

- ㊦ 緊張型頭痛に最も多く用いられている薬剤は、結果としてアスピリンである。
- ㊧ 緊張型頭痛は片頭痛や群発頭痛に比較して、罹病日数が長く、急性治療と慢性治療を同時にこなっていく必要に迫られることがある。

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>13)</sup>。

## 1) 片頭痛

### 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. 中等度以上

虚血性心疾患や血管障害の既往など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。わが国では現在 (2002 年 4 月) スマトリプタン (sumatriptan) 皮下注射 (3 mg)、経口スマトリプタン錠 (50 mg) および経口ゾルミトリプタン (zolmitriptan) 錠 (2.5 mg) が使用可能である。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>14)</sup>では片頭痛治療効果は同等とされている。

エルゴタミン製剤はトリプタン無効例など、投与する患者は限られるが、片頭痛発作の初期に用いれば有効な薬剤である。ただし、トリプタンと同様、あるいはそれ以上に虚血性心疾患や血管障害の既往などに注意を払う必要がある。

やむを得ず妊婦に投薬する場合にはトリプタンやエルゴタミン製剤でなくアセトアミノフェンが比較的危険が少ないとされている。

制吐剤は随伴症状を軽減するため併用が有用であり、とくに嘔吐により薬物の経口投与が阻まれる場合には必要となる。副作用を考慮するとメトクロプロミド、ドンペリドンなどの投与が推奨される。

### c. 経口投与不能例

片頭痛患者では、症状が重篤で救急患者として医療機関に訪れる場合も少なくない。制吐剤の使用によっても、嘔気、嘔吐が制止できず非経口的な薬剤投与が必要になることもしばしばあるが、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すすめられる。スマトリプタン 3 mg 皮下投与<sup>15)</sup>では 57~75% と報告されている。もちろん、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重篤な副作用が出現しうるので禁忌である。スマトリプタン無効例や禁忌例では NSAIDs の坐薬に非経口ルートによる制吐剤を併用する方法がある。

### d. 前兆の治療

しばしば患者自身や眼科医が心配して来院する、閃輝暗点などの前兆の治療に関しては十分なエビデンスがない。トリプタンも前兆には効果がない。前兆そのものの治療としては、エビデンスはないが Ca 拮抗薬を使用するのが一般的である。

## 2) 緊張型頭痛

### a. 薬物療法<sup>13)</sup>

前述したように、救急外来に夜間訪れるような重篤な頭痛は緊張型頭痛のみでは考えられないことが多い。難治性の慢性頭痛はさきに述べた、薬剤過剰使用が基本にある、片頭痛の変形や慢性連日性頭痛であることが多い。

緊張型頭痛治療には数多くの鎮痛剤およびNSAIDsが用いられておりエビデンスもあるが、各種薬剤の効果の差は少なくしかも不定である。これら鎮痛薬は世界中で医師の処方によらず自己投薬されており、結果としてアスピリン（アセチルサリチル酸）は緊張型頭痛に最も多く用いられている薬剤である。フェナセチンの代謝産物でもあるアセトアミノフェンは軽度から中等度の緊張型頭痛に対しアスピリンより効果があるであろうと考えられている。

わが国で実際に保健適用が認められているのはアスピリン、アセトアミノフェン、メフェナム酸のみという矛盾がある。3薬剤ともに緊張型頭痛に用いられる薬剤という意味ではエビデンスも確立されている。保健適用を別とするとイブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセンの鎮痛効果がすぐれているとのエビデンスがある。

経験的にはアルプラゾラムなどのトランキライザーやチザニジンなどの筋弛緩薬の併用も実際に効果があると思われるが、エビデンスは多くない。健康保険の観点からはわが国ではベンゾジアゼピン系薬剤のうちエチゾラムのみが適用となっている。頓用はよいがこれらの不注意な連続投与は頭痛の慢性化の原因となることを銘記すべきである。

緊張型頭痛は重症度こそ高くないものの、片頭痛や群発頭痛に比較して、罹病日数が長く、急性治療と慢性治療を同時におこなっていく必要に迫られることがある。抗うつ薬、とりわけ三環系抗うつ薬が予防的投薬として推奨され、エビデンスも十分にあるが、詳細は別項に譲る。

#### b. 非薬物治療

欧米での頭痛に対する理学療法は Jacobsen (1938)の方法、あるいはその変法を使用したものが中心となっており、わが国で汎用されている、いわゆる頭痛体操とは異なると考えられる。わが国の頭痛体操は確たるエビデンスをもちあわせていないが、副作用が少ない点、コストの点から推

奨されるべき方法である。バイオフィードバック（認知行動療法）も効果があると考えられているが、わが国での経験は少なく、また初期対応には適さない。

#### 3) 群発頭痛

海外では群発頭痛の頓用特効薬としてトリプタン系薬剤がすでに定着している。スマトリプタン 3 mg 皮下投与がきわめて有効とされている。急性期群発頭痛に対する大規模臨床試験では、投与後約 10~20 分で効果が発現し、30 分で約 8 割が完全寛解を示したと報告されている<sup>19)</sup>。また、純酸素 (100%) 酸素吸入を 7 l/分で 15 分間おこなわせることがある程度有効とされている。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時に吸入すると有効性が高いという。6~8 割の人に効果があるとの報告もある。群発頭痛の頭痛発作にはステロイド、NSAIDs は無効であることは銘記されるべきことである。

#### おわりに

慢性頭痛の診断とその初期の対応について概説した。実際の診療では一つの病型として診断を下しがたい非典型例が多いこと、さらには一人の患者に必ずしも一つの病型だけが存在しないことを念頭におき診断にあたる。さらには、診断名に特有で効果的な治療方法の選択し初期対応をおこなうことはもちろん必要であるが、患者の QOL を考え、支障度に応じた治療をおこなうことも重要となる。

#### 参考文献

- 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) 平田幸一, 菅又裕一, 浮田和照: 片頭痛攻略法

- 診療の実際— 診断の進め方. *Prog Med* 21 : 40-43, 2001
- 3) 五十嵐久佳 : 片頭痛の治療戦略. *Prog Med* 20 : 135-145, 2000
- 4) 間中信也 : 頭痛大学 University of Headache. <http://homepage2.nifty.com/uoh/>
- 5) 寺本 純 : 頭痛の総合診断. *Modern Physician* 20 : 777-780, 2000
- 6) 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—. 真興交易医書出版部, 東京, 1998, pp. 33-40
- 7) 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
- 8) 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. *Intern Med* 39 : 852-855, 2000
- 9) 平田幸一, 久保 仁, 浮田和照 : 頭痛の分類と診断上の問題点. *医薬ジャーナル* 35 : 137-142, 1999
- 10) Solomon S, Lipton RB, Newman LC : Clinical features of chronic daily headache. *Headache* 32 : 325-329, 1992
- 11) Solomon S, Lipton RB : Criteria for the diagnosis of migraine in clinical practices. *Headache* 31 : 384-387, 1991
- 12) 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
- 13) 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, 2002 (印刷中)
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Fogan L : Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen air inhalation. *Arch Neurol* 42 : 362-363, 1985



特集 専門医に学ぶ  
頭痛診療のコツ

② 頭痛の診断を  
間違えない

獨協医科大学神経内科教授  
平田 幸一  
ひら た こう いち



頭痛は日常診療で最もよく遭遇する疾患の一つであり、わが国で頭痛に悩む患者は人口の約四〇%ともいわれている。この多さ故

か、頭痛患者は感冒による咽頭痛や腹痛と同様、単なる症候として捉えられ、何の検査もされず鎮痛薬を処方されるだけで帰される場合が多い。

しかし、ときに頭痛は、症候性あるいは器質性頭痛のように、生命に関わる緊急の処置を必要とする疾患の危険信号である場合もみられる。また、片頭痛で代表される機能的頭痛のように、経験した

