり, 女性ホルモンであるエストロゲンの変動に反応して脳血管が拡張することに由来しており, 概して激しい発作であることが多く, 近年では発作期間のみのトリプタン製剤の連日服用が予防的および頓挫的治療の両面で有効であることが示されている⁵⁻⁷⁾

緊張型頭痛

片頭痛が発作性に2~3日間続くのに対して緊張型頭痛はだらだらと数日間続くことの多い頭部全体の締め付けられるような非拍動性の痛みであるが, 片頭痛のように体動にて痛みが増強したり, 嘔気や嘔吐もしくは光, 音過敏などの随伴症状を伴わないため, 日常生活に支障をきたすことはまれである. 後頭部から上背部にかけて分布する僧帽筋や両側頭部にある側頭筋の緊張に由来するとされている. 治療には鎮痛剤が用いられるが無水カフェインは血管を収縮させ筋血流を低下させると同時に依存性をきたすことが多いため, 単一成分の製剤を服用させるのがよい. 痛みが連日に及び, 抑うつ傾向を示す際には抗うつ薬の服用にて痛みに対する閾値が上昇し, 改善することが多い. 緊張型頭痛と片頭痛との鑑別は随伴症状などの特徴をよく把握すれ

ば比較的容易であるにもかかわらず, 混同されていることが多い.

先にも述べたように片頭痛は頭痛発作の前段階である予兆期に肩こりを伴うため, その後の経過をよく問診しなければ緊張型頭痛と混同されやすく, また概して市販薬を含めた鎮痛剤の長期連用により薬剤乱用頭痛に陥った片頭痛患者は毎日の早朝の頭重感をその特徴とし, また片頭痛自体もその特徴を失い両側性で非拍動性の痛みに変化していることが多いため受診した際に緊張型頭痛と混同されているものと想定される. このような患者に遭遇した際には鎮痛剤の服用を控え, 一刻も早く専門医を受診するよう指導することが望ましい.

群発頭痛

比較的まれな頭痛であり, 統計により異なるが10~7:1で圧倒的に男性に多い頭痛とされているが近年女性患者が急増していることが報告されている. 多量喫煙者や多量飲酒との関連性が指摘されている頭痛であるが女性の生活習慣および職場環境の男性化, および女性喫煙者の増加がその原因であるとする説がある. 春先や秋口などの季節の変わり目に集中して起こり約1~2ヵ月の連日・夜間の片側の後眼窩痛と同側の流涙, 鼻閉感や鼻漏をその特徴とするが, 発作時間は1~2時間と比較的短い. 片頭痛の痛みは体動にて増強するため, 発作時に臥床することが多いのに対して, 群発頭痛の痛みは眼窩後部を走行する内頸動脈周囲の海綿静脈洞の静脈浮腫が原因であるために, 頭部を振るなど体動にて痛みが軽減することが多く, むしろ発作時に動き回ることが多い点で片頭痛発作との鑑別は容易である.

トリプタン製剤の代表格であるスマトリブ

タン（イミグラン）の注射剤が発作鎮静に最も有効である。しかし、医療機関内のみの使用に限られているため経口のトリプタン製剤で代用することが多いが、ごく初期に服用しなければあまり有効性は高くない。しかし近年処方が可能となったスマトリプタンの点鼻剤は比較的有効性が認められている。また海外では同じトリプタン製剤であるゾルミトリプタン（ゾーミッグ）の点鼻剤の有効性も検討されている。発作予防には塩酸ベラパミル（ワソラン）やバルプロ酸ナトリウム（デパケン）もしくは抗躁剤の炭酸リチウム（リーマス）や副腎皮質ホルモン剤などが有効であるが、わが国で正式な適応症を持つものはない。

頭痛患者の生活指導

頭痛患者に対しての生活指導は頭痛の種類によって大きく異なってくる。例えば片頭痛発作はストレスから開放される週末や休日に発作を起こすことが多いのに対して、緊張型頭痛はストレスを感じている週半ばに痛みがだらだらと続きやすい。また片頭痛は寝すぎると起こりやすく、逆に緊張型頭痛は痛いときに睡眠をとるとよくなることが多い。暖めると血管が拡張するため、片頭痛発作の最中には長時間の入浴は禁物であるが、緊張型頭痛発作の時には入浴にて凝りをほぐすなど、筋肉の血行を良くすることにより痛みが軽減することが多い。

片頭痛患者や群発頭痛患者においては食生活の偏りは痛みを誘発することが多く注意が必要である。概して血管を拡張させる成分を含むものが多く、したがって一般的には健康に良いとされているヨーグルトや経年性チーズなどの発酵乳製品や赤ワインなどのアルコールもしくはオリーブオイルなどは発作を

悪化させることがある。またチラミンを多く含むチョコレートやココアなども発作を誘発したり増強させることがある。ただしこれらの食べ物をとると必ずしも発作が起こるわけではなく、いくつかの悪条件が重なったときに発作が起こりやすい。例えば生理前の週末に赤ワインを飲んだりパスタを食べたりして、翌日の日曜日昼まで寝すぎたりすると片頭痛発作が起こる可能性はかなり高くなる。

一方、群発頭痛は発作期間中の生活指導が何よりも大切な疾患のひとつである。発作期間中のアルコールの摂取や喫煙は必ずといってもよいほど発作を誘発するため注意が必要である。また睡眠を十分に取し、規則正しい生活を心がけることにより発作の増悪を回避することが可能である。群発期間中、最終の発作から数えて2週間痛みの再発がみられなければ通常の生活に戻しても支障はないとされているが、この間にアルコール摂取などにより再燃した痛みは以前にも増して激烈かつ長期間持続するため注意が必要である。

