

図4. 片頭痛治療のまとめ

制する作用もあると考えられている<sup>21)</sup>。

## ■ 急性期治療

頭痛治療に望まれるべき急性期治療とは、速やかな鎮痛と随伴症状の消失が得られ、頭痛の再発がなく、患者が自ら行える治療方法といえる。また、治療により通常の日常生活が営める身体的状態に回復し、薬剤の追加使用が不要である方がよい<sup>22)</sup>。

片頭痛に特異的な急性期治療にはトリプタン系薬剤、エルゴタミン製剤がある。前述したように、トリプタン系薬剤は最近開発された薬剤であり、エビデンスが多く提出されている。一方エルゴタミン製剤は古くより使用されており、経験的な有効性、有用性には異論は少ないが、エビデンスとしてのデータは乏しい。非特異的治療として一般の鎮痛剤を含んだ非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)、制吐剤などがある。NSAIDsは市販薬も含め広く使用されている<sup>23)24)</sup>。図4に現在標準的と思われる片頭痛治療をまとめた。

### ——a: 軽症例

NSAIDsの選択が勧められる。NSAIDsは必ずしも悪心・嘔吐・光過敏・音過敏など不快な随伴症状を抑制できないので治療効果の判定には、痛みの抑制だけではなく、随伴症状に対する効果も加味して判断すべきである。

## ——b: 中等症以上

### ●エルゴタミン製剤

中等症以上の片頭痛の急性期治療薬には以前よりエルゴタミン製剤があった。エルゴタミン製剤には酒石酸エルゴタミンとカフェインの合剤（カフェルゴット®）などがあるが、発作のなるべく早期に服用しないと効果が得られないこと、また、一旦起こってしまった片頭痛に対しては特効薬とはいえなかった。また、エビデンスとしてのデータが乏しいという EBM を重視する現代の医学からみると問題もある。これに加え、エルゴタミンは排泄時間が長くエルゴタミン筋注後の研究では血管収縮作用が 70 時間以上残存していることが確認されている。この事実はエルゴタミンの投与する際に考慮しておくべき点であり、エルゴタミンの過剰投与による頭痛の発現の原因の 1 つとなっている<sup>25)</sup>。これに対し、トリプタン系薬剤は確固たるエビデンスに基づくうえ、エルゴタミン製剤と異なり、頭痛出現後の頓挫薬として片頭痛急性期治療薬として国際的に使用されている。

### ●トリプタン系薬剤

トリプタン系のセロトニン受容体選択的作動薬は、エルゴタミン製剤と異なり、頭痛出現後の頓挫薬として片頭痛急性期の治療薬として開発され、わが国でも既に 3 種類が発売されている。副作用など一般に少ないが使用にあたって注意が必要な事項もある（メモ 4）。

#### i) スマトリプタン

スマトリプタン、とりわけその注射薬はわが国でも最初に臨床の場で使用可能となったトリプタンである。現在わが国では注射、経口が投与方法として認められているが、2003 年には点鼻薬も欧米と同様使用可能となった。わが国では 3 mg の皮下注射投与<sup>25)26)</sup>が認められている。経口投与に関してはわが国では初回投与 50 mg が認可されているが、効果・副作用の発現などを総合すると 50 mg 内服は妥当と考えられる。点鼻薬は初回投与 20 mg が使用可能となった。注射薬と経口薬では、生物学的利用率の差から投与後の血中濃度の上昇に大きな差が

#### メモ 4 トリプタン系薬剤の実際の使用の仕方(経口・点鼻)

##### ・投与方法

成人にはスマトリプタンとして 1 回 1 錠 (50 mg)、ゾルミトリプタンとして 1 錠 (2.5 mg)、エレトリプタンとして 1 錠 (20 mg) を片頭痛発症時に服用する。効果が不十分な場合、追加投与することができるが、前回の投与から 2 時間以上あける必要がある。

1 錠で効果が不十分であった場合は、次回から 2 錠を投与できるが、スマトリプタン、ゾルミトリプタン 1 日の投与量は 4 錠以内、エレトリプタンの場合は 2 錠までである。

スマトリプタン点鼻は初回 20 mg 1 回噴霧する。効果不十分なとき、やはり 2 時間以上あけてもう一度使用できる。

##### ・投与にあたっての注意

虚血性心疾患、脳血管障害などの基礎疾患がある場合には使用禁忌であるほか、家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛にも使用しない方がよい。他の種類のトリプタン系薬剤、エルゴタミン製剤を使用した場合、24 時間の間隔をあけて投与すること、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) はトリプタンの作用を増強する可能性があることに注意する。エレトリプタンを除き MAO 阻害剤 (エフピー®) との併用にも注意する。

あり、注射薬では10分で治療域に達するのに対して、錠剤では治療域に達するのは30～90分後であることから、悪心、嘔吐が著明で経口投与が困難な場合の救急的な使用に関しては、注射薬使用が考慮されるべきであろう<sup>23)24)</sup>。また点鼻薬はこの中間の適応となろう。

副作用は30%強に認められるともいわれるが、多くは注射部位の疼痛、苦み、全身倦怠感、悪心・嘔吐、フワフワ感、ほてり感など、あまり問題とはならないものと考えられるが、時に圧迫感や締めつけ感などがあり、実際虚血性心疾患の発症の報告もある。今後もこの点には注意した使用が重要であるが、合併症をもたない患者における一般的な使用では虚血性心疾患に結びつくことはないとされている。また、妊娠における胎児に対する重大な影響は確認できなかったと報告<sup>28)</sup>されているが、安全性が確立しておらず、現時点ではNSAIDs投与の方が薦められる。

前兆期にスマトリプタンを皮下投与しても前兆の時間、頭痛発現に有意な効果はないとされ、投与時期の考慮や、視覚性前兆の治療には効果がないことを銘記すべきであろう<sup>23)24)</sup>。また、スマトリプタンでは一旦頭痛発作が緩解しても、約40%の患者に24～48時間後に頭痛発作の再発が認められる。これはスマトリプタンの血中半減期が短く、血中濃度の維持が十分でないために頭痛が再燃するためと考えられている。

#### ii) ゾルミトリプタン

スマトリプタンはトリプタン系薬剤の標準薬ともいえるものであり、概して優れた薬剤といえるが、さらにその欠点を克服するために、さらに多くのトリプタン系のセロトニン受容体選択的作動薬が開発された。いずれの薬剤もスマトリプタンと比べて、レセプター親和性が増大し、また経口投与時の生物学的利用率が改善している。さらに、中枢への移行に優れているので、血管収縮や末梢における三叉神経終末における抑制効果のほかに、三叉神経核における中枢神経細胞の興奮を直接に抑制する作用も強いと考えられる。また、一部の薬剤では、最高血中濃度に達する時間が短縮し、半減期が延長している。