ことのない人には理解できない頭痛が、ほぼ生涯にわたって患者を苦しめることもある。

頭痛の正確な診断が重要なことは論を俟たないが、第一線の診療で誤診が最も恐れられている器質性頭痛についても、もともと存在する慢性頭痛に重畳して生じた場合などは、その診断は簡単なようで難しい。さらに、機能的頭痛の代表格である片頭痛についても、緊張型頭痛との鑑別をはじめ、その鑑別診断は教科書に書いてあるほど簡単ではない。

本稿では、頭痛の診断を間違

えないようにする<sup>1)</sup>には、どのようなポイントを押さえたらいのかについて概説する。

一、診断の実際

すべての疾患の診断に使えることではあるが、すぐに救急蘇生を要するような場合を除き、丁寧な既往歴、現病歴の聴取は重要であり、問診のみで診断の可能なものも多い。

受診の契機となった頭痛が過去にも経験したものであれば、すなわち、頭痛が六カ月以上続く慢性反復性であることが明らかであれば

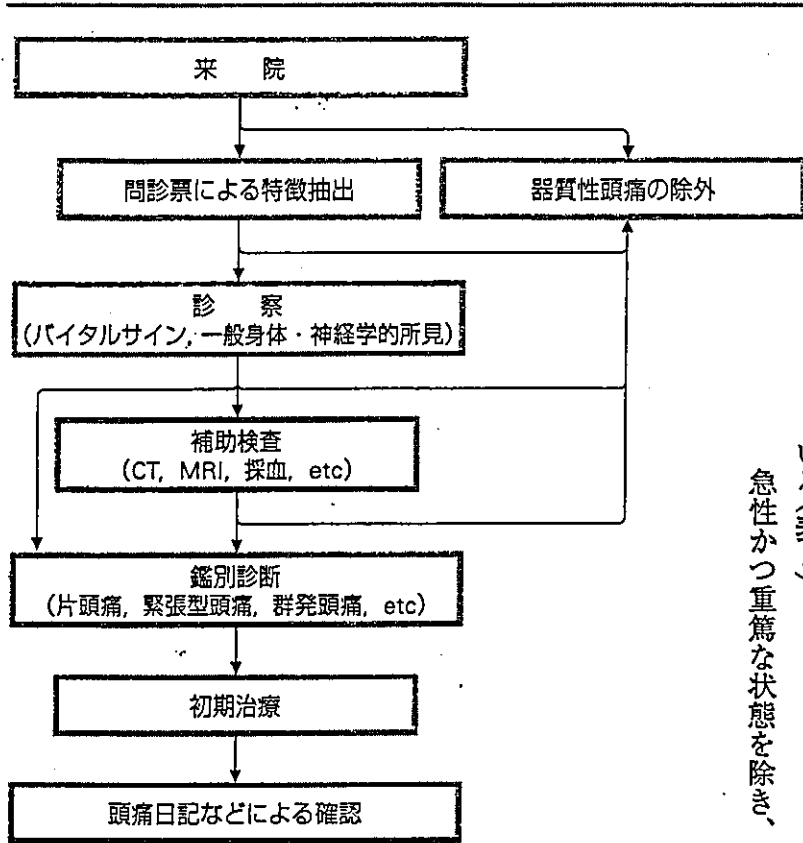
ばほぼ心配ないとも思えるが、それでも、くも膜下出血や脳腫瘍、髄膜炎など、診断や治療が遅れると生命予後に影響する重篤な疾患の存在を常に念頭に置くべきである。

今まで頭痛がなかったのに急に出現した、あるいは今までの頭痛とは性状がまったく異なった頭痛が起きた場合、診察、検査を急ぐことは一目瞭然であるが、問題は、慢性頭痛の中にも器質性頭痛が混入あるいは重畳すると銘記しておくことが重要である。頭痛診断の全体の流れを図1に示す。

(1) 国際頭痛学会の分類

頭痛の診断には、国際頭痛学会 (the International Headache Society: IHS) の分類が有用と考えられている。IHS分類は、一九六二年に米国NIHのAd Hoc委員会により発表された頭痛の旧分類の欠点を踏まえ、新たな分類として一九八八年に作成されたものである(表1・2)。発表後すでに一〇年以上が経過しているが、現在では頭痛の分類として国際的に広く受け入れられている。頭痛はそ

図1 頭痛診断の流れ



もそも自覚症状であり、症状が複雑で、ときに曖昧であるが、頭痛にできるだけ科学的アプローチを試みた本分類は頭痛の研究やグローバルスタンダードな診断基準として使用されている。

(2)問診票による頭痛の把握  
このIHS分類は多くの利点を有するといえるが、日常診療の面

からは難解であるとの意見が多々ある<sup>1)</sup>。分類が複雑なため、細かな診断をつけるために、相当の慣れと時間を要するのである。

頭痛診断に必要とされる種々の問診票類は、もともとそういった欠点を補うため、IHS分類に基づいて作成されたものである。われわれは、独自に作成した頭痛問診票<sup>2)</sup>を用い、診断の一助として急性かつ重篤な状態を除き、こ

こ

の問診票を待ち時間に記入することにより、頭痛が始まった年齢、家族歴、既往歴、常用薬の有無、頭痛の性状、前兆、精神状態を含めた全身状態、そして頭痛の発現に関連があるものを、簡単に、しかも系統的に把握可能である。

これらの問診票・アンケートは各施設独自に種々作成されていると思うが、近年、岩田らはプライマリケア医を対象とした慢性頭痛の問診票の標準化を試みている。

### (3)診察・検査

基本的に系統立てられた緻密な問診は、特に機能性頭痛の場合、CTやMRI等の補助検査などより、はるかに重要である<sup>3)</sup>。

問診票類に基づき、血圧をはじめとした各種バイタルサインを含めた視診、聴診、触診による一般身体・神経学的所見を把握する。神経学的所見を素早く、的確に把握するのに習熟した医師であつても、ごく軽度の意識障害、項部硬直、神経局在徴候、側頭動脈炎にみられる側頭動脈の怒張に注意を傾けることは重要であり、また、眼底検査により、うっ血乳頭の有

無を確認することも必要不可欠である。

われわれの外来では同時に、血算、生化学、尿などの一般検査、また、経過をみて診断が明らかにならない時は、放射線、磁気に対するリスクのない場合、頭蓋・頸椎単純X線、頭部CT、MRIをオーダーする。片頭痛などの診断に頭部CT、MRIは必ずしも必要ないが、急性経過をとらず、かつ神経徴候に乏しい器質性頭痛が稀ではあるが存在し、これを確実に診断するために施行する。脳波検査も、器質性頭痛鑑別のほかに脳底型片頭痛の診断に有用なことがある<sup>13)</sup>。

一回目の診察で頭痛の診断が明らかでない場合はあえて必要ではないが、後述するように片頭痛と緊張型頭痛の移行型、中間型、あるいは片頭痛と緊張型頭痛の両方を併せ持っている場合など、診断が非常に困難なことが稀ならずある。このような場合、縦断・継続的診療情報として、「頭痛日記」<sup>14)</sup>や「頭痛手帳」と呼ばれているものを渡す。

表2-1 前兆を伴わない片頭痛 (migraine without aura) の診断基準

A. B～Dを満足する頭痛発作が5回以上ある
B. 頭痛の持続時間は4～72時間
C. 以下の4項目のうち少なくとも2項目を満たす
1. 片側性頭痛
2. 拍動性
3. 中等度から高度の頭痛 (日常生活を阻害する)
4. 階段の昇降あるいは類似の日常運動により頭痛が悪化する。
D. 頭痛発作中に少なくとも下記の1項目
1. 悪心 および/または 嘔吐
2. 光過敏 および 音過敏
E. 次のうち1項目を満たす
1. 病歴, 身体所見・神経所見より頭痛分類5～11 (器質疾患による頭痛) を否定できる。
2. 病歴, 身体所見・神経所見より頭痛分類5～11 (器質疾患による頭痛) が疑われるが, 適切な検査により除外できる。
3. 器質疾患が存在するが, 経過より片頭痛との関連が否定できる。