妊娠および授乳中の頭痛患者の服薬指導

片頭痛および緊張型頭痛は妊娠可能年齢の女性に発症することが多いため、妊娠中および授乳中の服薬指導が問題となることがある。一般的には妊娠初期の3ヵ月間（12週目）までに胎児の基本構造が形成されるためこの間はすべての服薬は中止されるべきである。片頭痛であれば多くの場合、妊娠とともに発作が消失するのが通常であるが、やむなく発作が起こったときにはアセトアミノフェン（カロナール、タイレノール）を処方するのが安全である。エルゴタミン製剤は子宮収縮作用を有するため妊娠中の服用は禁忌である⁸⁾。トリプタン製剤は欧米において市販に供されて10年余りしか経過しておらず、安全性に関

しては確立されていないがスマトリブタンを妊娠時に服用した患者の蓄積データでは一般の妊婦と比較して奇形率に明らかな有意差はなかったものの、早産や低体重児の比率が少し高かったことが報告されている⁹⁾。

授乳中の頭痛発作に対する服薬の是非は薬剤の母乳への移行率により異なるが、たとえごく少量の移行率であるとしても乳児に対してアレルギーと成り得ることを考えれば妊娠時同様に慎重にならざるを得ない。とくに緊張型頭痛でよく処方されるジアゼパム（セルシン）やエチゾラム（デパス）などは母乳に移行して乳児が傾眠傾向を示すことがあるため注意が必要である。また授乳は脳下垂体からの乳汁分泌ホルモン（プロラクチン）や子宮収縮ホルモン（オキシトシン）の分泌を高める結果、痛みに対する閾値が低下し、片頭痛発作が起りやすくなることがあるため、片頭痛を持つ授乳婦は必要以上の長期間の授乳は避けるよう、出産前から指導することで片頭痛発作を最小限に抑えることが可能となる。

トリブタン製剤もわずかではあるが母乳に移行することが報告されており、授乳中は使用を控えさせるのが好ましいが、使用を余儀なくされるような重症片頭痛発作では人工乳に切り替えるかもしくは現時点でわが国で発売されているトリブタン製剤（スマトリブタン、ゾルミトリブタン、エレトリブタン、リザトリブタン）は常用量では半減期がすべて12時間以内であるため、これらのトリブタン製剤を服用後最低でも12時間は授乳を控えさせ、その後一旦搾乳した上で授乳させればほぼ乳児には影響はないと思われる。育児に支障が生じないように計画性のある授乳指導と必要にして最小限の投薬ですむようなきめ細かな服薬指導がポイントである。

市販薬および処方薬を含めた頭痛治療薬への服薬指導

頭痛発作の急性期（頓挫的）治療薬と予防的治療薬でその服薬指導は大きく異なってくるが、とくに片頭痛に関しては予防的治療と急性期治療が混同されたような処方をよく見かけることがある。以下におもに処方される機会の多い急性期治療薬と予防的治療薬処方時の注意点および服薬指導のポイントについて述べる。

1. 急性期（頓挫的）治療薬

1) 非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs）

緊張型頭痛と片頭痛の双方に対して有効性を示すことからNSAIDsが最もよく見かける処方薬、あるいは市販の常備薬であることが多いようである。確かに痛みのみを取り去ると言う観点からは決して間違いであるとはいえないが、原疾患の治療にはならない。また時として、クモ膜下出血や脳腫瘍などの生命の危険を伴う器質性疾患による頭痛をも取り去ることがあるため、原疾患の根本的治療の遅れを生じかねないことも想定される。一般にわが国では市販の鎮痛剤は安全で医師の処方薬は副作用があり危険であるとの間違った認識が横行している。しかしごく近年米国FDAがNSAIDsに対して警鐘を鳴らし始めている¹⁰⁾。すなわち鎮痛剤の不適切な乱用は消化管潰瘍を形成し消化管出血をきたすものであり、また一般に鎮痛剤の中でも比較的副作用が少ないとされているアセトアミノフェンですら1日に3杯以上のアルコールを摂取する患者が服用を続けることにより肝機能が悪化することや、また利尿剤を服用中の患者や60歳以上の患者では腎機能が悪化するため注意が必要であるとされている。

また海外およびわが国でも片頭痛患者の胃

内のピロリ菌の検出率が高いことが報告されており、NSAIDsの乱用による消化管潰瘍の形成にも関与していると思われる。さらに若い女性の鎮痛剤の乱用による妊娠時の流産の危険性についても報告されており、やはり安易な鎮痛剤の服用は推奨できるものではない¹¹⁾。無水カフェインなど複数の成分を複合した市販薬は単剤の鎮痛剤に比べて依存性をきたしやすく薬剤乱用に陥りやすいので注意が必要である。服用回数が週に1~2回以上と次第に増加してゆく際や連日の明け方の頭痛を訴えるような患者に遭遇した際には、専門医の受診を勧めるべきである。

2) エルゴタミン製剤

従来片頭痛発作急性期治療薬として汎用されてきたが、後述のトリプタン製剤に比べてセロトニン受容体に対する選択性が低いため脳血管のみならず全身の動脈を収縮させ長期の服用にてレイノー症状をきたし、四肢の冷感や最悪の場合壊疽をきたすことが問題となっていた。またセロトニン受容体のみならず脳幹部に存在するドパミン作動系の嘔吐中枢にも作用するため服用時に嘔気や嘔吐の副作用が見られることが多かった¹⁾。概して発作のごく初期（視覚前兆のある片頭痛では前兆期）に服用しなければ満足の行く効果が得られなかったため不安の段階で服用する患者が多く、結果として過量服用に陥り薬剤乱用頭痛に陥る患者が多かった。

エルゴタミン自体にも中毒性があるが製剤中に含有される無水カフェインにも中毒性があるためさらに依存性を助長している可能性がある。エルゴタミンとしての総量が1週間に10~12mgを超えることのないよう処方することが肝要である¹²⁾。頓挫薬であるにもかかわらず1日3錠/分3で2週間といった奇妙な処方をしてしばしば目にすることもある。エルゴタミン製剤の中でもクリアミン錠はエルゴタ

