

- 5) 五十嵐久佳, 坂井文彦. 特集 神経疾患の新しい治療. 片頭痛の治療. 神経進歩 2001; 45: 546-557.
- 6) Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache* 1998; 38: 87-96.
- 7) 泉 孝嗣. 当院における脳外科外来と頭痛専門外来の受診患者の特性について (会). 第30回日本頭痛学会総会抄録集 2002: 55.

A Dramatic Increase in the Number of Outpatients with Migraine after the Opening of a Headache Clinic

Yukiko TADA, Kiyoshi NEGORO, Jun-ichi OGASAWARA,
Motoharu KAWAI and Mitsunori MORIMATSU

*Department of Neurology and Clinical Neuroscience
Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

We opened a headache clinic in September 2001. The number of outpatients with headache visiting our clinic from September 2001 to April 2002 increased about 4 times more, compared with the number during the same period in the previous year. In those two periods, the percentage of patients with tension-type headache in patients among headaches of all types decreased from 60% to 51% , but those with migraine dramatically increased from 8% to 35%. These data suggest that many patients with migraine refrain from consulting physicians, and we examined the reason with a questionnaire including questions on headache characteristics, usual medication for headache and motives of visiting our clinic. The results of this survey indicate that many patients with migraine wish to be treated for their headache, but they cannot consult for lack of information about the location of the clinic that treats the patients with headache, or they cannot receive the diagnosis of migraine and satisfactory treatments from the primary care physicians.

MRI 拡散強調画像で異常を示した TIA 症例の検討

中村 智実¹⁾²⁾ 内山真一郎²⁾ 柴垣 泰郎¹⁾ 岩田 誠²⁾

要旨：一過性脳虚血発作 (TIA) 連続 18 例のうち 9 例 (50%) に MRI 拡散強調画像 (DWI) で陽性所見をみとめた。また、TIA 18 例のうち 6 例に心房細動 (Af) を合併しており、これら 6 例ではいずれも DWI で陽性所見をみとめ (100%)、Af 非合併群 (12 例中 3 例, 25%) に比して有意に DWI 陽性所見が多かった (Fisher の直接確率, $p=0.009$)。また、TIA の持続時間と DWI 陽性所見の間には関連がなかった。これらの結果より、塞栓性機序が DWI 異常の発現機序に関与している可能性が示唆された。

(臨床神経, 43:122-125, 2003)

Key words: 一過性脳虚血発作, MRI 拡散強調画像, 心房細動, 塞栓性機序

はじめに

近年 MRI 拡散強調画像 (以下 DWI) が脳梗塞の早期診断に有用な撮像法として注目されている。TIA 症例では約半数が DWI にて異常所見を呈するといわれている^{1)~3)}。TIA の成因にはアテローム硬化病変からの微小塞栓、血行力学的機序、心原性塞栓、血液凝固異常などがあるが、脳梗塞の有無は TIA の診断基準にふくまれていない⁴⁾。今回、われわれは TIA のうち DWI 陽性例について、臨床的特徴や発現機序を検討した。

対象・方法

対象は 2001 年 1 月~11 月に牛久愛和総合病院神経内科を受診した TIA 連続 18 症例であった。TIA 全例で発症から 1~7 日後に MRI を撮像した。MRI は Shimadzu 社製 1.0 Tesla, EPIOS 10 をもちいた。DWI は体軸方向にのみ傾斜磁場を印加して撮像したので、読影に際しては anisotropy の効果に留意した。心疾患の検索は 12 誘導心電図、24 時間ホルター心電図および心臓超音波検査にておこない、頭頸部の大血管の狭窄病変の検索は MR angiography および頸動脈超音波検査にておこなった。

結 果

TIA 連続 18 症例を Table 1 に示す。18 例中 9 例 (50%) に DWI で陽性所見をみとめた。また、TIA 18 例のうち 6 例 (Case 1~6) に Af が存在し、2 例 (Case 7, 10) で頭頸部の大血管に 50% 以上の狭窄性病変をみとめた。Af と大血管病変

を併せ持つ症例はなかった。Af を合併した 6 例ではいずれも DWI で陽性所見をみとめ (100%)、Af を合併しない 12 例 (Case 7~18) では 3 例 (Case 7~9) (25%) で DWI 陽性所見を示し、Af 合併群では非合併群より有意に DWI 陽性例が多かった ($p=0.009$; Fisher's exact probability test)。Af を合併した 6 例の DWI 所見は 3 例 (Case 1~3) で大脳皮質や放線冠に 1~2 ヶ所の小さな高信号域をみとめ、2 例 (Case 5, 6) では大脳皮質をふくむ比較的大きな高信号域をみとめ、1 例 (Case 4) では大脳基底核から放線冠にかけて多数の小さな高信号域をみとめた (Fig. 1)。また、大血管病変をみとめた 2 例では 1 例 (Case 7) で DWI にて大血管病変と同側の大脳皮質に小さな高信号域を 2 ヶ所みとめた。DWI で陽性所見を呈した TIA のうち、Af も大血管病変もみとめなかった 2 例 (Case 8, 9) の DWI 所見は 1 例 (Case 8) が大脳深部終末領域の 2 ヶ所の小さな高信号域で、1 例 (Case 9) が内包後脚付近の 1 ヶ所の小さな高信号域であった。

TIA の平均発作持続時間は DWI 陽性群で 283 ± 372 時間、DWI 陰性群で 221 ± 353 時間であり、両群間に有意差をみとめなかった ($p=0.72$)。

考 察

今回のわれわれの検討では Af を合併した TIA 症例は、Af を合併していない TIA 症例に比して、有意に DWI 陽性例が多かった。Af は心原性脳塞栓症の明らかな危険因子である⁵⁾ことから、塞栓性機序が DWI 陽性所見に関与している可能性が考えられた。また、Af 非合併群で DWI 陽性であった 3 例 (Case 7~9) のうち、1 例 (Case 7) は頸部の狭窄病変と同側の大脳皮質に DWI で小さな高信号域を 2 ヶ所みとめたことから、動脈原性の塞栓性機序が考えられた。残りの 2 例

¹⁾牛久愛和総合病院神経内科 [〒300-1296 茨城県牛久市猪小町 896]²⁾東京女子医科大学神経内科 [〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]

(受付日: 2002 年 11 月 7 日)

Table 1 Clinical features and MRI findings in the patients with transient ischemic attack (TIA)

