

分担研究報告書

B7 [ ] = myID

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1		親	子									
2	synonym	*頭痛薬	myVar =list, *頭痛薬, -, -, *トリプタン, *イミグラン, *ゾーミック, *レルパックス, *マク									
3	synonym	*鎮痛剤	myVar =list, *鎮痛剤, -, -, Loxonin, Pontal, Bufferin, Voltaren, Calonal, Brufen, other,									
4												
5												
6	Top of form						Right of form					
7	first	myID										
8	cc=	Zone	AM	PM	Night							
9	unit	BOR	月経	頭痛の程度	頭痛の程度	頭痛の程度	影響					
10	unit			*頭痛薬	*頭痛薬	*頭痛薬						
11	unit			*鎮痛剤	*鎮痛剤	*鎮痛剤	memo					
12												
13												
14												
15	Bottom of form											

Job\input\Form\FormOutput\Form 2)Output\Output\Grade\C

図 30 出力書式を設定するための Form シート

日付	生理	頭痛の程度			影響度	MEMO (頭痛のタイプ, はき吐, 前ぶれ, 昏倒など)
		午前	午後	夜		
5/17 (月)	痛薬	+	++	+	+	①いつもの痛さと違う感じ ②はなはた気が悪い 左後頭部, 首に

図 31 頭痛日記の例

分担研究報告書

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1		myID 999	月経	頭痛の程度	頭痛の程度	頭痛の程度	影響					Jbb 2008/02/22 1
2				*頭痛薬	*頭痛薬	*頭痛薬						myID =999;
3				*鎮痛剤	*鎮痛剤	*鎮痛剤		memo				BOR =2007.4.11. 1
4		2007/4/11	-	軽度	中等度		中					BOR =2007.4.11. 1
5				-	ゾーミッグ 2T							BOR =2007.4.11. 2
6				-								BOR =2007.4.13. 1
7		2007/4/13	+									BOR =2007.4.14. 1
8												BOR =2007.4.14. 2
9												BOR =2007.4.14. 2
10		2007/4/14	+	軽度	高度	高度	大	服用後少しおさ				BOR =2007.4.14. 2
11				-	ゾーミッグ 2T	ゾーミッグ 2T		まったが、再度痛				BOR =2007.4.15. 1
12				-				みが強くなった。				BOR =2007.4.15. 1
13		2007/4/15	+	中等度	高度		大					BOR =2007.4.15. 2
14				-	ゾーミッグ 2T			服用しておさま				BOR =2007.4.16. 1
15				-				る。				BOR =2007.4.16. 2
16		2007/4/16	+	中等度	高度		大	朝いたみがぶり返				BOR =2007.4.16. 2
17				-	ゾーミッグ 1T			した。服用してお	ゾーミッグ 1T			BOR =2007.4.16. 2
18				-				さまる。				BOR =2007.4.17. 1
19		2007/4/17	+	軽度	軽度	軽度	軽					BOR =2007.4.17. 1
20				-								BOR =2007.4.17. 2
21				-								BOR =2007.4.17. 2
22		2007/4/18	-			中等度	中					BOR =2007.4.19. 1
23								仕事多忙、深夜ま				BOR =2007.4.19. 2
24								で残業				BOR =2007.4.19. 2
25		2007/4/20	-	中等度	高度	高度	大	朝からいたみあ				BOR =2007.4.20. 1
26				-	ゾーミッグ 2T	ゾーミッグ 2T		り。おさまらな	ゾーミッグ 1T			BOR =2007.4.20. 1
27				-				い。				BOR =2007.4.20. 2
28		2007/4/21	-	軽度	軽度	軽度	軽					BOR =2007.4.20. 2
29				-								BOR =2007.4.20. 2
30				-								BOR =2007.4.21. 1
31		2007/4/22	-	軽度	軽度	軽度	軽					BOR =2007.4.21. 1
32				-								BOR =2007.4.21. 2

図 32 Form シートの書式に従って整形・出力されたシート

Zone	頭痛の程度	*頭痛薬	*鎮痛剤	*制吐剤	兆・随伴症状	影響度	memo	月経	*ゾーミッグ				
PM 9	軽度 11	-	8	-	23	大	4	-	2	5	-	8	
AM 8	高度 6					軽	3	服用後少し	1	+	5	ゾーミッグ 2T	6
Night 6	中等度 5					中	2	服用してお	1			ゾーミッグ 1T	3
	- 1					-	1	朝いたみが	1				
								江戸丸	1				
								朝からいた	1				

図 33 データを自動集計した例

#### 4. 携帯アプリの配布

携帯アプリの携帯へのダウンロード・配布は、通常は、アプリ掲載サーバの URL に携帯の i-mode でアクセスすることによ

り、半自動的にダウンロード・インストールされる。この場合、使用者を限定することはできず、使用者との連絡手段もない。そこで、ユーザを限定する方策を模索し、

メールサーバと Web サーバの機能を利用することにより、ユーザを限定・特定できる配布システムを構築した（図 34）。

本配布システムでは、携帯電話の ID とその携帯メールのアドレスをユーザ ID とみなしている。携帯メールのアドレスは、その携帯からのメールを受信することで、得ることができる。しかし、メールアドレスの詐称を排除するために、ユーザとの交信を複数回行い、メールアドレスを確認している。

