

図3 Effect of acupuncture on pupillary dynamics

いる。病的共同運動が出現した発症6カ月後の口輪筋運動時の眼裂幅狭小は、健側に対する患側の眼裂比は76.3%であったが、6カ月間鍼治療を継続した結果、眼裂比は91.1%へ改善した( $p < 0.01$ )。近大式後遺症スコアは後遺症状出現時には $4.9 \pm 0.9$ 点であったが、鍼治療継続後は $5.0 \pm 0.7$ 点であり、後遺症状の増悪は認められなかった<sup>14)</sup>。

顔面神経麻痺の鍼治療方針は、neurapraxiaまたはaxonotmesisであることが推測された場合には、顔面神経を目標とした鍼通電療法(1 Hz)を行っている。一方、neurotmesisと推測される症例ではmisdirectionによる後遺症を免れることはできないことから、それぞれの表情筋に対し置鍼もしくは50~100Hzの高頻度非同期鍼通電療法を行っている。

鍼通電療法は、リハビリテーション領域で用いられる表面電極などの低周波治療とは異なり、個々の表情筋を個別に動かすことが可能である。こうした高度神経変性例においては中枢への関与も期待し、上・下肢に散在する経穴を併用す

る場合もある。

鍼治療は、糖尿病や高血圧、妊娠などステロイド投与やSGB施行に対しリスクのある背景因子を有することの多い顔面神経麻痺患者に対し、安全で有用性の高い治療法と考える。また、現代西洋医学でも難治とされている不快な後遺症の予防と抑制に寄与することから、現代医療において有用性の高い治療方法の一つと考える。

### 脳血管障害

脳血管障害に対する鍼灸治療は、国内外を問わず主に維持期が多く、後遺症に対する鍼治療であり、NIHの合意形成声明においても脳血管障害後リハビリテーションに対する鍼治療の可能性が公表されその有用性が示されている。近年、急性期脳血管障害患者に対しても鍼灸治療が行われており、Cochrane review<sup>15)</sup>においても、回復期と維持期脳血管障害に対する鍼治療、急性期脳血管障害患者に対する鍼治療、さらに急性期嚥下障害に対する鍼治療がreviewされている。

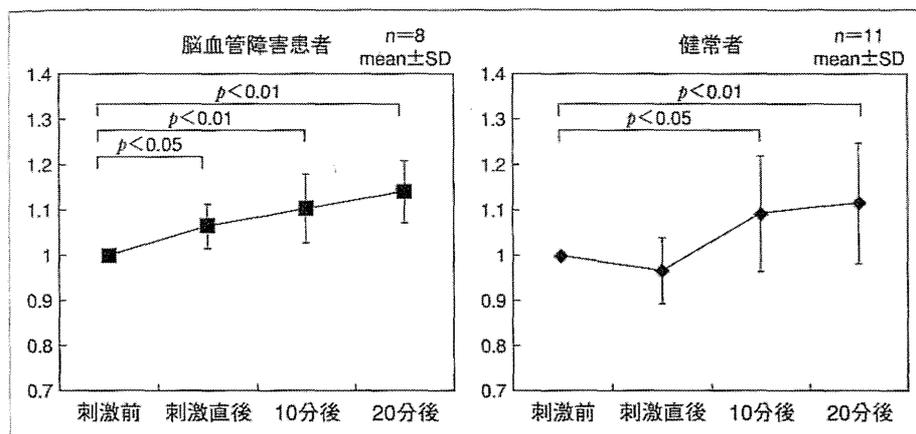


図5 鍼刺激前後の網膜血管口径の比較(変化率)

ハビリテーション科からは維持期で、肩関節痛や片麻痺・腰痛を有する者が対象となり、鍼治療の対象となるものは、依頼される診療科や病期によりその内容が一部異なっていた。

鍼治療が網膜血管口径に及ぼす影響を非侵襲的に反復検査が可能である無散瞳型眼底カメラを用い、脳血管の一部である網膜血管口径の変化を鍼刺激前後で比較した。対象は健常者11例と脳血管障害患者8例である。方法は、被験者に15分間以上の安静座位の後、網膜血管口径を鍼刺激前、鍼刺激終了直後、鍼刺激終了後10分・20分について測定した。その結果、脳血管障害患者の網膜血管口径は鍼刺激終了直後より有意に拡張し、脳血流の増加が推測された。一方、健常者も鍼刺激により網膜血管口径の拡張が示されたが患者群のほうが迅速であった(図5)。さらに、刺激部位によりその反応に一部差異が認められた<sup>19)</sup>。

現在、stroke unit (SU)に鍼治療は組み込まれていないが、先行研究やわれわれの臨床成果からもSUに鍼治療を併用することで、脳血管障害回復期の患者に対し通常のSUのみの治療よりも運動機能の改善やリハビリを円滑に遂行させる上で有用であるものと考えている。

### 神経難病に対する鍼治療

神経難病である運動ニューロン病(筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症など)、脊髄小脳変性症(脊髄小脳萎縮症、多系統萎縮症など)、多発

性硬化症、重症筋無力症、Parkinson病、進行性核上性麻痺などがあり、これまで鍼治療の報告はきわめて数少ない。アンケート調査では鍼灸などの補完代替医療は神経難病患者の20.8%に利用され患者の51.3%が「痛みの軽減や動きの改善などに効果あり」と回答した。さらに主観的健康感が良好である者が有意に多かった。根本治療法がいない疾患を有する患者と介護者において療養生活上での症状や心身の負担軽減に対して補完代替医療(CAM)利用が選択肢の一つとして有用とされている<sup>20)</sup>。