ミンと無水カフェインに加えて鎮痛成分を含んでいるため、片頭痛のみならず緊張型頭痛にも適応症を取得しているが、複数の配合成分を持つという点では通常のエルゴタミン製剤よりも依存症を作る可能性が高いため注意が必要である。後述のトリプタン製剤とは24時間以内の併用は禁忌とされている。

3) トリプタン製剤

脳および脳硬膜の大血管壁に存在する5HT_{1B}受容体およびこれらの血管周囲に存在する三叉神経終末に存在する5HT_{1D}受容体さらには三叉神経節に存在する5HT_{1F}受容体に高い選択性を有する片頭痛発作の根治的な治療薬であり、わが国でも欧米と同じく片頭痛急性期治療薬の中核となりつつある薬剤である。先の消炎鎮痛薬やエルゴタミン製剤と異なり発作が極期にいたるまでのどの時期に服用してもある程度の効果を示し、さらに5HT_{1B/1D}受容体への高い選択性ゆえ嘔気や嘔吐の片頭痛の随伴症状を助長することなくほぼ完全に片頭痛発作を鎮火させ生活の質（QOL）を改善する薬剤として注目されている^{13, 14)}

近年では、頭痛期が始まると同時かなるべく早期に神経炎症物質の放出抑制効果を有するトリプタン製剤を服用させるのが効果的であり、発作再発率を軽減させることも報告されている^{15, 16)}。また長期の服用にて依存性をきたすことが少なく、さらに片頭痛発作時の血管壁への微細な損傷を最小限に抑えることから、近年、脳梗塞への移行率の高さが指摘されている片頭痛に対しては、鎮痛剤による対処よりもトリプタン製剤による対処を行ったほうが、はるかに脳梗塞への移行率の軽減をきたしていることが欧米より報告されている¹⁷⁾。

片頭痛は発作時には痛みのみで生命の危険を伴わない疾患ではあるが、長年の不適切な

治療により将来的には脳梗塞に移行する可能性があり生命的予後に大きく関与する疾患であるという疾患概念が新たに生まれつつある¹⁸⁾。とくに前兆のある片頭痛においては、小脳や後頭葉もしくは脳幹部といった椎骨脳底動脈から後大脳動脈領域にその可能性が高くなることが指摘されている。もちろんトリプタン製剤が欧米で市販に供されて10余年の蓄積データによる結果であり、さらなる長期間にわたる追跡調査が必要であることはいうまでもないが、その作用機序から想定して片頭痛発作時における脳血管壁への微細損傷を最小限に抑えているトリプタン製剤が将来の脳梗塞発症抑制の一端を担う可能性は理に叶っていると言えよう。

剤形が豊富で患者のライフスタイルに応じた薬剤選択が可能であることもトリプタン製剤の大きな特徴のひとつであり、注射剤や錠剤に加えて近年最も有効であるとされているトリプタン製剤の早期服薬に適した点鼻剤や、急な発作時に水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠（速溶錠）などが上市されている

(表1)。おのこのトリプタン製剤には少数ではあるが十分な反応性の得られない患者（無反応群）が存在するため、このような際には構造式の異なる別のトリプタン製剤に変薬することで反応性が得られることがある。構造式の異なるトリプタン製剤間の24時間以内の併用は、その相互作用により心臓の冠状動脈の極度の収縮をきたす恐れがあり、禁忌とされているため、先に述べたように反応性が得られない際にはほかのトリプタン製剤に変薬する際には前投薬を破棄するかもしくは24時間以内の併用は避けるよう指導することが肝要である。

また、一部のトリプタン製剤は薬物代謝酵素の観点から、予防薬として使用される薬剤との間に薬物相互作用が生じることから、禁忌もしくは併用注意となっている場合があるので、注意が必要である。

4) 予防的治療薬

わが国で緊張型頭痛の原因となる頸肩腕症候群に適応症を獲得している薬剤は塩酸エペリゾン（ミオナール）や塩酸チザニジン（テ

表1▶現時点で処方可能な各トリプタン，および臨床治験中のトリプタンの実際

	一般名 (商品名)	投与経路 (海外での剤形を含む)	わが国での現状	併用に気をつける 予防薬など
比較的作用時間の短い (4~6時間以内) トリプタン類	スマトリプタン (イミグラン)	皮下注射, 経口剤, 点鼻剤, 坐剤	皮下注射, 経口剤, 点鼻剤: 発売済み	MAO阻害剤: 併用禁忌
	ソルミトリプタン (ゾーミック)	経口剤, 口腔内 速溶錠, 点鼻剤	経口剤, 口腔内 速溶錠: 発売済み 点鼻剤: 申請中	MAO阻害剤: 併用禁忌
	リザトリプタン (マクサルト)	経口剤, 口腔内 崩壊錠	経口剤, 口腔内 崩壊錠: 発売済み	プロプラノール (インデラル) MAO阻害剤: 併用禁忌
	エレクトリプタン (レルパックス)	経口剤	経口剤: 発売済み	ベラパミル (ワソラン): 併用注意
長時間作用 (12~24時間) を 有するトリプタン類 (予防投与も 可能なトリプタン類)	ナラトリプタン	経口剤	治験第Ⅱ相	-
	フロバトリプタン	経口剤	未治験	-

(文献19)を改変)

表2▶頭痛薬を処方された患者さんへのアドバイス

◆◆◆頭痛薬を服用される患者様へ◆◆◆

頭痛の原因は多種多様です。中にはクモ膜下出血や脳腫瘍のような生命の危険を伴う器質性頭痛（二次性頭痛）が潜んでいることもあります。大部分は生命の危険を伴わないとされる慢性頭痛（一次性頭痛）で、その代表的なものが片頭痛や緊張型頭痛そして群発頭痛です。片頭痛は発作の時に、頭痛や吐き気、嘔吐などによって日常生活や社会生活に大きな支障をきたします。