Case	Sex	Age	Vascular risk factor	Heart disease	Duration of TIA	TIA symptoms				Ipsilateral large artery occlusion or >50% stenosis	Time intervals from onset to MRI (days)	DWI findings
						LC	A	D	MW			
1.	M	87	—	Af, CHF, MSr	10 min	—	—	+	R, U/L	—	3.6	Two small cortical infarcts
2.	M	59	—	P-Af	10 min	—	—	+	R, U/L	—	3.8	A deep small infarct and a small cortical infarct
3.	M	59	—	P-Af	5 min	—	—	—	R, U	—	2.2	A small cortical infarct
4.	M	73	SM	Af, MSr	6 h	+	—	+	L, U/L	—	6.2	Several deep small infarcts
5.	M	84	HT	P-Af	6 h	+	—	+	L, U/L	—	4.2	A large cortical infarct
6.	M	86	—	Af	4 h	+	—	+	R, U/L	—	2.4	A large cortical infarct
7.	F	84	DM	—	4 h	+	—	+	L, U/L	—	2.4	Two small cortical infarcts
8.	F	78	HT	—	20 h	—	—	—	R, U/L	—	2.1	Two deep small infarcts
9.	M	62	HT, SM	—	2 h	—	—	—	R, L	—	4.0	A deep small infarct
10.	M	78	DM, SM	—	10 min	—	—	—	R, U/L	+	2.3	(-)
11.	M	70	HT, SM	—	1 h	—	—	+	R, U/L	—	2.1	(-)
12.	M	63	HT, DM, SM	—	5 min	—	—	+	R, U/L	—	1.0	(-)
13.	M	66	HT, HL	—	18 h	—	—	+	R, U/L	—	3.9	(-)
14.	M	72	HT, SM	—	6 h	—	—	+	R, U	—	1.9	(-)
15.	M	47	HT, HL	—	1 h	—	—	—	R, L	—	7.2	(-)
16.	M	60	SM	—	20 min	—	—	—	L, U	—	3.0	(-)
17.	M	62	—	—	6 h	—	—	—	R, U/L	—	1.7	(-)
18.	M	80	HT	—	30 min	—	—	—	L, U	—	7.0	(-)

HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, HL: hyperlipidemia, SM: smoking, Af: chronic atrial fibrillation, p-Af: paroxysmal atrial fibrillation, CHF: congestive heart failure, MSr: mitral valve stenosis with mild mitral valve regurgitation, A: aphasia, LC: loss of consciousness, MW: motor weakness, D: dysarthria, R: right side, L: left side, U: upper extremity weakness, L: lower extremity weakness

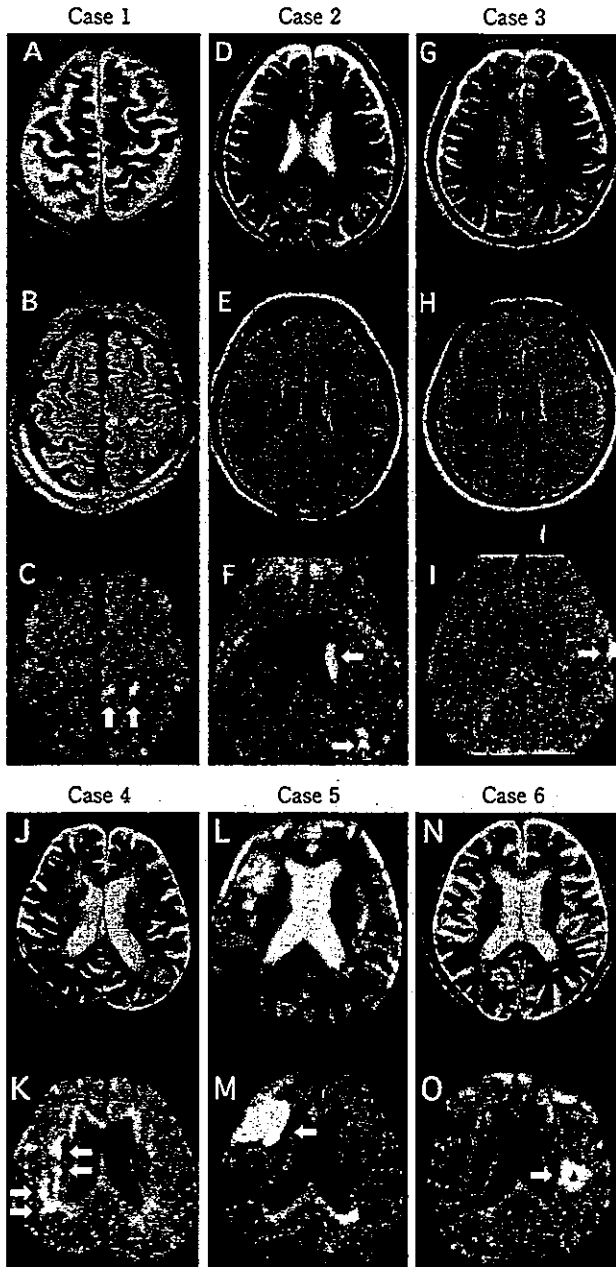


Fig. 1 T2-weighted image (TR/TE=3,630/110) (A, D, G, J, L, N), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image (TR/TE=1,700/110) (B, E, H), and diffusion-weighted image (TR/TE=3,000/155) (C, F, I, K, M, O) in case 1 (A, B, C), 2 (D, E, F), 3 (G, H, I), 4 (J, K), 5 (L, M), and 6 (N, O). DWI clearly demonstrated hyperintense lesions (C, F, I, K, M, O: arrow).

(Case 8, 9)はAfと大血管病変のいずれもみとめなかった。しかし今回の当施設における検討ではルーチンに経食道超音波検査を施行していなかったため、右左シャントを介する奇異性塞栓や大動脈弓などからの動脈原性塞栓は否定できなかった。

DWIで陽性所見を示した部位はいずれもT₂強調画像と

fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で高信号を呈していたため、不可逆的な脳梗塞に陥っているものと考えられた。これらのMRI画像のなかで、DWIは微小な脳梗塞病変を描出するのにもっとも有用であった。微小塞栓が髄液と接した大脳皮質や脳室付近にあるばあい(Case 1~3)は、MRI T₂強調画像のみでは梗塞巣と髄液との区別が付きにくかった。FLAIR画像は大脳皮質の梗塞巣と髄液との鑑別に有用ではあったが、なお注意深い読影が必要であった。一方、DWIは梗塞巣が微小であっても容易に病変を識別できた。