Parkinson病に対し、薬物治療群と薬物治療と鍼灸治療併用群に無作為に群間比較し、その進行度をホーンヤール度とUPDRS II・IIIについて治療開始から5年間にわたり追跡調査を行い、両群においてL-dopa内服量や合併症において差はなかったが、薬物治療群はホーンヤール度平均 $2.1 \pm 0.8$ 、薬物治療と鍼灸治療併用群はホーンヤール度平均 $1.3 \pm 0.4$ となりUPDRS IIは薬物治療群平均 $12.2 \pm 7.2$ に対し鍼灸治療併用群平均は $7.6 \pm 5.0$ となった。さらにUPDRS IIIは薬物治療群平均 $18.2 \pm 9.8$ に対し鍼灸治療併用群は平均 $11.9 \pm 6.8$ となり、いずれも有意差を認めた。これらのことからParkinson病治療において鍼灸治療を併用することは、その進行抑制に寄与するという結果も示されている<sup>21)</sup>。

当施設は大学病院という特質上、急性期の神経難病患者が比較的多く診断がつくと紹介元の施設での治療が開始されたり、在宅での治療と

なったりすることで経過を継続して当科で診ることは少ない。しかし、当科の関連病院で鍼治療実施している施設では、維持期の患者に対し鍼治療を施行している。短期的には、主に急性期において、筋力低下から起こる頸部痛や頭痛・腰背部痛などの疼痛症状の軽減と巧緻運動障害などの動かしづらい筋の過緊張を緩和することで、最大限のパフォーマンスをひき出すことである。さらに維持期においては、寝たきりで動かさないことによる筋の循環障害に起因する筋・筋膜性疼痛などが鍼治療の対象となり、急性期も維持期も便秘や睡眠障害などの合併症状にも効果が期待できる。さらに中長期的にはこれらの愁訴を軽減させることでQOLを維持することや、鍼の特筆であるhomeostasisを賦活することで、進行度を抑制することを期待している。

### まとめ

当科外来は神経内科からの診療依頼がもっとも多く、その内訳は末梢性顔面神経麻痺や一次性頭痛・脳血管障害さらに神経難病などであり、鍼治療によりおおむね期待すべき効果が得られた。こうした鍼灸治療は特に非薬物療法の一つとして現代西洋医学における薬物療法などで期待すべき効果が得られない患者、さらに薬物療法を用いづらい患者に対し、神経内科領域において有用性の高い治療ツールとして確立することが必要不可欠である。

近年、欧米各国より鍼治療に関するランダム化比較試験が数多く報告されているが、その研究デザインには多くの課題が残されており、今後、質の高い研究報告が待たれる。筆者らは引き続き神経内科の専門医と連携し、EBMによる鍼灸治療に関する基礎・臨床研究を推進し、神経内科領域における鍼灸治療の果たす役割を明らかにし、その成果を海外に発信したいと考えている。

### 文 献

- 1) 山口 智. 医科大学における鍼灸医療の成果と新しい展開—伝統医学の科学化への道. 全日本鍼灸学会雑誌 2010 ; 60 : 121-33.
- 2) Jena S, Witt CM, Brinkhaus B, et al. Acupuncture in patients with headache. *Cephalalgia* 2008 ; 28 : 969-79.
- 3) Witt CM, Reinhold T, Jena S, et al. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. *Cephalalgia* 2008 ; 28 : 334-45.
- 4) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD001218.
- 5) Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis : a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 2011 ; 31 : 1510-21.
- 6) 山口 智, 菊池友和, 小俣 浩, ほか. 片頭痛発作予防に対する鍼治療効果—頭痛日数の減少と頸部等の筋群の圧痛の改善について—. 日温気物医誌 2013. 投稿中.
- 7) 山口 智, 荒木信夫, 松田博史, ほか. Arterial spin-labeled MRIを用いた鍼刺激前後の脳血流評価—片頭痛患者と健康成人の比較. 埼玉医科大学雑誌 2012 ; 39 : 39-40.
- 8) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD007587.
- 9) 菊池友和, 山口 智, 小俣 浩, ほか. 他科より診療依頼のあった緊張型頭痛患者に対する鍼治療効果. 医道の日本 2011 ; 70 ; 25-31.
- 10) 山口 智, 松尾 寛, 小俣 浩, ほか. 東洋医学診療で取り扱う頭痛患者のサーモグラム. *Biomedical Thermography* 1988 ; 8 : 185-7.
- 11) 山口 智. 鍼治療が瞳孔反応に及ぼす影響. 日温気物医誌 1995 ; 58 : 232-40.
- 12) Chen N, Zhou M, He L, et al. Acupuncture for Bell's palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 : CD002914.
- 13) 新井千枝子, 山口 智. 鍼灸クリニカルレポート 顔面神経麻痺に対する鍼治療(1)—ベル麻痺とラムゼイ・ハント症候群—. 医道の日本 2011 ; 70 : 66-75.
- 14) 新井千枝子. 末梢性顔面神経麻痺に対する鍼灸治療—末梢性顔面神経麻痺とその後遺症に対する鍼灸治療. 現代鍼灸学 2011 ; 11 : 109-14.
- 15) Wu HM, Tang JL, Lin XP, et al. Acupuncture for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 : CD004131.