サーバ側では、空メールを受信した場合、携帯のメールアドレスを抽出し、携帯 ID 登録用の URL を返信（図 35）する。ユーザがこの URL にアクセスすることにより、携帯のメールアドレス、携帯電話 ID を得ることができる。この長文な URL には、メールアドレスを元にした暗号をつけており、他の携帯電話からのアクセスを排除することができる。サーバ側はダウンロード用の URL を 2 回目の返信メール（図 36）として送信する。アプリ掲載サーバの URL に携帯でアクセスすることにより、半自動的にダウンロード・インストールされる。この URL には、メールアドレスと携帯番号を元にした暗号が付けられており、他の携帯電話からのアクセスを排除することができる。なお、通常、空メールのアドレスは無効となっており、必要時のみ受け付けるようにしている。

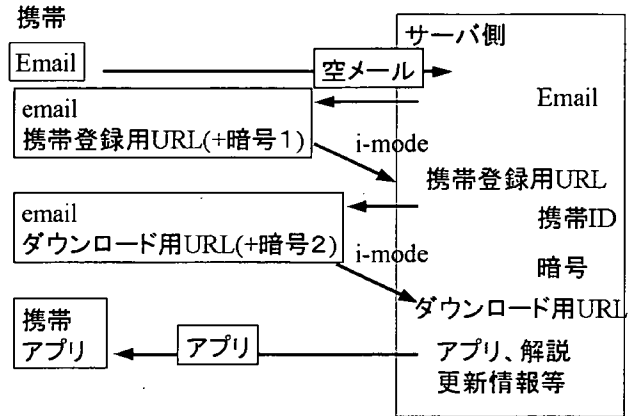


図 34 ユーザを限定する携帯アプリの配布

機種確認のために下記 URL にアクセスして下さい  
(暗号付きなので長いです

member=tja)。

[http://tkapl.com/mychk/mailchk.php?mya=101\(=\)9h95DR6cISvUdvN6FoGdGZ11J7zNlsg3J6OjAyaK7blawauJBi35gYfod3581Q2BwJxs01gFVLT5OeXGybvCHZbJtowL9QTJ3f6wHfr3KTy9BdTUTTEPkSEFVbRKIVi6NLkpEbtYqj6%2BRUFQLFyLRNJJxiTK77OqFbBjM4%2ByD](http://tkapl.com/mychk/mailchk.php?mya=101(=)9h95DR6cISvUdvN6FoGdGZ11J7zNlsg3J6OjAyaK7blawauJBi35gYfod3581Q2BwJxs01gFVLT5OeXGybvCHZbJtowL9QTJ3f6wHfr3KTy9BdTUTTEPkSEFVbRKIVi6NLkpEbtYqj6%2BRUFQLFyLRNJJxiTK77OqFbBjM4%2ByD)

図 35 機種確認用の URL を知らせるメールの例

HP を見る際には毎回このメールが必要です。再送信しませんので、大切に保管願います。

暗号付き URL です。

[http://tkapl.com/tja/entryhp.php?mya=101\(=\)PdCKOCS40cISdVxMtDZQoMvkkZ4OGCRHfUN4sTSEVILVeGnmIQXqWGDseMZp9vFxN5F3FiSt7BNHo40%2FKhnfXMXpqgFFFzx1qZSmm2ae30DJkc53X6Qg3USxrKcTco6E7ieDr%2BofxIqZCsI2BGObmOX7tFb9crjqsDvuFAPN6V2KRdNiiRAR%2B7UZg3TvahVF2d7EF%YhC8FSQ](http://tkapl.com/tja/entryhp.php?mya=101(=)PdCKOCS40cISdVxMtDZQoMvkkZ4OGCRHfUN4sTSEVILVeGnmIQXqWGDseMZp9vFxN5F3FiSt7BNHo40%2FKhnfXMXpqgFFFzx1qZSmm2ae30DJkc53X6Qg3USxrKcTco6E7ieDr%2BofxIqZCsI2BGObmOX7tFb9crjqsDvuFAPN6V2KRdNiiRAR%2B7UZg3TvahVF2d7EF%YhC8FSQ)

図 36 ダウンロード用の URL を知らせるメールの例

#### D. 考察

近年、電子カルテが普及し、インターネットを通じて、自分のカルテを参照（制限項目があるものの）できる医療機関が散見されるようになってきた。しかし、自分の病状・検査データのすべてを自ら把握し、病状を理解するための、個人のための個人による個人のシステムは、日記や手帳以外にはないであろう。携帯電話は個人が常に携帯し、日々のデータを入力・保管するツールとして利用することが技術的に可能である。本研究では、実用に供することを目標に、携帯アプリ「頭痛日記」を試作し、試用意見をもとに改良を行った。

携帯アプリは様々なデータを入力・保存するためのツールとして利用できるが、携帯電話特有の制限事項として、画面が小さいことが挙げられる。アプリの使い勝手は、データ入力のし易さに左右される。今回、メニュー項目やデータ項目を紙製の「頭痛日記」を念頭に作成しなおし、両方を使用する上で違和感のないように工夫した。