これまでTIAの持続時間が長くなるにつれて、DWIで陽性所見のえられる割合が高くなるとする報告が散見される^{1)~3)}。しかし、われわれの検討ではTIAの発作持続時間とDWI陽性所見の間には関連がなかった。とくにAfを合併するTIA症例は発作持続時間が5~10分間の短時間群(Case 1~3)と4~6時間の長時間群(Case 4~6)に分けられたが、いずれにおいてもDWI陽性所見を全例でみとめた。これはAfを合併するTIAでは塞栓性機序により生じるため、たとえTIA発作持続時間が短くとも強い虚血により細胞内浮腫を生じるためにDWI異常を示したと考えられた。また、心原性脳塞栓症はフィブリン血栓が心腔内より飛翔し、大血管を閉塞する大きな皮質梗塞が典型的である。しかし近年のCTやMRIの検討により、大脳深部白質や皮質の微小な梗塞巣も心原性塞栓により生じ、臨床的にはラクナ症候群やTIAを呈することが示唆されるようになった^{6)~10)}。したがって、短時間群では心腔内より微小な塞栓が飛翔し、大脳皮質や皮質下に微小な梗塞巣を形成したと考えられた¹⁰⁾。一方、長時間群では心腔内より比較的大きな血栓が飛翔し、皮質枝領域に梗塞を生じたが、自然に溶解、分散した可能性(Case 4)や、運動野や言語野など神経欠落症状の出現する部位からはずれたため、梗塞巣周囲の浮腫などによる症状が一過性に出現するのみであった可能性(Case 5, 6)が考えられた。

われわれのTIA症例ではAf合併例でAf非合併例に比して持続時間にかかわらずDWI異常を有意に多くみとめたことより、DWI陽性のTIAは高率に塞栓性機序が関与している可能性が示唆された。また、DWIはこれらの虚血病変を描出するのにもっとも有用であった。

文 献

- 1) Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al : Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 30 : 1174-1180, 1999
- 2) 高山秀一, 美原 盤, 小林正人ら : TIAの診断における拡散強調画像の意義. *脳神経* 52 : 919-923, 2000
- 3) Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, et al : Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *Am J Neuroradiol* 23 : 77-83, 2002
- 4) National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular

- diseases III. *Stroke* 21 : 637—676, 1990
- 5) Adams Jr. HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al : Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24 : 35—41, 1993
 - 6) Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, et al : Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. *Stroke* 30 : 2644—2650, 1999
 - 7) Wada K, Kimura K, Minematsu K, et al : Spotty cortical enhancement detected by magnetic resonance imaging : A sign of embolic transient ischemic attack and stroke? *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 10 : 19—22, 2001
 - 8) Jung DK, Devuyst G, Maeder P, et al : Atrial fibrillation with small subcortical infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 : 344—349, 2001
 - 9) Yonemura K, Kimura K, Minematsu K, et al : Small centrum ovale infarcts on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 33 : 1541—1544, 2002
 - 10) Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, et al : 'Footprints' of transient ischemic attacks : a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 14 : 177—186, 2002

Abstract

Abnormalities on Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Patients with Transient Ischemic Attack

Tomomi Nakamura, M.D.^{1,2}, Shinichiro Uchiyama, M.D.², Yasuro Shibagaki, M.D.¹ and Makoto Iwata, M.D.²

¹Department of Neurology, Ushiku Aiwa General Hospital

²Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We studied abnormalities on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) in patients with transient ischemic attack (TIA). Out of 18 consecutive TIA patients, 9 patients had relevant focal abnormalities on DWI. Among TIA patients, six patients were associated with atrial fibrillation (Af), and all of these patients had focal abnormalities on DWI as well. TIA patients with Af had significantly more frequent focal abnormalities on DWI than those without Af ($p = 0.009$; Fisher's exact probability test). In addition, the duration of TIA symptoms was not related to the presence of focal abnormalities on DWI. These results indicate that embolic mechanism may cause focal abnormalities on DWI. DWI was more sensitive to detect responsible ischemic lesions in these patients than T2-weighted image or fluid-attenuated inversion recovery image.

(*Clinica Neurol*, 43 : 122—125, 2003)

Key words : transient ischemic attack, diffusion-weighted magnetic resonance imaging, atrial fibrillation, embolic mechanism

トリプタンの妊婦における使用

Triptan usage during pregnancy

平田幸一 (獨協医科大学神経内科学教室)

Koichi HIRATA

◎片頭痛は妊娠可能年代の女性に多いため、頭痛薬が妊婦に及ぼす影響についての知識は重要である。妊娠中は片頭痛が改善することから、治療法として非薬物療法を第一選択とすることになるが、薬物治療もQOLの観点からどうしても必要な場合がある。アセトアミノフェンが比較的安全な薬物として評価されているが、現在の片頭痛薬物治療の主役ともいえるトリプタンの使用是非が問題となる。妊婦におけるトリプタンの使用についての問題点は、大きく2つに分けられる。第1は妊娠に気づかず偶然投与が行われてしまった場合、第2は妊娠の可能性があるか妊娠を希望している片頭痛患者への投与の是非である。前者については、重篤な出産異常は少ないという現在までの報告を拠り所に対処していくことになるが、後者については、現時点でもなおインフォームドコンセントと自己責任の明確化により投与できる可能性があるといつとるにどまらなくてはならない。

Key word 妊娠, スマトリプタン, 催奇形性, 先天性欠損

妊娠中は片頭痛が改善することはよく知られた事実ではある。しかし、20~30歳代女性の片頭痛罹患率は10~20%にも及ぶことからわかるように、片頭痛は妊娠可能年代の女性に多く、頭痛薬が妊婦に及ぼす影響についての知識は重要である。妊娠時の片頭痛治療法として非薬物療法を第一選択とすることは当然であろうが、QOLの観点から薬物療法も必要な場合がある。また、妊婦でなくとも妊娠可能な片頭痛患者は、頭痛に対する薬剤が妊娠、出産、胎児に及ぼす影響について知っておきたいであろう。現在までの報告では薬物療法として消炎鎮痛薬のアセトアミノフェンの安全性がある程度評価されているが、近年わが国でも片頭痛に対する急性期治療薬としてトリプタン系薬剤が発売になり、その使用量が増加している。

本稿ではトリプタンを中心に、片頭痛急性期治療薬の妊婦における使用の是非について述べる。

妊娠と片頭痛

片頭痛が少なくなるのは妊娠中期と後期の6カ月といわれている。とくに、片頭痛発作が月経に伴って起こる女性では改善が著明であることが報

サイド
メモ
1

妊婦における片頭痛予防薬

妊婦における予防的投薬は一般に勧められておらず、妊婦本人とパートナーの自己責任の範囲にてのみ行われるべきである。妊娠時の高血圧、子癇などの数多くの投薬実績もあり、どうしても使用するとすればβブロッカーのプロプラノロールということになる。EBM 上一般の片頭痛患者への予防投与が推奨されている三環系抗うつ薬、抗てんかん薬は使用すべきでなく(アミトリプチン、バルプロ酸のFDAリスク分類は"D")、塩酸ロメリジンなどカルシウム代謝拮抗薬の安全性は確立されていない(塩酸ベラパミルのFDAリスク分類は"C")⁹⁾。