- 16) 小俣 浩, 山口 智. 鍼刺激が急性期脳梗塞モデルラットの脳梗塞発現抑制に与える影響. 日本未病システム学会雑誌 2005 ; 11 : 161-3.
- 17) 池宗佐知子, 大田美香, 宮本俊和, ほか. 鍼通電刺激が廃用性の骨格筋萎縮を抑制する分子メカニズム. 日温気物医誌 2011 ; 74 : 103-11.
- 18) 加藤裕司, 山口 智, 鈴木真理, ほか. 鍼治療が著効した視床痛の1例. 神経治療学 2008 ; 25 : 449-53.
- 19) 浅香 隆. 脳血管障害後遺症に対する鍼灸治療—合併する症状と後遺症に対する鍼灸治療. 現代鍼灸学 2007 ; 7 : 89-94.
- 20) 紀平為子, 岡本和士, 吉田宗平, ほか. 神経難病患者・介護者における補完代替医療利用の実態調査. 日本補完代替医療学会誌 2011 ; 8 : 11-6.
- 21) 水嶋丈雄. パーキンソン病に対する薬物治療と鍼灸治療併用療法についての治療成績—2群間のランダム化比較試験. 日本東洋医学雑誌 2011 ; 62 : 691-4.

\* \* \*

特 集 神経内科診療における鍼灸治療

## 頭痛専門診療における 鍼灸併用の可能性\*

● 鳥海春樹\*\*

Key Words : acupuncture, moxibustion, trigger point, headache, migraine

### はじめに

片頭痛は本邦における有病率8%といわれる疾病で、患者の生活の質(QOL)を大きく阻害し、それに伴う社会的損失も非常に大きい。トリプタン製剤による治療法は確立されているが、ノンレスポンダーの存在や薬剤乱用頭痛などへの考慮も必要で、新たな視点による治療戦略の構築が求められている。これらのニーズに応えるため、慶應義塾大学医学部神経内科では経口薬剤によらない治療法である「鍼」に注目し、頭痛診療に併用した鍼活用の効果を評価するため、2011年から神経内科特別外来として「はり外来」を開設している。これは神経内科の専門医の主導により頭痛専門診と連携して鍼を活用し、研究することを目的とした神経内科「科内」の特別外来であり、非常に画期的なものと考え、本稿では、鍼灸が奏効するとした報告が多い片頭痛について、慶應義塾大学病院神経内科における頭痛専門診と連携した「はり外来」の運用事例を元に、頭痛に対する鍼の作用機序について基礎研究に基づき考察する。

### 鍼灸(acupuncture and moxibustion)

鍼灸は薬剤を用いず、各種の疾病に治療的な

介入を可能とする物理療法である。患者の体表面の触診により「刺激を加えるべき部位(経穴：ツボ)」を検出し、そこに鍼(acupuncture)や灸(moxibustion)を使用した適切な刺激を与えることで、さまざまな疾患に対する治療的な反応をひき起こせるとされる技術体系で、その原型は2世紀後半から3世紀初頭までに、中国大陸で誕生した。

その後の歴史の中で、経穴の「検出法」や、経穴に対する「刺激法」は、東アジア各地で多様な発展を遂げるが、特にわが国では、江戸期に独自の発展をみせ、独特の細径の鍼体と外筒(鍼管：しんかん)を使用した微弱刺激による物理療法となって現在に至る。

灸に関しては近世以降、世界的に衰退の道を辿っており、現在の中国でも「灸頭鍼」という、鍼体に設置した灸の輻射熱を使用する特殊な使用法以外、ほとんど活用されていない。しかしながらわが国においては、やはり江戸期にセルフケアの手段として自宅での施灸が流行し、現在でも多様な灸法が現存し活用されている。ちなみに、灸の英訳として通用している“moxibustion”は、灸に使用する艾(もぐさ)の日本語音が転化したものである。

これら鍼灸技法は、歴史的にみても生薬方(漢方)と併用する形が基本で、もともと薬剤との併用を想定して構築されてきたものといえる。このため、現代の薬物療法との併用効果が期待さ

\* Acupuncture for neuronal disease.

\*\* Haruki TORIUMI, Ph.D.: 慶應義塾大学医学部神経内科[〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]; Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan.

れ、近年、世界保健機関(WHO)を中心に「鍼：acupuncture」の国際的な標準化作業が進められているが<sup>10)</sup>、鍼灸の技術論は現在でも漢方独特の用語で解説されており、科学的な背景を持った医療技術として再構成するにはいまだ多くの障壁が残る。

体性感覚神経に刺激を与えることにより自律神経の活動を修飾している可能性のある鍼灸技法は、作用機序の点からも、神経科学の応用技法と考えられるため、神経科学の分野における鍼灸研究の進展が待たれる。

この発展的魅力に富む医療技術「鍼灸」は、わが国においては現在、「はり師」および「きゅう師」と呼ばれる国家資格者が担っている。これは江戸期に「按摩」や「鍼灸」が視覚障害者の職業として職域設定されてきた伝統を受け継ぐもので、明治以来、特別支援学校による資格者養成が基軸となっている。現在では青眼者のための鍼灸専門学校も増加しており、視覚障害を持つ施術者の割合は急激に低下している。しかしながら、わが国の鍼灸教育カリキュラムはさまざまな制約の中で基本的に3年制の過程となっており、医師、もしくはそれに準ずる資格者が「鍼灸：acupuncture」を担う海外の情勢と、乖離が目立ちつつある。