数多くの選択肢を簡便に扱えるように、項目間に「リンク」の概念を導入し実装した。各項目の先頭の「\*」はリンク先へ飛ぶことを意味し、大項目の「頭痛薬」一覧から、トリプタンやイミグランなど個々の服用量の一覧へ飛ぶことができるようにした（図6）。一項目の選択肢数は最大30項目までであるが、リンクの深さに制限はなく、多様な選択肢メニューを構築することができる。

携帯電話のアプリで利用できるデータの記録容量（スクラッチパッド）は携帯電話の機種により異なり、100kB～400kBである。開発当初は、病歴・検査データ1件あたりのデータサイズを200バイトと仮定し、

約1000件の病歴・検査データを保存できれば実用上問題ないと考えていた。しかし、日々の「メモ」の記述が長文の場合には、メモリ必要量が多くなり、長年にわたるデータを保持し得ない。その対策として、外部メモリ（microSD, miniSD等）の利用を考え、プログラムを改良する必要がある。

携帯アプリのプログラムの最大サイズは100kBと定められている。本アプリのサイズは当初100kBであったが、プログラムコードの見直し、メニュー項目（リソースファイル）改変により80kBへ縮小することができた。この20kBを利用して、外部メモリの利用などの機能を追加することができよう。

本システムでは、PCとアプリ間のデータの送受信には赤外線通信を用いている。赤外線通信によるデータ転送は、通常のファイルのコピーと同様の手順で行うことができる。プログラムを操作（送受信の設定、通信の承諾）し、送受信両者の方向と距離（20cm以内）を一定に保つことで、容易に実行される。PC本体に赤外線通信の装置が無い場合には、USB赤外線通信アダプタを併用することで、通信が可能となる。ネットワークを介さないため、この間のデータセキュリティは実際上考慮しなくてよい。このことは、アプリケーションの作成にデータ通信のセキュリティ機能を組み込む必要がなくなるばかりでなく、この分のアプリ本来の機能の充実にあてることができる。

ExcelのVBAプログラムは、転送されたデータを解析し、目的の書式に埋め込む作業を行う。この転記作業が完璧に行われるためには、紙製の「頭痛日記」の記載項目と携帯アプリのデータ項目が合致していなければならない。携帯アプリのデータ項目、メニュー項目は、紙製の「頭痛日記」を基

に予め作成したものである（図5）。両者の項目が合致していれば、Excelのシート「Form」を任意に改変することにより、要求する書式でレポートを作成・印字することができる。

携帯電話の利用方法として、空メールによるユーザ登録の方法が一般化してきた。そこで、携帯アプリの配布方法として、空メールを用いた配布システムを構築した。空メールを利用することにより、ユーザを限定でき、ユーザへの広報（アプリの更新、不具合など）が容易になる。

現段階では、携帯アプリは実用的なレベルにあると考える。今後の課題として、携帯アプリの配布、PCへのデータの受け渡し・印刷などの診療現場での運用試験が残されている。

## E. 結論

慢性頭痛患者が自分の病状を自分で記録・病状を把握するための携帯アプリ「頭痛日記」アプリケーションを試作・改良し、空メールを用いた配布システムを構築した。

## G. 研究発表

### 1. 学会発表

Akihiro Takeuchi, Karin Ogawa, Noritaka, Mamorita, Noriaki Ikeda, Fumihiko Sakai. Development of a cell phone-based headache diary. The 13 the Congress of the international headache society, Cephalalgia 27(2007) (6), p654, 30, June, 2007, Stockholm, Sweden.

Akihiro Takeuchi, Katsura Kobayashi, Noritaka Mamorita, Noriaki Ikeda. Development of a

personal medical recorder on a cell phone. 12<sup>th</sup> World Congress on Health (Medical) Informatics, Congress proceedings, P117, 24, August 2007. Brisbane.

平野祥子、守田憲崇、竹内昭博、保阪辰樹、藤田芳邦、池田憲昭. Iアプリ「糖尿病日記」の開発と試用. 第27回医療情報学連合大会論文集 p. 1361-64, 2007.11.24. 神戸

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 研究成果の刊行に関する一覧

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
平田幸一, 木村裕一	薬物長期乱用に伴う頭痛の対処はどうするか.	岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋	EBM 神経疾患の治療	中外医学社	東京	2007	503-506

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirata K, Tatsumoto M, Takeshima T, Igarashi H, Shibata K, Sakai F	Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache.	Intern Med	46(8)	467-472	2007
Iwanami H, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Hirata K	Social and educational status in primary headaches. A sutudy in an academic outpatient neurology clinic in Japan.	Jap J Headache	34(2)	185-188	2007
岩波久威, 小鷹昌明, 平田幸一	長期指圧マッサージにて発症した頭蓋内椎骨動脈解離による両側小脳梗塞.	BRAIN and NERVE	59(2)	169-171	2007
平田幸一, 門脇太郎, 岡安美紀生	緊張型頭痛 update.	神経内科	66(3)	230-236	2007
平田幸一, 岩波久威	緊張型頭痛の病態・治療の最近のトピックス.	診断と治療	95(4)	579-584	2007
平田幸一, 渡邊由佳, 星山栄成	女性の頭痛と QOL.	総合臨床	56(4)	675-678	2007