発作が過ぎてしまえば何の症状もないので、あまり深刻に考えない方も多いのですが、近年では、頭痛発作の繰り返しを決して簡単に考えてはならない、という考え方も出てきています。また一見片頭痛や緊張型頭痛のような痛みで発症してもCTやMRIで外科的な治療が必要になる器質性疾患が発見されることもあります。自己判断による市販の鎮痛薬の服用は時としてこれらの疾患を見落とす結果にもなりかねません。また鎮痛薬の長年の多量服用により、毎日の明け方の頭痛を特徴とする薬物乱用頭痛（慢性連日性頭痛）に移行することもあります。一度は専門の医療機関を受診して、正確な頭痛の診断と正しい服薬指導を受けることを心がけましょう。

市販の頭痛薬や医療機関で処方される薬をおのみの際には以下のことに注意してください。

1. 市販の頭痛薬を服用の際には

なるべく配合成分の少ないものから服用しましょう。複数の鎮痛成分を含むものは効き目はよいですが、だんだんと服用回数が多くなっていくことがあります。1週間に1～2回ぐらいの使い方を目安にして下さい。だんだんと服用回数が増加するときには医療機関を受診して下さい。また効き目が悪くなりだんだんと強い鎮痛剤へと移行する際も、要注意です。明け方に頭痛が出現し、痛みの回数が増加するときは、薬の依存性が出始めている可能性があります。なるべく早くに専門の先生を受診するのがよいでしょう。

2. 医療機関の薬をお飲みの際には

医療機関で処方される頭痛薬には痛いときに使う頓挫薬と頭痛を予防する予防薬があります。これらのお薬をおのみになる際には、まずご自分の頭痛が何と診断されているかを知ることが必要です。

1) 緊張型頭痛と診断されている際には

痛いときに鎮痛剤や、あるいは片頭痛の際に主に処方されるエルゴタミン製剤であるクリアミンAというお薬が処方されることがあります。また予防薬として筋弛緩剤や時に精神安定剤もしくは抗うつ薬が処方されることもあります。これらの予防薬はずっとのみ続けるものではありませんが、症状がよくなるにつれて、自然にのみ忘れるようになりますので、それまでは無理に服用をやめないで安心しておのみください。ご自分に合わなかったり、気になる副作用が出現した際には主治医の先生とよくご相談になってください。

2) 片頭痛と診断されている際には

痛いときには鎮痛剤やエルゴタミン製剤もしくは、最近処方可能になった片頭痛の本体に作用するトリプタン製剤というお薬が処方されることがあります。また予防薬として塩酸ロメリジンというお薬や、ほかにも片頭痛を予防することが知られているある種の血圧を下げる降圧剤やうつ病のお薬である抗うつ薬、さらにてんかんを抑える抗てんかん薬や喘息の予防をするお薬などが処方されることもあります。通常片頭痛の予

防薬は効果があれば、3ヵ月ぐらいのみ続けその後は主治医の先生と相談しながら減らしてゆきますが、もちろん発作の回数が少ないときには痛いときだけ頓挫薬で対処することも可能ですし、予防薬と頓挫薬を併用することも可能です。

1. 痛いときに鎮痛剤を処方されている方は市販の鎮痛剤を服用する際の注意事項にしたがって正しくお使いください。
2. エルゴタミン製剤を処方されている方は1週間に10錠を超えないように服用してください。あまり使すぎるとかえって痛みの回数が増加することがあります。

エルゴタミン製剤の服用の時期は発作の初期が効果的です。とくに目の前がチカチカしたり、物が見えにくくなる閃輝暗点（せんきあんてん）などの前兆症状のある方はこの時期に服用しないと十分な効果が得られません。またエルゴタミン製剤を服用すると時に吐き気が強くなることがありますのでこのような際には主治医の先生とよく相談してトリプタン製剤などに変更してもらってください。

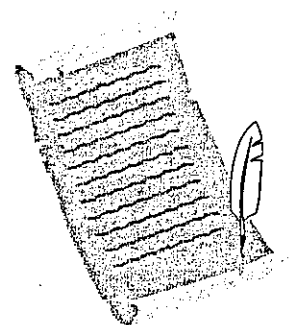
3. トリプタン製剤は比較的副作用の少ない片頭痛の本体に作用する薬剤で、発作がピークに達するまでのどの時期にのんでもある程度の効果が得られるお薬ですが、

痛みの発作が起こり始めて30分以内に服用することにより最大限の効果が得られます。服用時にまれに肩から首の後ろにかけての突っ張り感や胸部の圧迫感などの症状が現れることがありますが、一過性で重篤なものではありません。現在わが国では4種類のトリプタン製剤が処方可能ですが、これらのお薬はおのおのの患者さんによって相性がありますので効果がうすい時には別の種類のトリプタン製剤に変更してもらうことも可能です。また患者さんのライフスタイルや発作の度合いに応じて錠剤のほか、吐き気や嘔吐を伴っていても服用可能な点鼻剤、もしくは頭痛発作時に速やかに服用可能な口腔内崩壊錠（速溶錠）などの剤形を選ぶのもトリプタン製剤の大きな特徴のひとつです。心臓病や脳血管障害の既往のある方は服用できないことがありますので主治医の先生とよくご相談になってください。種類の異なるトリプタン製剤やエルゴタミン製剤を24時間以内に服用することは禁止されていますので注意してください。

3) 群発頭痛と診断されている際には

予防薬として心臓のお薬や抗てんかん薬、そして副腎皮質ホルモン剤などが処方されることがあります。また痛いときには片頭痛と同じくエルゴタミン製剤やトリプタン製剤が有効ですが痛み始めたら早めの服薬が必要です。群発頭痛は季節性がありますのでご自分の周期性がある程度決まっている方はその時期だけあらかじめ予防薬を服用することにより一連の発作を事前に回避することも可能です。

以上の点に留意して正しい服薬を心がけ、頭痛のない快適な日々を送りましょう。



(監修 東京女子医科大学脳神経センター 頭痛外来 清水俊彦)