告されている。Ratinahirana²⁾の疫学調査による結果では、妊娠により147例中102例(69.4%)が軽快あるいは消失することを示されている。この結果は、わが国における寺本³⁾の結果でもほぼ同様である。

しかし、一部の患者では改善がみられず、とくに前兆のある片頭痛の場合には悪化することもある。妊娠中にはエストロゲンとプロゲステロンが高値であるため頭痛が起こりやすく、エストロゲンとプロゲステロンが急激に低下する分娩後には頭痛が悪化することも知られている。妊娠初期に片頭痛が一時的に悪化する例についてはエストロゲンのみならず、種々の因子が関与しているためとの指摘がある。実際、妊娠によりセロトニンの代謝が変化すること、また妊娠中期および後期においてもエンドルフィンの血中濃度が高まることも示唆されている。さらに、産後ではエストロゲンの低下のみならず、プロラクチン濃度上昇も片頭痛の誘発因子になるという考えもある。

妊娠中の片頭痛急性期治療

前述したように妊娠中は片頭痛の減ることが多いので、治療上困難な症例は多いとはいえ、非薬物療法を第一選択とするのが一般的である。PfaffenrathとRehm⁴⁾はまず、睡眠、マッサージ、アイスパック、リラクセーション、バイオフィードバックなどを試してみるべきとしている。しかし、これで改善しなかったり、また悪化する症例については薬剤投与の必要な場合がある。

鎮痛薬、麻酔薬、抗不安薬と鎮吐薬(表1, 2)

アセトアミノフェンは妊娠中片頭痛の第一選択とされている⁴⁵⁾。FDAの妊娠に関するリスク分類(表1)においても“B”で、催奇形性もないと報告されている。効果が不十分な場合、カフェインを付加することによって若干効果が高まるが、大量のカフェイン投与は、自然流産、とくに妊娠初期のリスクを増大させるともいわれているので、量の制限を念頭におくべきであろう。

アスピリンも少量の使用では催奇形性がないが、子宮収縮阻害作用があり、結果として母体・新生児の出血を増加させる危険は指摘されている。

表1 妊婦に対する薬剤のFDAリスク分類

A: 妊婦における比較試験で、リスクのないことが証明されているもの
B: リスクは報告されていないが、妊婦での比較試験のないもの
C: 動物実験では胎児への影響はないが、ヒトでの検討がないもの
D: ヒトあるいは動物実験でなんらかの影響があると考えられているもの
X: 妊婦への投与は禁忌のもの

表2 片頭痛急性期治療薬のFDAリスク分類(文献⁴⁾より改変)

薬剤	FDA risk categoris
NSAIDs	
acetaminophen	B
aspirin	C
ibuprofen	B
naproxen	B
エルゴタミン	
ergotamine	X
dihydroergotamine	X
トリプタン	
sumatriptan	C*
eletriptan	C
zolmitriptan	C
制吐剤	
metoclopramide	B
prochlorperazine	C
その他	
codeine	C
diazepam	D

*: Foxらは“B”と“C”の中間にすることを提唱している。

とくに妊娠後期は注意すべきと考えられている。また、アスピリンに限らず他のNSAIDsでも、胎児動脈管の狭窄あるいは閉塞を生じさせる危険があると報告されている。以上より、リスク分類は“C”となっている。イブuproフェンやナプロキセンは催奇形性がないことが確認されており、常用しなければ危険は少ないといわれている。

コデインは単独あるいはNSAIDsとの併用であまり危険なく使用できると考えられている。しかし、FDAのリスク分類は“C”で、むやみに使用すべきではない。

ベンゾジアゼピン系の抗不安薬はバルピタール系薬剤とともに、妊娠中の使用は好ましくないとされている。ジアゼパムのリスク分類は“D”に分類されている。

鎮吐薬については、メトクロラミドは催奇形性がないので、妊娠後期には使用可能であるが、ドンペリドンはずかではあるが血液-脳関門を通過すること、催奇形性のあることから、使用しないほうがよいとされている。

エルゴタミン製剤

エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミンは子宮収縮作用があり、胎盤の血流を阻害することにより胎児の死亡率を高め、成長の遅延や胎児の低酸素血症をもたらす可能性が指摘されている。また、ヒトではまだ報告がないが、動物実験によって催奇形性が証明されている。このため FDA のリスク分類も“X”と、妊娠中の使用は禁忌である⁵⁾。

トリプタン

トリプタン系薬剤はセロトニン 1B/1D 受容体作動薬として、片頭痛急性期のエビデンスに基づく治療薬としての地位が確立されている。わが国でも 2003 年 1 月現在、3 種類のトリプタンが使用可能となっている。片頭痛患者への処方量も着実に増えつつあるが、エルゴタミン製剤の妊娠中投与が禁忌であることから、トリプタンの使用の是非が注目される。片頭痛は若い女性に多いことはさきに述べたが、妊娠に気づかぬ妊娠初期にトリプタンを使用してしまう可能性がある。実際、デンマークにおける報告⁶⁾では妊娠した女性の約 2.5% がスマトリプタンを使用していたとされており、この問題を避けて通ることはできない状況がわが国でも生まれつつある。

スマトリプタンは脳血管に選択的に作動し、動物モデルにおいてはスマトリプタンによる子宮収縮作用は認められないとされている。ゾルミトリプタン、エレトリプタンにおいてもほぼ同様の報告がある。

一方、トリプタンの妊婦における使用の影響についてのエビデンスは少ない。2002 年 9 月末日の時点での MEDLINE 検索では、triptan と pregnancy の検索式で editorial, letter を含め 21 件のみである。しかもそのほとんどが、スマトリプタンについての報告であり、わが国で使用できるスマトリプタン以外の 2 剤、すなわちゾルミトリプタ

ン、エレトリプタンに関する報告はほとんどないため、これらは別の検討が必要との考えもある⁴⁾。

スマトリプタンの妊婦への影響についてはいまだ一定した見解はない。Olesen ら⁶⁾は、デンマーク North Jutland 州(人口 493,000 人)の処方データベースを利用し、1991~1996 年に出産した全女性の処方情報を確認、ロジスティック解析を行った。この結果はスマトリプタンが投与された妊婦では、正常妊婦群に対してだけでなく、片頭痛をもつがスマトリプタンを投与されていない群より早産の危険性が高く、2,500 g 以下の低体重児は、スマトリプタン投与にかかわらずすべての片頭痛をもつ妊婦で正常妊婦群に対して多かったというものであった。彼女らはこの結論について、ヒトの子宮に与えるスマトリプタンの効果に対する検討がなされていない現状について述べたうえで、妊婦に対してのスマトリプタンの悪影響を否定しきれない一方、薬剤よりも片頭痛の重症度のほうが影響した可能性もあると述べている。