平田幸一	片頭痛患者が求める理想的な治療薬の選択.	Prog Med	27(3)	629-634	2007
平田幸一, 高嶋良太郎, 相場彩子	適切な片頭痛治療が求められるバックグラウンドとそこに潜むリスク.	薬局	58(7)	3-6	2007
平田幸一, 星野雄哉, 岩波正興, 新島悠子	高齢者における頭痛・神経痛診断の現状.	Geriat Med	45(7)	809-812	2007
平田幸一, 辰元宗人, 小川知宏, 中村新, 星野雄哉	頭痛の薬物療法.	臨牀と研究	84(9)	1174-1179	2007
辰元宗人, 平田幸一	プライマリ・ケアにおける片頭痛の診断・治療・薬物治療の考え方と処方のポイント.	Clinic Magazine	449	18-22	2007
竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 坂井文彦	慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について.	日本頭痛学会誌	34(2)	192-193	2007



研究成果の刊行に関する一覧

発表者	論文タイトル	発表誌名	号巻	ページ	出版年数
清水俊彦、ほか.	片頭痛患者における前額部アロデインア形成と潜在性帯状疱疹ウイルス感染.	薬局	10号	2819-2826	2007
Toshihiko Shimizu, et al.	Correlation between metopic allodynia and exacerbation of migraine, and potential zoster virus in trigeminal nerve or occipital neurological area.	Headachecare	in press.	—	2008

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清水利彦, 鈴木則宏.	頭痛	前田正信 松尾 理	よくわかる病 態生理 8 神経疾患.	日本医事 新報社	東京	2007年	53-57
清水利彦, 鈴木則宏.	脳血管の自律支配 神経	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠	Annual Review 神経	中外医学 社	東京	2007年	263-274

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimizu T, Toriu mi H, Sato H, Shi bata M, Nagata E, Gotoh K, Suzuki N.	Distribution and origin o f TRPV1 receptor-contai ning nerve fibers in the dura mater of rat.	Brain Res.	1173	84-91	2007
Nagata E, Hamada J, Shimizu T, Shi bata M, Suzuki S, Osada T, Takaok a R, Kuwana M, Suzuki N.	Altered levels of serotoni n in lymphoblasts derive d from migraine patients.	Neurosci Res	57	179-183	2007
清水利彦, 鈴木則 宏.	頭痛と神経伝達物質	総合臨牀	56(4)	687-693	2007
鈴木則宏	片頭痛	ドクターサロ ン	51(3)	161-165	2007
鈴木則宏	神経疾患治療ノート「頭 痛」	Clinical Neuros cience	25(1)	112-113	2007
鈴木則宏	片頭痛と脳梗塞	診断と治療	95(4)	601-601	2007
清水利彦、鈴木則 宏	片頭痛の発症メカニズ ム説	薬局	58(7)	2175-2178	2007
清水利彦、鈴木則 宏	群発頭痛の診断・治療	日本医事新報	4334	90-91	2007
清水利彦、鈴木則 宏	セロトニンと片頭痛	Clinical Neuros cience	25(5)	546-549	2007
柴田 護、鈴木則 宏	片頭痛. 女性外来診療マ ニュアル. D. 症状・症 候から診断・治療へー I . 婦人科編ー	産婦人科治療.	94 増刊(200 7.4)	734-741	2007

小堺有史、鈴木則宏	高齢者によくみられる頭痛と神経痛－その特徴と治療の要点－ 4) 片頭痛.	Geriat Med (老年医学)	45(7)	837-840	2007
柴田 護、鈴木則宏	頭痛. 基本的分類に基づいた治療薬の使い方. 実地医家のための神経疾患の薬物治療へのアプローチ.	Medical Practic e.	24(8)	1316-1327	2007
小堺有史、清水利彦、鈴木則宏	頭痛の診断.	医学と薬学	58(2)	194-199	2007
清水利彦、鈴木則宏	女性と片頭痛	産婦人科治療	95(4)	419-425	2007
柴田 護、鈴木則宏	: 薬物乱用頭痛. 慢性骨髄増殖性疾患: 診断と治療の進歩. III. 薬物副作用による神経・筋障害	日内会誌	96(8)	1634-1640	2007
清水利彦、鈴木則宏	頭痛と概日リズム	Clinical Neuroscience	25(10)	1152-1154	2007
木村浩明、清水利彦、鈴木則宏	頭痛診療の実際-亜急性頭痛 慢性硬膜下血腫	臨床と研究	84(9)	1193-1195	2007

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
濱田潤一	頭痛診療ガイド ラインと活用法		診療と治療	診療と 治療社	東京	2007	553-556

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
濱田潤一	片頭痛診療update	神経内科	66	223-229	2007
濱田潤一	性ホルモン・妊娠・ 授乳と片頭痛	Clinical Neurosci ence.	25	564-565	2007
濱田潤一	片頭痛の治療戦略を 知る. 片頭痛発作	薬局	58	2195-2198	2007
J Yonekura, J Hamada, F Sakai	Plasma orexin-A levels in patients with migraine.	The Kitasato Medical Journal. in press			

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二.	薬物乱用頭痛.	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明:	Annual Review 神経 2008.	中外医学社	東京:	2008	50-65