ルネリン)などの筋弛緩薬やメロキシカム製剤(モービックカプセル)などのCOX-2阻害剤があるが、これらの薬剤にて有効性が見られない際には痛みに対しての閾値を上昇させる作用の強い三環系抗うつ薬である塩酸アミトリプチリン(トリプタノール錠)が汎用される。

先にも述べたごとく、片頭痛の予防的治療薬として正式な適応症を獲得している薬剤は塩酸ロメリジン(テラナス錠, ミグシス錠)のみであるが、ほかにも欧米では強いエビデンスを持つバルプロ酸ナトリウム(デパケン錠)や先の緊張型頭痛に有効な塩酸アミトリプチリンのほかに、 β 遮断薬の塩酸プロプラノロールや小児の片頭痛予防には抗アレルギー剤である塩酸シクロヘプタジン(ペリアクチン)やモンテルカストナトリウムなどが処方されることがある^{20, 21)}。通常片頭痛の予防的治療薬は3ヵ月を目安に処方されるが、その後の服薬に関しては患者の発作の度合いを診ながら継続もしくは漸減するのがよい。適応外の薬剤を処方する際には患者にその処方理由をよく説明して、承諾を得た上で副作用の出現に気を配りながら1ヵ月おきの採血を施行することも忘れてはならない。また、これらの予防目的の薬剤と、片頭痛発作時の急性期(頓挫)治療薬との併用禁忌、併用注意に関しては十分注意を払う必要がある。

おわりに

頭痛の原因は多種多様であり、中には生命の危険を伴うクモ膜下出血や脳腫瘍などの器質性頭痛も存在するが、大部分は生命の危険を伴わない慢性頭痛であるため市販薬を含め

た消炎鎮痛剤にて対処されることが多い。しかしながら頭痛の正確な診断を欠いた消炎鎮痛剤の処方時は時として患者を薬剤乱用におとしめ、しいては慢性連日性頭痛という最も治療困難な頭痛へと導きかねない。このような観点からも的確な頭痛の診断と正しい服薬指導が是非とも必要となってくる。表2に頭痛薬を処方された患者への簡単なアドバイスを付記するが、複写して患者服薬指導の際に活用頂ければ、筆者にとって至高の幸せである。

文献

- 1) 清水俊彦：診断と治療，90(8)：1345-1353, 2002
- 2) Silberstein SD et al：Wolf's Headache and Other Head Pain, 121-237
- 3) Moskowitz MA：Ann Neurol, 16：157-68, 1984
- 4) Sheftell F et al：Headache, 40：158-163, 2000
- 5) Newman L et al：Headache, 41(3)：248-56, 2001
- 6) Jan Lewis Brandes；The 31st Congress of Japanese Headache Society-program, p.28, 2003
- 7) Silberstein SD et al：Headache, 42：917-913, 2002
- 8) Silberstein SD et al：Headache in Primary Care, 149-156
- 9) Olesen C et al：Headache, 40(No.1)：20-24, 2000
- 10) FDA News FOR IMMEDIATE RELEASE, p.04-04, 2004, January 22
- 11) De-Kun Li et al：BMJ, 327：16, 2003
- 12) 寺本 純：片頭痛の治療手引き，診断と治療社，東京，11-19, 2001
- 13) Saxena PR et al：Trends Pharmacol Sci, 19：311-316, 1998
- 14) De Vries P et al：Emerg Drugs 4：107-125, 1999
- 15) Cady RK et al：Headache, 40：792-797, 2000
- 16) Roger K et al：American Headache Society meeting；23-25, 2000 Canada
- 17) Gillian C Hall et al：NEUROLOGY, 62：563-568, 2004
- 18) Mark C kruit et al：JAMA, 291：427-434, 2004
- 19) 清水俊彦：トリプタンの使い方，p.82-94，フジメディアカル出版，大阪，2003
- 20) 清水俊彦：診断と治療，90(6)：871-876, 2002
- 21) Rabkin R et al：Am J Cardiol, 18：370-383, 1966

片頭痛治療薬の変遷と今後の動向

——トリプタン製剤を中心に

清水 俊彦¹⁾

1) しみず としひこ/東京女子医科大学附属脳神経センター頭痛外来 講師

- ◇ 頭痛は、神経内科や脳神経外科に限らず、一般内科においても日常診療上最も遭遇する機会の多い愁訴であるにもかかわらず、患者を的確かつ満足にたる治療結果に導いてはいない。
- ◇ この原因として、ごく少数ではあるものの、生命の危険を伴うクモ膜下出血や脳腫瘍などの器質性頭痛が紛れ込んでいることに対する診療側の不安感だけでなく、器質性頭痛との複合により表現される片頭痛や緊張型頭痛、機能的頭痛が存在することなどが考えられる。
- ◇ 代表的な機能的頭痛である片頭痛は、患者のQOLにかなりの支障を来すにもかかわらず、筆者らの調査によると、欧米に比べて患者はかなり我慢して生活していることが判明している。
- ◇ トリプタン製剤は、従来の治療薬と比較してさまざまな利点を有しており、今後、本邦でも片頭痛治療の中核となる画期的な薬剤である。

KeyWords

片頭痛
トリプタン製剤
5-HT_{1B/1D} 受容体
セロトニン
早期服薬

【連絡先】

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
東京女子医科大学附属脳神経センター頭痛外来

はじめに

片頭痛発作に苦しむ人々は本邦で約840万人と推定されており¹⁾、従来は市販薬を含む非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)やエルゴタミン製剤により対処されていた。消炎鎮痛薬は、発作のごく初期に服用しなければ満足いく効果が得られない。そのため、患者は“片頭痛発作が起こるのではないか”という不安な状況下で服用してしまうことが多く、それが乱用につながり、結果として連日の痛みに苦しむ薬剤誘発性頭痛に陥る患者が後を立たなかった。

