

腎皮質ステロイド、デキサメサゾンの静注はプラセボより有意に片頭痛を抑制したと報告<sup>67)</sup>されている。硫酸マグネシウム静注が片頭痛発作時治療に有効との報告<sup>33,42,65)</sup>がなされている。

3) 急性期治療の選択

表3にエビデンスの要約を、表4に薬効のグループ分類を示した。

患者自身が行える治療として、軽症例では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。中等度以上の片頭痛発作では、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。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。やむを得ず妊婦に投薬する場合には、アセトアミノフェンが比較的危険が少ないとされている。

制吐剤単独の片頭痛治療効果は限定的で、プロクロペラジンを除けば静注以外の投与経路では無効であるが、随伴症状の治療薬としての併用が勧められる。抗ドパミン作用などによる副作用とのバランスを考えるとメトクロプロマイド、ドンペリドンなどが勧められる。

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。スマトリプタン無効例ではNSAIDsの坐薬に制吐剤を併用するのがよい。ステロイドの有効性は十分証明されていないので、片頭痛重積など限られた状況のみで使用すべきで、通常の治療としては勧められない。

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。トリプタンは前兆時に投与しても前兆を遷延させないが、短縮することもできない。前兆そのものの治療としては、エビデンスは不十分であるがCa拮抗剤が使用されている。

2. 片頭痛予防療法

1) 予防療法の適応とゴール

予防療法の適応は、片頭痛発作の頻度が高く急性期治療だけでは十分に治療ができない場合、急性期治療薬が禁忌、副作用のため使用できない場合や無効の場合、および急性期治療薬の濫用がみられる場合に考慮する。また、医療経済的見地から予防療法をしたほうが安価な場合や、患者の希望も勘案して決めるべきである。また、片麻痺性片頭痛や、脳底型片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞など、重大な神経障害を起こすおそれのある特殊な片頭痛の場合も予防療法の適応である。

予防療法のゴールは、1) 頭痛発作の軽減(発作頻度の減少、頭痛の程度の軽減、持続時間の短縮)、2) 急性期治療の効果の増強、3) 日常生活への影響を最小限にして活動性を改善することである。欧米ではCa拮抗剤、β遮断薬、抗てんかん薬、エルゴタミン製剤、抗うつ薬、NSAIDsなどが予防薬として使用されているが、本邦で片頭痛治療薬として保険適用が認められているものは、塩酸ロメリジン、ジヒドロエルゴタミン、メシル酸ジメトチアジンなどに限られている。欧米でエビデンスがすでに蓄積されている薬剤の大半は、本邦では片頭痛治療薬としての適用は未承認である。

表4 片頭痛の急性期治療

Group 1 (確実な有効性)	Group 2 (ほぼ確実)	Group 3 (不確実)	Group 4 (無効)	Group 5 (不明)
特異的治療 Sumatriptan SC, IN, PO	Chlorpromazine IM, IV Diclofenac K, PO	Ergotamine PO Ergotamine plus caffeine PO	Acetaminophen PO Chlorpromazine IM	Dexamethasone IV Hydrocortisone IV
Zolmitriptan PO	Metoclopramide IV Naproxen PO	Metoclopramide IM		
非特異的 Acetaminophen, aspirin, plus caffeine PO Aspirin PO Ibuprofen PO Naproxen sodium PO Prochlorperazine IV	Prochlorperazine IM			

## 2) 片頭痛の予防薬

### (1) Ca拮抗剤

塩酸ロメリジン (lomeizine hydrochloride) は本邦で開発された Ca 拮抗剤で、プラセボ対照二重盲検試験<sup>48)</sup>が行われ、プラセボと比較して有意に頭痛発作頻度と程度を軽減した。ベラパミル (verapamil) は2試験<sup>124)</sup>でジルチアゼム (diltiazem) は1試験<sup>123)</sup>で有用性が示されている。ニフェジピン (nifedipine) の片頭痛予防効果はないかごく弱い作用<sup>80)</sup>とされている。ニカルジピン (nicardipine) は1試験で有用性が示されている<sup>105)</sup>。

### (2) $\beta$ 遮断薬

プロプラノロール (propranolol) は46の試験が行われており、120~240 mg/日のプロプラノロール経口投与は片頭痛発作頻度を有意に減少させ、頭痛の程度を軽くする<sup>92,136)</sup>。メトプロロール (metoprolol) はプロプラノロール<sup>92)</sup>とほぼ同等の効果があり、アセチルサリチル酸より優れている<sup>50)</sup>。その他、チモロール (timolol)<sup>127)</sup>、アテノロール、およびナドロールの有効性が示されている。内因性交感神経刺激作用 (ISA) を有する  $\beta$  遮断薬は片頭痛予防効果が乏しい。妊婦に予防療法が必要な場合はプロプラノロールを始めとする  $\beta$  遮断薬が比較的安全とされている<sup>10)</sup>。

### (3) エルゴタミン製剤

ジヒドロエルゴタミン 10 mg/日はプラセボ対照を用いた試験で有効性が示されており<sup>76)</sup>、アミトリプチリン 75 mg/日との1カ月間の比較試験でジヒドロエルゴタミンの方が優れていた<sup>19)</sup>。

### (4) 抗てんかん薬

バルプロ酸 (valproate) は500~2,000 mg/日の用量を用いた五つ以上の試験でプラセボより有効であることが示されており<sup>63,66)</sup>、とくに難治性の片頭痛の治療に有効とされ<sup>38)</sup>、プロプラノロールと同等の効果<sup>63)</sup>であった。カルバマゼピンのエビデンスは弱い。

### (5) 抗うつ剤

三環系抗うつ薬、アミトリプチリン (amitriptyline) は片頭痛予防効果の強いエビデンスがある<sup>27,47,148)</sup>。とくに緊張型頭痛を合併した片頭痛に対する効果が優れている<sup>78)</sup>が、耐用性が問題で、抗コリン作用による副作用の頻度が高い。四環系抗うつ薬、ミアンセリン (mianserine) は1試験で有用性が示されている<sup>86)</sup>。選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) ではフルボキサミン (fluvoxamine) でアミトリプチリンと同等の有効性が示唆<sup>11)</sup>されており、パロキセチン (paroxetine) は有効例<sup>16)</sup>が報告されているがエビデンスは現時点では不十分である。慢性頭痛における抗うつ薬の効果の

メタアナリシス<sup>142)</sup>では抗うつ薬はうつ状態が並存しているか否かにかかわらず、慢性頭痛に有効でアミトリプチリンに関しては効果は確実と結論されている。SSRI に関してはまだ試験が不十分で、今後の検討が必要である。

### (6) NSAIDs

ナプロキセンはプラセボと比較して有意な片頭痛予防効果が認められるが、メタアナリシスでは中等度の効果で  $\beta$  遮断薬よりやや弱いと結論されている<sup>100)</sup>。フルビプロフェン (flurbiprofen)、ケトプロフェン (ketoprofen)、メフェナム酸、トルフェナム酸は、中等度の効果が期待できるがエビデンスとしては十分とはいえない。アスピリン、インドメタシン (indomethacin) の片頭痛予防効果は不明確である。

### (7) その他の薬剤

$\alpha_2$  刺激薬、クロニジン (clonidine) は、ある程度有効と考えられるがエビデンスとしては不十分である。抗セロトニン薬、メシル酸ジメトチアジンは有効であるとするエビデンスは不十分といわざるをえない。ACE 阻害薬、リシノプリル (lisinopril)<sup>117)</sup>がプラセボより有意に片頭痛発作を抑制したとの報告がある。

ホルモン製剤では、エストロゲン、プロゲステロンの片頭痛における治療データは少ないが、月経期に片頭痛発作が頻発する患者では月経期の高用量エストロゲンが有効<sup>32)</sup>と報告されている。

ハーブの一種であるフィーバーフュー (feverfew, ナツシロギク) は二つの試験があり、片頭痛予防効果がある<sup>61,87)</sup>。

リボフラビン (riboflavin) 高用量 (400 mg) 投与が片頭痛の予防に有効であったとの報告<sup>115)</sup>がある。

マグネシウムの効果が最近注目されているが、プラセボを用いた試験は3報あり、2試験で有効<sup>39,95)</sup>、1試験で無効<sup>99)</sup>と報告されている。

## 3) 予防療法薬の選択

片頭痛予防療法薬のエビデンスのサマリーを表5に、薬剤のグループ分類を表6に示した。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。多くの予防薬は十分な効果発現までに数週間~数カ月を要するので予防療法を適応する際には、患者に十分説明する必要がある。

予防療法を行う際には、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。本邦では、急性期治療薬としてのトリプタンの使用と予防療法薬の保険適用を考慮すると、予防薬の第一選択は塩酸ロメリジンが勧められるであろう。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