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, Nakashima K.	Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs.	Headache	48	135-139	2008
竹島多賀夫, 今村恵子, 楠見公義, 中島健二	【高齢者の痛み 頭痛・神経痛を中心に】 高齢者によくみられる頭痛と神経痛 その特徴と治療の要点 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)	Geriatric Medicine	45	855-859	2007
竹島多賀夫, 今村恵子, 佐久間研司, 中島健二.	【神経疾患治療の進歩(2006年)】 機能性疾患の治療の進歩	神経治療学	24	467-471	2007
竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二	【片頭痛の診断と急性期治療から管理まで】 片頭痛の予防療法	Progress in Medicine	27	47-50	2007
竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二	【頭痛診療の進歩】 頭痛発症に与する遺伝子 片麻痺性片頭痛	神経内科	66	244-251	2007
古和久典, 安井建一, 中曾一裕, 竹島多賀夫, 中島健二	【頭痛診療の進歩】 頭痛発症に与する遺伝子 MTHFR 遺伝子	神経内科	66	252-257	2007
竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二	【稀な脊椎・脊髄症候】 頸部疾患による頭痛	脊椎脊髄ジャーナル	20	703-708	2007
竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二	【頭痛-その最新情報】 頭痛のメカニズム 痛覚受容の促進と抑制・疼痛感作とアロディニア	Clinical Neuroscience	25	532-535	2007
竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二	【片頭痛の診断と急性期治療から管理まで】 片頭痛の予防療法	Progress in Medicine	27	47-50	2007

# 別 刷

## 6. 薬物長期乱用に伴う頭痛の対処はどうするか

### 1

#### 序論

1カ月に15日以上起こる片頭痛様頭痛，片頭痛様頭痛＋緊張型頭痛様頭痛すなわち，一般にいう慢性連日性頭痛（CDH）の最も多い原因は，頭痛の急性期治療薬の乱用による薬物乱用頭痛（medication-overuse headache: MOH）である。欧米では以前から注目されていたこの頭痛は，不適切な治療が招いた医原病の1つとしてわが国でも注目されつつある。

### 2

#### 指針

MOHの治療は，まず鎮痛薬などの服用を中止することである。思い切って薬を断つことは最も重要なことである。ただ，銘記すべき重要なことの1つは，基本に頭痛があるので，薬剤中止で完全に頭痛がとれることはないとの認識が必要であろう。薬剤乱用の原因となった頭痛の予防，患者教育も必要である。薬剤の服用状況の把握，頭痛の状態を知る上で頭痛日記の活用も有用である。後述するように，原因となる頭痛，薬物により予後は異なるが，薬剤を中止することができれば，1週間くらいで頭痛が消失あるいは著明に軽快する可能性があることが知られている。このような例での入院治療については，賛否両論があるが，精神的・社会的見地から，断薬が困難なことも多く，必要なら入院して薬を断つ。しかも一気に断薬するのがよいといわれている。ただ，断薬の困難さに加え，CDHのうち1/4が薬剤を中止しただけでは効果がないとの報告もあり，この際の補助薬としては，抗うつ薬，抗てんかん薬，ステロイド，トリプタン系薬剤，あるいは片頭痛の予防的治療薬として塩酸ロメリジンや $\beta$ 遮断薬の内服もよいとされているが，批判に耐える厳密な検討がされているのは三環系抗うつ薬のアミトリプタンだけとされている。

### 3

#### エビデンス

##### 1) 地域頭痛センターにおける変容性片頭痛と薬物乱用—臨床的特徴と治療結果

(Cephalalgia. 2004; 24: 483-90)<sup>1)</sup>

目的: 頭痛センターを受診している患者における鎮痛薬の乱用パターンを検討し，乱用を継続している群と乱用を中止し得た群での治療結果を比較する。

対象: 頭痛記録から492例の変容性頭痛（純粋な発作性の片頭痛が経過とともに片頭痛様頭痛，片頭痛様頭痛＋緊張型頭痛様頭痛に変型したもの）や薬物乱用性頭痛患者を対象とした1980年から2001年にかけての前向きコホート研究。

治療: バルピタール含有配合製剤，アセトアミノフェン，アスピリン(ASA)，それ以外のNSAIDs，オピエート，アセチルサリチル酸，酒石酸エルゴタミン，スマトリプタン，ゾルミトリプタン，リザトリプタン，ナラトリプタンが投与されていた。

**結果:** 薬剤投与数は平均5.2錠/日であった。48例(10.5%)が10錠以上/日であった。最低5年は経過観察している患者については、次の薬剤について乱用が認められた。バルピタール含有配合製剤48%, アセトアミノフェン46.2%, オピエート33.3%, ASA 32.0%, 酒石酸エルゴタミン11.8%, スマトリプタン10.7%, NSAIDs 9.8%, ゾルミトリプタン4.6%, リザトリプタン1.9%, ナラトリプタン0.6%。その456例のうち318例(69.7%)は離脱に成功した(Group 1)が、138例(30.3%)は成功しなかった(Group 2)。1年後の追跡結果では、G1で73.7%が頭痛頻度の減少が認められ、G2での17.2%に比べ有意であった( $p < 0.0001$ )。同様に、頭痛発作持続期間もG1で61.2%減少し、G2の14.8%に比し有意であった( $p < 0.0001$ )。離脱成功例は純粋な発作性の片頭痛に戻った。