表2-2 前兆を伴う片頭痛 (migraine with aura) の診断基準

A. Bを満足する頭痛発作が2回以上ある
B. 以下の4項目のうち少なくとも3項目を満たす
1. 大脳皮質 および/または 脳幹の局所神経症候と考えられる完全可逆性の前兆が1つ以上ある。
2. 少なくとも1つの前兆は4分以上にわたり進展する。2種以上の前兆が連続して生じてもよい。
3. いずれの前兆も60分以上持続することはない。ただし2種以上の前兆がある時は合計の前兆の時間が延長してもよい。
4. 頭痛は前兆後60分以内に生じる (頭痛は前兆の前, または同時に始まってよい)。
C. 表2-1のEに同じ

表1 頭痛のIHS分類 (大分類)

1. 片頭痛
2. 緊張型頭痛
3. 群発頭痛および慢性発作性片頭痛
4. その他の非器質性頭痛
5. 頭部外傷に伴う頭痛
6. 血管障害に伴う頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛
8. 原因物質あるいは離脱に伴う頭痛
9. 頭部以外の感染症に伴う頭痛
10. 代謝障害に伴う頭痛
11. 頭蓋骨, 頸, 眼, 耳, 鼻, 副鼻腔, 歯, 口あるいは他の顔面・頭蓋組織に起因する頭痛あるいは顔面痛
12. 頭部神経痛, 神経幹痛, 求心路遮断性疼痛
13. 分類できない頭痛

二、鑑別診断のポイント

(1) 器質性頭痛

器質性頭痛は、やはり頭痛全体の数からすると、少ないものである。しかし、このような患者は忘れた頃に必ずやって来ると思っておくべきで、しかも単独でなく、慢性頭痛に重畳して生じることがあるのを常に注意する。

① 脳血管障害

● くも膜下出血

これまで経験したことのない激

しい頭痛が突然発症、持続し、嘔気・嘔吐、意識障害などを伴うことが一般的には知られている。

しかし、脳動脈瘤破裂による本格的な出血の前の微小出血 (Epi-hor leak) などでは、頭痛も重篤ではなく一過性であることに注意が必要である。有名な項部硬直も、中にはみられない例があることを念頭に置くべきである。

かつては、最初の検査に腰椎穿刺を行ったが、今はまず頭部CTも検査である。しかし、頭部CTも万能ではない。出血としての高吸収域がみられず、シルビウス裂や脳溝の狭小化のみの場合や、ときにはまったく異常所見がみられないこともある。頭部CTを先に施行することの重要性は、脳圧亢進による事故を防ぐということにもあるが、もちろん頭部CTで診断がつかない場合には腰椎穿刺を施行することになる。これでもはっきりしなれば、専門医に相談するべきである。

● 脳出血、脳梗塞

一般に、脳出血のほうが脳梗塞より頭痛を呈することが多い。

表3 頭痛問診表

あなたが困られている頭痛について、記載して(マルをつけて)ください

頭痛が始まった年齢はおいくつですか？ (                      歳)

家族(血縁者)の中に頭痛の方がいらっしゃいますか？  
 ①いる【どなたですか？                      】     ②いない

頭痛の性質はいかがですか？  
 ③拍動性(心臓の鼓動、脈拍に伴ったようにズキズキする)  
 ④頭重感、頭部圧迫感(重たい感じ)  
 ⑤刺されるような激烈な

いままでかかった病気をチェックしてください  
 頭部外傷    高血圧    てんかん    耳鼻科・眼科・歯科などの疾患

頭痛に対して常用薬はありますか？  
 ⑥ある【そのお薬の名前は？                      】     ⑦ない

頭痛の起こり方はどうですか？  
 ⑧発作性(急に起こる)【この場合、頭痛の持続時間は？                      時間位】  
 ⑨持続性(ずっと、あるいはいつも続く)

起こる回数はどうですか？  
 ⑩1ヵ月から数ヵ月に1回     ⑪1ヵ月に数回     ⑫毎日のように持続する

頭痛がする部位はどこですか？  
 ⑬頭全体     ⑭片側     ⑮前頭部     ⑯目のまわりまたは奥     ⑰後頭～頂部

頭痛が起こりやすい時間帯はどれですか  
 ⑱早朝     ⑲夕方     ⑳夜間睡眠中

まえぶれ(チカチカした輝き、あるいは視野が欠けたりすること)がありますか？  
 ㉑ある     ㉒ない

全身やこころの状態についてお聞きします

熱はありますか？  
 ㉓ある     ㉔ない

意識ははっきりしていますか？  
 ㉕している     ㉖していない

視力の異常はありますか？  
 ㉗ある     ㉘ない

吐き気や嘔吐はありますか？  
 ㉙ある     ㉚ない

肩こりがありますか？  
 ㉛ある     ㉜ない

涙が溢れ出たり鼻が出ますか？  
 ㉝ある     ㉞ない

気分がいつもすぐれないなど、「うつ」の状態がありますか？  
 ㉟ある     ㊱ない

あなたの頭痛と関連があるものをマルで囲んでください

疲労    睡眠不足    光    騒音    寒冷    入浴    月経    精神的スト  
 レス    緊張後のくつろぎ    食べ物(チョコレート    チーズ    ホットドッグ  
 ナッツ    ウイン    中華料理)    アルコール    立位・坐位など姿勢変化

麻痺などの巣症状のある場合の診断は容易であるが、脳梗塞での頭痛は椎骨脳底動脈、後大脳動脈領域の場合が全体の半分を占め、嘔気・嘔吐やめまいだけと頭痛のみの組み合わせが問題となる。疑われた場合には緊急CTを施行すべきであるが、脳梗塞の場合、発

症後六時間以内では病巣が出現しないことが多いので注意する必要がある。近年、比較的若年発症の脳梗塞の原因として、椎骨脳底動脈領域の動脈解離が注目されている。後頭部から頸部にかけての突発頭痛で始まることが多い。神経学的

異常所見としてワレンベルグ症候群などを示すこともあるが、所見がはっきりしないことや、頭部CTも正常な場合が多いことを知っておく必要がある。

●静脈洞血栓症  
 上矢状静脈洞などの頭蓋内静脈が閉塞することにより、静脈還流

が障害され、脳圧亢進、静脈性出血を来す。激しい頭痛が多い。出血に至っていない場合、CT上で脳溝や脳室の狭小化がみられるのみであったり、MRI上も脳腫瘍や脳炎を思わせるような不整な高信号が現れたりする。出血している場合も高血圧性出血の好発



部位以外に出血していたり、形状が不整であったりするが、逆にこのように日頃あまりみられない画像が診断を疑わせる根拠ともなる。経口避妊薬投与時、凝固能亢進時などは注意すべきである。

確定診断は脳血管造影(現在はMRI装置でも一部可能)であるが、重症で致死的なこともあり、疑われた時には速やかに専門医に転送する。

② 感 染

● 髄膜炎

髄膜炎では、頭痛はほぼ必発である。後頭部から頭全体にかけてのかなり激しい頭痛で嘔気・嘔吐を伴うことが多い。

発熱がみられることが特徴で、感冒症状が数日持続して治らず、そのうち頭痛が激しくなってきたということが多い。一〜三週間の亜急性とも慢性ともいえる経過をとるものには結核性、真菌性髄膜炎がある。重症化すれば脳炎や脳膿瘍を合併することもあり、発熱を伴う嘔気・嘔吐の強い頭痛の場合、まず疑って検査を進める。特に結核性は初期診断が困難なこ

とも多く、抗結核薬による治療が遅れることがあり注意が必要である。

初期には項部硬直やケルニツヒ徴候がない場合もあり、これらの所見がないからといって否定はできない。うっ血乳頭がないこと、頭部CTにて脳圧亢進がないことを確認して、腰椎穿刺により診断する。

● 副鼻腔炎

感冒に引き続き急性発症の場合もあるが、しばしば片頭痛と誤診される慢性的な拍動性の痛みの場合もある。前頭部もしくは上顎部などに「ズキズキ」する痛みがあり、下方を向かせると痛みが増強する。副鼻腔に一致して圧痛・叩打痛があり、後鼻漏をみることもある。頭部CTで診断する。