表5 片頭痛の予防治療のエビデンスサマリー

薬剤	Quality of evidence	科学的根拠	臨床的な印象	副作用	薬効の group
<b>抗てんかん薬</b>					
Carbamazepine	B	++		時々～頻繁	5
Valproate	A	+++	+++	時々～頻繁	1
Clonazepam					5
<b>抗うつ薬</b>					
Amitriptyline	A	+++	+++	頻繁	1
Nortriptyline	C	?	+++	頻繁	3a
Imipramine	C	?	+	頻繁	3a
Clomipramine,	C	?	+	頻繁	3a
Fluvoxamine	C	?	+	時々	3a
Paroxetine	C	?	+	時々	4a
<b>β遮断薬</b>					
Atenolol	B	++	++	まれ～時々	2
Metoprolol	B	++	+++	まれ～時々	2
Nadolol	B	+	+++	まれ～時々	2
Propranolol	A	++	+++	まれ～時々	1
Timolol	A	+++	+	まれ～時々	1
<b>Ca拮抗剤</b>					
Lomeridine	B	+	++	まれ	
Diltiazem	C	?	++	まれ～時々	3a
Verapamil	B	+	++	まれ～時々	2
Flunarizine*	A	++	+++	頻繁	4
Nicardipine	C	?	?	まれ～時々	
<b>NSAIDs</b>					
Aspirin	B	+	+	まれ	2
Mefenamic acid					
Ibuprofen	C	?	+	まれ	3a
Ketoprofen	B	+	+	まれ	2
Naproxen/Naproxen sodium	B	+	+	まれ	2
<b>その他</b>					
Methysergide	A	+++	+++	頻繁	4
Feverfew	B	++	+	まれ	2
Magnesium	B	+	+	まれ	2
Vitamin B2	B	+++	++	まれ	2

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.

臨床的な印象 : 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。

ることが大切である。片頭痛患者が、脳血管障害、虚血性心疾患、てんかん、神経症、うつ病などを合併することはまれではないが、これらの病態・治療を考慮した薬剤選択を行うべきである。すなわち、片頭痛以外の並存疾患も同時に治療しうる薬剤の選択、これら並存疾患に禁忌とならない薬剤の選択を行うべきである。また、並存疾患の治療薬の選択に際しては片頭痛を悪化させない薬剤を使用するべきである。片頭痛は

女性に多い疾患であるが、妊娠可能年齢の女性に予防治療法を行う場合は、胎児に対するリスクが低い薬剤を選択すべきである。

## II. 緊張型頭痛

頭痛のなかで緊張型頭痛の罹患率は、わが国でも20～30%といわれ、これは片頭痛に比べても明らかに多い。緊張型頭痛の診断基準(表7)自体は比較的明快

表 6 片頭痛の予防療法

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 3 (経験的に有効)	Group 4 (有効, 副作用に注意)	Group 5 (無効)
Amitriptyline	$\beta$ 遮断薬	a. 軽度～中程度の副作用	Flunarizine	Acebutolol
Valproate	Atenolol	Fluvoxamine		Carbamazepine
Propranolol	Metoprolol	Imipramine		Clomipramine
Timolol	Nadolol	Nortriptyline		Clonazepam
	Ca 拮抗剤	Paroxetine		Clonidine
	Lomeridine	Cyproheptadine		Indomethacin
	Verapamil	Diltiazem		Nicardipine
	NSAIDs	Ibuprofen		Nifedipine
	Aspirin	Trazodone		Pindolol
	Fenoprofen	b. 副作用に注意		Alprenolol
	Flurbiprofen	Methylergonovine		Mianserin
	Ketoprofen	(methylergometrine)		Nabumetone
	Mefenamic acid			Oxprenolol
	Naproxen			
	Naproxen sodium			
	Tolfenamic acid			
	その他			
	Feverfew			
	Magnesium			
	Vitamin B2			

表 7 緊張型頭痛の診断基準

緊張型頭痛 tension-type headache (TH, TTH)

International headache society 分類 (国際頭痛学会分類)

1. 反復発作性緊張型頭痛 episodic tension-type headache (ETTH)

頭痛が1カ月のうち15日未満

- (1) 頭部筋群の異常を伴う反復発作性緊張型頭痛
- (2) 頭部筋群の異常を伴わない反復発作性緊張型頭痛

2. 慢性緊張型頭痛 chronic tension-type headache (CTTH)\*

頭痛が1カ月のうち15日以上の状態が6カ月間続く

- (1) 頭部筋群の異常を伴う反復発作性緊張型頭痛
- (2) 頭部筋群の異常を伴わない反復発作性緊張型頭痛

3. 上記分類に属さない緊張型頭痛

\*慢性緊張型頭痛は数は少ないが、個人にとっては、持続性頭痛の苦痛により、家族的団らんを失い、社会的活動度が低下し、女性にやや多い。

緊張型頭痛を引き起こす因子

- 0: 原因不明
- 1: 下記の2～9の因子の二つ以上
- 2: 口・顎部の機能異常
- 3: 心理社会的ストレス
- 4: 不安
- 5: うつ
- 6: 妄想や妄想概念としての頭痛
- 7: 筋性ストレス
- 8: 緊張型頭痛に対する薬剤過剰摂取
- 9: 他の器質性疾患により緊張型頭痛が増悪

痛みの性質は圧迫あるいは締めつけられる感じ。

頭痛が1カ月のうち、15日未満であれば反復発作性緊張型頭痛、15日以上が6カ月間続けば慢性緊張型頭痛。

に分類されており、反復発作性緊張型頭痛 (episodic tension-type headache : ETTH), 慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache : CTTH), そしてこれらに属さない緊張型頭痛に分けられるが、実際の臨床ではこれらを鑑別, 分類することが困難なことがしばしばある。多くの研究での対象が反復発作性と慢性緊張型に分類あるいは限定されて報告されているが、以上に述べた臨床的な問題から、本稿では広く緊張型頭痛を対象として述べる。また、急性期治療, 予防治療の別に関しても、片頭痛とは異なり厳密な区別は不可能であるため、これらについても総括したかたちで述べる。しかし、とりわけ慢性緊張型頭痛の治療にいえ

ることであるが、予防的に薬剤が投与される場合は副作用の問題から、頓服投与, 6カ月以内などの期間限定の投与が望ましいことは当然のことである。さらに、緊張型頭痛を引き起こす因子である口・顎部の機能異常, 心理社会的ストレス, 不安, うつなどに対しては、個々の基本的治療法が重要であることは明白であるが、ここでは記述しない。

緊張型頭痛では片頭痛に比し、治療に関しエビデンスに則った報告は少ない。さらに、これらの報告のなかでもたとえ RCT を行っている、対象症例数が少なくさらなる大規模試験の必要性を訴えている報告、あるいは、同じ治療法でも結果が一定しないものが多い。

表 8 緊張型頭痛治療薬のエビデンスサマリー

薬剤	Quality of evidence	科学的根拠	臨床的な印象	副作用	適応	投与方法
<b>NSAIDs</b>						
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	+	++			
<b>カフェイン併用</b>						
+イブプロフェン	A	+++	++	胃腸症状	主に急性期	経口
<b>抗うつ薬</b>						
アミトリプチン	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	+	++			
スルピライド	C	?	+			
フルボキサミン	B	?	++			
タンドスピロン	C	?	+			
<b>筋弛緩薬</b>						
チザニジン	B	++	++	まれ	急・慢性期とも	経口
エベリゾン	C	++	+			
<b>トランキライザー</b>						
アルプロゾラム	B	++	++	眠気など	急・慢性期とも	経口
エチゾラム*	C	++	++			
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
プロクロールペラジン	C	++	?			
<b>トリプタン</b>						
スマトリプタン	C	+	?	胸部不快感など	混合型頭痛	皮下注

\*緊張型頭痛の健保適用あり

本稿はこのような状況下での記述であることを承知していただきたい。なお、エビデンスに基づいた薬物治療のまとめを表8に記した。

### 1. 鎮痛剤およびNSAIDs

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、controlled studyも行われているが、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)は緊張型頭痛にもっと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。

本邦で実際に保険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、メフェナム酸のみである。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。

1988年の国際頭痛学会(IHS)分類<sup>59)</sup>以前の検討、すなわち筋緊張性頭痛の診断に基づいた検討ではあるが、イブプロフェンはプラセボに対し有意な効果があった一方、アスピリンは効果がなかったというトライアルがある<sup>34)</sup>。この報告では副作用もイブプロフェンのほうが少なかった。さらにイブプロフェンは200mgの少量でもアスピリンより効果があるとの報告もある<sup>90)</sup>。また各群150例以上のトライアルで、400mg投与ではアセトアミノフェン1,000mg投与より有意な効果があったというRCTデータがある<sup>112)</sup>。より最近の報告でもイブプロフェンの有効性が述べられており、Packmanらは可溶性イブプロフェン(solubilized ibuprofen)が有効と報告している<sup>93)</sup>。ETTH患者に対し、ケトプロフェン25mgとアセトアミノフェン1,000mgの単回投与を行った報告では、両者ともプラセボより効果はあった( $p < 0.001$ )が両者間に有意差はなかった<sup>126)</sup>。ケトプロフェンの副作用は軽い悪心のみであった。しかし、van Gervenらはイブプロフェン200mgよりケトプロフェン50mgあるいは25mg投与でも効果があったとしている<sup>143)</sup>。また、Dahlofらは中等から重症にケトプロフェン50mg投与がアセトアミノフェンより有用であると述べている<sup>31)</sup>。