また、エルゴタミン製剤も発作のごく初期の服用が必要であり、片頭痛の本体とされる5-HT_{1B/1D}受容体以外の5-HT受容体や、脳幹部の嘔吐中枢のドパミン受容体にも作用するため、全身の末梢動脈収縮作用や嘔気・嘔吐の副作用が付きまとい²⁾、やはり十分な効果の得られることが少ない。結果として頭痛発作は改善せず、随伴症状の嘔気・嘔吐や体動による痛みの増強のため、数日間にわたって日常生活や社会生活に多大なる支障を生じ、QOLを阻害されることが多かった。

これに対して、トリプタン製剤は先の5-HT_{1B/1D}受容体に高い選択性を示す薬剤であり^{3,4)}、従来のNSAIDsやエルゴタミン製剤に比べて副作用が少なく、発作が極期に達するまでのどの時期に服用してもある程度の効果を示す。このことより、患者の不安感を取り除くのみならず、QOLを改善させ、社会的な利益をももたらす薬剤であることを認識しなければならない。

本剤は、諸外国と同様に本邦でも高薬価を獲得しているが、これらの社会にもたらす利益を考慮

すると、医療経済学的観点からしても決して並みはずれたものではないことが判明している⁹⁾。複雑な発症機序が想定され、しかも確実な効果を示す薬剤が存在しなかった片頭痛という、生命の危険は伴わないが、QOLを大きく阻害する疾患に対して、ほぼ確実な効果を示すトリプタン製剤の出現は、従来の治療概念を根源より変えるものである。

本稿では、トリプタン製剤の作用機序、その種類と個々の症例に対する使い分けや服薬指導を含めて述べる。

片頭痛発作発現機序とトリプタン製剤の作用機序

片頭痛発作が出現する前段階として、脳血管内の血小板からセロトニンが異常放出され、これに反応して血管は収縮し血流障害を来す。血流障害は、その程度が軽度であれば肩こり、生あくび、空腹感などの予兆症状として、さらに血流障害が強くなれば、閃輝暗点や視野障害などの前兆症状として表現される。

このセロトニンの異常放出後にセロトニンが枯渇すると、血管は反応性に拡張して血管周囲の三叉神経を刺激し、血管周囲にはサブスタンスPやカルシトニン遺伝子関連ペプチド、ニューロキニンAなどの神経炎症物質が放出される。さらに、血管周囲に炎症が助長されると同時に、この情報は、三叉神経を介して順行性に三叉神経核から視床を経て、大脳皮質で痛みとして感じられるとされている。Moskowitzらによる三叉神経血管説では、脳硬膜を含めた脳底部の大血管周囲の三叉神経終末からの神経炎症物質放出が主に考えられて

いるが、血小板からのセロトニンの異常放出に関しては言及していない¹⁰⁾。

トリプタン製剤は、脳血管壁に存在する5-HT_{1B}受容体に作用して異常拡張した血管を収縮させ、さらに三叉神経終末に存在する5-HT_{1D}受容体に作用し、神経炎症物質の放出を抑制することによりその効果を発揮するとされている。トリプタン製剤がセロトニン作動薬と呼ばれるのは、セロトニンと同じくインドール環を有し、かつ枯渇したセロトニンと同様の働きをすることに由来している。

トリプタン製剤の種類とその特徴

トリプタン製剤の原点は、1991年の海外でのスマトリプタンの上市に端を発する。スマトリプタンは、薬理学的には第一世代に分類される。剤形が豊富で注射剤のほか、錠剤、点鼻剤、坐剤も存在する。本邦では2000年に注射剤が上市され、2001年に錠剤、2003年には点鼻剤が上市された。本邦でも欧米と同様にバイオニオ的な存在であるが、脂溶性が低いため髄液移行性が悪かった。

そのためこの欠点を改善すべく、いわゆる第二世代のトリプタン製剤として、ゾルミトリプタン、安息香酸リザトリプタン(以下、リザトリプタン)、臭化水素酸エレトリプタン(以下、エレトリプタン)、naratriptan、almotriptan、flovatriptanなどが開発されるに至った。現時点ではスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタンが本邦で発売されており、naratriptanは臨床治験第Ⅱ相にある(表1)。

以下に、おのおのトリプタン製剤の特徴と臨床上の使い分けについて述べる。

表1 現時点で処方可能な各トリプタン、および臨床治験中のトリプタンの実際(文献7より引用)

	一般名	商品名	剤形(海外を含む)	本邦での現状
比較的作用時間の短い(4~6時間以内)トリプタン類	コハク酸スマトリプタン	イミグラン	注射剤(皮下)、経口剤、点鼻剤、坐剤	皮下注射、経口剤、点鼻剤：発売済み
	ゾルミトリプタン	ゾーミック	経口剤、口腔内速溶錠、点鼻剤	経口剤、口腔内速溶錠：発売済み 点鼻剤：申請中
	安息香酸リザトリプタン	マクサルト	経口剤、口腔内崩壊錠	経口剤、口腔内崩壊錠：発売済み
	臭化水素酸エレトリプタン	レルボックス	経口剤	経口剤：発売済み
長時間作用(12~24時間)を有するトリプタン類：予防投与も可能	naratriptan		経口剤	臨床治験第Ⅱ相
	flovatriptan		経口剤	未治験

(2003年10月現在)

1. スマトリプタン

先にも述べたように、本剤は豊富な剤形をその特徴とするトリプタン製剤である。その即効性には定評があり、注射剤で10分、点鼻剤で15分、錠剤でも30分と報告されている。また最も早い発売であったこともあり、豊富な臨床経験を有し、900万人以上、5億回以上の発作に対して投与され、その有効性と安全性が確認されている⁷⁾。

本邦における患者嗜好(しこう)度調査によると、錠剤で嘔気や頸部硬直の副作用が強く出現することがあり、このような際にはメトクロプラミド、もしくはドンペリドンの併用が有効である。ときに胸部絞扼感を訴えることがあるが、心電図上の変化を来すことは少なく、欧米での報告では食道平滑筋の収縮によるものであるとする説や、肋間筋の一部の運動ニューロンに存在するとされている5-HT_{1B}受容体からのアセチルコリンの放出によるものとされており、重篤なものではないとされている。しかしながら、トリプタン製剤はエルゴタミン製剤に比べて冠状動脈への選択性が高いため、これらの症状が持続する際には注意深い経過観察と迅速な対応が必要である。