③ 頭部外傷

高齢者では、受傷の既往がはっきりしない慢性硬膜下血腫があり、数日から数十日して頭痛を初発症状とすることがあるため注意が必要である。

④ 脳腫瘍

脳腫瘍患者の約半数に頭痛がみ

られる。咳や排便時、いきんだ時に増悪するが、初期には鎮痛薬で改善してしまうこともある。

⑤ その他の疾患

● 側頭動脈炎

比較的高齢者に、一側のこめかみを中心とした限局性拍動痛に、発熱、食思不振、体重減少などが生じたら、これを考慮しなければならぬ。末梢血白血球増多、著明な血沈亢進がみられる。

この疾患で最も注意しなければならぬことは、同側眼が失明する恐れのあることで、早期診断、ステロイド治療が必要である。

● 高血圧性脳症

実際には、遭遇する機会は少ないが、初発症状として頭痛がみられる。拡張期血圧が130/90mmHg以上の場合、緊急降圧治療が必要である。

● 急性緑内障

一側性で眼の奥の痛み、結膜充血、霧視などを認める。疑われた場合にはただちに眼科を受診させる。

中の代表は片頭痛であるが、数としては緊張型頭痛のほうが多い。その他、群発頭痛、低髄液圧性頭痛のほか、良性労作性頭痛や性行為に伴う頭痛なども機能的頭痛としてときにみられる。片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛の特徴を図2に示した。

① 緊張型頭痛

慢性頭痛の中で最も頻度が高く、わが国では人口の30%にもみられるという。

両側性、後頭部に多く、圧迫、締めつけられる痛みであること。頭痛は持続性であること。肩こり、めまい感を伴うが、悪心・嘔吐、光・音過敏などないこと。ストレス、過労に誘発される特徴を持つとされている(1)。

② 片頭痛

頭痛の特徴は片側に出現するか、両側に出現するとしても強さに左右差がある拍動性の痛みであること。頭痛は、数日ないし数週の間隔をおいて発作性に出現するが、長くても二〜三日で頭痛はいったん治まること。発作時に、悪

(2) 機能的頭痛  
前述したように、機能的頭痛の

図2 片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛の特徴

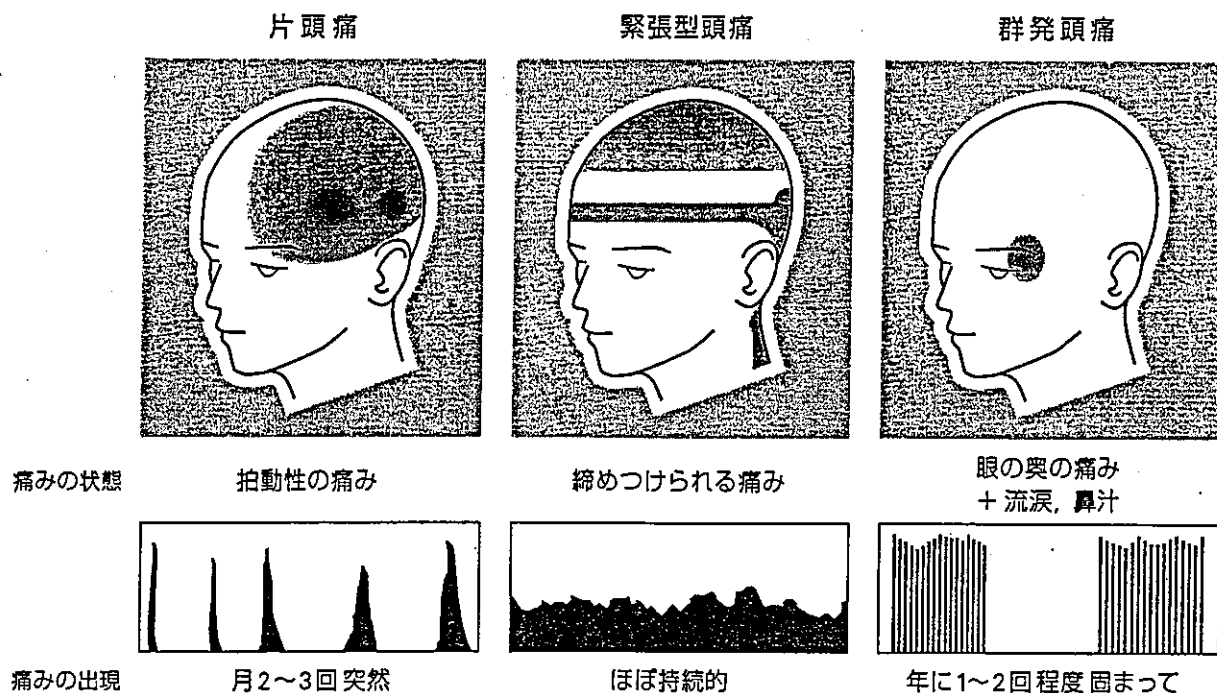


表4 片頭痛と緊張型頭痛の鑑別

	片頭痛	緊張型頭痛
痛みの性状	拍動性(脈拍に一致)	圧迫, 締めつけ
痛みの部位	片側に出現, もし両側に出現しても強さに左右差	両側性, 後頭部
頻度と持続	数日ないし数週の間隔をおいて発作性に出現(長くて2~3日)	(毎日)持続
悪心・嘔吐	伴うことがあり	なし
その他の随伴症状	光・音・不快な匂いに過敏	肩こり, めまい感
前駆症状の先行	目のチカチカ, 生あくび, 不定の予知感	なし
頭痛の誘発・強化	ストレスからの解放, 雑踏, 寝すぎ, 炎天下, 飲酒, 運動など	ストレス, 過労, うつむき姿勢
初発年齢	30歳以下	30歳以降もあり
家族歴	濃厚	希薄

し、動くとも頭痛が激しくなること。ストレスからの解放、雑踏、寝すぎ、炎天下、飲酒、運動などにより誘発されることが挙げられる。

さらに頭痛は、遅くとも三〇歳までに現れ、両親、同胞、子どもなど、血縁者の中に似たような頭痛を訴える人がいること。女性に多く、妊娠中には頭痛が現れないか、現れたとしても軽度であるといわれている。

片頭痛と緊張型頭痛の鑑別(表4)は、ときに困難なことも多く、かつていわれていた混合型頭痛のように、緊張型頭痛と片頭痛の移行型、中間型あるいは両方を持つていると考えざるを得ない患者がいる。とりわけ、薬剤の過剰使用と関連があり、片頭痛と緊張型頭痛の両方の特徴を持つ転換型片頭痛(transformed migraine)や、慢性連日性頭痛(chronic daily headache)の存在があることを知っておかなければならない。慢性連日性頭痛は、他に慢性習慣性頭痛などの訳もあるが、IHSの分類には見当たらない名称である。現在では、慢性連日性頭痛を呈する症例の

大多数は片頭痛の異型と考えられている。すなわち、初期には片頭痛の様相を示し、漸次、慢性連日性頭痛に進展していく片頭痛を病態の主座としているものが多いと考えられる。さらに、本来は治療に用いられるべきエルゴタミン製剤、鎮痛薬、ときにはトリプタン製剤の過剰投与・慢性使用が慢性連日性頭痛の原因、すなわち薬剤誘発性頭痛になることが知られている。

片頭痛はさらに、前兆を伴わないものと、伴うものとに分類される(表2)。

前兆を伴わない片頭痛は、以前の普通型片頭痛(common migraine)に相当する。最も多い病型で、片頭痛の80%を占める。閃輝暗点(scintillating scotoma)のような前兆はないが、悪心・嘔吐、光・音過敏などの漠然とした随伴症状を伴う。拍動性または非拍動性の頭痛が片側または全体的に生じ、四〜八時間続く。前兆という特徴的な症状がないため、ときに診断が困難なことがある。特に反復発作性緊張型頭痛との