ゾルミトリプタンはわが国における第二のトリプタン系薬剤として上市された。2.5 mg錠が認可されており、10 mgまでの追加が可能である。本剤の2.5 mgまたは5 mgはプラセボに比して内服2時間および4時間での頭痛改善率・完全改善率が高いことが報告されている。スマトリプタンとの比較では、スマトリプタン50 mgとゾルミトリプタン2.5 mgまたは5 mgの経口投与を直接比較した試験<sup>29)</sup>では片頭痛治療効果は同等と報告されている。また、口腔内速溶錠も発売され、携帯性、簡便性の見地から実質的に有用なものと考えられる。

#### iii) エレトリプタン

エレトリプタン40 mgおよび80 mg服用は対照に比べ有効であるとされている。最高血中濃度に達する時間が短く、半減期が長い、理論的には非常に優れたトリプタンである。主な代謝酵素にMAO-Aが関与しないことも投薬にあたり有用な可能性がある。わが国では第三のトリプタンとして20 mg錠が認可された。

Ferrariら<sup>30)</sup>はトリプタンの効果比較に関しすべてのトリプタンが臨床的に有効と考えられるが、特にエレトリプタンの効果に関して80 mg投与の場合、本邦未発売のリザトリプタ

表 6. 片頭痛に対する予防的投薬の考慮

- ・頭痛発作が瀕回に起きる (1カ月に3~5回以上)
- ・急性期治療を行ったにもかかわらず、片頭痛が再発あるいは重症で生活に大きな障害となる場合
- ・患者の身体状況により発作治療薬治療が禁忌
- ・急性期治療法による副作用のため治療が制限される
- ・急性期および予防療法のコストが考慮される場合
- ・患者の意向
- ・片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、前兆の長い片頭痛、片頭痛性脳梗塞を含む一般的でない片頭痛状態の存在

ン 10 mg、アルモトリプタン 12.5 mg とともに有用であるとしている。

わが国で発売された3種のトリプタンのほかナラトリプタン、リザトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタンといったトリプタン系薬剤が次々と開発され、このうち2剤は、わが国でも導入予定である。いずれもセロトニン受容体に作用するのは共通である。治験段階のものもあり、各薬剤間の絶対的な比較は今後の問題であるが、少なくとも頭痛軽減作用についてはあまり差がないと考えられている<sup>30)</sup>。

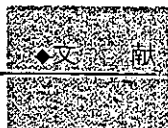
### 3 予防的治療薬

片頭痛の予防治療の適応を表6に示す。予防的治療薬として最近わが国で開発されたカルシウム拮抗作用をもつ塩酸ロメリジンは脳血管選択性が高く、また、持続性に優れている特長をもつ。プラセボ対照二重盲検試験が行われており、プラセボに比較して有意に頭痛発作頻度と程度を軽減した<sup>31)</sup>。1錠5mgで1日2回服用する、症状によっては1日量20mgを越えない範囲で増量できる。副作用はあまりない安全な薬剤であるが、降圧剤併用により降圧作用が増強する恐れがあることに注意を払う必要がある。このほか、エビデンスのある予防薬としてカルシウム拮抗剤のフルナリジン、ベラパミルなどが用いられることがあるが、前者は発売中止になり、後者は健保適応がない。またβ遮断薬の塩酸プロプラノロールや、抗てんかん薬のバルプロ酸も効果があることが知られているが、健保適応ではないことを考慮し使用する。

### ■おわりに

冒頭にも述べたように片頭痛の診断は簡単なようで難しい。まずは器質性の頭痛の除外を含めた、正確な診断を下したうえで、患者の理解協力のもとに薬剤の特性を生かした治療を行うことが必要である。

(平田幸一)



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

- 2) Sakai F, Igarashi H : prevalence of migraine in Japan. a nationwide survey, *Cephalalgia* 17 : 15-22, 1997.
- 3) 片山宗一 : 頭痛の国際分類. *神経治療* 12 : 243-251, 1995.
- 4) Goadsby PJ, Olesen J : Diagnosis and management of migraine. *BM J* 312 : 1279-1283, 1996.
- 5) 高木 誠 : 頭痛の基礎 頭痛の分類. *診断と治療* 86 : 818-823, 1998.
- 6) 坂井文彦, 土橋かおり : 国際頭痛学会分類の功罪 ; その後の評価. *Clin Neurosci* 15 : 14-16, 1997.
- 7) Walling AD : Headaches of an EBM believer. *Family Medicine* 31 : 503-505. 1999.
- 8) 平田幸一 : 頭痛医療の現状と今後. *日本内科学会雑誌* 90 : 12-18, 2001.
- 9) 五十嵐久佳 : 片頭痛の治療戦略. *Prog Med* 20 : 135-145. 2000.
- 10) 山田人志, 黒岩義之 : 頭痛診療のポイント. *診断と治療* 86 : 852-856. 1998.
- 11) 間中信也 : 頭痛大学 University of Headache. <http://homepage2.nifty.com/uoh/>
- 12) 山口喜移, 平田幸一 : 頭痛の診断と治療 ; 30 の大学病院による診断と治療シリーズ, p 33-40, 真興交易, 東京, 1998.
- 13) Hirata K, Kubo J, Arai M, et al : Alternate numbness in the upper extremities as the initial symptom of basilar migraine—An electrophysiological evaluation using EEG power topography. *Int Med*, 2000.
- 14) 寺本 純 : 頭痛の総合診断. *Modern Physician* 20 : 777-779. 2000.
- 15) 五十嵐久佳 : 片頭痛の治療戦略. *Prog Med* 20 : 135-145. 2000.
- 16) 寺本 純 : Chronic daily headache. *日本内科学会雑誌* 90 : 80-85, 2001.
- 17) 平田幸一 : 慢性連日性頭痛. *診断と治療* 90 : 889-894, 2002.
- 18) 濱田潤一 : 片頭痛-診断. *診断と治療* 90 : 855-861, 2002.
- 19) Solomon S, Lipton RB : Criteria for the Diagnosis of Migraine in Clinical Practice. *Headache* 31 : 384-387, 1991.
- 20) 濱田潤一 : 片頭痛の病態仮説. *神経研究の進歩* 46 : 361-375, 2002.
- 21) 橋本しをり, 岩田 誠 : 新しいトリプタンへの期待. *日本内科学会雑誌* 90 : 92-96, 2001.
- 22) Silberstein SD : Practice parameter, evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) ; report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55 : 754-762, 2000
- 23) 平田幸一, 竹島多賀夫 : EBM に基づく慢性頭痛の治療. *神経研究の進歩*, 46 : 413-430, 2002.
- 24) 日本神経学会 : 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経学* 42 : 330-362, 2002.
- 25) 寺本 純 : トリプタン類と片頭痛治療. *Brain Medical* 12 : 36-41, 2000.
- 26) Mathew NT, Dexter J, Couch J, et al : Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. US Sumatriptan Research Group, *Arch Neurol* 49 : 1271-1276, 1992.
- 27) 坂井文彦, 福内靖男, 松本 清, ほか : SN-308 (Sumatriptan) 皮下注射液の第 III 相臨床試験 片頭痛患者を対象としたプラセボ注射液との二重盲検比較試験. *臨床医薬* 16 : 283-300, 2000.
- 28) O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, et al : Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan : a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 263 : 7-12, 1999.
- 29) Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, et al : Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine ; a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol* 8 : 237-245, 2001.
- 30) Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al : Oral triptans (serotonin 5-HT (1 B/1 D) agonists) in acute migraine treatment ; a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 358 : 1668-1675, 2001.
- 31) 後藤文男, 田代邦雄, 沓沢尚之, ほか : KB-2796 (塩酸ロメリジン) の片頭痛に対する臨床評価 後期第 II 相臨床試験. *臨床評価* 23 : 13-37, 1995.