また重症発作ではスマトリプタンを嗜好する傾向があり、やはり即効かつ強力な側面がうかがえる。スマトリプタンは、経口での吸収率(oral bioavailability)が約14%と低く、発作時に消化管症状の強い患者には点鼻剤への剤形変更や他のトリプタン製剤への変更を考慮する必要がある。

スマトリプタンの無反応群は約30%と報告されており、このような消化管症状が強く経腸吸収率の低下した患者群が無反応群を構成している可能性もある。点鼻剤は錠剤よりも速効性があり、嘔気の副作用も少なく、嘔気・嘔吐を伴う場合や経過の急激な発作には適しているが、やや苦味を呈することがある。経鼻吸収率は約15%であり、残りは経腸吸収されるため、2峰性の吸収曲線を示す。最高血中濃度は錠剤50mgの約80%程度であり、錠剤よりも副作用の出現率が低いのは、このような薬剤特性に由来しているとも考えられる。

2. ゾルミトリプタン

ゾルミトリプタンは、スマトリプタンの脂溶性の低さを補うべく開発された第二世代のトリプタン製剤で、その代謝物も5-HT_{1B}受容体に作用する

ことより、2.5mgの少量でも効果を発揮する。経口での吸収率は最高約46%と改善され、より確実な効果が期待できる⁸⁾。しかし、中枢移行のよさゆえに眠気やめまい、全身倦怠感が出現することもあるが、一過性で重篤ではない。

本邦では、現時点で錠剤のほかに早期服薬に適した口腔内速溶錠が上市されている。また、即効性と確実性がその特徴とされている点鼻剤を現在申請中であり、スマトリプタン点鼻剤よりも苦味が少なく、経鼻吸収率は約30%とスマトリプタン点鼻剤よりも優れている⁹⁾。また、鼻粘膜の違和感を主体とする副作用の発現率はやや高いものの(2.5mg:38.4% vs 5mg:46.2%)、より重症度の高い患者への効果の発現時間の速さを期待して、1回推奨用量を2.5mgと5mgの2用量(2規格)で申請するのも、本邦でのトリプタン製剤としては初の試みである。

3. エレトリプタン

ゾルミトリプタンと同様に中枢移行率のよいトリプタン製剤であるが、細胞膜のPGPポンプからのwash outが早いいため、比較的中枢性の副作用の出現が低いのが特徴である。現在、本邦で上市されている4製剤中で最も半減期が長く作用時間が長いため、同日の再発率が低いとされている。

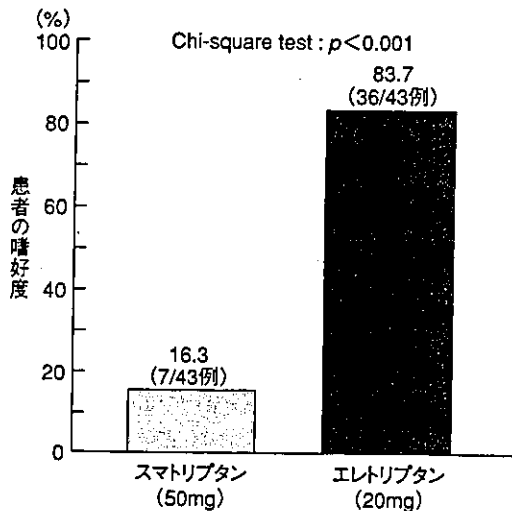
エレトリプタン20mgの安全性には定評があり、本邦臨床治験においても副作用の発現率はプラセボ群とほぼ同等であった。また*in vitro*のデータでも、ヒト中硬膜動脈に対する収縮率で見た作用は、冠動脈と比較して約86倍高い選択性を示すとされている¹⁰⁾。

本邦での患者嗜好度を基にしたスマトリプタンとエレトリプタンの比較調査においても、嘔気や頸部硬直感などの副作用の少なさゆえに約80%以上の患者がエレトリプタンを選択している(図1)¹¹⁾。本邦では1日最高用量は40mgとされているが、欧米では80mgまでの有効性と安全性が確認されている。

4. リザトリプタン

本剤は唯一、初回投与量を海外推奨用量と同じ10mgに設定しているトリプタン製剤である。やはり、脂溶性を改善しており、中枢移行性を高めて脳の神経細胞の興奮性を抑制することにより、その効果を発揮するとされている。

図1 トリプタンの嗜好度(文献11より引用)



海外での報告によると、内服2時間後の頭痛の消失率、随伴症状の改善率、および24時間持続する頭痛の消失率は、トリプタン製剤中最も優れているとされている¹²⁾。1回の発作当たりの投与錠数が約1.2錠という試験結果があり、効果の確実性、経済性も期待できる¹³⁾。また、5mg投与時における思春期患者(adolescents: 12~17歳)への安全性も海外では報告されており、安全なトリプタン製剤との評価も高い¹⁴⁾。

共通の代謝経路(モノアミン酸化酵素A: MAO-A)を有するプロプラノロールを片頭痛予防薬として併用することは、本邦では禁忌とされているが、欧米では半量の5mgで併用注意とされている。本邦では、ゾルミトリプタンと同じく口腔内崩壊錠(RPD錠)が錠剤とともに発売されている。

トリプタン製剤の服薬方法

早期服薬、および女性性周期に伴う片頭痛への服薬方法について、以下に述べる。

1. トリプタンの早期服薬について

片頭痛発作は、予兆期もしくは前兆期を経て頭痛期となって発作のピークを迎え、その後2~3日続く後症状を来し、いわゆるシンフォニーのような一連の経過をたどる。

予兆期、前兆期は脳血管の収縮期であり、頭痛期に入るとともに血管拡張を来し、血管周囲の三叉神経終末を刺激することにより、先に述べた神経炎症物質を放出しだす。従って、頭痛期が始まると同時かなるべく早期に、神経炎症物質の放出