これに対し Shuhaiber ら⁷⁾は、経口または皮下投与されたスマトリプタンによる催奇形性の可能性について、自発的に催奇形性情報サービスに連絡した妊婦によるデータに基づいた前向き研究を行った。妊娠中にスマトリプタンを使用した女性は 96 例で、このうち 95 名は妊娠第 1 期に使用していた。このスマトリプタン使用群に対しスマトリプタン非使用片頭痛群および片頭痛でない対照妊婦群での比較を行った。この結果、妊娠の転帰、分娩方式、出産時の妊娠週齢、出生時体重に差は認められず、先天性欠損の発現率にも差がなかった。

O'Quinn ら⁸⁾は 9,861 人の女性片頭痛患者を対

サイ
メモ
2

スマトリプタンの乳汁分泌

母親に投与された量の約 3.5% が母乳中に分泌されるが、投与後 8 時間経てば実際に乳汁中に検出される量はほとんどないとの報告がある。しかし、製薬会社側としては投与後 24 時間の授乳を避けるよう勧告している。ゾルミトリプタン、エレトリプタンにも同様の勧告がある¹²⁾。

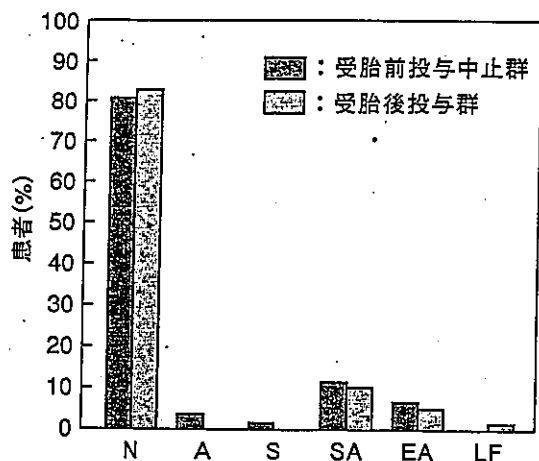


図1 スマトリプタンが受胎前に(注射)投与されていた妊婦の出産転帰⁹⁾

173人のうち76人について、受胎後投与された妊婦との検討がなされた。N: 正常分娩, A: 異常分娩, S: 死産, SA: 自然流産, EA: 選択による妊娠中絶ともに両群に差はなかったとしている(LF: 5例は追跡不可能)。

象に前向き研究を行った。この検討は比較研究ではないが、スマトリプタン(注射)使用173人の妊婦のうち168人から詳細なデータが採取できた。このうち76人ではスマトリプタンが受胎前に投与中止されており、受胎後(妊娠前期)も投与された妊婦との検討がなされた。この結果、正常分娩、異常分娩、死産、自然流産、選択による妊娠中絶ともに両群に差はなかったとしている(図1)。

KallenとLygner⁹⁾はスウェーデンにおける出産登録システムを使用し、頭痛薬を妊娠第1期に使用していた905例の片頭痛妊婦のうち、658例のスマトリプタン使用者を抽出し、スマトリプタンに催奇形性や先天性欠損のないことを確認した。さらにEphrossは¹⁰⁾は、スマトリプタンが妊娠第1期に投与された282名の妊婦における先天性欠損の率は4.4%(CI: 2.3~8.0%)で一般のコントロールレベル3%(CI: 2~5%)と比較して有意差がないと報告している。

Foxら¹¹⁾は、これらの検討をまとめ、従来のスマトリプタンのリスク分類“C”を“B”と“C”の間にするを提唱しており、その理由のひとつとして、スマトリプタンはエルゴタミンと異なり血管平滑筋緊張に作用する5-HT₂受容体に作用がないことをあげている。

おわりに

妊婦におけるトリプタンの使用には、①妊娠に気づかず偶然投与が行われてしまった場合、②妊娠の可能性はあるか妊娠を希望している片頭痛患者への投与の是非という問題点がある。①については本稿に述べたように重篤な出産異常は少ないということを抛り所に対処していくことになるが、②については現時点でもなおインフォームドコンセントと自己責任の明確化により投与できる可能性があるというところにとどまるであろう。

文献

- 1) Sakai, F. and Igarashi, H.: *Cephalalgia*, 17: 15-22, 1997.
- 2) Ratinahirana, H. et al.: *Neurology*, 40(Suppl.): 437, 1990.(abstract)
- 3) 寺本 純: 臨床医のための片頭痛エッセンス. ライフサイエンス, 2000, pp. 87-89.
- 4) Pfaffenrath, V. and Rehm, M.: *Drug Safety*, 19: 383-388, 1998.
- 5) Siberstein, S. D. and Massiou, H.: *Wolffs Headache and Other Head Pain*, 7th ed. Oxford Univ. Press, 2001, pp. 981-986.
- 6) Olesen, C. et al.: *Headache*, 40: 20-24, 2000.
- 7) Shuhaiber, S. et al.: *Neurology*, 51: 581-583, 1998.
- 8) O'Quinn, S. et al.: *Arch. Gynecol. Obstet.*, 263: 7-12, 1999.
- 9) Kallen, B. and Lygner, P. E.: *Headache*, 41: 351-356, 2001.
- 10) Ephross, S. A. and the Sumatriptan Pregnancy Registry Advisory Committee: *Cephalalgia*, 21: 263, 2001.(abstract)
- 11) Fox, A. W. et al.: *Headache*, 42: 8-15, 2002.
- 12) Gawel, M. J. et al.: *Can. J. Neurol. Sci.*, 28: 30-41, 2001.