鑑別が重要である。したがって、IHSの診断基準(表2)では、少なくとも五回の発作が繰り返すものとの要項が加えられているのである。

前兆を伴う片頭痛は、以前の古典的片頭痛(classic migraine)に相当する。片頭痛全体の約10〜20%を占め、家族性のことが多い。前兆が頭痛発作に先行するのが特徴である。最も多いのは閃輝暗点であり、小さな視野の欠損部が徐々に約20分の経過で拡がり60分以内に終了する。その辺縁はジグザグ様に輝き、内側に視野欠損部が残る。一般に頭痛は、前兆が終わった後、閃輝暗点が見えた側と反対の側頭部に出現する。頭痛発作の性状については記載はないが、通常は拍動性の頭痛である。典型的な前兆、特に視覚性前兆を伴う片頭痛は典型的な前兆を伴う片頭痛として細分類されており、これは半身の感覚鈍麻や片麻痺を伴うことが特徴である。

稀ではあるが、家族性発症で片麻痺を前兆とした片頭痛発作のある家族性片麻痺性片頭痛、前兆として意識障害、脳幹症状など椎骨基底動脈領域の虚血症状を来す脳底型片頭痛、さらには、前兆のみで頭痛自体がないものもあることに留意する。これらは、治療方針が異なる場合があり、注意が必要である。

③群発頭痛

多くは、1〜2カ月の間、連日、ほぼ一定の時間に群をなして起るためにこう呼ばれている。

片側の流涙、鼻汁などを伴った眼の奥の激しい頭痛である群発期は、年に1〜2回のこともあり、また数年に一度のこともあるが、その時期を過ぎると頭痛は起こらない。激しい頭痛は1〜2時間続き、その後自然に軽快する。有病率は人口の0.1%以下で診療上遭遇することは比較的少ないが、三叉神経痛とともに激しい痛みであるため、その存在を知っておくべきであろう。

○

冒頭にも述べたように、頭痛の診断は簡単なようで難しい。第一線の頭痛診療で重要かつ必要なことは、まずは器質性の頭痛

の除外を第一とした診断を下すことである。

【文 献】

1) Sakai F, et al: Cephalalgia 17:15, 1997. 2) 岡野晴子, 他: 痛みと臨床 2:2, 2002. 3) 平田幸一: 痛みと臨床 2:9, 2002. 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Cephalalgia 8 (Suppl 7):1, 1988. 5) Goadsby PJ, et al: BMJ 312: 1279, 1996. 6) 高木 誠: 診断と治療 86: 818, 1998. 7) 坂井文彦, 他: Clin Neurosci 15:14, 1997. 8) Walling AD: Family Medicine 31: 503, 1999. 9) 平田幸一: 日内会誌 90:12, 2001. 10) 山口喜移, 他: 30の大学病院による診断と治療シリーズ 頭痛の診断と治療(真興交易医学書出版部 編), 真興交易医学書出版部, 東京, 1998, p33. 11) 五十嵐久佳: Prog Med 20: 135, 2000. 12) 頭痛大学 University of Headache<ホームページ> http://homepage2.nifty.com/uoh/ 13) Hirata K, et al: Int Med 39:852, 2000. 14) Ishihara T, et al: Int Med (印刷中), 2002. 15) 穂積昭則, 他: 神経内科 48: 411, 1998. 16) 寺本 純: Mod Physician 20: 777, 2000. 17) 寺本 純: 日内会誌 90: 80, 2001. 18) 平田幸一: 診断と治療 90: 889, 2002. 19) 濱田潤一: 診断と治療 90: 855, 2002.



# 頭痛の新しい治療薬とその効果

平 田 幸 一

## はじめに

国際頭痛学会 International headache Society (IHS)<sup>1)</sup> の診断基準を用いた報告では欧米の片頭痛の罹病率は男性で3から7%, 女性で7から16%となり平均で10から12%とされている<sup>2)</sup>。坂井と五十嵐<sup>3)</sup> のわが国における検討では、合計8.4%が片頭痛患者であったとされている。彼らによる片頭痛の重症度がもたらす生活への影響に関する検討では、74.0%が片頭痛によって多大な日常生活の障害を受けているとしており、さらに、片頭痛によって安静を余儀なくされ生活に重大な影響を受けている数は34%であったとしている。このように治療の重要が高い片頭痛であるが、最近まで使用できる薬剤は鎮痛薬とエルゴタミンのみという寂しい状況であった。しかし、近年になりエビデンスの明らかな新しい治療薬が上市されるようになった。本稿ではわが国で現在使用できるようになったこれら新しい治療薬とその効果について述べる。

## I. 新しい急性期治療薬

慢性頭痛の治療とはいっても、その治療は急性期における頓挫あるいは抑制的 (abortive) 治療と、予防的 (preventive あるいは prophylactic) 治療にわけられるが、実際の患者治療にあたってはその両者を絶えず念頭に置いておくことが必要である。頓挫治療に望まれるべき薬剤とは、1) 効果発現が早く一定であり再発がない、2) 患者自身によるケアで完結し、2次的な治療を要さない、3) たとえ補助療法が必要としても最小限に留まる、4) 患者のADLを妨げず、cost-effective な治療である。5) 副作用がまったくないが、あっても最小限で患者が自ら行える薬物療法といえる<sup>4)</sup>。以前より片頭痛に有用な急性期治療薬には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

獨協医科大学神経内科 教授

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として大きな問題もある。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を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にも注意を払う必要がある<sup>5)</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上、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。

## II. トリプタン系薬剤

前述したように、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、わが国でもすでに3種類が発売されている。

片頭痛の病態に血管の収縮後の拡張が関与することは以前より知られ、血管説とされていた。一方、1950年代より、片頭痛患者の尿中でのセロトニン代謝産物である5-HIAAが高い一方、血小板中のセロトニン量が低下していること、さらにセロトニンを静脈注射することにより片頭痛が軽快することにより、セロトニンが片頭痛に効果があることが知られており、これはセロトニン説とよばれている。

つぎに、片頭痛の病態生理として考えられたのが神経説である。この説は神経興奮性の変化が大脳皮質を伝播されて片頭痛にいたるというものである (Cortical spreading depression 説)。この説は、現在でも前兆の発現機序に関連があると考えられている。

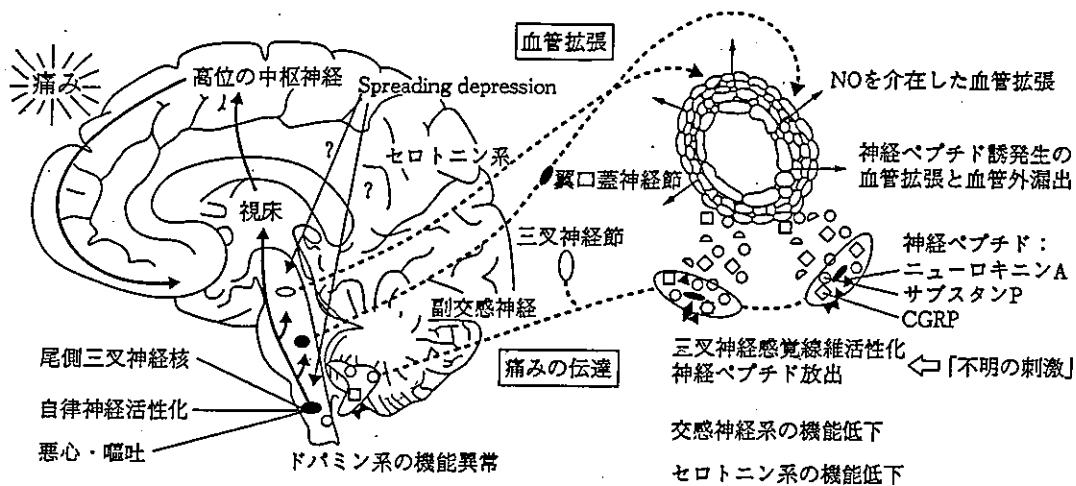


図 1 三叉神経血管説による片頭痛発生メカニズム (濱田<sup>9)</sup>より)