LangeとLentzは345名のTTHを対象にした結果、イブプロフェン200mgとケトプロフェン12.5mgあるいは25mg投与とナプロキセン(naproxen)275mgが同等に有効かつ安全であるとしている<sup>70)</sup>。

149例を対象としたRCTでナプロキセンはプラセボとアセトアミノフェンより有意に効果があり、しかも効きがより速いとの報告がある<sup>84)</sup>。Hardenらは

ketrolac 60mg筋注が効果ありと報告<sup>57)</sup>している。

### 2. カフェイン

300例以上のmulti-centre, randomized, double-blind crossover試験でNSAIDsとの併用効果は実証されている<sup>83)</sup>。ただし、副作用として胃部不快感などあり、日本人の場合投与量は考慮すべき余地がある。Diamondら<sup>35)</sup>は多施設RCTの結果、イブプロフェンとカフェインの併用がイブプロフェン単独あるいはプラセボに勝ると報告している。

### 3. 抗うつ薬

多くの検討からアミトリプチン(10~25mg/日)のエビデンスは高いと考えられる<sup>13,18,98)</sup>。ただし、副作用として口腔内乾燥、眠気などがあることに注意が必要である。マプロチリン(maprotiline)、ミアンセリンの効果がこれに続く。Hersheyら<sup>60)</sup>は小児にもアミトリプチン1mg/kg日の量で効果ありとしている(ただし片頭痛も含む)。以上の事実から有用性は高いと考えられるが、これに対し、Gobelら<sup>45)</sup>は筋電図、随伴性陰性変動(CNV)を用いた検討で、この効果は完全なものではないとしている。LangemarkとOlesenはスルピライド(sulpiride)はCTTHに効果があるが有意ではないと報告している<sup>71)</sup>。

セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)も考慮されるが、シタロプラム(本邦未発売)では効果なしのデータもある<sup>13,14)</sup>。またパロキセチンも効果がないと報告されている<sup>71)</sup>。ただしフルボキサミンはnon-depressiveのCTTHに効果ありのデータがある<sup>75)</sup>。

ベンラファキシン150mg(本邦未発売のノルアドレナリン再取り込み阻害薬:SNRI)はCTTHに効果ありとの報告がある<sup>1)</sup>。三環系抗うつ薬は効果としてのエビデンスはほぼ確立しているが、副作用の点から、SSRIの推奨度のほうが高い可能性もある。また、CTTHの急性期にブスピロン(buspiron:本邦になし。類似薬としてはタンドスピロン)の効果ありとの報告もある<sup>85)</sup>。

### 4. トランキライザー

CTTHにアルプロゾラム(alprazolam)が効果ありとの報告がある<sup>121)</sup>。ただし、わが国ではベンゾジアゼピン系薬剤のうちエチゾラム(etizolam)のみが保険適用となっている。大きな問題として、これらの療法の効果は薬剤効果に対する慣れと、引き続いて生じるリバウンドによる頭痛発現の可能性のあることを念頭におき考慮すべきである。

ThomasとStoneはメイジャー・トランキライザーに分類されるプロクロールペラジン10mg静注とプラセボ座薬、25mgプロクロールペラジン座薬とプラセ

が静注(生食)と比較した。結果としてプロクロールペラジン静注は頭痛軽減に座薬より有効であった<sup>141)</sup>。クロルプロマジン静注が効果ありとの報告もある<sup>15)</sup>。

5. 筋弛緩薬

1) チザニジン (tizanidine)

効果ありとの報告が多い<sup>40,119)</sup>。近年でも臨床試験が多く睡眠パターンが著明に改善<sup>69)</sup>したとの報告があるが、CTTHに6~12 mg投与で50%以上の効果があったがプラセボでもほぼ同じ効果があった(すなわちチザニジンの効果なし)との報告もある<sup>88)</sup>。

2) エペリゾン (eperisone)

チザニジンに比べるとずっと試験が少なく、有用性は明らかでない。

6. スマトリプタン

いわゆる混合型に効果ありとのRCTがある。Brennumらは皮下注射でCTTHに効果ありと報告している<sup>22)</sup>。

7. その他

1) バイオフィードバック(認知行動療法)

ETTHには有用<sup>6,23,102)</sup>との報告がある。1994年のBogaardsらの筋電図バイオフィードバックに関するメタアナリシスの結果においても有用となっている<sup>17)</sup>。さらに、Schoenenは筋電図バイオフィードバック法はアミトリプテンと同様の効果ありとしている<sup>114)</sup>。エビデンス上有用ではあろうがわが国での実績はほとんどない。

2) 理学療法(頭痛体操)

検索上、エビデンスのある報告は少ない。しかし、二つのメタアナリシス<sup>17,53)</sup>では、その効果が有意であり、とくにこれは家庭内で行えることを考慮するとコストが1/5で済むと報告されている。しかし、これらの論文のなかで使用されているphysiotherapy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、日本で汎用されている、いわゆる頭痛体操とは異なると考えられる。日本の頭痛体操はエビデンスレベルIVの専門家の意見・経験として推奨することになるが<sup>5,109)</sup>、頭痛体操は副作用が少ない点、コストの点から推奨されるものである。元来、physiotherapyを含めた頭痛治療のための体操はRCTが困難であり、今後なんらかのかたちでの検討が期待される。

3) 頸部指圧

BolineらはCTTHに有用<sup>18)</sup>としている。また、Grunnet-Nilssonらはcervicogenic headacheに効果があったと報告している<sup>52)</sup>。

マッサージと指圧師による指圧を上部頸髄のマッ

サージと低出力のレーザー光線照射を対照に検討したが、有意差はない<sup>21)</sup>などの報告がある。ただし、重篤な副作用も報告されている。

(3) 鍼灸

効果あり<sup>56)</sup>(Ia)<sup>81)</sup>との報告も効果なし<sup>64,129,146)</sup>の報告もある。

(4) ボツリヌス毒素(ボトックス<sup>®</sup>)

効果ありの報告としては25単位(U)のボツリヌス毒素を合計200単位筋注、2週間目に検討<sup>118)</sup>したものがあり、頭痛は有意に減少、副作用はなかったという。また、Wollinaは8例の女性に20~25 U投与で有用<sup>147)</sup>と報告している。一方、Gobelら<sup>46)</sup>、Rollnikら<sup>104)</sup>は効果なしと報告している。本邦では対象限定認可なので使用不可である。

(5) タイガーバーム

SchattenerとRandersonは有意に効果あり<sup>113)</sup>と報告している。ただしアセトアミノフェンと同等であったという。

(6) Percutaneous electrical nerve stimulation (PENS)

片頭痛およびTHで有効<sup>2)</sup>と報告されている。経皮的電気刺激(TENS)、牽引、マッサージ、振動、指圧を行いvisual analogue scale(VAS)で有意な改善(p<0.0001)がみられ、しかも副作用はなかったとの報告もある<sup>128)</sup>。

(7) 催眠療法(hypnotherapy)

Melisらは<sup>82)</sup>頭痛の頻度、持続時間、強度に有意な減少が認められたと報告。また、SpinhovenとKuile<sup>125)</sup>(2000, Ib)はp<0.01で有効(n=150以上)と報告している。

(8) L-N(G)-塩酸メチルアルギニン(L-NMMA)によるnitric oxide synthase(NOS)抑制

Ashinaらはフリーラジカルである一酸化窒素の産生に必要な一酸化窒素シンターゼ(nitric oxide synthase:NOS)を抑制するL-N(G)-塩酸メチルアルギニン(L-NMMA)投与により筋の圧痛が軽減し、VASによる評価で臨床的に頭痛が緩和されることを示している<sup>7-9)</sup>。

(9) L-5-hydroxytryptophan(5-HTP)

Ribeiroは300 mg per day投与が効果あり<sup>103)</sup>としている。

(緊張型頭痛治療のまとめ)

表8に緊張型頭痛治療薬のサマリーを示した。緊張型頭痛の治療全般に関していえば、必ずしもすべてエビデンスに基づいた治療が優先されるわけではないかもしれない。しかし、治療の中心となるであろう薬物

治療について述べれば、NSAIDsの使用がもっとも勧められることは明らかであろう。当然、胃腸障害、造血器障害などの副作用があり、本邦における薬剤の至適量は欧米と比較して少ない。また、NSAIDsの慢性的使用によるさら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、とく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注がれるべきである。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、エビデンスとしての有用度は低い。前述したように、頭痛体操やバイオフィードバックについては、エビデンスの有無にかかわらず考慮されるべきものであろう。

### おわりに

片頭痛、緊張型頭痛をはじめとする慢性頭痛は有病率が高い疾患であり、個人の健康寿命の損失、労働不能となるための社会の生産性の低下の要因として重要であり、積極的な治療がなされるべき疾患である。慢性頭痛治療に関するエビデンスは現在、まだ必ずしも十分に集積しているとはいえないし、また、エビデンスがあっても本邦では保険適用がない薬剤が多いため、頭痛治療の選択の幅は必ずしも豊富とはいえないのが現状であるが、一方で、トリプタンが認可されるなど状況は徐々に改善されつつあるのも事実である。多くの慢性頭痛患者が科学的な根拠に基づいた合理的かつ現代的な治療法の恩恵に浴することを望んで本稿を終えたい。