### 経穴とtrigger point

鍼灸技法の科学的な解明に重要なのは、先述した鍼灸の「刺激すべき点：経穴」を科学化することにつぎるが、このために役立つと考えられるものに、trigger pointに関する研究がある<sup>11)</sup>。関連痛<sup>12)</sup>を出現させるようないわゆる「コリ」について、それをtrigger pointと名づけて研究対象にしたのは、Travellらである。彼らは当初、trigger pointを筋電位変化を伴わない筋拘縮と考えた<sup>7)</sup>。筋の微小損傷によって筋小胞体から漏出したカルシウムイオンが筋拘縮を起こし、蓄積された代謝産物によって感作された筋膜に圧痛部位が生じるというものである。しかしその後、実験的に形成したtrigger pointが、特徴的な電気活動を示している事実が示され、trigger pointの形成にはなんらかの神経活動が関与している可能性が示唆された<sup>8)9)</sup>。Simonsらは、trigger point

から記録される電気活動が終板電位に類似していることから、これを運動神経終板機能の異常亢進として、従来の「筋拘縮」説と合わせた統合説を提唱した<sup>10)</sup>。彼らは、

1. アセチルコリンの過剰分泌状態を実験的につくと、運動終板の近傍にcontraction knot様の部位が出現すること。

2. 運動終板部位は無髄神経の分布が密であり痛覚閾値も周囲の筋組織に比べて低いこと。

などの点から、trigger pointの成因を運動神経終板の亢進で説明できるとした。

このように、trigger pointの厳密な定義については現在も議論がなされているが<sup>11)</sup>、その定義の重要な点は、①なんらかの成因で誘起された局所性の筋線維収縮によるtaut bandであること、②そのtaut bandは、しばしば圧痛と関連痛を誘発すること、の2点である。Kawakitaらは、trigger pointの圧痛や関連痛の出現には、局所炎症に伴う浮腫とポリモーダル受容器の感作が重要としている<sup>12)</sup>。

このtrigger pointの「出現しやすい部位」と、鍼灸の治療点として伝承されている「経穴」部位に高い相似性があることを報告したのが、Melzackである<sup>13)</sup>。これ以後、trigger pointは鍼灸研究の重要課題として注目されるようになった。形成されたtrigger pointへの圧刺激や刺激により伝播する関連痛を線(面)で体表面に図示すると、古来の経絡図と非常に類似しており、興味深い。

### わが国の鍼灸技法とtrigger point

鍼灸治療の実際からみても、鍼灸施術者が経穴として選定(検出)する部位の特徴と、trigger pointの特徴は酷似している。鍼灸治療における触診で、治療点としてまず検出されるものは、上述のような、筋の索状硬結(いわゆる「コリ」)である。このコリ自体や、コリによって起こる周囲の皮膚の引きつり・陥凹など、体表面に検知される変形点が、鍼灸の刺激点「経穴」として使用される<sup>14)15)</sup>。実は、この変化を捉えて刺激ポイントとする傾向は、わが国の鍼灸技法の特徴として顕著な点であり、他の地域(中国・韓国など)で発展した鍼灸技法と一線を画するポイントである<sup>16)</sup>。鍼灸技法は本来、経穴の「位置」とそ

表1 頭痛診療における“鍼”併用の効果

	施行前	1カ月後	2カ月後	3カ月後
頭痛日数 (Mean±SD; n=21)	5.6±2.2	4.1±2.4	3.0±2.4	1.7±2.3
頭痛重症度 10段階VAS (visual analog scale)	8.1±1.6	5.5±2.5	4.2±2.9	2.3±2.4

の「効果」が伝承により決められており、治療も伝承に基づくステレオタイプなものになりやすい。しかしながらわが国の鍼灸は、江戸期に視覚障害者がその担い手となったことにより、もともと「見て」刺鍼場所を選定する技法であった鍼を、「触って」刺鍼場所を検出する技法へと質的な進化を遂げている。

つまり、個々の患者ごとに体表面のコリによって惹起される変形を検出し、その変形が検出された部位に、伝統的名称(：経穴)を当てはめる傾向が強いため、経穴の位置や刺鍼の方向などは、各患者の状態によってかなりフレキシブルに変更、拡大解釈される。また、筋緊張やtaut bandなどの変化が表れていない場合、そこが伝承によれば「効果のある」といわれる経穴であっても、「ツボが出ていない」として使用しない。これは、「活きた(変化している)ツボを使え」という、日本鍼灸では非常に一般的な「作法」であり<sup>17)</sup>、科学的な検討に道を拓く非常に重要な特徴と考えられる。この日本鍼灸の特徴は、一見、経穴の体表解剖学的な「座標」を国際的に標準化しようとする流れ<sup>18)</sup>には反するようにみえるが、すでに読者諸賢は御明察のとおり、実際の個々の患者のtrigger pointの形態に順じて経穴座標(刺激すべき部位)はフレキシブルに変化するとする日本鍼灸の経穴概念こそ、より科学的な立場に立ったものであり、神経科学領域での検討に合致するものと考えられる。