現在では最も信じられている片頭痛発現メカニズムはこれらのどの説にも部分的にはあてはまる三叉神経血管説とよばれているものである。何らかの誘因(神経説に関連するともいわれている)により三叉神経終末からカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP: calcitonin gene-related peptide)やサブスタンスPなどの物質が放出され血管拡張反応とともに血管周囲の浮腫など神経性炎症が惹起され、この際に、三叉神経による順行性伝導により興奮は三叉神経脊髄路核から視床、大脳皮質へ伝わり頭痛を起こさせる一方、自律神経中枢へも伝播され悪心、嘔吐などの症状を引き起こす。また、中枢から三叉神経を介した逆行性伝導により神経性炎症の更なる悪化をきたすというものである(図1)<sup>9)</sup>。

片頭痛発現にセロトニンが重要な役割を果たすと考えられることは先に述べたが、過剰に放出されたセロトニンは血管を収縮させ、その後、セロトニンが枯渇すると、逆に頭蓋内外の血管は過度に拡張すると考えられている。このセロトニン作動機序はセロトニン受容体が三叉神経に存在し、それに対する刺激は三叉神経を介して神経原性炎症を抑制し、疼痛を鎮めるためと考えられている(図1)<sup>9)</sup>。しかし、セロトニン自体を投与した場合その全身性作用のため、薬として実用化にはいたらなかった。その後、片頭痛の急性期の治療にはセロトニンに作動するエルゴタミンが使用されてきたが、エルゴタミンは前述した種々の問題があるほか脳内以外のセロトニン受容体以外にも作動し、また、ドーパミン受容体など様々な神経伝達物質受容体にも働き種々の副作用を呈する。これに対し、最初のトリプタン系薬剤であるスマトリプタンは血管に存在する5HT<sub>1B/1D</sub>受

容体に選択的に作用する薬剤として開発された。スマトリプタンは片頭痛発作時に過度に拡張した血管の平滑筋受容体に作用しこれを収縮させること、さらには三叉神経終末に存在する5HT<sub>1B/1D</sub>受容体を刺激することにより片頭痛を寛解させる。これに加え、スマトリプタンより後に開発されたトリプタンは中枢性に脳幹の神経興奮を抑制する作用もあると考えられている<sup>7)</sup>。

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、すでにいくつかは欧米で臨床の場で用いられている。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余り差がないと考えられている<sup>9)</sup>。次にわが国で使用可能なトリプタンにつき述べる。

### 1. 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、将来的には点鼻薬も欧米と同様使用可能となるであろう。わが国では3mgの皮下注射投与<sup>9)10)</sup>が認められているが、プラセボ対照臨床試験の結果投与1~2時間後の頭痛寛解率は57~75%であると報告されており、これは欧米認可の6mgの皮下投与による結果にさほど遜色ない効果と考えられる。経口投与に関してもプラセボ対照臨床試験の結果が報告されており、内服後2時間および4時間において100mg投与は有意に発作抑制効果が優れて

いたとされている。25mgと50mgの低用量での検討もなされており、やはり有効であると結論されている。わが国では初回投与50mg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50mg内服は妥当と考えられる（1日200mgまで投与可）。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>11)</sup>。

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、ふわふわ感、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の報告がなされている。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>12)</sup>されているが、安全性が確立しておらず、現時点ではNSAIDs投与のほうが薦められる。

前兆期にスマトリプタンを皮下投与しても前兆の時間、頭痛発現に有意な変化はなく効果はなく、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>13)</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。

2. 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他に、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(表1)。

表 1 本邦発売中の経口トリプタン薬の薬物動態(文献<sup>9)</sup>より改変引用)

薬物動態	Sumatriptan (10mg)	Zolmitriptan (2.5mg)	Eletriptan (30mg)
最高血中濃度 (ng/ml)	54.0~78.4	1.3~4.7	107~190
最高血中濃度 に達する時間(時間)	1.5~2.3	0.5~6.0	1.0~1.5
生物学的利用率	14	40~49	50
生物学的半減期 (時間)	2.0	1.5~3.6	3.6~6.9
副作用発現率	14~21	25	—
代謝酵素	MAO-A	CYP1A2, MAO-A	CYP3A4
毒性	低	高	高

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。2.5mg錠が認可されており、10mgまでの追加が可能である。本剤の2.5mgまたは5mg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50mgとゾルミトリプタン2.5mg又は5mgの経口投与を直接比較した試験<sup>13)</sup>において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たが、携帯性、簡便性から見から実質的に有用なものと考えられる。

3. エレトリプタン

エレトリプタン40mgおよび80mg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点である可能性がある。わが国では第3のトリプタンとして20mg錠が認可された。

Ferrariら<sup>9)</sup>はトリプタンの効果比較に関し全てのトリプタンが臨床的に有効と考えられるが、とくにエレトリプタンの効果に関して80mg投与の場合、本邦未発売のリザトリプタン10mg、アルモトリプタン12.5mgとともに有用であるとしている。

Ⅲ. 予 防 的 治 療 薬

片頭痛の予防治療の適応を表2に示す。予防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、持続性にすぐ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

表 2 片頭痛に対する予防的投薬の考慮

- ・頭痛発作が頻回に起きる(1ヵ月に3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

して有意に頭痛発作頻度と程度を軽減した<sup>14)</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おそ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これもまた健保適応ではない。

### お わ り に

冒頭にも述べたように慢性頭痛治療の進歩が望まれているが、わが国においても3種のトリプタンが使用可能になり、その環境は次第に改善されつつある。トリプタンのうち、どれがもっとも効果あるのかということが、臨床医にとって大きな関心の一つであろうが、実際にはその効果の差はさほどないと考えられており、一人一人の患者にあったトリプタンを選択してゆくことが当面重要と考えられる。トリプタン系薬剤使用に関する注意点としては、併用禁止薬の問題、使用により悪化のありうる疾患への投与などについて注意を払っていくことが必要である。

新たな薬剤の発売で新局面を迎えた片頭痛の薬剤治療ではあるが、まずは正確な診断を下し、患者の理解協力のもとに薬剤の特性を考慮したうえでの治療を行うことが必要である。

### 文 献

- 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) Rasmussen, B.K.: Epidemiology of headache. *Cephalalgia*, 15: 45-68, 1995.
- 3) Sakai, F., Igarashi, H.: prevalence of migraine in Japan. a nationwide survey. *Cephalalgia*, 17: 15-22, 1997.
- 4) 鈴木則宏: 片頭痛, 急性期治療(発作頓挫治療). *脳の科学*, 23: 409-418, 2001.
- 5) 寺本純: トリプタン類と片頭痛治療. *Brain Medical*, 12: 36-41, 2000.
- 6) 濱田潤一: 片頭痛の病態仮説. *神経研究の進歩*, 46: 361-375, 2002.
- 7) 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.
- 8) Ferrari, M.D., Roon, K.I., Lipton, R.B. et al.: Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub>) agonists in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 358: 1668-1675, 2001.
- 9) Mathew, N.T., 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) O'Quinn, S., Ephross, S.A., Williams, V. et al.: Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*, 263: 7-12, 1999.
- 13) 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.
- 14) 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.