# 書籍

平成 16 年度

## 第6章

## 群発頭痛

## 病態生理

## 要旨

群発頭痛において、三叉神経第1枝と蝶形口蓋神経節と上頸交感神経節からの線維が収束する海綿静脈洞付近の内頸動脈周囲に原因があるとの説がある。一方、さまざまな自律神経症状を呈する群発頭痛とその類縁疾患を三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) としてまとめ、その発症機序に関して、三叉神経系と上唾液核からの副交感神経系との関連を重要視する考え方もある。最近、群発頭痛患者において発作時にポジトロン断層撮影 (PET) を行い、後視床下部灰白質の活性化が生じること、および Voxel-based morphometry にて健常者に比して後視床下部灰白質の細胞密度が高いことが示され、視床下部が群発頭痛の起源となっている可能性が示唆された。

## はじめに

群発頭痛は、ある一定の期間 (多くの場合1~2ヵ月間) に、連日しかも夜間、明け方のほぼ一定の時間に起る激しい頭痛で、その起り方は群発性である。群発頭痛の有病率は約0.07~0.09%とされ、片頭痛の発生率の約1/25に相当する<sup>1)</sup>。

群発期は数週~数ヵ月間続き、群発期と群発期を挟む寛解期は通常、数ヵ月~数年間続く。激しい頭痛は1~2時間続きその後自然に軽快するが、主に睡眠中に発症するために、眠ること自体を恐怖に感じている患者も多い。片頭痛が女性に多いのと対照的に群発頭痛は20~30歳代の男性に圧倒的に多いことが特徴である (男:女=5~9:1)<sup>1)</sup>。

## ●キーワード

群発頭痛  
三叉神経  
内頸動脈  
自律神経  
視床下部



表1 群発頭痛の診断基準 (ICHD-II)

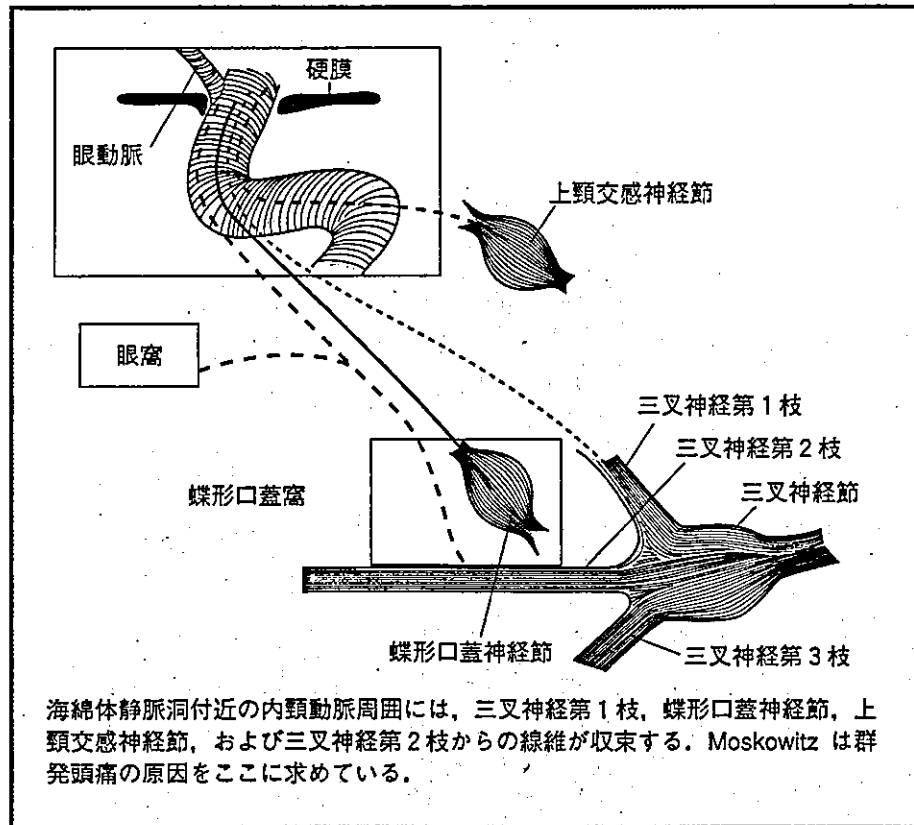
- A. B～Dを満たす発作が5回以上ある
- B. 未治療で一側性の重度～極めて重度の頭痛が、眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか1つ以上の部位に、15～180分間持続する
- C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う
1. 結膜充血または流涙（あるいはその両方）
  2. 鼻閉または鼻漏（あるいはその両方）
  3. 眼瞼浮腫
  4. 前頭部および顔面の発汗
  5. 縮瞳または眼瞼下垂（あるいはその両方）
  6. 落ち着がない、あるいは興奮した様子
- D. 発作頻度は1回/2日～8回/1日である
- E. 他の疾患によらない

### 群発頭痛の病態と発症機序<sup>2)</sup>

群発頭痛は、以前は片頭痛と一緒に血管性頭痛としてまとめられていたが、1988年の国際頭痛学会の頭痛分類委員会 (Headache Classification Committee of the International Headache Society) により片頭痛から独立した疾患単位として扱われ、2004年の新しい診断基準では他の三叉神経・自律神経性頭痛と一緒にまとめられ、診断基準も表1<sup>3)</sup>のように明示されている。