### 頭痛診療における 鍼灸併用の効果について

慶應義塾大学医学部神経内科では、2011年9月から一般診療に付加的に鍼灸を併用した場合の効果の評価するため、特別外来として「神経疼痛疾患はり治療外来」を開設している。ここにおいて、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の診断基準で

緊張型頭痛と診断され、3カ月以上の薬物療法で症状が改善しなかった患者14例[男性3例、女性11例、平均年齢48.8±13.0歳(mean±SD)、うち3例は片頭痛との合併型]に対して、鍼灸を一般診療に付加的に併用した効果を表1に示す。鍼治療頻度は月1~4回であった。診療録より、患者がもっとも強い圧痛を訴えて、鍼治療の対象となった筋硬結を「後頭部」、「側頭部」、「肩部」に分類し、鍼治療前後の頭痛発作の頻度とvisual analogue scaleを用いた重症度の変化を検討した。なお、本研究は当大学倫理委員会の承認を得て施行した(承認番号2012-134)。

頭痛日数は鍼治療施行前5.6±2.2日(mean±SD)から鍼治療施行1カ月後4.1±2.4日、2カ月後3.0±2.4日、3カ月後1.7±2.3日と減少した。頭痛日記の重症度は鍼治療施行前8.1±1.6から鍼治療施行1カ月後5.5±2.5、2カ月後4.2±2.9、3カ月後2.3±2.4と減少した。重症度が半減するまでの平均治療回数は2.8±3.3回であった。患者がもっとも強い圧痛を訴えて鍼治療対象となったtrigger pointは、後頭部9例、側頭部4例、肩部1例で検出された。この結果は、頭頸部に形成されたtrigger pointの解消が、薬剤抵抗性の慢性緊張型頭痛および片頭痛に対しても、有効であることを示唆するものと考えられる。

### 片頭痛に対する鍼灸効果の可能性

現在までも、緊張型頭痛に対する鍼灸効果は、頭痛を起こす頭部筋群の緊張を刺鍼により緩和することによると考えられている<sup>18)~20)</sup>、片頭痛においても、三叉神経支配領域の筋に形成されたtrigger point(筋硬結)を治療することで、片頭痛発作の頻度が低下することが示唆されてきた<sup>21)22)</sup>。しかしながら、その機序について詳細な検討はなされてこなかった。われわれは最近、三叉神経系への慢性的な侵害性刺激が、片頭痛

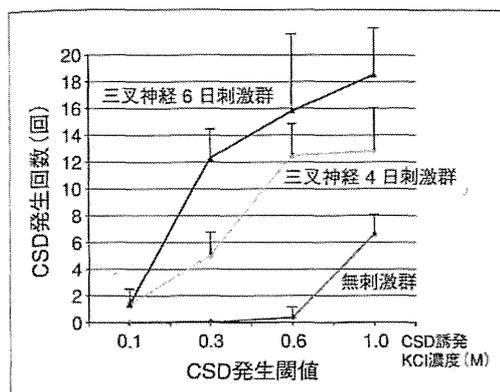


図1 三叉神経の慢性刺激によるCSD発症閾値低下と発生回復増加

発作の前兆に関与する大脳皮質拡張性抑制(cortical spreading depression : CSD)の発生閾値を大きく低下させ、また、発生時間を遷延させることを見出した<sup>23)</sup>(図1)。この知見は、三叉神経系に入力する慢性侵害性刺激が片頭痛発作の発生に影響を及ぼすことを示唆するもので、頭頸部の筋硬結や筋痛を治療する鍼治療が、片頭痛発作を抑制する機構を示唆するものといえる。

CSDは、1944年Leãoにより報告された現象で、ウサギの大脳表面への物理的な刺激や、高濃度の $K^+$ を作用させると脳局所の神経細胞に脱分極が生じるものである<sup>24)</sup>。さらにこのCSDは約2~3 mm/分の速さで周囲に伝播するとともに、脳血流は一過性に上昇しその後数時間の血流低下を示すことが明らかにされている。CSDが片頭痛における視覚性前兆に関与することは、Hadjikhaniらによるfunctional MRIを用いた検討により明らかにされている<sup>25)</sup>。また、CSDは三叉神経血管系を活性化させる性質を有する可能性も考えられている。CSD誘発後、硬膜からの入力を受ける三叉神経脊髄路核の神経細胞での*c-fos*の上昇およびCSD誘発後の硬膜における血流増加が三叉神経のdenervationにより消失することが明らかにされている<sup>26)27)</sup>。さらに、CSDはATP, glutamate,  $K^+$ および $H^+$ を神経細胞やglia細胞から放出させるため、これらが硬膜におよび、硬膜侵害刺激受容体の活性化と神経局所の炎症を起こし、頭痛をひき起こすのではないかと考えられていた<sup>28)</sup>。また最近では、CSD誘発後硬膜を支配する三叉神経線維の活性化が起こることも報告されている<sup>29)</sup>。これら