特集 頭痛・疼痛

EBM に基づく慢性頭痛の治療\*

平田幸一<sup>1)</sup> 竹島多賀夫<sup>2)</sup>

慢性頭痛は日常診療においてもきわめて重要な症状・疾患であるが、その治療は十分な科学的根拠に基づかず漫然と行われてきたといえる。近年、米国頭痛コンソーシアムから EBM に基づいた片頭痛治療のガイドラインが報告され、わが国でも、日本神経学会などにより独自の慢性頭痛治療ガイドラインが整備されつつある。

一方、臨床現場では片頭痛治療における経口トリプタン製剤の認可など、新たな頭痛治療が展開されつつある。EBM に基づいた客観評価では片頭痛急性治療では重症例にトリプタンと軽症例に NSAIDs が、緊張型頭痛では NSAIDs と三環系抗うつ薬の有用性が高いと考えられるが、保険適用、薬剤誘発性の頭痛の存在を考慮する必要がある。

今後、わが国においても慢性頭痛治療のエビデンスが集積され、科学的有効性をもった治療が確立されることが期待される。

キーワード：片頭痛、緊張型頭痛、頭痛治療ガイドライン

はじめに

頭痛は、経験したことがない人がいないくらいにありふれた症状であり、日常診療でもっともよく遭遇するものの一つである。頭痛のなかに症候性あるいは器質性頭痛のように生命にかかわる疾患を背景にもつものがあることは銘記されるべき事実であるが、大多数は慢性頭痛というかたちで患者を苦しめることは誰もが認めるところであろう。このように慢性頭痛は日常診療においてもきわめて重要な症状・疾患であるが、その存在が余りに身近であることもあり、その治療は十分な科学的根拠に基づかず、漫然と行われてきた事実があることは否めない。最近、米国神経学会の米国頭痛コンソーシアムから EBM に基づいた片頭痛治療の

ガイドラインが報告され<sup>122)</sup>、わが国でも、日本神経学会、日本頭痛学会などにより独自の頭痛治療ガイドラインが整備されつつある。本稿では、これらの観点から慢性頭痛の代表格である片頭痛、緊張型頭痛治療について EBM に基づき述べる。文献の渉猟基準については、主にエビデンスレベル I、II のものとしたが、一部、III、IV レベルも参照してある。

I. 片頭痛

片頭痛は片側性、拍動性の頭痛発作を繰り返す疾患で、本邦では人口の 8.4% が罹患している<sup>108)</sup>。頭痛は 4~72 時間続いて、日常の活動性を阻害する。悪心・嘔吐・羞明(光過敏)・音過敏などを伴うことが特徴である。

2001年12月3日受稿

\* An evidence-based review for chronic headache treatment.

<sup>1)</sup> 獨協医科大学神経内科 (〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880) Koichi HIRATA : Department of Neurology, Dokkyo University School of Medicine, 880 Kitakobayashi, Mibu, Shimotsuga, Tochigi, 321-0293, Japan.

<sup>2)</sup> 鳥取大学医学部脳神経内科 (〒683-8504 米子市西町 36-1) Takao TAKESHIMA : Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishi-machi, Yonago, 683-8504, Japan.

表 1 片頭痛の細分類

1. 片頭痛 (Migraine)
1.1 前兆を伴わない片頭痛 (Migraine without aura)
1.2 前兆を伴う片頭痛 (Migraine with aura)
1.3 眼筋麻痺性片頭痛 (Ophthalmoplegic migraine)
1.4 網膜片頭痛 (Retinal migraine)
1.5 小児期周期性症候群 (片頭痛との関連が示唆されるもの)
1.6 片頭痛の合併症
1.7 上記分類に属さない片頭痛

片頭痛患者の治療方針を決めるためには、まず第一に正確な片頭痛の診断が必須である。適切な問診と内科的、神経学的診察、必要に応じて画像検査、髄液検査などの補助検査を実施する。片頭痛の診断には国際頭痛学会の診断基準が用いられる<sup>59)</sup>。片頭痛は国際頭痛学会の分類では表1のように細分類されている。これらのうち、代表的な、前兆を伴わない片頭痛と前兆を伴う片頭痛の診断基準を表2-1, 2に示した。国際頭痛学会の診断基準を用いることにより、診断の標準化と各種治療法の研究成果を比較することが可能となる。

片頭痛発作は、繰り返し起こるため、患者の社会生活、家庭生活に種々の悪影響を及ぼしている。片頭痛患者の健康管理は、個々の患者のニーズに合った治療法の選択が望まれる。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. 片頭痛急性期治療(頓挫療法)

すぐれた急性期治療とは、すみ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、患者自身で使用(実施)可能な治療方法といえる。また、治療により通常の日常生活が営める身体的状態にすみやかに回復し、薬剤の追加使用が不要であるほうがよい<sup>122)</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。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。

#### 1) 特異的治療

##### (1) トリプタン系薬剤

2001年11月現在、本邦ではスマトリプタン(sumatriptan)

表 2-1 前兆を伴わない片頭痛 (Migraine without aura) の診断基準

- |  |
|--|
| A. B-Dを満足する頭痛発作が5回以上ある                                     |
| B. 頭痛の持続時間は4~72時間  |
| C. 以下の4項目のうち少なくとも2項目を満たす                                   |
| 1. 片側性頭痛   |
| 2. 拍動性   |
| 3. 中等度から高度の頭痛(日常生活を阻害する)                                   |
| 4. 階段の昇降あるいは類似の日常運動により頭痛が悪化する                              |
| D. 頭痛発作中に少なくとも下記の1項目                                       |
| 1. 悪心および/または嘔吐   |
| 2. 光過敏および音過敏   |
| E. 次のうち1項目を満たす   |
| 1. 病歴, 身体所見・神経所見より頭痛分類5-11(器質疾患による頭痛)を否定できる                |
| 2. 病歴, 身体所見・神経所見より頭痛分類5-11(器質疾患による頭痛)が疑われるが, 適切な検査により除外できる |
| 3. 器質疾患が存在するが, 経過より片頭痛との関連が否定できる                           |

表 2-2 前兆を伴う片頭痛 (Migraine with aura) の診断基準

- |   |
|---|
| A. Bを満足する頭痛発作が2回以上ある                                      |
| B. 以下の4項目のうち少なくとも3項目を満たす                                  |
| 1. 大脳皮質および/または脳幹の局所神経症候と考えられる完全可逆性の前兆が一つ以上ある              |
| 2. 少なくとも一つの前兆は4分以上にわたり進展する。2種以上の前兆が連続して生じてもよい             |
| 3. いずれの前兆も60分以上持続することはない。ただし2種以上の前兆があるときは合計の前兆の時間が延長してもよい |
| 4. 頭痛は前兆後60分以内に生じる(頭痛は前兆の前, または同時に始まってよい)                 |
| C. 表2-1-Eに同じ  |

toriptan) 皮下注射(3mg), 経口スマトリプタン錠(50mg)および経口ゾルミトリプタン(zolmitriptan)錠(2.5mg)が使用可能である。

#### i) スマトリプタン皮下投与

皮下投与はこれまでに20件のプラセボを対照とした試験が行われており、すべての試験でプラセボより有意に片頭痛を抑制して<sup>24,36,49,79,107,140)</sup>おり、その有効性には疑問を挟む余地はない。ただし100%有効というわけではなく、スマトリプタン6mgの皮下投与1~2時間後の頭痛寛解率は65~80%, 3mg投与<sup>79,107)</sup>では57~75%と報告されている。鎮痛効果が不十分な場合には、初回投与の1時間後に6mgを追加投与して

も効果がない<sup>25,140</sup>)が、スマトリブタンが奏効した片頭痛発作の再発には再投与が有効である<sup>28</sup>)。前兆を伴う片頭痛において、前兆期にスマトリブタンを皮下投与しても前兆の時間、頭痛発現にプラセボ投与と有意な変化がなく<sup>12</sup>)、前兆期の使用は意味がないとされている。正しく使用された場合の副作用としては注射部位の疼痛・発赤、一過性の胸部不快感などで重篤なものは少ないが、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重篤な副作用が出現しうるので禁忌である。

#### ii) スマトリブタン経口投与

プラセボを用いた20の無作為二重盲検試験でスマトリブタンがプラセボより有意に頭痛を改善した<sup>43,44,96,130,131</sup>)。これらの試験の大部分は用量として100mgを用いているが、7試験で50mg投与有効性が示されている<sup>29,97,110,130,131</sup>)。