Ekbom ら<sup>4)</sup>は、群発頭痛の患者で頭痛発作時に脳血管撮影を行い、発作初期の頭痛側の頭蓋外内頸動脈の狭小化と眼動脈の著明な拡張、および発作中期に、狭小化した部位がその近位部および遠位部に広がる現象を観察した。彼らはこの結果に基づき、内頸動脈壁の浮腫が生じ、頭痛を来すとの説 (血管説) を立てた。

一方、群発頭痛において見られる、一側の激しい頭痛 (三叉神経第1-2枝領域)、同側の Horner 徴候、流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの自律神経症状から、内頸動脈周囲の神経に原因を求める説がある。Moskowitz は図1<sup>5)</sup>のように三叉神経第1枝と蝶形口蓋神経節と上頸交感神経節からの線維が収束する海綿静脈洞付近に原因があると述べている。一方、Suzuki ら<sup>6)</sup>は、さらに近位部の破裂孔近傍の内頸動脈であるとの説を立てている。すなわち、何らかの原因により側頭骨の頸動脈管内で内頸動脈が拡張し交感神経を圧迫し、その機能を抑制すると同時に、血管周囲に炎症を惹起して、副交感神経を刺激し、群発頭痛特有の自律神経症状を発現させる<sup>7)</sup>との説である。

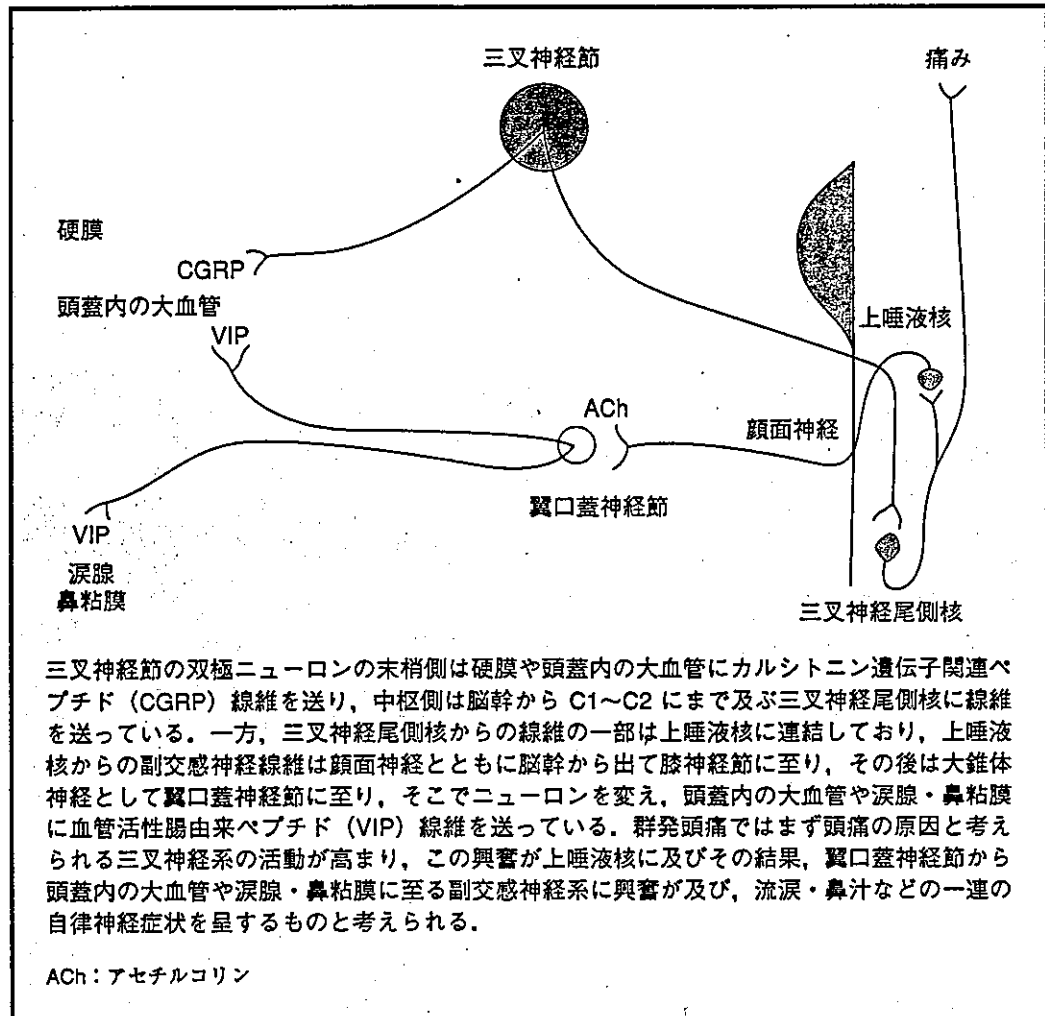
図1 海綿体静脈洞付近の内頸動脈 (文献<sup>9)</sup>より引用)

また、従来ヒスタミンとの関連が注目されたが、最近では頭蓋内血管の 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体に結合し血管を収縮させる作用があるスマトリプタンが群発頭痛にも有効である<sup>9)</sup> ことより、セロトニンとの関係も注目されている。また、群発頭痛が睡眠時に多く見られることなどより、視床下部や松果体など体内時計との関係も注目されてきている。