の知見からCSDは片頭痛における前兆への関与に加え、三叉神経血管系を活性化するトリガーとなりうる可能性も考えられている。

最近では、CSDが三叉神経血管系を活性化し片頭痛における痛みのトリガーになるとする考えにも否定的な見解を示す論文もある<sup>30)</sup>。その理由の一つに、片頭痛の前兆予防には効果を示す薬剤が、臨床試験で片頭痛における頭痛には効果を示さなかったことがあげられている。CSD抑制作用を有するgap junction blockerであるtonabersatは前兆を抑制するが、片頭痛における頭痛には効果がないことが示されている<sup>31)</sup>。また、抗てんかん薬であるlamotrigineも片頭痛の前兆には有効であるが、頭痛には効果を認めなかったことが報告されている<sup>32)33)</sup>。このような考え方のある中で、われわれの知見<sup>23)</sup>は、CSDと三叉神経血管系の関係についてあらたな見解を与える重要なデータである可能性がある。

最近、Nosedaらは、片頭痛発生に強い関連性を示すと考えられる硬膜からの刺激を感受する三叉神経線維が視床ニューロンを介し、体性感覚や辺縁系のみならず、視覚野や膨大後部皮質など多彩な大脳皮質に広範に投射していることを明らかにしており<sup>34)35)</sup>、末梢の三叉神経を活性化させる可能性のあるtrigger pointを鍼灸治療により消失させることで、CSD発生を抑制し、片頭痛発作頻度を低下させる可能性が強く示唆されている。

## 今後の展望

民間の保険会社が医療保険を担うケースが多い欧米においては、薬料がかからず、医療費の削減につながりやすいとして、鍼灸の医療保険適用は意外に広範に行われている。緊張型頭痛についても、ドイツを中心とした大規模な臨床試験が行われ<sup>19)21)</sup>、頭痛に対する鍼灸治療の費用対効果からみた有効性が明らかにされている。わが国においては、鍼灸は療養として点数化されておらず、その医療保険適用は、「療養費」扱いとなっているため、保険医療機関内での鍼灸保険の取り扱いはできない状況にある。今後、効果機序の検討と併せ、鍼灸適応症に対する一般診療との鍼灸併用の療養への算定が検討され

ていけば、多くの専門の診療科において、鍼灸を包含した幅広い医療サービスの展開が可能となると考える。

慶應義塾大学医学部神経内科における神経内科特別外来としての鍼灸外来開設は、ささやかながらこの展望に対する先鞭をつけたものと自負している。

稿を終えるにあたり、御校頂きました慶應義塾大学医学部神経内科・鈴木則宏教授に深謝します。

### 文 献

- 1) 形井秀一, 後藤修司, 東郷俊宏, ほか. 特別座談会: 鍼灸の国際標準化と日本鍼灸(前篇). 鍼灸ジャーナル 2011; 18 : 51-63.
- 2) NIH Consensus Development Program (3-5 November 1997). "Acupuncture—Consensus Development Conference Statement". National Institutes of Health. Retrieved 2007-07-17.
- 3) 篠原昭二. WHO/WPRO標準経穴部位と現行の経穴部位の違いについて. 東洋医学 2008; 14 : 1-9.
- 4) 津嘉山 洋, 東郷俊宏. WHO西太平洋事務局「第一回伝統医学の情報標準化に関する非公式協議」. 全日本鍼灸学会誌 2005; 55 : 621-30.
- 5) Travell JG, Simons DG. *Myofascial Pain and Dysfunction : The Trigger Point Manual*. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins ; 1983.
- 6) 関 守信. 関連痛. Clin Neurosci 2009; 27 : 533-7.
- 7) Simons DG, Travell JG. Myofascial trigger points, a possible explanation. Pain 1981; 10 : 106-9.
- 8) 伊藤和憲, 岡田 薫, 川喜田健司. 実験的トリガーポイントから記録された電気活動に対する検討. 全日本鍼灸学会誌 2002; 52 : 24-31.
- 9) Itoh K, Okada K, Kawakita K. A proposed experimental model of myofascial trigger points in human muscle after slow eccentric exercise. Acupunct Med 2004; 22 : 2-13.
- 10) Simons DG. New views of myofascial trigger points : etiology and diagnosis. Arch Phys Med Rehabil 2008; 89 : 157-9.
- 11) Lucas HJ, Brauch CM, Settas L, Theoharides TC. Fibromyalgia—new concepts of pathogenesis and treatment. Int J Immunopathol Pharmacol 2006; 19 : 5-10.
- 12) Itoh K, Kawakita K. Effect of indomethacin on the development of eccentric exercise-induced localized sensitive region in the fascia of the rabbit. Jpn J Physiol 2002; 52 : 173-80.
- 13) Melzack R. Myofascial trigger points : relation to acupuncture and mechanisms of pain. Arch Phys Med Rehabil 1981; 62 : 114-7.
- 14) 黒野保三. 鍼灸医学概論<改訂増補>. 名古屋 : エフエー出版; 1996.
- 15) 福島哲也. はじめての深谷灸法—取穴再考(前編)(図説). 東洋医学鍼灸ジャーナル 2008; 2 : 24-9.
- 16) 矢野 忠. 日本鍼灸に関する東京宣言に向けて. 全日本鍼灸学会誌 2012; 62 : 125-39.
- 17) 本郷正豊・著. 小野文恵・解説. 解説鍼灸重宝記(1718). 東京 : 医道の日本社 ; 2002.
- 18) Endres HG, Böwing G, Diener HC, et al. Acupuncture for tension-type headache : a multicentre, sham-controlled, patient-and observer-blinded, randomised trial. J Headache Pain 2007; 8 : 306-14.
- 19) Witt CM, Reinhold T, Jena S, et al. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. Cephalalgia 2008; 28 : 334-45.
- 20) Schiapparelli P, Allais G, Rolando S, et al. Acupuncture in primary headache treatment. Neurol Sci 2011; 32 Suppl 1 : S15-8.
- 21) Evans RW. A rational approach to the management of chronic migraine. Headache 2013; 53 : 168-76.
- 22) Facco E, Liguori A, Petti F, et al. Acupuncture versus valproic acid in the prophylaxis of migraine without aura : a prospective controlled study. Minerva Anesthesiol. In press 2013.
- 23) 鳥海春樹, 畝川美悠紀, 黒井俊哉, ほか. TRPV1受容体を介した三叉神経の侵害刺激がCSD発生に及ぼす影響. 日本頭痛学会誌 2013; 39 : 303-5.
- 24) Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1944; 7 : 359-90.
- 25) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98 : 4687-92.
- 26) Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical

- spreading depression provokes the expression of *c-fos* protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 1167-77.
- 27) Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002 ; 8 : 136-42.
- 28) Zhang X, Levy D, Nosedá R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression : implications for migraine with aura. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 8807-14.
- 29) Ayata C, Jin H, Kudo C, et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 652-61.
- 30) Goadsby PJ, Akerman S. The trigeminovascular system does not require a peripheral sensory input to be activated—migraine is a central disorder. Focus on 'Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system'. *Cephalalgia* 2012 ; 32 : 3-5.
- 31) Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, et al. Effects of tonabersat on migraine with aura : a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 718-23.
- 32) Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997 ; 17 : 109-12.
- 33) Lampl C, Buzath A, Klínger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura—a pilot study. *Cephalalgia* 1999 ; 19 : 58-63.
- 34) Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci* 2010 ; 13 : 239-45.
- 35) Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, et al. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons : implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 14204-17.

\* \* \*

## 22. 慢性頭痛の診療ガイドライン (2013)

### 【作成グループ名】

日本神経学会, 日本頭痛学会 (荒木信夫 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会委員長, 他 45 名)

### 【作成時期】

2011年に日本頭痛学会, 日本神経学会のガイドライン委員会が中心となって慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会が結成された, その後, 日本脳神経外科学会, 日本神経治療学会の協力を得て, 2013年5月にガイドラインが完成した。

### 【改訂予定の有無】

ガイドライン作成委員会では今後も5, 6年ごとに改訂していく必要があると考えている。

### 準拠したエビデンスの分類, 勧告・推奨の分類など

本ガイドライン<sup>1)</sup>作成にあたり, 検索情報源として Medline (PubMed によるインターネット検索, Ovid 社の EBMR), コクランライブラリー, 医学中央雑誌, JMEDICINE (JST による) などを活用した。ガイドライン作成に採用したエビデンスレベルの分類 (表 1)

表 1 Oxford EBM センター・エビデンスレベル (2001)

レベル	内 容
Ia	均質なランダム化比較試験の系統的レビュー
Ib	信頼区間の狭い1個のランダム化比較試験
Ic	すべてかーなしか
IIa	均質なコホート研究による系統的レビュー
IIb	1個のコホート研究 (質の低いランダム化比較試験を含む; 例えば追跡率 80% 未満のもの)
IIc	アウトカム研究
III	均質な症例対照研究による系統的レビューあるいは1個の症例対照研究
IV	症例集積研究と質の低いコホート研究や症例対照研究
V	明白な批判的吟味の無い, あるいは生理学や実験室での研究, 根本原理に基づく専門家の意見

表 2 推奨のグレード (強さ)

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

と推奨のグレード (表 2) は以下の通りである。

ガイドライン目次を表 3 に示した。紙面の都合もあるため, 今回はこのガイドラインの中で慢性頭痛患者の治療に関する項目を選び紹介したい。

### 治療に関する部分の解説

日本では人口の 8.4% が片頭痛に悩まされている。頭痛発作時の治療薬として長い間, エルゴタミン製剤や鎮痛薬が使用されてきたが, セロトニンの 5HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬であるスマトリプタンが開発され, その後, スマトリプタンと化学構造が似ているさまざまな薬剤が開発され, 第 2 世代のトリプタンとして注目されている。わが国でも, 2000 年 1 月にスマトリプタンの注射薬が承認され, 2001 年 6 月にスマトリプタンおよびゾルミトリプタンの経口薬が同時に承認された。さらに 2002 年 4 月にエレトリプタンの経口薬, 2003 年 6 月にスマトリプタンの点鼻薬, 2003 年 7 月にリザトリプタンが承認され, 2008 年 1 月にはスマトリプタン在宅自己注射も許可された (本項末尾の付記参照)。また, 2008 年 4 月にナラトリプタンが 5 番目のトリプタンとして承認された。このように片頭痛急性期の治療が大きく変化してきている。2000 年に日本神経学会では慢性頭痛のうち, 片頭痛, 緊張型頭痛, 群発頭痛を対象とした委員会 (坂井文彦委員長と 11 名の委員からなる) が作られ, 2002 年に慢性頭痛治療ガイドライン報告書<sup>2)</sup>が発表された。その後, 2004 年には国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II)<sup>3,4)</sup>が出版され, 頭痛診療に関心が集まってきた。これに応じて, 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業として, 慢性頭痛の診療ガイドライン作成における研究班 (主任研究者: 坂井文彦) が中心となり, 2005 年に「慢性頭痛の診療ガイドライン」がまとめられ, 2006 年に「慢性頭痛の診療ガイドライン 編集: 日本頭痛学会」<sup>5)</sup>が医学書院から出版された。