緊張型頭痛

平田 幸一 獨協医科大学
ひらた こういち 神経内科教授

緊張型頭痛の罹患率は、わが国でも20~30%といわれ、頭痛のなかでもっとも多いものである。これは片頭痛の約8%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もっとも多いもののひとつである。したがって実地医家における診断・治療の重要性は非常に高いものといえる。しかし、これほど多い疾患であるにもかかわらず、EBMに立脚した緊張型頭痛の治療に関する指針は少なく、画像診断で何もしなければ痛み止めというのが一定の診療パターンであるといっても過言ではない。一方、近年、診療、とりわけ治療方針に関してのガイドラインの重要性が唱えられるようになり、医療の標準化という観点からもその進歩は著しい。これに呼応して、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慢性頭痛治療ガイドラインが整備されつつある。ここでは、この観点よりEBMに基づいた緊張型頭痛の治療の実際につき述べる。

1. 診断基準と治療背景

緊張型頭痛の診断基準自体は比較的明快に分類されており、頭痛が1ヵ月のうち15日未満の反復発作性緊張型頭痛 (episodic tension-type headache: ETTH)、頭痛が1ヵ月のうち15日以上慢性緊張型頭痛 (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、前二者は頭部筋群の異常の有無によりさらに細分類されるが、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。なぜなら、そもそも緊張型頭痛の母集団は不均一なものであり、同じ緊張型頭痛とはいっても、その病態は多種多様なのである。

2. 治療法

以上のように、緊張型頭痛の原因には種々なものがあり、口・顎部の機能異常、心理社会的ストレス、不安、うつなどの誘因に対しては、個々の

基本的治療法の方が重要である。近年、精神的ストレスは増加する一方であり、これに加え、同一姿勢でのコンピュータの長時間操作などいわゆるテクノストレスの増大により頭頸部周囲筋の緊張を増大させる。このようなストレス負荷に対する予防、治療が重要である。これには、うつむき姿勢に代表される姿勢の矯正や枕の選定、あるいは適度な運動の必要性など、日常生活および環境に関する指導が第一に行われるべきである。また、頭痛体操は副作用がなく家庭内で簡易に行えることを考慮するとコストの面からも推奨される。しかし、これらの非薬物療法のみでは、薬物を求めて来院する患者が多い実際の診療場面では対処できない場合もあり下記処方を行う。

処方1
ブルフェン (200 mg)
1錠、1X 頭痛時頓服 (空腹時を避ける)

現時点でのEBM評価がもっとも高い処方であるが、頭痛の健保適応がない。

処方2
アスピリン (330~500 mg)
1錠、1X 頭痛時頓服 (空腹時を避ける)

健保適応がありEBM評価も比較的高い。

処方3
トリプタノール (10~25 mg)
1錠、1X 就眠時

慢性緊張型頭痛のように頻度が高い場合、精神的背景が明らかな場合に処方する。効果出現まで約1ヵ月必要なこと、副作用として口腔内乾燥、眠気などがあることを銘記すべきである。

筋緊張が非常に強い場合、頸椎症などを基礎に持つ場合、上記に加え下記処方を行う。

処方4

テルネリン (1 mg)

3錠, 3X 食後

EBM 評価も比較的高いが頭痛の健保適応はない。

EBM に基づいた緊張型頭痛の治療とはいっても、それを適正に行うには、本症が雑多な背景のうに成り立ったことを知り、詳細な病歴聴取による症例ごとの治療法選択が必要であろうことはいうまでもない。

追補改訂版

ISBN4-88002-450-3

精神科救急診療の実際

診療・看護・福祉に携わる人のために

編著

江畑敬介 (江畑クリニック院長)

坂口正道 (東京都立松沢病院副院長)

今日、精神科救急医療システムは着々と整備されている。しかし、その内実は満足のものではなく、今後のさらなるシステムの構築が期待されるところである。

本書は、そのような状況を踏まえ、生きた事例に基づいて精神科救急診療の実際をわかりやすく解説したものであり、看護上の問題、ソーシャルワーク上の問題などにも言及され、医師のみならず看護師やソーシャルワーカーの方々にとっても必読の好著である。

— 主要目次 —

総論/面接時の留意事項/身体診察時の留意事項/仮説検証的診断過程/初診時に留意すべき法律的事項

診断と治療/治療目標の設定/救急入院治療の必要性の判断/自殺危険性診断/他害性診断/入院治療の一般

原則/保護室の使用上の注意とその治療上の意義/危機介入的精神療法/クライシス指向的家族療法

チーム医療の機能と構造/看護上の問題/ソーシャルワーク上の問題

状態像による診断と対応/精神症状を主とするケース (18 症例) /行動上の問題 (9 症例) /意識障害・その他 (6 症例)

リエゾン精神医療/救命救急からのリエゾン (9 症例) /精神科救急のリエゾン (4 症例)

社会・文化的問題 (7 症例)

ソフトな精神科救急/外来ケース (8 症例) /その他の社会的問題 (5 症例)

資料



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6丁目26番8号

TEL 03-3816-2853 FAX 03-3816-2895

トリプタン最前線

2. 妊婦とトリプタン

獨協医科大学 神経内科
平田幸一

はじめに

20, 30 歳代女性の片頭痛罹患率は 10 から 20%にも及ぶ¹⁾。すなわち、片頭痛は妊娠可能年代の女性に多く、頭痛薬が妊婦におよぼす影響についての知識は重要である。妊娠時の片頭痛治療法として非薬物療法を第一選択とすることは、当然であろうが、QOL の観点から薬物療法も必要な場合がある。一方、わが国でも片頭痛に対する急性期治療薬としてトリプタン系薬剤が発売になり、その使用量が増加している。本稿では、トリプタンを中心に片頭痛急性期治療薬の妊婦における使用の是非について述べる。

妊娠と片頭痛治療

妊娠中は片頭痛が減ることが多く^{2), 3)}、とくに妊娠中期と後期の 6 カ月は少ないといわれている。したがって、この場合、治療は比較的簡単で、非薬物療法が第一選択となり、睡眠、マッサージ、アイスパック、リラクゼーション、バイオフィードバックなどが推奨されている⁴⁾。しかし、これで改善しない例、ときにある悪化例については薬剤投与が必要となる。

鎮痛薬、麻酔薬、抗不安薬と鎮吐薬

アセトアミノフェンは妊娠中片頭痛の第一選択とされている⁴⁾。FDA の妊娠に関するリスク分類においても「B」ランクで催奇形性の報告もないとされている。効果不十分の場合、カフェインを付加することによって若干効果が高まるが(表 1)、大量のカフェイン投与は自然流産とくに妊娠初期のリスクを増大させるともいわれている。

表 1 妊婦に対する薬剤の FDA リスク分類

- A: 妊婦における比較試験でリスクのないことが証明されているもの
- B: リスクは報告されていないが妊婦での比較試験のないもの
- C: 動物実験では胎児への影響はないが、ヒトでの検討がないもの
- D: ヒトあるいは動物実験でなんらかの影響があると考えられているもの
- X: 妊婦への投与は禁忌のもの

アスピリンも少量の使用では催奇形性がないが、子宮収縮阻害作用があり、結果として、母体、新生児の出血を増加させる危険は指摘されている。とくに妊娠後期は注意すべきと考えられている。また、アスピリンに限らず他の NSAIDs でも、胎児動脈管の狭窄あるいは閉塞を生じさせる危険があり、リスク分類「C」となっているが、少なくとも、イブプロフェンやナプロキセンは催奇形性がないことが確認されており、常用しなければ危険は少ないといわれている。