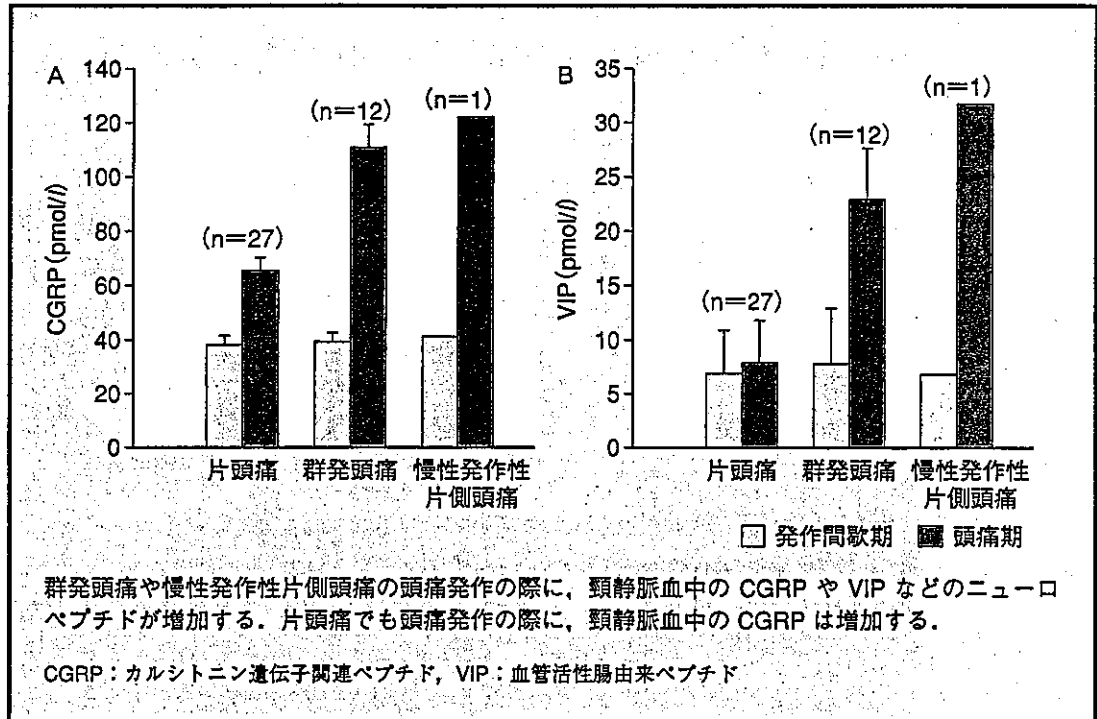
### 三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) の 発症機序

群発頭痛においては、一側の激しい頭痛 (三叉神経第1-2枝領域) とともに同側の Horner 徴候、流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの自律神経症状を認める。このように頭痛と自律神経症状を呈する群発頭痛とその類縁疾患を TACs<sup>9)</sup> としてまとめ、その発症機序に関して、三叉神経系と上唾液核からの副交感神経系との関連を重要視する考え方が主流となっている。すなわち、三叉神経節の双極ニューロンの末

図2 三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) において考えられる病態メカニズム

(文献<sup>9)</sup>より引用)

梢側は、硬膜や頭蓋内の大血管に calcitonin gene-related peptide (CGRP) 線維を送るとともに、中枢側は脳幹の三叉神経尾側核に線維を送っている。三叉神経尾側核からの線維の一部は上唾液核に連結しており、上唾液核からの副交感神経線維は顔面神経とともに脳幹から出て膝神経節に至り、その後は大錐体神経として翼口蓋神経節に至る。そこでニューロンを変え、頭蓋内の大血管や涙腺・鼻粘膜に線維を送っている。群発頭痛では、まず頭痛の原因と考えられる三叉神経系の活動が高まり、この興奮が上唾液核に及ぶ。その結果、翼口蓋神経節から頭蓋内の大血管や涙腺・鼻粘膜に至る副交感神経系が興奮し<sup>10)</sup>、流涙・鼻汁などの一連の自律神経症状を呈するものと考えられている (図2)<sup>9)</sup>。Goadsby ら<sup>9)</sup>は、ネコにおいて三叉神経節を刺激す

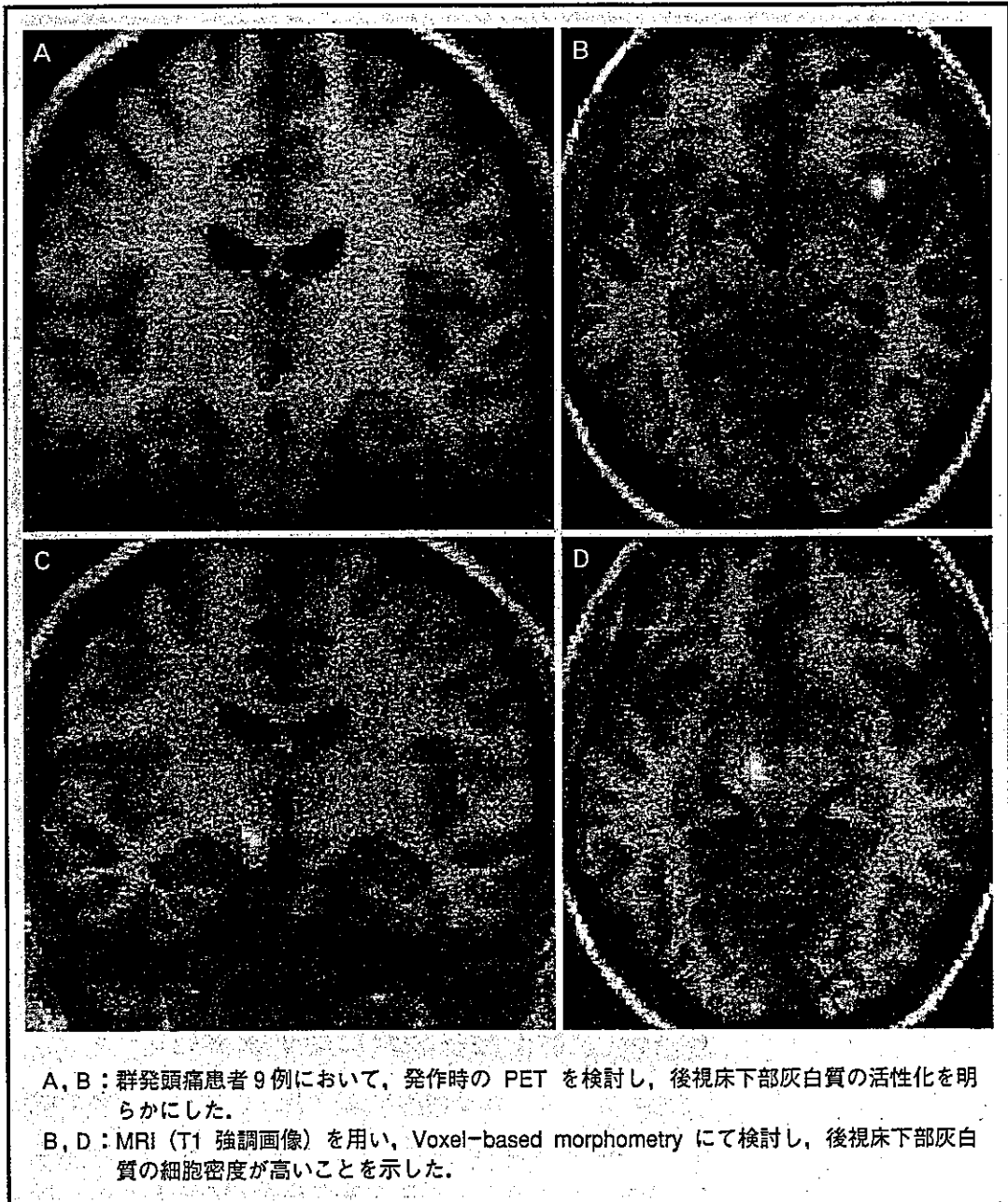
図3 頭痛発作時の頸静脈血中の CGRP, VIP の変動 (文献<sup>9)</sup>より引用)