抑制効果を有するトリプタン製剤を服用させるのが効果的であるのは、理にかなっている。

しかしトリプタン製剤の発売当初には、頭痛発作が軽度なときにはNSAIDsを服用し、痛みが激しくなるようならばトリプタン製剤を服用するように、患者に指導してきた経緯がある。高価な薬剤であり、過量服用になる可能性を考えれば当然であったとも思われる。しかし、本剤はNSAIDsと異なり、片頭痛発生機序の本体に作用する薬剤であることから、早期服薬は最も有効な服薬方法であり、推奨される^{15,16)}。

ただし、経口剤が効果を発揮するには少なくとも約1時間を要する。このため、この間に脳血管周囲にすでに放出された神経炎症物質により痛みが増幅され、トリプタン製剤服用によっても完全には痛みが消失しないことがある。このような際には、レスキューとしてNSAIDsを併用させるのが効果的である。

2. 女性の性周期に伴う片頭痛への服薬方法について

女性の性周期に伴う片頭痛は生理前の1週間が最多であり、生理の出現とともにむしろ痛みが軽減する患者が大多数である¹⁷⁾。従って、このような際には予防薬を1か月間も毎日服用することは適当ではなく、生理前1週間のみ予防的治療として服用することが海外では推奨されている。

欧米で主に用いられているのは半減期の長いnaratriptanであるが¹⁸⁾、本邦ではまだ臨床治験第II相中であるため、現時点で最も半減期が長いエレトリプタンで代用するのが効果的である。実際、米国ではエレトリプタン20mgの1日2回服用が試みられている¹⁹⁾。しかし、生理前片頭痛にはセロトニンの増減に伴う神経炎症のほかに、エストロゲンによるホルモン炎症がかかわっていることは明らかであり、主にセロトニンのかかわる部分のみに作用するトリプタン製剤だけでは十分な効果が得られないことが多い。このような際には、トリプタン製剤とNSAIDsを同時に服用させることで、ほぼ痛みを鎮静させることが可能である。

おわりに

トリプタン製剤について最新の知見を述べた。今後、ゾルミトリプタン点鼻剤やnaratriptanのよ

うな長期作用型トリプタン製剤が市販に供されることは、片頭痛治療に新たな知見を加えるものとして期待される。

本邦では、片頭痛を抱えながら病院を受診せず、市販鎮痛剤の乱用により薬剤誘発性頭痛に陥る例が後を絶たない現状である。筆者らが行った調査²⁰⁾においても、患者は欧米に比べてQOLに支障を来しているにもかかわらず、我慢して生活していることが明らかになっている。こうした現状に対しても、トリプタン製剤の普及と適正使用は寄与すると考えている。

片頭痛患者のQOLが向上することを願うと同時に、本稿が臨床医家の方々のトリプタン製剤処方時の一助となれば、筆者にとって至高の幸せである。

文 献

- 1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan ; a nationwide survey. *Cephalalgia*, 17 : 1345-1354, 1997.
- 2) 清水俊彦 : 片頭痛の最新治療 ; 日常診療への応用. *診断と治療*, 90(8) : 1345-1354, 2002.
- 3) Saxena PR, et al : 5-HT₁-like receptors ; a time to bid goodbye. *Trends Pharmacol Sci*, 19 : 311-316, 1998.
- 4) De Vries P, et al : Pharmacology of triptans. *Emerg Drugs*, 4 : 107-125, 1999.
- 5) 清水俊彦, 他 : 片頭痛治療におけるスマトリプタン錠の医療経済学的検討. *診療と新薬*, 38 : 787-799, 2001.
- 6) Moskowitz MA : The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol*, 16 : 157-168, 1984.
- 7) 清水俊彦 : トリプタンについて知ろう. トリプタンの使い方 (編集 : 間中信也, 喜多村孝幸), フジメディカル出版, 大阪, p82-94, 2003.
- 8) 濱田潤一 : Triptanによる片頭痛の治療. *神経内科*, 54 : 217-225, 2001.
- 9) Zingmark Per-Henrik, et al : True nasopharyngeal absorption of zolmitriptan following administration of zolmitriptan nasal spray. IHS International Headache Society program, 2003.
- 10) MaassenVanDenBrink A, et al : Craniovascular selectivity of eletriptan and sumatriptan in human isolated blood vessels. *Neurology*, 55 : 1524-1530, 2000.
- 11) 清水俊彦 : 片頭痛マネジメントの将来. *脳* 21, 6 : 79-86, 2003.
- 12) Ferrari MD, et al : Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment ; a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 358 : 1668-1675, 2001.
- 13) Pascual J, et al : Comparison of triptan tablet consumption per attack ; a prospective study of migraineurs in Spain. *Headache*, 42 : 93-98, 2002.
- 14) Winner P, et al : Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents ; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 42 : 49-55, 2002.
- 15) Cady RK, et al : Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers ; results of the Spectrum Study. *Headache*, 40 : 792-797, 2000.
- 16) Roger K, et al : Effect of early intervention with smatriptan on migraine pain ; retrospective analyses of data from three clinical trials. *Am Headache Society abstracts*, p23-25, 2000.
- 17) 五十嵐久佳 : 月経に伴う片頭痛. *診断と治療*, 90(6) : 877-882, 2002.
- 18) Newman L, et al : Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 41(3) : 248-256, 2001.
- 19) Brandes JL : Woman's issues in migraine. 第31回日本頭痛学会総会抄録集, p28, 2003.
- 20) 清水俊彦, 他 : 片頭痛に関する医療経済学的研究 ; 片頭痛患者の健康関連 QoL 評価. 第31回日本頭痛学会総会抄録集, p80, 2003.