**結論:** 方法論的限界はあるものの、この検討では鎮痛薬、バルピタール系薬剤、オピオイドの投与でMOHを生じやすいことが示されている。ただし、後2者はわが国では使用されることはほとんどないので解釈上注意が必要である。またMOHを治療し、薬剤離脱をさせることは、予後を改善することが示され、頻繁に頭痛をきたす患者より厳格な処方指針の作成が必要なことを示す。

## 2) 薬物乱用頭痛の再発頻度と再発予測因子: 1年間の前向き研究 (Neurology. 2003; 60: 1682-3)<sup>2)</sup>

**目的:** 1年間の前向き研究によるMOH再発頻度と再発予測因子を調査する。

**対象:** 薬剤連用を離脱可能であった98例のMOH患者の1年間の前向き研究。

**治療:** 本研究ではMOHの原因となった薬剤を鎮痛薬、エルゴタミン製剤、トリプタン製剤の3種に分類している。さらに、MOHの基本となる頭痛は片頭痛、緊張型頭痛、片頭痛様頭痛+緊張型頭痛に分類されている。

**結果:** 6カ月後1年後の完全なデータはそれぞれ85例(89%)、79例(82%)で得られた。再発は1年後に30例(38%)でみられたが、基本となる頭痛が片頭痛のMOHでは緊張型頭痛のものに比べ有意に再発が少なかった(22%対77%,  $p < 0.001$ )。また、投与薬剤別でみるとトリプタン製剤はエルゴタミン製剤(19%対20%, 有意差なし)に比べ若干の低再発傾向にあり、鎮痛薬(19%対58%,  $p < 0.001$ )に比べると有意に再発が少なかった。

**結論:** MOHの再発には基本となる頭痛のタイプ、誘発の原因となった薬剤の種類が関与することが明らかにされた。トリプタンがMOHをきたしやすいとの報告もあるが、本検討ではトリプタンの使用が、片頭痛をMOHにさせないということを示したものと考えられる。一方、この検討結果は緊張型頭痛から発展したMOHは再発しやすいということを示唆している。

## 3) トリプタンや他の頭痛薬の過量使用に伴う薬物乱用頭痛の臨床的特徴 (Neurology. 2001; 57: 1694-8)<sup>3)</sup>

**目的:** 各種頭痛治療薬がMOHにおける退薬にいかなる臨床的特徴を有するかについ



て検討し、頭痛薬の適切な選定を行う。

対象: IHS の診断基準で薬物乱用性頭痛と診断された 98 例の患者による前向きコホート試験。

治療: トリプタン製剤, エルゴタミン製剤, 鎮痛薬を試験開始前から継続使用中。

結果: 頭痛の程度(初日と 14 日目), 頓挫薬の必要回数, 初日と 14 日目における自己評価による頭痛の状態, 自律神経有症状の日数を評価項目とした結果, トリプタンの退薬期間 (4.1 日) が, エルゴタミン (6.7 日) や鎮痛薬 (9.5 日) に比べて有意に短かった ( $p < 0.002$ )。退薬 14 日目では頭痛の程度は, エルゴタミンや鎮痛薬よりトリプタンが有意に低かった ( $p < 0.005$ )。頓挫薬の必要性はエルゴタミンや鎮痛薬よりトリプタンが有意に少なかった ( $p < 0.05$ )。この傾向は片頭痛患者についても同様で, トリプタンが最も退薬期間が短く, 程度が低かった。片頭痛だけの患者では, 緊張型頭痛合併例や他のタイプの合併例に比べて, 退薬期間が有意に短かった ( $p < 0.02$ )。

結論: 退薬期間や程度は明らかに, 頭痛薬の種類に依存した。

#### 4) 片頭痛から発展した MOH における精神疾患の共存 (Cephalalgia. 2005; 25: 519-22)<sup>4)</sup>

目的: 片頭痛から発展した MOH における精神疾患の合併について検討する。

対象: 片頭痛から発展した MOH 41 例と純粋な片頭痛 41 例を対象に, DSM-IV に基づいた構造化面接法により評価を行った。

結果: 片頭痛から発展した MOH では純粋な片頭痛に比べ気分障害 (寄与率 4.5), 不安障害 (寄与率 5.95), 鎮痛薬以外の精神神経作動薬の使用 (寄与率 7.6) が多かった。後方視的検討ではあるが, このような精神的障害, 薬物依存の傾向は, 純粋な片頭痛に比べ MOH に変容する以前の状態から存在していた。しかし, 精神障害発症に家族性はなかった。

結論: 以上の結果は MOH の精神医学的背景と MOH 発症の根底に依存症状があることを示唆している。

## 4

### 根拠となっている臨床研究の問題点と限界

MOH は, 片頭痛の, ときに緊張型頭痛の対症療法薬または鎮痛薬もしくはその両方の乱用により生じた 1 カ月に 15 日以上起こる片頭痛様頭痛や片頭痛様頭痛と緊張型頭痛様頭痛の混合した頭痛である。治療が頻繁でかつ定期的に行われる場合起きやすく, 何日間かまとめて治療し休薬期間が長い場合は MOH を引き起こす可能性はかなり低い。MOH は市販薬の乱用などによっても引き起こされるので発症前から前向き研究として追跡した厳密な RCT 研究はない。ただ MOH 発症後の治療効果に関しての前向き研究はいくつかみられ, これから MOH 発症のリスク, 発症の低減, 発症した場合の治療法について言及したものがほとんどである。エビデンス 1 から 3 では鎮痛薬, NSAID やエルゴタミンの使用がトリプタン使用より MOH を発症する可能性が高く, また, トリプタンのほうが MOH からの離脱治療が簡単で速いことを