ると、三叉神経末梢からの CGRP・substance P (SP)・vasoactive intestinal peptide (VIP) などの放出が増加することを示しており、以上のような説の拠り所としている。また、彼らは群発頭痛や慢性発作性片側頭痛の頭痛発作の際に、頸静脈中の CGRP や VIP などのニューロペプチドが増加すること (図3) を示している<sup>9)</sup>。

### 群発頭痛の発生起源に関する検討

May ら<sup>13)</sup> は、群発頭痛患者における発作時の賦活部位を検討するため、群発頭痛患者9例においてポジトロン断層撮影 (PET) を行い、発作時に後視床下部灰白質の活性化を明らかにした (図4 A, B)。また、彼らは MRI (T1 強調画像) を用い、Voxel-based morphometry にて同一患者を検討し、健常者に比して後視床下部灰白質の細胞密度が高いことを示した。このように、形態学的にとらえた異常部位と、PET でとらえた機能的異常部位が一致したことは、この部位が群発頭痛の起源となっている可能性を示している。また、この視床下部は、サーカディアンリズム、睡眠・覚醒リズムの中枢であることも考えると大変興味深い。

図4 群発頭痛患者における発作時の賦活部位および構造的変化 (文献<sup>1)</sup>より引用)



以上のように、群発頭痛もさまざまな面から検討されてきているが、今後、病態機序のさらなる解明がなされることを期待したい。

荒木 信夫

## 文献

- 1) 鈴木則宏: 群発頭痛とその近縁疾患. *Annu Rev 神経* 2002; 281-290, 2002.
- 2) 荒木信夫: 片頭痛・群発頭痛の病態と発生機序. *医薬ジャーナル* 36: 3054-3060, 2000.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl 1): 9-160, 2004.
- 4) Ekborn K, et al: Carotid angiography in cluster headache. *Acta Radiol Diagn* 10: 177-186, 1970.
- 5) Moskowitz MA: Cluster headache: evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus. *Headache* 28: 584-586, 1988.
- 6) Suzuki N, et al: Anatomical basis for a parasympathetic and sensory innervation of the intracranial segment of the internal carotid artery in man. *J Neurol Sci* 104: 19-31, 1991.
- 7) 鈴木則宏: 血管性頭痛の病態と治療—レセプターメカニズムとその治療への応用を中心に—. *ペインクリニック* 21: 683-693, 2000.
- 8) The Sumatriptan Cluster Headache Study Group: Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *New Engl J Med* 325: 322-326, 1991.
- 9) Goadsby P J, et al: A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 120: 193-209, 1997.
- 10) Drummond P D, et al: Mechanism of normal and abnormal facial flushing and sweating. In *Clinical Autonomic Disorders* 2nd ed. (edited by Low PA), p715-726. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
- 11) May A, et al: Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 5: 836-838, 1999.



# 14. 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)

## 【作成グループ名】

日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会

## 【作成時期】

2000年6月、日本神経治療ガイドライン策定のための委員会が開催され、日本神経学会治療ガイドライン作成特別委員会（日本神経学会 Ad Hoc 委員会）が発足した。その委員会内に疾患別治療ガイドライン小委員会がつけられ、そのなかの1つの頭痛治療ガイドライン小委員会が2000年9月に組織され、慢性頭痛治療ガイドラインを作成することになった。2002年1月に同ガイドライン ver.1 がまとめられ、その後も内容の見直しがなされ、2002年9月に ver.6 が最終的な報告書としてまとめられた。

わが国では人口の8.4%が片頭痛に悩まされている。頭痛発作時の治療薬として長い間、エルゴタミン製剤や鎮痛薬が使用されてきた。一方、セロトニンの5HT<sub>1B/1D</sub>受容体作動薬であるスマトリプタンは、Humphreyらによって開発され、約10年前から外国で使用されてきたが、頭痛期の片頭痛患者の60-70%に有効であることから、片頭痛とセロトニンの関係が注目されてきた。その後、スマトリプタンと化学構造が似ているさまざまな薬剤が開発され、第2世代のトリプタン製剤として注目されている。わが国でも、2000年1月にスマトリプタンの注射薬が承認され、2001年6月にスマトリプタンおよびゾルミトリプタンの経口薬が同時に承認された。さらに2002年4月にエレトリプタンの経口薬、2003年6月にスマトリプタンの吸入薬、2003年7月にリザトリプタンが承認され、片頭痛急性期の治療が大きく変化してきている。2000年に日本神経学会では慢性頭痛のうち、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を対象とした委員会（坂井文彦委員長と11名の委員からなる）がつけられ、2002年に慢性頭痛治療ガイドライン報告書<sup>1)</sup>が発表された。この報告書のなかでは、トリプタン製剤がevidence basedの観点からも最も有効な片頭痛および群発頭痛の治療薬として位置付けられている。なお、最後の項には薬剤長期乱用による頭痛についても付記されている。

## ■ 準拠したエビデンスの分類、勧告・推奨の分類など

ガイドライン作成にあたり、検索情報源として Medline (PubMedによるインターネット検索, Ovid社のEBMR), コクランライブラリー, 医中誌, JMEDICINE (JSTによる)などを活用した。ガイドライン作成に採用したエビデンスの質の分類は表1, お勧め度は表2のとおりである。

表1 エビデンスの質の分類

A	複数のランダム化試験で一定の結果を示す
B	ランダム化試験の結果から有用性が示されているが、試験の数が不十分か、なんらかの結果の不一致がある場合、あるいは、実施された臨床試験の対象がガイドラインの対象とは異なっており直接的な根拠とはならない場合など
C	ランダム化試験が行われていない

表2 お勧め度

A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うよう勧めるだけの根拠が明確でない

## ■ 治療に関する部分の解説

### A. 片頭痛

片頭痛の薬物療法には頭痛発作時に使用する急性期治療（頓挫療法）と頭痛発作の頻度や程度を減少させ、急性期治療薬の効果を高めるために使用される予防療法がある。

#### 1. 急性期治療薬 (表3)

急性期治療薬として、軽症例ではNSAIDが勧められるが（お勧め度A~B）、中等度以上の片頭痛発作では、虚血性心疾患や血管障害などの既往がなく、かつ、禁忌となる状況がなければ経口トリプタンの選択が勧められる（お勧め度A）。いずれかのトリプタンが無効でも、ほかのトリプタンが有効なことがあるので、無効例はほかのトリプタンを試みるべきである。エルゴタミン製剤