ゾルミトリブタン経口投与：偽薬対照試験が5試験<sup>30,94,101,116,144</sup>)行われており、いずれも投与後2時間、4時間で有意に頭痛を改善した。用量は1~20mgで検討されているが、2.5mgまたは5mgが至適用量と結論されている。スマトリブタン50mgとゾルミトリブタン2.5mgまたは5mgの経口投与を直接比較した試験<sup>51</sup>)では片頭痛治療効果は同等と報告されている。

トリブタンとNSAIDsの比較も試験が行われている。スマトリブタン100mgとアスピリン900mg+メトクロプラミド10mgの比較<sup>139</sup>)ではスマトリブタンの方が効果発現が早く、頭痛改善率も高かったと報告されているが、スマトリブタン100mgとlysine acetylsalicylate1,620mg(アスピリン900mg相当)+メトクロプラミド10mg(LAS+MTC)の比較試験<sup>133</sup>)では、頭痛改善率は同等で、悪心はLAS+MTCのほうが有意に少なかったと報告されている。

スマトリブタンとエルゴタミン+カフェイン(カフェルゴット)の比較試験<sup>138</sup>)では、投与2時間後の頭痛改善率でみると、スマトリブタンが優れていたとされている。

妊婦における偶発的なトリブタン使用例の解析では胎児に対する重大な影響は確認できなかったと報告<sup>91</sup>)されている。安全性が確立していないので、現時点ではトリブタンを妊婦に投与することは避けるべきであるが、偶発的に投与された場合には、これを理由に妊娠中絶を考慮したり、患者に勧めたりする必要はないと考えられる。片頭痛は妊娠可能な女性に多い疾患である。トリブタンの使用を妊娠可能というだけで避ける必要はないが、妊娠を希望している場合は患者自身による自己決定が尊重されるべきと思われる。

## (2) エルゴタミン製剤

現在、本邦では数種類の経口酒石酸エルゴタミン(ergotamine tartrate)・カフェイン合剤が使用可能であるが、注射製剤は認可されていない。

酒石酸エルゴタミン単剤の効果はプラセボに比較して優れているとの報告と有意差がないとするものがある。エルゴタミンとカフェインの配合剤カフェルゴット(Cafergot)はプラセボより有効との報告<sup>41,106</sup>)と、差がないとする報告<sup>111</sup>)がある。エルゴタミン製剤の効果的な使用方法として、前兆期、予兆期を含め片頭痛発作の早期に使用することが勧められている。1錠で無効の場合は15~30分後に追加投与する。1回の頭痛発作に使用する用量としてはカフェルゴットで4錠以内、1週間の総投与量は10錠以内が勧められる。トリブタン無効例などで、今後も選択しうる特異的治療法と位置づけられる。

### 2) 非特異的治療法

#### (1) 鎮痛剤および非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)

教科書的にはアスピリン(アセチルサリチル酸)、アセトアミノフェンはNSAIDsに分類されておらず単に鎮痛薬(simple analgesics)とされる。アセトアミノフェン(acetoaminophen)1,000mg経口投与はプラセボに比較して有意に片頭痛を改善した<sup>73</sup>)。アスピリン(aspirin, acetyl-salicylic acid)1,000mg<sup>20</sup>), 650mg<sup>134</sup>), 500mg<sup>54</sup>)いずれの試験でもプラセボより有意に片頭痛を改善したと報告されている。また、アセトアミノフェン+アスピリン+カフェイン(Excedrin)はOTC薬として使用されている処方でも、プラセボより有意にすぐれていることが示されている<sup>74</sup>)。

ジクロフェナック(diclofenac sodium)50mg, 100mg経口投与による試験で、有意な頭痛改善効果が報告されている<sup>77</sup>)。Diclofenac potassiumによる経口試験でも同様の有効性が示されており<sup>137</sup>)、50mgと100mgの投与量による効果の差はわずかで、ほぼ同等であるとされている。

イブプロフェン(ibuprofen)1,200mgまたは800mg(+用時追加400mg)はプラセボと比較して有意な改善<sup>58,68</sup>)が得られている。小児においてもイブプロフェン10mg/kg経口投与が有効とされている<sup>55</sup>)。その他、ナプロキセン(naproxen)<sup>4,111</sup>)、トルフェナム酸(tolfenamic acid)<sup>89</sup>)の有効性が示されている。トルフェナム酸はアセトアミノフェンより有意に優れていた<sup>72</sup>)か、アスピリン<sup>54</sup>)とは有意差はなかった。

#### (2) 制吐剤

メトクロプラミド(metoclopramide)はプラセボを用

いた二つの静注試験<sup>37,132)</sup>で有効性が示されており、メトクロプラミド 10 mg 静注はイブプロフェン 600 mg 内服よりすぐれていた<sup>37)</sup>。筋注、坐薬による経直腸投与<sup>135)</sup>ではプラセボと有意差はなく頭痛には無効であったが<sup>3)</sup>、随伴症状の悪心を有意に減少させたと報告されている。片頭痛前駆期にドンペリドン (domperidon) 30 mg を内服すると有意に片頭痛発作を抑制することができ<sup>3)</sup>、ドンペリドン 20 mg と 40 mg の比較では用量反応関係が認められた<sup>145)</sup>との報告がある。

### (3) その他の治療薬

プロクロルペラジン (prochlorperazine) は、静注<sup>26)</sup>、筋注<sup>62)</sup>、および経直腸投与でプラセボと比較して有効であったと報告されている。クロルプロマジン (chlorpromazine hydrochloride) にはプラセボを用いた静注投与試験の報告はない。筋注投与では完全頭痛消失率は 47.4% でプラセボの 23.5% より優れていたが統計学的な有意差はなかったと報告されている。クロルプロマジン静注と NSAIDs, ketorolac 筋注 (本邦にはなし) の比較では同等の効果であった<sup>120)</sup>と報告されている。副

表 3 急性期片頭痛発作治療薬のエビデンスサマリー

薬剤	Quality of evidence	科学的根拠	臨床的印象	副作用	薬効
トリプタン					
Sumatriptan PO	A	+++	+++	時々	中程度～重度の片頭痛。軽症例でも他の治療法が無効の場合
Zolmitriptan PO	A	+++	+++	時々	
Sumatriptan SC	A	+++	+++	頻繁	中程度～重度の片頭痛。非経口投与時に有用。軽症例でも他の治療法が無効の場合
エルゴタミン					
Ergotamine PO	B	+	++	頻繁	中程度～重度の片頭痛
Ergotamine plus caffeine PO					
制吐剤 (抗ドパミン薬)					
Chlorpromazine IM/IV	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
Metoclopramide IM	B	+	+	まれ	他剤と併用。急性期治療となりうる
Metoclopramide PR/IV	B	++	?/++	時々	
Prochlorperazine PR/IV	B	+++	+ / ++	時々	IM/IV は他剤と併用で救急室での急性期治療。PR は他剤と併用 経口：軽度～中程度の片頭痛
NSAID					
Acetaminophen PO	B	0	+	まれ	妊婦
Aspirin PO	A	++	++	まれ	
Diclofenac K, PO	B	++	++	まれ	
Ibuprofen PO	A	++	++	まれ	
Naproxen PO	B	+	++	まれ	
Naproxen sodium PO	A	++	++	まれ	
Acetaminophen plus aspirin plus caffeine PO	A	+++	++	まれ	片頭痛への第一選択
その他					
corticosteroids	C	+	++	まれ	片頭痛発作重積時に使用される
Dexamethasone IV					
Hydrocortisone IV					

PO：経口，IM：筋注，SC：皮下注，IV：静注，PR：坐薬（経直腸投与）。

Quality of evidence：A：複数の RCT により一致した結果が得られている，B：RCT によるエビデンスがあるが不完全，C：RCT によるエビデンスはないが米国 MCH コンソーシアムによるコンセンサスが得られた，RCT：randomized controlled trials。

臨床的印象：0 無効：大部分の患者で改善なし，+ 何らかの効果あり：少数の患者で臨床的に有意な改善，++ 有効：ある程度の患者で臨床的に有意な改善，+++ 著効：大部分の患者で臨床的に有意な改善。