コデインは単独あるいは NSAIDs との併用であまり危険なく使用できると考えられている。しかし FDA のリスク分類は「C」でむやみに使用すべきではない。

ベンゾジアゼピン系の抗不安薬、バルビタール系薬剤は、妊娠中の使用は好ましくない。ジアゼパムのリスク分類はヒトあるいは動物実験でなんらかの影響がある「D」に分類されている。

鎮吐薬については、メトクロラミドは催奇形性がないので妊娠後期には使用可能であるが、ドンペリドンはずかではあるが、血液脳関門を通過すること、催奇形性のあることから使用しないほうがよい

とされている。

エルゴタミン製剤

エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミンは子宮収縮作用があり胎盤の血流を阻害することにより、胎児の死亡率を高め、成長の遅延や胎児の低酸素血症をもたらす可能性が指摘されている。また、ヒトではまだ報告がないが動物実験によって催奇形性が証明されている。このためFDAのリスク分類も「X」と妊娠中の使用は禁忌である⁹⁾。

トリプタン

トリプタン系薬剤はセロトニン1B/1D受容体作動薬として、片頭痛患者への処方量も着実に増えつつある。したがって、妊娠に気づかぬ妊娠初期にトリプタンを使用してしまうケースも増加する可能性がある。実際、デンマーク⁹⁾では妊娠した女性の約2.5%がスマトリプタンを使用していたとされている。

スマトリプタンは脳血管に選択的に作動し、動物モデルにおいてはスマトリプタンが子宮収縮作用は認められないとされている。ゾルミトリプタン、エレクトリプタンにおいてもほぼ同様の報告がある。ヒトにおいてはトリプタンなかで最もデータが豊富なスマトリプタンでさえも妊婦への影響については、いまだ一定した見解はない。Olsenら⁹⁾は、1991年から1996年までにある地域で出産した全女性の処方情報を確認、ロジスティック解析を行った。この結果は、スマトリプタンが投与された妊婦では、正常妊婦群に対してだけでなく、片頭痛をもつがスマトリプタンを投与されていない群より早産の危険性が高く、2500g以下の低体重児はスマトリプタン投与にかかわらず全ての片頭痛をもつ妊婦で正常妊婦群に対して多かったというものであった。彼女らはこの結論について、ヒトの子宮に与えるスマトリプタンの効果に対する検討がなされていない現状について述べたうえで、妊婦に対してのスマトリプタンの悪影響を否定しきれない一方、薬剤よりも片頭痛の重症度の方が影響した可能性もあると述べている。これに対し、Shuhaiberら⁷⁾は経口または皮下投与されたスマトリプタンによる催奇形性の可能性につき前向き研究を行ったが、妊娠の転帰、分娩方式、出産時の妊娠週齢、出生時体重に差は認められず、先天性欠損の発現率にも差がなかった。O'Quinnら⁸⁾は

9861人の女性片頭痛患者を対象に前向き研究を行った。173人の妊婦のうち168人から詳細なデータが採取できた。このうち76人がスマトリプタンが受胎前に（注射）投与されており、投与されなかった妊婦との検討がなされた。この結果、正常分娩、異常分娩、死産、自然流産、選択による妊娠中絶ともに両群に差はなかったとしている。スウェーデンにおける出産登録システムを使用した検討では⁹⁾、頭痛薬を妊娠第1期に使用していた905例の片頭痛妊婦のうち、658例のスマトリプタン使用使用者を抽出し、スマトリプタンに催奇形性や先天性欠損のないことが確認された。さらに、Ephrossは¹⁰⁾スマトリプタンが妊娠第1期に投与された282名の妊婦における先天性欠損の率は一般のコントロールレベルと比較して同等である有意差と報告している。Foxらは¹¹⁾これらの検討をまとめ、従来のスマトリプタンのリスク分類「C」を「B」と「C」の中間にすることを提唱しており、その理由のひとつとしてスマトリプタンはエルゴタミンと異なり血管平滑筋緊張に直接作用がないことをあげている（表2）。

おわりに

トリプタンの妊婦における使用についての問題点は大きく2つに分けられる。第一は妊娠に気づかず偶然投与が行われてしまった場合。第二は妊娠の可能性はあるか妊娠を希望している片頭痛患者への投与の是非である。前者については重篤な出産異常は少ないという現在までの報告を振り所に対処してゆくことになるだろうが、後者については、現時点でもなおインフォームドコンセントと自己責任の明確化により投与できる可能性があるというところに留まるであろう。

表2 片頭痛急性期治療薬の FDA リスク分類. 5)より改変.

薬剤	FDA リスク分類
NSAID s	
Acetaminophen	B
Aspirin	C
Ibuprofen	B
Naproxen	B
エルゴタミン	
Ergotamine	X
Dihydroergotamine	X
トリプタン	
Sumatriptan	C*
Eletriptan	C
Zolmitriptan	C
制吐剤	
Metoclopramide	B
Prochlorperazine	C
その他	
codeine	C
Diazepam	D

* Foxらは「B」と「C」の中間にすることを提唱

文献

- 1) Sakai, F. and Igarashi, H: Cephalalgia, 17: 15-22, 1997.
- 2) Ratinahirana, H. et al.: Neurology, 40(supp 1):437 (Abstract), 1990.
- 3) 寺本 純: 臨床医のための片頭痛エッセンス, ライフサイエンス, p87-89, 2000
- 4) Pfaffenrath, V. Rehm, M.: Drug Safety, 19:383-388, 1998.
- 5) Siberstein, S.D. and Massiou, H.: Wolffs Headache and other head pain, Seventh edition. Oxford university press, p981-986, 2001.

6) Olesen, C. et al.: Headache. 40:20-24, 2000.

7) Shuhaiber, S. et al.: Neurology. 51:581-583, 1998.

8) O'Quinn, S. et al.: Arch. Gynecol. Obstet., 263: 7-12, 1999.

9) Kallen, B. and Lygner, P.E.: Headache, 41:351-356, 2001.

10) Ephross, S.A. and the Sumatriptan Pregnancy Registry Advisory Committee: Cephalalgia, 21: 263 (Abstract), 2001.

11) Fox, A.W. et al.: Headache, 42:8-15, 2002.