### 文 献

- Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK: Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache* 40: 572-580, 2000
- Ahmed HE, White PE, Craig WF, Hamza MA, Ghoname ES, Gajraj NM: Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of headache. *Headache* 40: 311-315, 2000
- Amery WK, Waelkens J: Prevention of the last chance: an alternative pharmacologic treatment of migraine. *Headache* 23: 37-38, 1983
- Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, Andersen CU, Lademann A, Gotzsche PC: Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 9: 29-32, 1989
- 荒木信夫, 濱口勝彦: 筋収縮性頭痛の運動療法の実験. *臨床成人病* 29: 1041-1046, 1999
- Arena JG, Bruno GM, Hannah SL, Meador KJ: A comparison of frontal electromyographic biofeedback training, trapezius electromyographic biofeedback training, and progressive muscle relaxation therapy in the treatment of tension headache. *Headache* 35: 411-419, 1995
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Lassen LH, Sakai F, Olesen J: Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain* 122(Pt 9): 1629-1635, 1999
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J: Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 123(Pt 9): 1830-1837, 2000
- Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J: Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet* 353: 287-289, 1999
- Aube M: Migraine in pregnancy. *Neurology* 53: S26-S28, 1999
- Bank J: A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 34: 476-478, 1994
- Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P: Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 44: 1587-1592, 1994
- Bendtsen L, Jensen R, Olesen J: A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 285-290, 1996
- Bendtsen L, Jensen R, Olesen J: Amitriptyline, a combined serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor, reduces exteroceptive suppression of temporal muscle activity in patients with chronic tension-type headache. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 418-422, 1996
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG: Headache treatment in an emergency unit of the city of Ribeirao Preto, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 57: 813-819, 1999
- Black KJ, Shelton YI: Paroxetine as migraine prophylaxis. *J Clin Psychiatry* 56: 330-331, 1995
- Bogaards MC, ter Kuile MM: Treatment of recurrent tension headache: a meta-analytic review. *Clin J Pain* 10: 174-190, 1994
- Boline PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV: Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 18: 148-154, 1995
- Bonuso S, Di Stasio E, Barone P, Steardo L: Timed-



- release dihydroergotamine in the prophylaxis of mixed headache. A study versus amitriptyline. *Cephalalgia* 3 (Suppl 1) : 175-178, 1983
- 20) Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G : Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 14 : 156-161, 1994
  - 21) Bove G, Nilsson N : Spinal manipulation in the treatment of episodic tension-type headache : a randomized controlled trial. *JAMA* 280 : 1576-1579, 1998
  - 22) Brennum J, Kjeldsen M, Olesen J : The 5-HT<sub>1</sub>-like agonist sumatriptan has a significant effect in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 12 : 375-379, 1992
  - 23) Bussone G, Grazi L, D'Amico D, Leone M, Andrasik F : Biofeedback-assisted relaxation training for young adolescents with tension-type headache : a controlled study. *Cephalalgia* 18 : 463-467, 1998
  - 24) Cady RK, Dexter J, Sargent JD, Markley H, Osterhaus JT, Webster CJ : Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. *Neurology* 43 : 1363-1368, 1993
  - 25) Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, Sargent JD, Rothrock JF, Skaggs H Jr : Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA* 265 : 2831-2835, 1991
  - 26) Coppola M, Yealy DM, Leibold RA : Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 26 : 541-546, 1995
  - 27) Couch JR, Hassanein RS : Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 36 : 695-699, 1979
  - 28) Cull RE, Price WH, Dunbar A : The efficacy of subcutaneous sumatriptan in the treatment of recurrence of migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62 : 490-495, 1997
  - 29) Cutler N, Mushet GR, Davis R, Clements B, Whitcher L : Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine : evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 45 : S5-S9, 1995
  - 30) Dahlof C, Diener HC, Goadsby PJ, Massiou H, Olesen J, Schoenen J, Wilkinson M, Sweet RM, Klein KB : Zolmitriptan, a 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist for the acute oral treatment of migraine : a multicentre, dose-range finding study. *Eur J Neurol* 5 : 535-543, 1998
  - 31) Dahlof CG, Jacobs LD : Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 16 : 117-123, 1996
  - 32) de Lignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, Mas JL, Touboul PJ, Bousser MG : Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293 : 1540, 1986
  - 33) Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topcuoglu MA : Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 41 : 171-177, 2001
  - 34) Diamond S : Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 23 : 206-210, 1983
  - 35) Diamond S, Balm TK, Freitag FG : Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther* 68 : 312-319, 2000
  - 36) Diener HC : Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia* 19 : 581-588, 1999
  - 37) Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A : The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 22 : 191-195, 1993
  - 38) Erdemoglu AK, Ozbakir S : Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 102 : 354-358, 2000
  - 39) Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G : Magnesium prophylaxis of menstrual migraine : effects on intracellular magnesium. *Headache* 31 : 298-301, 1991
  - 40) Fogelholm R, Murros K : Tizanidine in chronic tension-type headache : a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 32 : 509-513, 1992
  - 41) Friedman AP, Di Serio FJ, Hwang DS : Symptomatic relief of migraine : multicenter comparison of Cafergot P-B, Cafergot, and placebo. *Clin Ther* 11 : 170-182, 1989
  - 42) Ginder S, Oatman B, Pollack M : A prospective study of i.v. magnesium and i.v. prochlorperazine in the treatment of headaches. *J Emerg Med* 18 : 311-315, 2000
  - 43) Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, Poole PH : Eletriptan in acute migraine : a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Eletriptan Steering Committee. Neurology* 54 : 156-163, 2000
  - 44) Goadsby PJ, Zagami AS, Donnan GA, Symington G, Anthony M, Bladin PE, Lance JW : Oral sumatriptan in acute migraine. *Lancet* 338 : 782-783, 1991
  - 45) Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heining K, Hirsch S, Lindner V, Heuss D, Soyka D : Chronic tension-type headache : amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. *Pain* 59 : 241-249, 1994
  - 46) Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Jost WH : Evidence-based medicine : botulinum toxin A in migraine and tension-type headache. *J Neurol* 248 (Suppl 1) : 34-38, 2001
  - 47) Gomersall JD, Stuart A : Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36 : 684-690, 1973
  - 48) Gotoh F, Tashiro K, Kutsuzawa N, Kogure H, Katayama S, Kito S, et al : Clinical evaluation of KB-2796 (lomerizine hydrochloride) on migraine-Late phase II

- study. *Clin Eval* 23 : 13-37, 2001
- 49) Gross ML, Kay J, Turner AM, Hallett K, Cleal AL, Hassani H : Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self-injector. United Kingdom Study Group. *Headache* 34 : 559-563, 1994
  - 50) Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Schlake HP, Husstedt IW : Acetylsalicylic acid vs. metoprolol in migraine prophylaxis — a double-blind cross-over study. *Headache* 30 : 639-641, 1990
  - 51) Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Rosjo O, Millson DS : Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine : a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol* 8 : 237-245, 2001
  - 52) Grunnet-Nilsson N, Bove G : Therapeutic manipulation of episodic tension type headache. A randomized, controlled clinical trial. *Ugeskr Laeger* 162 : 174-177, 2000
  - 53) Haddock CK, Rowan AB, Andrasik F, Wilson PG, Talcott GW, Stein RJ : Home-based behavioral treatments for chronic benign headache : a meta-analysis of controlled trials. *Cephalalgia* 17 : 113-118, 1997
  - 54) Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, Parantainen J : Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 2 : 326-328, 1979
  - 55) Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P : Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children : a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 48 : 103-107, 1997
  - 56) Hansen PE, Hansen JH : Acupuncture treatment of chronic tension headache—a controlled cross-over trial. *Cephalalgia* 5 : 137-142, 1985
  - 57) Harden RN, Rogers D, Fink K, Gracely RH : Controlled trial of ketorolac in tension-type headache. *Neurology* 50 : 507-509, 1998
  - 58) Havanka-Kanniainen H : Treatment of acute migraine attack : ibuprofen and placebo compared. *Headache* 29 : 507-509, 1989
  - 59) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8(Suppl 7) : 1-96, 1988
  - 60) Hershey AD, Powers SW, Benti AL, Degrauw TJ : Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 40 : 539-549, 2000
  - 61) Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, Hylands PJ : Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291 : 569-573, 1985
  - 62) Jones J, Pack S, Chun E : Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 14 : 262-264, 1996
  - 63) Kaniecki RG : A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 54 : 1141-1145, 1997
  - 64) Karst M, Rollnik JD, Fink M, Reinhard M, Piepenbrock S : Pressure pain threshold and needle acupuncture in chronic tension-type headache—a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 88 : 199-203, 2000
  - 65) 金 浩澤, 島津邦男, 島津智一, 阿部達哉, 植村昭穂 : 片頭痛発作に対する  $\text{SO}_4\text{-Mg}$  静注療法の効果. *日本頭痛学会誌* 27 : 13-15, 2000
  - 66) Klapper J : Divalproex sodium in migraine prophylaxis : a dose-controlled study. *Cephalalgia* 17 : 103-108, 1997
  - 67) Klapper J, Stanton J : The emergency treatment of acute migraine headache ; a comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone, and placebo. *Cephalalgia* 11(suppl 11) : 159-160, 1991
  - 68) Kloster R, Nestvold K, Vilming ST : A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 12 : 169-171, 1992
  - 69) Krusz JC, Belanger J, Mills C : Tizanidine : A novel effective agent for the treatment of chronic headaches. *Headache Quarterly* 11 : 41-45, 2000
  - 70) Lange R, Lentz R : Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 21 : 89-96, 1995
  - 71) Langemark M, Olesen J : Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. *Headache* 34 : 20-24, 1994
  - 72) Larsen BH, Christiansen LV, Andersen B, Olesen J : Randomized double-blind comparison of tolfenamic acid and paracetamol in migraine. *Acta Neurol Scand* 81 : 464-467, 1990
  - 73) Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M : Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 160 : 3486-3492, 2000
  - 74) Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, Saper J, Silberstein S, Sheftell F : Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain : three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 55 : 210-217, 1998
  - 75) Manna V, Bolino F, Di Cicco L : Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin : therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. *Headache* 34 : 44-49, 1994
  - 76) Martucci N, Manna V, Mattesi P, Troiani G, Manzoni GC, Lanfranchi M, Bono G, Micieli G : Ergot derivatives in the prophylaxis of migraine : a multicentric study with a timed-release dihydroergotamine formulation. *Cephalalgia* 3(Suppl 1) : 151-155, 1983
  - 77) Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser MG : Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks : a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 11 : 59-63, 1991
  - 78) Mathew NT : Prophylaxis of migraine and mixed head-