示している。また、同じ慢性といっても緊張型より片頭痛を基礎にしたものに発症しやすいが、逆にそれは比較的治療に反応することを示している。さらに、あたりまえではあるが、MOHを治療し、薬剤離脱をさせることは、全般予後を改善することが示され、頻繁に頭痛をきたす患者にはより厳格な処方指針の作成が必要なことを明らかにしている。

MOHは今述べたような過剰に使用された治療薬だけによるものではなく感受性のある患者の間の相互作用の結果である。エビデンス4はすべてが前向き検討ではなくエビデンスレベルは低い。MOHになりやすい素因として、元来の精神疾患的傾向と薬物依存傾向を変容する前の片頭痛患者にみいだしている。このような片頭痛患者にはより注意深い治療計画の策定が必要であることを示したものと考えられる。

## 5

### コメント

MOHが出現する背景には、頭痛、とりわけ片頭痛が、疾患として認識されておらず、症状としてのみ捉えられていることが存在する。すなわち、安易な投薬、服薬、特に鎮痛薬、NSAIDの乱用を医師のみならず患者さん自身が認識する教育・啓蒙をしなければならない。医師側としては、MOHによりなりやすい患者群への注意、MOHになってしまった場合の対処法の知識を拡げてゆくことが重要である。

#### ■文献■

- 1) Bigal ME, et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004; 24: 483-90.
- 2) Katsarava Z, et al. Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective study. *Neurology*. 2003; 60: 1682-3.
- 3) Katsarava Z, et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*. 2001; 57: 1694-8.
- 4) Radat F, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005; 25: 519-22.

<平田幸一 木村裕一>

## Multi-center Randomized Control Trial of Etizolam Plus NSAID Combination for Tension-type Headache

Koichi Hirata<sup>1</sup>, Muneto Tatsumoto<sup>1</sup>, Nobuo Araki<sup>2</sup>, Takao Takeshima<sup>3</sup>, Hisaka Igarashi<sup>4</sup>, Koichi Shibata<sup>5</sup> and Fumihiko Sakai<sup>4</sup>

### Abstract

**Objective** Benzodiazepines are commonly used for the treatment of tension-type headache (TTH), however, there are few randomized controlled trials recommending the use of these drugs in Japan. This study was undertaken to evaluate the efficacy of etizolam, a thienodiazepine derivative, in combination with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) as an acute treatment for TTH.

**Methods** The study design was a multi-center randomized control trial and included 144 patients. The diagnosis of TTH was based on the criteria of the International Classification of Headache Disorders-1 and all patients were diagnosed with episodic tension-type headache (ETTH). Changes in the severity of headache and shoulder pain were graded using a Visual Analogue Scale (VAS) before and after administration of drugs. Patients were randomized into NSAID alone (NSAID, mefenamic acid, 250 mg) group and NSAID (mefenamic acid, 250 mg) plus etizolam (0.5 mg) (NSAID-ET) group prior to treatment.

**Results** Although both groups showed a significant drop in VAS for headache and shoulder pain ( $p < 0.01$ ), there was no overall significant difference between the NSAID-ET and NSAID groups. However, headache was improved significantly in female patients ( $p < 0.05$ ), and shoulder pain was improved in young and female patients ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.04$ ) in the NSAID-ET group.

**Conclusion** This study indicates that the combination treatment of etizolam and NSAID is useful in young or female patients.

**Key words:** episodic tension-type headache, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etizolam

(DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6226)

### Introduction

Tension-type headache (TTH) is one of the most common primary headaches. Its lifetime prevalence in the general population ranges in different studies from 30 to 78% (1, 2). The infrequent subtype has very little impact on the individual and does not command much attention from the medical profession. However, frequent sufferers can encounter considerable disability that sometimes warrants expensive drugs and prophylactic medication.

The most widely used evidence-based drugs for the management of TTH are the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in acute treatment and antidepressants for

preventive treatment (3-14). Benzodiazepines are commonly used for the treatment of TTH (15-18), however, there are few randomized controlled trials (RCTs) recommending the use of these drugs (19). Etizolam is a thienodiazepine derivative, which is a short-acting and ultra-rapidly eliminated benzodiazepine (20) and the only approved benzodiazepine for administration to TTH patients under the Japanese health insurance system. As for NSAIDs, Aspirin, acetaminophen and mefenamic acid (21) are approved for administration to TTH patients under the Japanese health insurance system, including for episodic tension-type headache (ETTH). However, no RCT studies have been done for these drugs. The aim of this study was to evaluate the efficacy of etizolam combined with an NSAID as an acute treatment for ETTH