EBM に基づいた治療の実際
緊張型頭痛

平田幸一・椎葉千恵

獨協医科大学神経内科/ひらた・こういち ししば・ちえ

はじめに ●

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、最も多いものである。これは片頭痛に比べても明らかに多いばかりか、すべての疾患のなかで最も多いものの一つである。したがって実地医家における診断・治療の重要性は非常に高いものといえる¹⁾。しかし、これほど多い疾患であるにもかかわらず、緊張型頭痛の治療に関するEBMに立脚した指針は少なく、画像診断で何もないければ痛み止めというのが一定の診療パターンであったといっても過言ではない。一方、近年、診療、とりわけ治療方針に関してのガイドラインの重要性が唱えられるようになり、医療の標準化という観点からもその進歩は著しい。これに呼応して、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慢性頭痛治療ガイドライン²⁾が整備されつつある。本稿では、この観点よりEBMに基づいた緊張型頭痛の治療の実際につき述べる。

診断基準 ●

緊張型頭痛の診断基準(表1)自体は比較的明快に分類されており、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。なぜなら、そもそも緊張型頭痛の母集団は不均一なものであり、同じ緊張型頭痛とはいっても、その病態は多種多様なのである。このような理由で、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無作為比較試験(RCT)を行っていても、対象症例数が少なく更なる大規模試験

表1 緊張型頭痛の診断基準

緊張型頭痛: tension-type headache (TTH, 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ヵ月のうち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ヵ月のうち15日以上、かつ6ヵ月間持続
(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、家族的団聚を失い、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
1. 原因不明
2. 下記の3~10の因子の二つ以上
3. 口・顎部の機能異常
4. 心理社会的ストレス
5. 不安
6. うつ
7. 妄想や妄想概念としての頭痛
8. 筋性ストレス
9. 緊張型頭痛に対する薬剤過剰摂取
10. 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ヵ月のうち15日未満であれば反復発作性緊張型頭痛、15日以上が6ヵ月間持続は慢性緊張型頭痛

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^{3,4)}。このような状況であるにもかかわらず、研究としては対象を反復発作性と慢性緊張型に分類して報告され

- 緊張型頭痛治療で鎮痛薬・NSAIDsの使用はEBMとして認められている。
- 妊娠時安全に投与できる鎮痛薬はアセトアミノフェンである。
- 抗うつ薬のアミトリプチリンは予防薬としての評価が高い。

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、これらについて厳密に区別せず述べる。

薬物による治療 ●

1. 鎮痛薬とNSAIDs

緊張型頭痛治療には数多くの鎮痛薬およびNSAIDsが用いられている。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、アセチルサリチル酸(アスピリン[®]、ミニマックス[®])は緊張型頭痛に最も多く用いられている薬剤である。その他の鎮痛薬およびNSAIDsについても数多くの科学的な検討が行われている。これらの検討ではイブプロフェン(ブルフェン[®]、ナパセチン[®]など)とケトプロフェン(カピステン[®]、オルヂス[®]など)の効果が比較的優れているとの報告があるが、各種薬剤の効果の差は少なくしかも不定である。これらの報告ではイブプロフェンは200 mg、ケトプロフェンは25 mg使用の報告が多い。ただ、注意すべきは本邦で健保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(ナパ[®]、ピリナジン[®]など)、メフェナム酸(ポンタール[®]：500~1,000 mg)であること、妊娠に対する安全性が最も確立されているのはアセトアミノフェンであることである。アセトアミノフェンは1,000 mg投与されている報告が多い。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科学的なエビデンスも確立されている。また、とりわけ慢性緊張型頭痛の治療に使えることであるが、予防的に薬剤が投与される場合は薬剤誘発性頭痛の発症など副作用の問題から、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。

2. カフェイン

科学的な検討でNSAIDsとの併用効果は実証されている。例えば、イブプロフェンとカフェイン(カフェイン末、無水カフェイン)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の報告がある。片頭痛には健保適用があり1日0.3gほどが適用量ではあるが、副作用として胃部不快感などがあること、また、依存性があり、薬剤誘発性頭痛に陥る可能性が増すことを考慮すべきである。

3. 抗うつ薬

多くの検討から特に予防治療薬としてのアミトリプチリン(トリプタノール[®]など：10~25 mg/日)のエビデンスは高い。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[®])、ミアンセリン(テトラミド[®])の効果がこれに続く。副作用が少ないことからフルボキサミン(テプロメール[®]、ルボックス[®])やパロキセチン(パキシル[®])などのセロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)も考慮されるが、確実な効果は証明されているわけではない。しかし、副作用の少ないことから、SSRIの推奨度の方が高い可能性もあり、第一線の診療では考慮されるべきであろう。スルピリド(ドグマチール[®]など)もCTTHに効果があるが有意ではないとされている。CTTHの急性期にブスピロン(本邦になし。類似薬としてはタンドスピロン：セディール[®])が効果があるとの報告もある。

4. 抗不安薬

わが国では緊張型頭痛にベンゾジアゼピン系薬剤が処方されることが非常に多い。実際、エチゾラム(デパス[®])が健保適用となっており、頭痛の背景に心理社会的ストレス、不安、うつなどがある場合、効果がある可能性もある。整合性を欠く

- アスピリン, アセトアミノフェン, メフェナム酸の健保適用がある。
- カフェインと NSAIDs との併用効果は科学的に検証されている。
- 抗不安薬は経験的に効果があるが, EBM に立脚したデータはまだない。

表 2 緊張型頭痛治療薬の EBM

薬剤	EBM 背景 強弱	副作用	適応	投与方法
NSAIDs				
アセトアミノフェン*	◎	まれ	主に急性期	経口
アスピリン*	◎			
メフェナム酸*	◎			
イブプロフェン	◎			
ナプロキセン	◎			
カフェイン併用				
ナイブプロフェン	◎	胃腸症状	主に急性期	経口
抗うつ薬				
アミトリプチリン	◎	口腔内乾燥, 眠気など	主に慢性期	経口
マプロチリン	○			
ミアンセリン	○			
スルピリド	△			
フルボキサミン	○			
タンドスピロン	△			
筋弛緩薬				
チザニジン	○	まれ	急・慢性期とも	経口
エペルゾン	△			
抗不安薬				
アルプラゾラム	○	眠気など	急・慢性期とも	経口
エチゾラム*	△○			
クロルプロマジン	△	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	△			
トリプタン				
スマトリプタン	△	胸部不快など	混合型頭痛	皮下注

*健保適用あり

◎: 複数の RCT による EBM 背景をもつ。

○: 少数ではあるが EBM 背景あり。

△: EBM 背景には乏しいが経験的には有用。

ことに, アルプラゾラム(ソラナックス®など)が効果ありとのエビデンスもあるが, 健保適用されているエチゾラムの検証データはなく, 今後の検

討が必要である。この他, わが国では分類上メジャーランライザーに区分されるプロクロルペラジン(ノバミン®)10 mg 静注や, メジャートラ