- ache. A randomized controlled study. *Headache* 21 : 105-109, 1981
- 79) Mathew NT, Dexter J, Couch J, Flamenbaum W, Goldstein J, Rapoport A, Sheftell F, Saper J, Silberstein S, Solomon S : Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. US Sumatriptan Research Group. *Arch Neurol* 49 : 1271-1276, 1992
  - 80) McArthur JC, Marek K, Pestronk A, McArthur J, Peroutka SJ : Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine : a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology* 39 : 284-286, 1989
  - 81) Melchart D, Linde K, Fischer P, White A, Allis G, Vickers A, Berman B : Acupuncture for recurrent headaches : a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 19 : 779-786, 1999
  - 82) Melis PM, Rooimans W, Spierings EL, Hoogduin CA : Treatment of chronic tension-type headache with hypnotherapy : a single-blind time controlled study. *Headache* 31 : 686-689, 1991
  - 83) Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT : Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 56 : 576-586, 1994
  - 84) Miller DS, Talbot CA, Simpson W, Korey A : A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 27 : 392-396, 1987
  - 85) Mitsikostas DD, Gatzonis S, Thomas A, Ilias A : Buspirone vs amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 96 : 247-251, 1997
  - 86) Monro P, Swade C, Coppen A : Mianserin in the prophylaxis of migraine : a double-blind study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 320 : 98-103, 1985
  - 87) Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR : Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 2 : 189-192, 1988
  - 88) Murros K, Kataja M, Hedman C, Havanka H, Sako E, Farkkila M, Peltola J, Keranen T : Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache* 40 : 633-637, 2000
  - 89) Myllyla VV, Havanka H, Herrala L, Kangasniemi P, Rautakorpi I, Turkka J, Vapaatalo H, Eskerod O : Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine : comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache* 38 : 201-207, 1998
  - 90) Nebe J, Heier M, Diener HC : Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache : a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia* 15 : 531-535, 1995
  - 91) O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW : Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan : a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 263 : 7-12, 1999
  - 92) Olsson JE, Behring HC, Forssman B, Hedman C, Hedman G, Johansson F, Kinnman J, Palhagen SE, Samuelsson M, Strandman E : Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis : a double-blind multicentre study. *Acta Neurol Scand* 70 : 160-168, 1984
  - 93) Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, Jayawardena S : Solubilized ibuprofen : evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 40 : 561-567, 2000
  - 94) Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K : Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia* 20 : 455-461, 2000
  - 95) Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R : Prophylaxis of migraine with oral magnesium : results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 16 : 257-263, 1996
  - 96) Perry CM, Markham A : Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. *Drugs* 55 : 889-922, 1998
  - 97) Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S : Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine : defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 38 : 184-190, 1998
  - 98) Pfaffenrath V, Diener HC, Isler H, Meyer C, Scholz E, Taneri Z, Wessely P, Zaiser-Kaschel H, Haase W, Fischer W : Efficacy and tolerability of amitriptylinone in the treatment of chronic tension-type headache : a multi-centre controlled study. *Cephalalgia* 14 : 149-155, 1994
  - 99) Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grottemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Gobel H, Fischer M : Magnesium in the prophylaxis of migraine—a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 16 : 436-440, 1996
  - 100) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-based guidelines for migraine headache : pharmacological management for prevention of migraine. *Online Pub*, 2000
  - 101) Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AH, Kudrow DB, Earl NL : Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 49 : 1210-1218, 1997
  - 102) Riabus MV, Kolosova OA : Treatment of various forms of tense headaches by biofeedback. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 99 : 35-38, 1999
  - 103) Ribeiro CA : L-5-Hydroxytryptophan in the prophylaxis of chronic tension-type headache : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. For the Portuguese Head Society. *Headache* 40 : 451-456, 2000

- 104) Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R: Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 40: 300-305, 2000
- 105) Romeu BJ: Nicardipine in the prevention of migraine headaches. *Clin Ther* 14: 672-677, 1992
- 106) Ryan RE: Double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of ergostine-caffeine, ergotamine-caffeine, and placebo in migraine headache. *Headache* 9: 212-220, 1970
- 107) 坂井文彦, 福内靖男, 松本 清, 宮崎東洋, 中島健二, 大橋和史: 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
- 108) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalgia* 17: 15-22, 1997
- 109) 作田 学: 緊張型頭痛—治療の実際. *日本内科学会誌* 90: 636-641, 2001
- 110) Sargent J, Kirchner JR, Davis R, Kirkhart B: Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. *Neurology* 45: S10-S14, 1995
- 111) Sargent JD, Baumel B, Peters K, Diamond S, Saper JR, Eisner LS, Solbach P: Aborting a migraine attack: naproxen sodium v ergotamine plus caffeine. *Headache* 28: 263-266, 1988
- 112) Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 36: 1120-1125, 1996
- 113) Schattner P, Randerson D: Tiger Balm as a treatment of tension headache. A clinical trial in general practice. *Aust Fam Physician* 25: 216, 218, 220, 1996
- 114) Schoenen J: Treatment of tension headache. *Rev Neurol (Paris)* 156(Suppl 4): 4S87-4S92, 2000
- 115) Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M: Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 50: 466-470, 1998
- 116) Schoenen J, Sawyer J: Zolmitriptan (Zomig, 311C90), a novel dual central and peripheral 5HT<sub>1B/1D</sub> agonist: an overview of efficacy. *Cephalgia* 17 (Suppl 18): 28-40, 1997
- 117) Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G: Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 322: 19-22, 2001
- 118) Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S: Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 4: 183-186, 1999
- 119) Shimomura T, Awaki E, Kowa H, Takahashi K: Treatment of tension-type headache with tizanidine hydrochloride: its efficacy and relationship to the plasma MHPG concentration. *Headache* 31: 601-604, 1991
- 120) Shrestha M, Singh R, Moreden J, Hayes JE: Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura. A prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 156: 1725-1728, 1996
- 121) Shukla R, Nag D, Ahuja RC: Alprazolam in chronic tension type headache. *J Asso Physicians India* 44: 641-644, 1996
- 122) 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
- 123) Smith R, Schwartz A: Diltiazem prophylaxis in refractory migraine. *N Engl J Med* 310: 1327-1328, 1984
- 124) Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ: Verapamil prophylaxis of migraine. A double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 250: 2500-2502, 1983
- 125) Spinhoven P, ter Kuile MM: Treatment outcome expectancies and hypnotic susceptibility as moderators of pain reduction in patients with chronic tension-type headache. *Int J Clin Exp Hypn* 48: 290-305, 2000
- 126) Steiner TJ, Lange R: Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalgia* 18: 38-43, 1998
- 127) Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA: Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 252: 2576-2580, 1984
- 128) Stone RG, Wharton RB: Simultaneous multiple-modality therapy for tension headaches and neck pain. *Biomed Instrum Technol* 31: 259-262, 1997
- 129) Tavola T, Gala C, Conte G, Invernizzi G: Traditional Chinese acupuncture in tension-type headache: a controlled study. *Pain* 48: 325-329, 1992
- 130) 田崎義昭, 坂井文彦, 田代邦雄, 平井俊策, 後藤文雄, 丸山勝一, 高橋昭, 高橋和郎, 荒木淑郎, 小川暢也: 片頭痛に対する SN-308 (スマトリプタン) 錠の臨床的検討—二重盲検交差比較法による用量設定試験. *臨床医薬* 13: 5567-5594, 1997
- 131) 田崎義昭, 坂井文彦, 田代邦雄, 平井俊策, 後藤文雄, 丸山勝一, 高橋昭, 高橋和郎, 荒木淑郎, 小川暢也: 片頭痛に対する SN-308 (スマトリプタン) 錠の臨床的有用性の検討—プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験. *臨床医薬* 14: 147-164, 1998
- 132) Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DC: A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 19: 1083-1087, 1990
- 133) Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G: The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 346: 923-926, 1995
- 134) Tfelt-Hansen P, Olesen J: Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind

- study. *Cephalalgia* 4 : 107-111, 1984
- 135) Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A, Melgaard B, Veilis B : A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43 : 369-371, 1980
- 136) Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J : Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis : a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 69 : 1-8, 1984
- 137) The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group : Acute treatment of migraine attacks : efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 19 : 232-240, 1999
- 138) The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group : A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 31 : 314-322, 1991
- 139) The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group : A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 32 : 177-184, 1992
- 140) The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group : Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 325 : 316-321, 1991
- 141) Thomas SH, Stone CK : Emergency department treatment of migraine, tension, and mixed-type headache. *J Emerg Med* 12 : 657-664, 1994
- 142) Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE : Treatment of chronic headache with antidepressants : a meta-analysis. *Am J Med* 111 : 54-63, 2001
- 143) van Gerven JM, Schoemaker RC, Jacobs LD, Reints A, Ouwersloot-van der Meij MJ, Hoedemaker HG, Cohen AF : Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol* 42 : 475-481, 1996
- 144) Visser WH, Klein KB, Cox RC, Jones D, Ferrari MD : 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist in the acute oral treatment of migraine : a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. *Neurology* 46 : 522-526, 1996
- 145) Waelkens J : Dopamine blockade with domperidone : bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 4 : 85-90, 1984
- 146) White AR, Resch KL, Chan JC, Norris CD, Modi SK, Patel JN, Ernst E : Acupuncture for episodic tension-type headache : a multicentre randomized controlled trial. *Cephalalgia* 20 : 632-637, 2000
- 147) Wollina U : Botulinum A toxin for wrinkles : release from tension headache. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14 : 142-143, 2000
- 148) Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J : Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 44 : 486-489, 1987

**Abstract**

An evidence-based review for chronic headache treatment

Koichi Hirata\*, Takao Takeshima\*\*

from

\* Department of Neurology, Dokkyo University School of Medicine,  
880 Kitakobayashi, Mibu, Shimotsuga, Tochigi, 321-0293, Japan.

\*\* Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University,  
36-1 Nishi-machi, Yonago, 683-8504, Japan.

Chronic headache is common disorder. An estimated 8% of Japanese experience migraine, and 20% tension-type headache. However, there are remarkable differences across doctors or countries in treatment recommendations for chronic headache, many of which are not supported by scientific evidence. This review will focus on evidence-based treatments.

Evidence-based guidelines for migraine headache has been reported by the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology in 2000. In addition, the preparation of Japanese guidelines for chronic headache treatment are progressive.

Shinkei Kenkyu no Shinpo (Advances in Neurological Sciences), Vol. 46, No. 3, pp413-430, 2002.  
IGAKU-SHOIN Ltd., Tokyo, Japan.

The evidence supporting acute treatment and preventive treatment were class I, II and III study, due to lack of published class I evidence in this review.

Based on EBM, the mainstay in the acute treatment of migraine is triptans (sumatriptan, zolmitriptan), analgesics or NSAIDs (acetaminophen, acetyl-salicylic acid, ibuprofen, naproxen, tolfenamic acid) with or without antiemetic drugs such as metoclopramide. Mild attacks may be managed with analgesics or NSAIDs while severe disabling ones usually respond better to specific antimigraine drugs. Sumatriptan is the most extensively investigated specific antimigraine drug. A 3 mg subcutaneous injector formulation, 50 mg tablets are now available. Zolmitriptan 2.5 mg tablets is also available in Japan. Preventive efficacy has been demonstrated for the calcium channel blockers (lomerizine, verapamil, diltiazem),  $\beta$ -blockers (propranolol, metoprolol) and antiepileptics (valproate). The mainstay in the acute and chronic treatment of tension-type headache is simple analgesics, NSAIDs and tricyclic antidepressants (amitriptyline). However, NSAIDs administration is always plagued with the potential of subsequent analgesic rebound headache phenomenon.

Cognitive and behavioral treatment such as relaxation training and athletics for the headache may be considered as treatment options for prevention of tension-type headache.

This evidence-based review for the chronic headache will be widely disseminated and provide a basis for future outcomes research.

*(Received : December 3, 2001)*

# 緊張型頭痛治療の EBM

平田幸一 加治芳明 江幡敦子

Koichi Hirata (教授), Yoshiaki Kaji, Atsuko Ebata, 獨協医科大学神経内科

## ● はじめに

緊張型頭痛を経験する頻度は生涯で 75%, 1 年あたり 30% 以上と報告がある<sup>1)</sup>ほど, その罹患率は高く, これは片頭痛に比べても明らかに高いばかりか, すべての疾患のなかで最も多いものの 1 つである。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たが, 緊張型頭痛におけるものはない。診断基準は別としても, その成因や治療に関する EBM に立脚した報告は少ないのである。一方, わが国では, 日本神経学会, 日本頭痛学会などにより慢性頭痛全体を包含した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, このガイドラインに沿ったかたちで特に緊張型頭痛の治療を中心に EBM に基づいた知見 (主にエビデンスレベル I, II および高品質総説を基準) を述べる。

## ● 診断

緊張型頭痛は中年以降の男女にほぼ同数にみられ, その痛みは両側性で, 圧迫, 締め付けるような痛みである。頭痛は数日にわたり持続性で, 肩こり, めまい感を伴うことがある。悪心, 嘔吐, 光, 音過敏などはないが, ストレス, 過労に誘発される特徴をもつ。緊張型頭痛の診断基準は 1988 年の国際頭痛学会 International Headache Society (IHS) により分類されており, 反復発作性緊張型頭痛 (episodic tension-type headache: ETTH), 慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache: CTTH), そしてこれら

表 1 緊張型頭痛の国際頭痛学会分類

1. 反復発作性緊張型頭痛 (ETTH)
  - 1) 頭痛が 1 か月のうち 15 日未満
  - 2) 頭痛が 1 か月のうち 15 日以上かつ 6 か月間続く
2. 慢性緊張型頭痛 (CTTH)
  - 1) 頭痛が 1 か月のうち 15 日以上かつ 6 か月間続く
  - 2) 頭痛が 1 か月のうち 15 日以上かつ 6 か月間続く
3. 上記分類に属さない緊張型頭痛

表 2 緊張型頭痛を引き起こす因子

0. 原因不明
1. 下記の 2~9 の因子の 2 つ以上
2. 口・頭部の機能異常
3. 心理社会的ストレス
4. 不安
5. うつ
6. 妄想や妄想概念としての頭痛
7. 筋性ストレス
8. 緊張型頭痛に対する薬物過剰摂取
9. 他の器質性疾患により緊張型頭痛が増悪

に属さない緊張型頭痛に分けられる (表 1, 2)。しかし, 実際の臨床ではこれらを鑑別, 分類することが困難なことがしばしばある。さらに, 片頭痛と緊張型頭痛の鑑別さえも時に困難なことが多く, 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

るいは両方をもっていると考えざるを得ない患者がいる。とりわけ薬剤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もつ転換型片頭痛 (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。

以上に述べたように、緊張型頭痛におけるEBMを考慮するうえで、その診断精度にかなり大きな問題があることを銘記しておく必要がある。

### ● 病態生理

緊張型頭痛における原因の背景に筋緊張が存在するのは当然であるが、その原因が筋自体にあるのか、中枢に由来する二次的なものか、多くの議論がある。

筋圧痛の度合いが緊張型頭痛の頻度や強度と関連することも知られており、圧痛度を筋硬度計などで客観評価した報告、また筋電図による評価を行った報告も多くある<sup>2)</sup>。しかし、末梢における筋緊張が緊張型頭痛の一次性的原因ではないとの見解がかなり数にのぼる。むしろ、末梢筋組織からの持続的刺激が中枢の痛みの感受性を増大させることが加わり緊張型頭痛の病態をなしていると考えたほうが<sup>3)</sup>、後述する無作為ランダム化試験 (RCT) に基づいた治療効果を解釈するうえでも説明しやすい。

### ● 治療

多くの研究での対象が反復発作性と慢性緊張型に分類あるいは限定されて報告されているが、広く緊張型頭痛の治療としたほうが実際の診療では簡便である。また、急性期治療、予防治療の別に関しても、片頭痛とは異なり厳密な区別は不可能であるため、これらについても総括したかたちで述べる。しかし、とりわけ慢性緊張型頭痛の治療にいえることであるが、予防的に薬剤が投与される場合は副作用の問題から、頓服投与、6ヵ月以内などの期間限定の投与が望ましいことは当然のことである。さらに、緊張型頭痛を引き起こす因子である口・顎部の機能異常、心理社会的ストレス、不安、うつな

どに対しては、個々の基本的治療が重要であることは明白であるが、ここでは記述しない。

緊張型頭痛では片頭痛に比し、治療に関しエビデンスに則った報告は少ない。さらに、これらの報告のなかでもたとえRCTを行っていても、対象症例数が少なく、さらなる大規模試験の必要性を訴えている報告、あるいは同じ治療法でも結果が一定しないものが多い。本稿はこのような状況下での記述であることを承知していただきたい。