表3 急性期片頭痛発作治療薬のエビデンスサマリー (文献<sup>1)</sup>より)

薬剤	投与経路	エビデンスの質	科学的評価	臨床的効果の印象 (※注1)	お勧め度 (※注2)	副作用	薬効
トリプタン スマトリプタン*	経口	A	+++	+++	A	時々	中程度-重度の片頭痛。軽症例でもほかの治療法が無効の場合
ゾルミトリプタン*	経口/口腔内速溶錠	A	+++	+++	A	時々	中程度~重度の片頭痛。非経口投与時に有用。軽症例でもほかの治療法が無効の場合
エレクトリプタン*	経口	A	+++	+++	A	時々	
スマトリプタン*	皮下注	A	+++	+++	A	頻繁	
エルゴタミン エルゴタミン+カフェイン* 制吐薬 (抗ドパミン薬)	経口	B	+	++	B	頻繁	
クロロプロマジン	筋注/静注	C/B	++	++		軽度-中等度、しばしば	他剤と併用。急性期治療となりうる
メトクロプラミド	筋注	B	+	+		まれ	他剤と併用。急性期治療となりうる
メトクロプラミド プロクロルペラジン	静注 坐薬/静注	B B	++ +++	++ +/++		時々 時々	筋注/静注は他剤と併用で救急室での急性期治療
鎮痛薬と NSAIDs							経口；軽度~中程度の片頭痛
アセトアミノフェン**	経口	B	+	+		まれ	妊婦
アスピリン**	経口	A	++	++	A	まれ	軽症片頭痛の第一選択
ジクロフェナク	経口	B	++	++		まれ	
イブプロフェン	経口	A	++	++		まれ	
ナプロキセン	経口	B	+	++		まれ	
ナプロキセンナトリウム	経口	A	++	++		まれ	
アセトアミノフェン+ アスピリン+カフェイン	経口	A	+++	++	A	まれ	
その他							
副腎皮質ステロイド		C	+	++	C	まれ	片頭痛発作重積時に使用される
デキサメタゾン	静注						
ヒドロコルチゾン	静注						

\*片頭痛治療薬として健保適用承認済み

\*\*頭痛治療薬として健保適用承認済み

エビデンスの質 (エビデンスの強さ)

A：複数のランダム化試験で一定の結果を示す

B：ランダム化試験の結果から有用性が示されているが、試験の数が不十分か、なんらかの結果の不一致がある場合、あるいは、実施された臨床試験の対象がガイドラインの対象とは異なっており直接的な根拠とはならない場合など

C：ランダム化試験が行われていない

科学的評価

0：無効または有害

＋：治療効果が統計学的に有意でないか臨床的に意義が乏しい

++：治療効果は統計学的に有意で、臨床的にもある程度の意味がある

+++：統計学的に有意かつ臨床的にも意味のある治療効果がある

※注1：臨床的効果の印象 (米国コンソーシアム 2000 による)

※注2：お勧め度は健保適用のある薬剤のみを示した

ガイドライン

はトリプタン無効例など、投与すべき片頭痛患者は限られるが、片頭痛発作の初期に用いれば有効な薬剤である。

医療機関、救急室における非経口ルートの治療選択としては、スマトリプタンの皮下注が勧められる（お勧め度A）。スマトリプタン無効例ではNSAIDの坐薬が勧められる。制吐剤を適宜併用するのがよい。経口スマトリプタン50mg、ゾルミトリプタン2.5mg、エレクトリプタン20mg、リザトリプタン10mgが初期用量として勧められ、患者により各々2倍まで投与できる。やむを得ず妊婦に片頭痛治療薬を投与する場合にはアセトアミノフェンが比較的危険が少ない。トリプタン系薬剤の妊婦における安全性は確立していないが、現在のところ重篤な障害は報告されていない。

2. 予防療法薬 (表4)

片頭痛予防療法薬のエビデンスのサマリーを表4に示した。予防薬としては、抗てんかん薬、抗うつ薬、β遮断薬、Ca拮抗薬などがある。予防療法を行うか否かは十分な問診により個々の患者のニーズを把握して決める必要がある。多くの予防薬は効果が発現するまでに数週間-数か月の時間を要するので、予防療法を適応する際には、患者に対する十分な説明が必要である。

予防療法を開始する際には、エビデンスがあり、副作用が少ない薬剤を低用量から始めるべきである。また、予防薬剤を選択する際には、患者の頭痛以外の病状についても考慮する必要がある。片頭痛患者において、脳血管障害、虚血性心疾患、てんかん、神経症、うつ病の合併はまれではないが、これらの病態・治療を考慮したうえで薬剤選択を行うべきである。

B. 緊張型頭痛 (表5)

緊張型頭痛治療薬としてNSAIDの使用が最も勧められる。胃腸障害、造血器障害などの副作用があり、わが国における薬剤の至適用量は欧米と比較して少量である。また、NSAIDの慢性的使用による更なる頭痛誘発が問題となる。さらに、カフェインの併用はエビデンスがあるものと結論されるが、特に消化器系副作用が考慮されるべきである。

予防的投薬として推奨されるのは抗うつ薬、とりわけ三環系抗うつ薬であるが、口腔内乾燥、眠気、とりわけ抗コリン作用の発生には注意が必要である。抗うつ薬に引き続き、トランキライザー、筋弛緩薬が推奨されるが、いずれもお勧め度B以下である。

薬物治療以外の頭痛体操やバイオフィードバックについても考慮されるべきであろう。

C. 群発頭痛の治療 (表6)

群発頭痛の治療は、群発期における頭痛発作時の治療

表4 急性期片頭痛発作予防薬エビデンスサマリー (文献<sup>9)</sup>より)