<sup>1</sup> Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi, <sup>2</sup> Department of Neurology, Saitama Medical School, Saitama, <sup>3</sup> Department of Neurology, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, <sup>4</sup> Department of Medicine (Neurology), Kitasato University, Sagami-hara and <sup>5</sup> Department of Medicine (Neurology), Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo

Received for publication September 5, 2006; Accepted for publication December 15, 2006

Correspondence to Dr. Koichi Hirata, hirata@dokkyomed.ac.jp

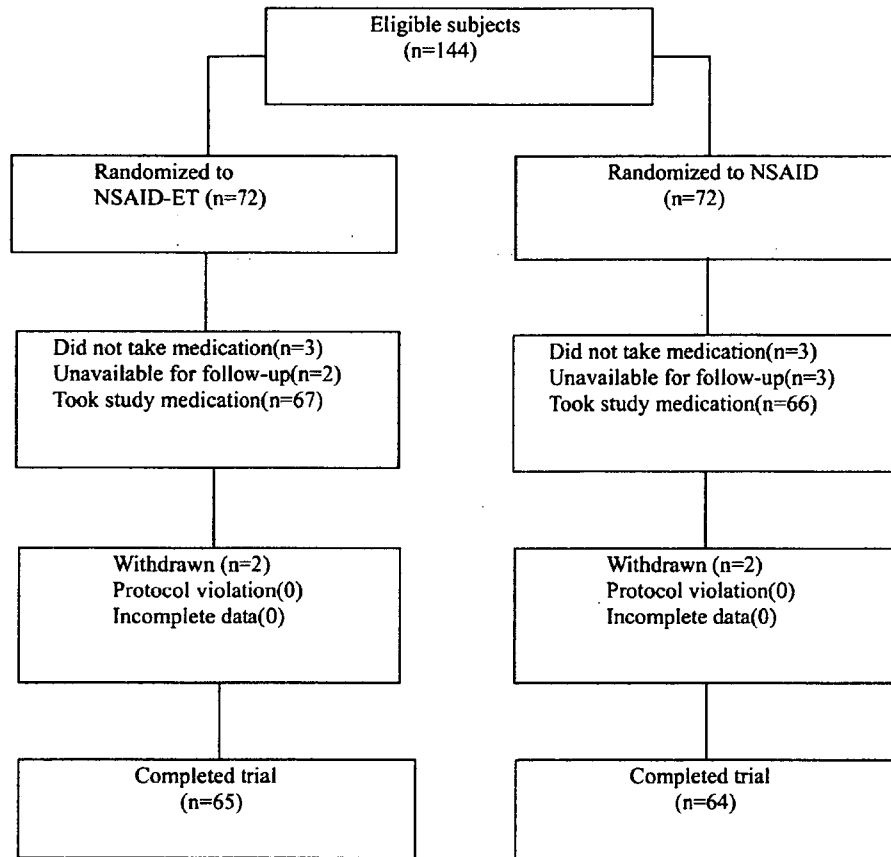


Figure 1. Profile and flow diagram for subjects enrolled in the randomized control trial.

in a RCT.

## Patients and Methods

The study design was a multi-center RCT of 144 patients with TTH. This study was conducted in 2003-2004 at six centers throughout Japan. The study was approved by institutional review boards appropriate for each investigator and all study participants gave written informed consent. Outpatient volunteers with a clinical history of TTH that had been generally relieved in the past with over-the-counter (OTC) analgesics were recruited. The diagnosis was based on ICHD-I (22) criteria, and all TTH patients were diagnosed with ETTH.

Patients who were taking continuous treatment with prescription doses of analgesics, NSAIDs, tranquilizers, or muscle relaxants (concomitant medications that might confound the pharmacological effects of the study drugs) were excluded.

The following additional exclusion criteria were stipulated: chronic non-drug treatment for headaches, use of an OTC headache remedy within 12 hours or use of a prescription headache remedy within 1 day prior to taking the study drug, unless approved by the investigator. Pregnant or breast-feeding women or patients who had participated in an investigational drug trial in the past 30 days were also prohibited from entering the study.

The changes in degree of headache and shoulder pain were graded using the Visual Analogue Scale (VAS) before and after administration of drugs. NSAID (mefenamic acid 250 mg) alone (NSAID) and etizolam (0.5 mg) plus NSAID (mefenamic acid 250 mg) (NSAID-ET) drug packaging was identical in shape, size, weight and color. The reason why we used mefenamic acid as an NSAID was that the drug stability could be guaranteed in drug packaging with etizolam. These two drugs were randomized and given to the patients. Ten packs were given to each patient.

Subjects were instructed to ingest the study medication only after experiencing an acute TTH of at least moderate severity. They were also instructed to record in a diary the date and time of ingestion, pain intensity before treatment and pain intensity and pain relief after treatment recorded at final ingestion in the two to four weeks until the next visit to an outpatient office. Pain intensity was recorded on a VAS in a headache case report form. For subjects with concomitant conditions that required drug therapy, those conditions, and any side effects and the medications used were recorded on the case report form.

The primary efficacy parameter was the changes in degree of headache and shoulder pain by VAS before and after administration of NSAID and NSAID-ET. Predefined secondary efficacy parameters were the changes in degree of headache and shoulder pain according to sex and age (young and old) before and after administration of drugs.