#### 1 鎮痛薬および NSAIDs

アスピリン (アセチルサリチル酸) やアセトアミノフェン (ナパ<sup>®</sup>、ピリナジン<sup>®</sup>など) などの鎮痛薬は緊張型頭痛に世界で最も多く用いられている薬剤であり、医師の処方によらずとも自己投薬されている。アスピリン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と考えられている。本邦で健保適用となっ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 (ポンタール<sup>®</sup>など) の3種である。

健保適用となっていないのは不思議ではあるが、非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) は、特に医師が緊張型頭痛に処方する頻度は高く、RCTも行われている。比較的古い検討であるが、イブプロフェン (ブルフェン<sup>®</sup>など) はプラセボに対し有意な効果があった一方、アスピリンは効果がなかったというトライアルがある<sup>4)</sup> (エビデンスレベル Ib)。この報告では副作用もイブプロフェンのほうが少なかった。さらにイブプロフェンは200 mgの少量でもアスピリンより効果があるとの報告もある (Ib)<sup>5)</sup>。また各群150例以上のトライアルで、400 mg投与ではアセトアミノフェン1000 mg投与より有意な効果があったというRCTデータがある (Ib)<sup>6)</sup>。また、可溶性イブプロフェン (本邦ではスタデルム軟膏<sup>®</sup>) が有効との報告もある<sup>7)</sup> (Ia)。しかし、イブプロフェン200 mgよりケトプロフェン50 mgあるいは25 mg投与が効果があったとの報告がある<sup>8)</sup>。一方、DahlofとJacobs<sup>9)</sup>は中等から重症例にケトプロフェン50



mg 投与がアセトアミノフェンより有用であると述べている (Ib)。ETTH 患者に対し、ケトプロフェン (カピステン<sup>®</sup>, ケトプロ<sup>®</sup>) 25 mg とアセトアミノフェン 1000 mg の単回投与を行った報告では、両者ともプラセボより有意に効果があったが両者間に差はなく、ケトプロフェンの副作用は軽い悪心のみであった (Ia)<sup>10</sup>。

Lange と Lentz<sup>11</sup> は 345 例の緊張型頭痛を対象にした結果、イブプロフェン 200 mg とケトプロフェン 12.5 mg あるいは 25 mg 投与とナプロキセン (ナイキサン<sup>®</sup> など) 275 mg が同等に有効かつ安全であるとしている (Ib)。

149 例を対象とした RCT でナプロキセンはプラセボとアセトアミノフェンより有意に効果があり、しかも効きがより速いとの報告がある (Ib)<sup>12</sup>。

## 2 カフェイン

カフェインと NSAIDs との併用効果は 300 例以上の multi-center RCT<sup>13</sup> で証明されている (Ia)。Diamond ら<sup>14</sup> はカフェインとの併用がイブプロフェン単独あるいはプラセボに勝ると報告している (Ia)。しかし、副作用として胃部不快感などがあり、日本人の場合投与量は考慮すべき余地がある。また、カフェイン併用により鎮痛薬依存が生じやすくなることも銘記されるべきである。

## 3 抗うつ薬

三環系抗うつ薬のエビデンスは高く、特にアミトリプチリン (トリプタノール<sup>®</sup> など) の有用性は高い<sup>15~17</sup> (それぞれ Ib, Ib, Ib)。ただし、副作用として口腔内乾燥、眠気などがあることに注意が必要である。マプロチリン (ルジオミール<sup>®</sup>)、ミアンセリン (テトラミド<sup>®</sup>) の効果がこれに続く。Hershey ら<sup>18</sup> は小児にもアミトリプチリンが効果ありとしている (Ib, ただし片頭痛も含む)。これに対し、Gobel ら<sup>19</sup> は神経生理学的検討で、この効果は完全なものではないとしている (Ib)。Langemark と Olesen<sup>20</sup> はスルピリド (ドグマチール<sup>®</sup> など) は CTTH に効果があるが有意ではないと報告している (IIa)。

セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI) も考慮されるが、シタロプラム (本邦未発売) では効果なしのデータもある<sup>21</sup> (Ib)。フルボキサミン (本邦ではデプロメール<sup>®</sup>, ルボックス<sup>®</sup>) はうつに起因するものでない CTTH に効果があるという<sup>22</sup> (Ib)。

ベンラファキシン (本邦未発売のノルアドレナリン再取込み阻害薬: SNRI) は CTTH に効果ありとの報告がある<sup>23</sup> (Ib)。また、CTTH の急性期にブスピロン (本邦になく類似薬はタンドスピロン: セディール<sup>®</sup>) の効果ありとの報告もある<sup>24</sup> (Ib)。

## 4 抗不安薬

アルプロゾラム (ソラナックス<sup>®</sup> など) が CTTH に効果ありとの報告がある<sup>25</sup> (Ib)。本邦で健保適用があるのはベンゾジアゼピン系薬剤のうちエチゾラム (デパス<sup>®</sup>) のみとなっている。

これらの薬剤は特に抑うつ関連の緊張型頭痛に効果があると考えられているが、漫然とした連日投与には注意が必要である。

メジャーランキライザーに分類されるプロクロルペラジン (ノバミン<sup>®</sup>) 静注が頭痛軽減に有効であった (Ib) という報告<sup>26</sup> や、クロルプロマジン (ウインタミン<sup>®</sup>) 静注が効果あるとの報告もあり<sup>27</sup> (III)。健保適用の問題を別とすれば、経口投与不可能な例には考慮されるかもしれない。

## 5 筋弛緩薬

チザニジン (テルネリン<sup>®</sup>) は効果ありとの報告が多い<sup>28,29</sup> (それぞれ Ib, Ib)。一方、頭痛のみならず睡眠パターンが著明に改善したとの報告<sup>30</sup> (III) があつたが、プラセボでもほぼ同じ効果があつたとの否定的な報告もある<sup>31</sup> (Ib)。エペリゾン (ミオナール<sup>®</sup>) はチザニジンに比べると報告が少ない。

## 6 スマトリプタン

スマトリプタン (イミグラン<sup>®</sup>) はいわゆる混合型に効果ありとの RCT がある<sup>32</sup> (Ib)。

## 7 その他

a バイオフィードバック (認知行動療法)  
ETTH には有用との報告が多い<sup>33~35</sup> (それぞれ

表 3 EBM に基づいた緊張型頭痛の治療薬

薬剤	EBM の質	科学的根拠	臨床的效果	副作用	適応	投与方法
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						
アルプロゾラム	B	++	++	眠気など	急・慢性期とも	経口
エチゾラム*	C or B	++	++			
クロルプロマジン	C	++	?			
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	皮下注

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，\*緊張型頭痛の健保適用あり

れ IIIb, III, II)。筋電図バイオフィードバックに関するメタアナライシスの結果においても有用となっている<sup>36)</sup> (Ia)。さらに、Schoenen<sup>37)</sup>は筋電図バイオフィードバック法によりアミトリプチリンと同様の効果ありとしている。このようにエビデンスは多くあるが、わが国での実績はほとんどない。

b 理学療法(頭痛体操) 検索上、エビデンスのある報告は少ない。しかし、経験的には有用で、特に家庭内で行えることを考慮するとコストが1/5で済むと報告されている<sup>38)</sup> (Ia)。しかし、これらの論文のなかで使用されている physiotherapy 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、日本で汎用されているいわゆる頭痛体操とは異なる

ると考えられる。したがって、日本の頭痛体操はエビデンスレベル IV の専門家の意見・経験として推奨することになるが<sup>39,40)</sup>、頭痛体操は狭義の EBM を超え副作用が少ない点、コストの点から推奨されるものである。

c 指圧・鍼灸など 頸部指圧は CTTH に有用との報告がある<sup>16)</sup> (Ia)。Grunnet-Nilsson と Bove は cervicogenic headache に効果があったとしている<sup>41)</sup> (IIa)。最近でも効果ありとの報告が多い<sup>42)</sup>。

マッサージと指圧師による指圧を、上頸部のマッサージと低出力のレーザー光線照射を対照とした検討では、有意差はなかったという<sup>43)</sup> (IIa)。ただ、重篤な副作用も報告されている。

経皮的電気刺激 (TENS) は片頭痛および TH

で有効とされている<sup>44)</sup>(IIIb)。牽引、マッサージなどを併用すると visual analogue scale (VAS) で有意な改善がみられ、しかも副作用はなかったとの報告もある<sup>45)</sup>(III)。

鍼灸は効果ありとの報告<sup>46,47)</sup>(Ia, Ib) もあるが、一方、効果なしの報告もある<sup>48~50)</sup>(それぞれIb, Ia, Ib)。