薬剤	エビデンスの質	科学的評価	臨床的効果の印象 (※注1)	お勧め度 (※注2)	副作用
抗てんかん薬					
カルバマゼピン	B	++	0		時々-頻繁
バルプロ酸	A	+++	+++		時々-頻繁
クロナゼパム					
抗うつ薬					
アミトリプチリン	A	+++	+++		頻繁
ノルトリプチリン	C	?	+++		頻繁
イミプラミン	C	?	+		頻繁
クロミプラミン					頻繁
フルボキサミン	C	?	+		時々
パロキセチン	C	?	+		時々
β遮断薬					
アテノロール	B	++	+		まれ-時々
メトプロロール	B	++	+++		まれ-時々
ナドロール	B	+	+++		まれ-時々
プロプラノロール	A	++	+++		まれ-時々
チモロール	A	+++	+		まれ-時々
Ca拮抗薬					
ロメリジン*	B	+	-	B	まれ
ジルチアゼム	C	?	++		まれ-時々
ベラパミル	B	+	++		まれ-時々
フルナリジン	A	++	+++		頻繁
ニカルジピン		?	?		まれ-時々
NSAIDs					
アスピリン	B	+	+		まれ
メフェナム酸					
イブプロフェン	C	?	+		まれ
ケトプロフェン	B	+	+		まれ
ナプロキセン	B	+	+		まれ
その他					
メチセルジド	A	+++	+++		頻繁
ジヒドロエルゴタミン*	A	++	?	B	時々
フィーバーフュー	B	++	+		まれ
マグネシウム	B	+	+		まれ
ビタミンB <sub>2</sub>	B	+++	++		まれ

\*片頭痛治療薬として健保適用承認済み

※注1: 臨床的効果の印象 (米国コンソーシアム2000による)

※注2: お勧め度は健保適用のある薬剤のみを示した

と頭痛発作の予防とに分かれる。

ガイドライン

表5 緊張型頭痛治療薬のエビデンスサマリー (文献<sup>1)</sup>より)

薬剤	quality of evidence	科学的根拠	臨床的效果	副作用	適応	投与方法
鎮痛薬と NSAIDs						
アセトアミノフェン*	A	?	++	まれ	主に急性期	経口
アスピリン*	A	++	++			
メフェナム酸*	A	++	++			
イブプロフェン	A	++	++			
ナプロキセン	A	+	++			
カフェイン併用						
+イブプロフェン	A	+++	++	胃腸症状	主に急性期	経口
抗うつ薬						
アミトリプチリン	A	++	+++	口腔内乾燥, 眠気など	主に慢性期	経口
マプロチリン	B	+	+			
ミアンセリン	B	+	++			
スルピリド	C	?	+			
フルボキサミン	B	?	++			
タンドスピロン	C	?	+			
筋弛緩薬						
チザニジン	B	++	++	まれ	急・慢性期とも	経口
エベリゾン	C	++	+			
抗不安薬						
アルプラゾラム	B	++	++	眠気など	急・慢性期とも	経口
エチゾラム**	C・(B)	++	++			
クロルプロマジン	C	++	?	眠気, 起立性 低血圧など	急性期投与	静注
プロクロルペラジン	C	++	?			
トリプタン						
スマトリプタン	C	+	?	胸部不快など	混合型頭痛	皮下性

\*頭痛の健保適用あり

\*\*緊張型頭痛(筋収縮性頭痛)の健保適用あり

## 1. 頭痛発作時の治療

頭痛発作時の治療は、以下のようなものがある。

a. トリプタン系薬剤(スマトリプタン, ソルミトリプタンなど)の頓用 トリプタン系薬剤は外国では群発頭痛の頓用特効薬としてすでに定着しており, スマトリプタンでは6mg皮下投与が極めて有効とされている。スマトリプタンの急性期群発頭痛に対する大規模臨床試験では, スマトリプタンは皮下投与後10分以内ですでに

頭痛抑制効果を示し, 15分で74%が頭痛減弱し, 30分で77%が完全寛解を示したと報告されている。(レベルA)

また随伴する自律神経症状も疼痛とほぼ同時期に消失する。トリプタンの効果は時間とともに減衰せず, 副作用も片頭痛への使用に比べて少ない。また, 鼻腔スプレーによる鼻腔内投与(20mg/dose)の有効性も報告されている(レベルB)。

表6 群発頭痛治療薬のエビデンスサマリー（文献<sup>1)</sup>より）

	薬剤	投与方法	quality of evidence	科学的根拠	臨床的な効果	お勧め度	副作用
頭痛発作時	トリプタン						
	スマトリプタン*	皮下注	Ib(A)	+++	+++	A	時々
	スマトリプタン	経口	II(B)	+++	++	B	時々
	スマトリプタン	鼻腔スプレー	II(B)	+++	++	B	時々
	ゾルミトリプタン	経口	II(B)	+++	++	B	時々
	酸素吸入						
	100%酸素	吸入	II(B)	++	++	B	まれ
	エルゴタミン						
	酒石酸エルゴタミン	経口	IV(C)	+	+	C	時々
	ジヒドロエルゴタミン	経口	IV(C)	+	+	C	時々
リドカイン	点鼻	IV(C)	+	+	C	時々	
予防	カルシウム拮抗薬						
	ベラパミル	経口	II(B)	++	++	B	まれ
	ロメリジン	経口	IV(C)	+	+	C	まれ
	ステロイド剤						
	プレドニン	経口	IV(C)	+	+	C	時々
	エルゴタミン						
	酒石酸エルゴタミン	経口	III(C)	+	+	C	時々
炭酸リチウム	経口	IV(C)	+	+	C	頻繁	

\*群発頭痛の健保適用あり

わが国でもスマトリプタンの皮下投与（3mg）は、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されている（レベルA）。わが国で認可されたのは1アンプル3mgの製剤である。

また、最近、ゾルミトリプタンの経口投与（外国では5-10mg）が反復発作性群発頭痛の急性発作への有効性が高いことが報告された（レベルB）。わが国で認可されたのは1錠2.5mgの製剤であるが、群発頭痛の適応はまだ認められていない。

b. 100%酸素を7L/分で15分間吸入（海外では10-12L/分）発作後10分以内に開始されるのが望ましく、頭痛が最も強くなったときに吸入すると有効性が高い。Foganは、群発頭痛患者で100%酸素吸入による治療と空気吸入との二重盲検比較試験を行い、100%酸素吸入では約80%に改善がみられ、空気吸入に比べて有意差を認めている（レベルB）。

## 2. 慢性群発頭痛の予防

慢性型群発頭痛の予防にはカルシウム拮抗薬、特にベラパミルが有効である。海外では40-720mgまでの広い範囲の用量での使用が報告されているが、心伝導遅延作用が著明なため徐脈や心不全の合併が問題となる。（レベルB）

## 本ガイドラインの特徴

従来、わが国では慢性頭痛治療のガイドラインは作成されておらず、今回はじめてガイドラインが日本神経学会として作成された。トリプタン製剤の出現によって、片頭痛、群発頭痛の治療が大きく変わってきたときに、このガイドラインが作成されたことは、大変意義深いことと思われる。本ガイドラインの特徴は現在使われている薬剤の多くのものについて、エビデンスの質を検討し、お勧め度を明らかにしていることであり、日常の頭