タイガーバーム<sup>®</sup>は有意に効果ありとされる<sup>51)</sup>が、アセトアミノフェンと同等であったという (Ia)。

d ポツリヌス毒素 Schulte-Mattler ら<sup>52)</sup>は 25 単位 (0.25 mL) のポツリヌス毒素 (ポトックス<sup>®</sup>) を合計 200 単位筋注, 2 週間目に検討し、頭痛は有意に減少し副作用はなかったとしている (III)。また, Wollina<sup>53)</sup>は 8 例の女性に 20~25 U 投与で有用と報告している (III)。一方, Gobel ら<sup>54)</sup>(Ia), Rollnik ら<sup>55)</sup>(Ib), さらに最近でも効果なしの報告がある<sup>56)</sup>。いずれにせよ、本邦ではこの目的では使用できない。

e 催眠療法(hypnotherapy) Melis ら<sup>57)</sup>は頭痛の頻度, 持続時間, 強度に有意な減少が認められたと報告している (IIa)。また, 150 例以上の検討で有効との報告がある<sup>58)</sup>(Ib)。

f その他 Ashina ら<sup>59~61)</sup>はフリーラジカルである一酸化窒素の産生に必要な一酸化窒素合成酵素 (NOS) を抑制する L-N (G)-塩酸メチルアルギニン (L-NMMA) 投与により筋の硬度が軽減し, VAS による評価で臨床的に頭痛が緩和されることを示した (それぞれ IIb)。L-5-ヒドロキシトリプトファン (hydroxytryptophan) (5-HTP) の投与が効果ありとの報告がある<sup>62)</sup>(Ib)。

## ● おわりに

表 3 に EBM に基づいた緊張型頭痛治療薬のまとめを示した。緊張型頭痛に関しては、必ずしもすべてエビデンスに基づいた治療が優先されるわけではないかもしれない。しかし、あえて EBM に基づいた治療について述べれば、NSAIDs の使用が最も勧められる。ただし、胃腸障害、造血器障害などの副作用があり、本邦における薬剤の至適用量は欧米と比較して少な

い。また、NSAIDs の慢性的使用によるさら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、頭痛の慢性化のほかに消化器系副作用が考慮されるべきである。しかし、頓服用法に限れば、臨床的には NSAIDs と抗不安薬、筋弛緩薬の併用も考慮されるべきかもしれない。

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注がれるべきである。抗うつ薬について、抗不安薬、筋弛緩薬が推奨されるが、いずれも漫然とした投与には注意が喚起されるべきである。前述したように、頭痛体操やバイオフィードバックについては、EBM にこだわらず考慮されるべきものであろう。

## 文献

- 1) Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. JAMA 1998 ; 279 : 381-3.
- 2) Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Pain 1993 ; 52 : 193-9.
- 3) Solomon S, Newman. In : Wolff's headache and other head pain. 7th ed. Oxford University Press ; 2001. p. 238-46.
- 4) Diamond S. Headache 1983 ; 23 : 206-10.
- 5) Nebe J, Heier M, Diener HC. Cephalalgia 1995 ; 15 : 531-5.
- 6) Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. J Clin Pharmacol 1996 ; 36 : 1120-5.
- 7) Packman B, Packman E, Doyle G, Cooper S, Ashraf E, Koronkiewicz K, et al. Headache 2000 ; 40 : 561-7.
- 8) van Gerven JM, Schoemaker RC, Jacobs LD, Reints A, Ouwersloot-van der Meij MJ, Hoedemaker HG, et al. Brit J Clin Pharmacol 1996 ; 42 : 475-81.
- 9) Dahlof CG, Jacobs LD. Cephalalgia 1996 ; 16 : 117-23.
- 10) Steiner TJ, Lange R. Cephalalgia 1998 ; 18 : 38-43.
- 11) Lange R, Lentz R. Drug Exp Clin Res 1995 ; 21 : 89-96.
- 12) Miller DS, Talbot CA, Simpson W, Korey A. Headache 1987 ; 27 : 392-6.
- 13) Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Clin Pharmacol Ther 1994 ; 56 : 576-86.
- 14) Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Clin Pharmacol Ther 2000 ; 68 : 312-9.
- 15) Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Electroenceph Clin Neurophysiol 1996 ; 101 : 418-22.
- 16) Bolin PD, Kassak K, Bronfort G, Nelson C, Anderson AV. J Manipul Physiol Ther 1995 ; 18 : 148-54.

- 17) Pfaffenrath V, Diener HC, Isler H, Meyer C, Scholz E, Taneri Z, et al. *Cephalalgia* 1994 ; 14 : 149-55.
- 18) Hershey AD, Powers SW, Benti AL, Degrauw TJ. *Headache* 2000 ; 40 : 539-49.
- 19) Gobel H, Hamouz V, Hansen C, Heininger K, Hirsch S, Lindner V, et al. *Pain* 1994 ; 59 : 241-9.
- 20) Langemark M, Olesen J. *Headache* 1994 ; 34 : 20-4.
- 21) Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996 ; 61 : 285-90.
- 22) Manna V, Bolino F, Di Cicco L. *Headache* 1994 ; 34 : 44-9.
- 23) Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. *Headache* 2000 ; 40 : 572-80.
- 24) Mitsikostas DD, Gatzonis S, Thomas A, Ilias A. *Acta Neurol Scand* 1997 ; 96 : 247-51.
- 25) Shukla R, Nag D, Ahuja RC. *J Assoc Physic India* 1996 ; 44 : 641-4.
- 26) Thomas SH, Stone CK. *J Emerg Med* 1994 ; 12 : 657-64.
- 27) Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1999 ; 57 : 813-9.
- 28) Shimomura T, Awaki E, Kowa H, Takahashi K. *Headache* 1991 ; 31 : 601-4.
- 29) Fogelholm R, Murros K. *Headache* 1992 ; 32 : 509-13.
- 30) Krusz JC, Belanger J, Mills C. *Headache Quarterly* 2000 ; 11 : 41-5.
- 31) Murros K, Kataja M, Hedman C, Havanka H, Sako E, Farkkila M, et al. *Headache* 2000 ; 40 : 633-7.
- 32) Brennum J, Kjeldsen M, Olesen J. *Cephalalgia* 1992 ; 12 : 375-9.
- 33) Riabus MV, Kolosova OA. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S. S. Korsakova* 1999 ; 99 : 35-8.
- 34) Arena JG, Bruno GM, Hannah SL, Meador KJ. *Headache* 1995 ; 35 : 411-9.
- 35) Bussone G, Grazi L, D'Amico D, Leone M, Andrasik F. *Cephalalgia* 1998 ; 18 : 463-7.
- 36) Bogaards MC, ter Kuile MM. *Clin J Pain* 1994 ; 10 : 174-90.
- 37) Schoenen J. *Rev Neurol* 2000 ; 156 (Suppl 4) : 4S87-92.
- 38) Haddock CK, Rowan AB, Andrasik F. *Cephalalgia* 1997 ; 17 : 113-8.
- 39) 荒木信夫, 濱口勝彦. *臨床成人病* 1999 ; 29 : 1041-6.
- 40) 作田学. *日本内科学会誌* 2000 ; 90 : 636-41.
- 41) Grunnet-Nilsson N, Bove G. *Ugeskr Laeger* 2000 ; 162 : 174-7.
- 42) Bronfort G, Assendelft WJ, Evans R, Haas M, Bouter L. *J Manipul Physiol Ther* 2001 ; 24 : 457-66.
- 43) Bove G, Nilsson N. *JAMA* 1998 ; 280 : 1576-9.
- 44) Ahmed HE, White PF, Craig WF, Hamza MA, Ghoname ES, Gajraj NM. *Headache* 2000 ; 40 : 311-5.
- 45) Stone RG, Wharton RB. *Biomed Instrument Technol* 1997 ; 31 : 259-62.
- 46) Melchart D, Linde K, Fischer P, White A, Allis G, Vickers A, et al. *Cephalalgia* 1999 ; 19 : 779-86.
- 47) Hansen PE, Hansen JH. *Cephalalgia* 1985 ; 5 : 137-42.
- 48) Tavola T, Gala C, Conte G, Invernizzi G. *Pain* 1992 ; 48 : 325-9.
- 49) White AR, Resch KL, Chan JC, Norris CD, Modi SK, Patel JN, et al. *Cephalalgia* 2000 ; 20 : 632-7.
- 50) Karst M, Rollnik JD, Fink M, Reinhard M, Piepenbrock S. *Pain* 2000 ; 88 : 199-203.
- 51) Schatner P, Randerson D. *Aust Family Phys* 1996 ; 25 : 216-8.
- 52) Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. *Eur J Med Res* 1999 ; 264 : 183-6.
- 53) Wollina U. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000 ; 14 : 142-3.
- 54) Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Jost WH. *J Neurol* 2001 ; 248 (Suppl 1) : 1/34-8.
- 55) Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. *Headache* 2000 ; 40 : 300-5.
- 56) Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder JM. *Headache* 2001 ; 41 : 658-64.
- 57) Melis PM, Rooimans W, Spierings EL, Hoogduin CA. *Headache* 1991 ; 31 : 686-9.
- 58) Spinhoven P, Kuile T. *Int Clin Exp Hypnosis* 2000 ; 48 : 290-305.
- 59) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. *Brain* 2000 ; 123 : 1830-7.
- 60) Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. *Lancet* 1999 ; 353 : 287-9.
- 61) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Lassen LH, Sakai F, Olesen J. *Brain* 1999 ; 122 : 1629-35.
- 62) Ribeiro CA. *Headache* 2000 ; 40 : 451-6.