その後, トリプタンが普及し, 日本における頭痛診療

表3 ガイドライン目次〔文献〕よりクリニカルクエスション (CQ) を簡略化して掲載]

■I. 頭痛一般	2. トリプタン投与のタイミング
1. 頭痛の分類と診断	3. トリプタンの使い分け
2. 一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別	4. 非経口トリプタンの使い方
3. くも膜下出血の診断	5. 脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛の治療
4. 救命救急室 (ER) での頭痛診療の手順	6. エルゴタミンの使い方
5. 一般医の頭痛医療への取り組み方	7. アセトアミノフェン, NSAIDsの有効性
6. 歯科医の頭痛医療への取り組み方	8. 急性期治療での制吐薬使用の有用性
7. 頭痛外来, 頭痛専門医の必要性, 一次性頭痛診療における病診連携の有用性	9. その他の片頭痛急性期治療薬
8. アルゴリズムの使用	10. 片頭痛発作重積の急性期治療
9. 頭痛による個人へのインパクトを知る質問票	11. 妊娠中, 授乳中の片頭痛患者の治療
10. 問診票, スクリーナーの使用	12. 月経時片頭痛の診断と治療
11. 頭痛ダイアリーの使用	3) 予防療法
12. 治療すべき一次性頭痛	1. 予防療法が必要な患者
13. 一次性頭痛の入院治療の対象と治療法	2. 薬剤の種類
14. 市販薬による薬物療法の計画	3. 複数の予防療法の使い分け
15. 漢方薬の有効性	4. 予防療法の継続期間
16. 薬物療法以外の治療法	5. $\beta$ 遮断薬 (プロプラノロール) の有効性
17. 認知行動療法による一次性頭痛治療の有効性	6. Ca拮抗薬 (塩酸ロメリジン) の有効性
18. 一次性頭痛に随伴する不安・抑うつ	7. アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬, アンジオテンシンII受容体遮断薬 (ARB) の有効性
19. 産業医, 脳ドック医の頭痛への対処	8. 抗てんかん薬 (バルプロ酸) の有効性
20. 学校医の頭痛への対処	9-1. 抗うつ薬の有効性
21. 患者教育, 医師-患者関係での留意点	9-2. 抗うつ薬 (SSRI/SNRI) とトリプタン併用の安全性
22. 片頭痛の治療による医療経済効果	10. Mg, ビタミン B <sub>2</sub> , feverfew, NSAIDs の有効性
23. 頭痛診療におけるチーム医療	11. その他の予防療法の有効性
24. 解離性動脈瘤に伴う頭痛の診断	12. ボツリヌス毒素 (BTX) の有効性
25. 特発性低髄液圧性頭痛の診断と治療	13. 典型的の前兆のみで頭痛を伴わない状態の診断と治療
■II. 片頭痛	14. 慢性片頭痛の治療
1) 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後	■III. 緊張型頭痛
1. 分類	1. 分類
2. 診断	2. 診断
3. 本邦における有病率	3. どの程度の緊張型頭痛患者が存在するか. 危険因子, 誘因・予後
4-1. 片頭痛病態の理解	4. 病態の理解
4-2. 片頭痛の前兆の種類	5. 変容性片頭痛と緊張型頭痛の関連
4-3. 片頭痛の前兆のメカニズム	6. 緊張型頭痛の治療
4-4. 片頭痛の疼痛に関する考え方	7. 急性期 (頭痛時, 頓服) 治療の種類と有効性, および使い分け
4-5. セロトニン異常の関与	8. 予防療法
4-6. 片頭痛発作時の脳血流の変化	9. 薬物療法以外の治療法
5. 片頭痛の誘発因子	10. ボツリヌス療法の有効性
6-1. 片頭痛の予後 (片頭痛慢性化も含む)	■IV. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛
6-2. 片頭痛患者の健康寿命の阻害, QOLの阻害	1. 分類, 病型
7. 片頭痛の comorbid disorders (共存症)	2. 診断
8. 慢性片頭痛の病態	3. どの程度の患者が存在するか. 危険因子, 増悪因子, 予後
9. 片頭痛と脳梗塞の関係	4. 病態の理解
10. 片頭痛患者における低用量経口避妊薬の安全性	5. 発作期の治療薬の種類と有効性
2) 急性期治療	6. 予防療法の種類と有効性
1. 急性期治療の種類	7. 発作性片側頭痛の治療薬 (つづく)

8. SUNCT, SUNA の治療薬	1. どのような頭痛が多いか
9. 患者の健康寿命の障害, QOL 障害の程度	2. 小児の片頭痛の診断
■V. その他の一次性頭痛	3. 二次性頭痛にはどのようなものが多いか
1. 片頭痛, 緊張型頭痛, 群発頭痛以外の一次性頭痛	4. 小児の片頭痛急性期治療における第一選択薬, 予防治療薬の種類と有効性
2. 一次性穿刺様頭痛, 一次性咳嗽性頭痛, 一次性労作性頭痛の診断と治療	5. 小児における慢性連日性頭痛の頻度, 診断, 治療
3. 性行為に伴う一次性頭痛の診断と治療	■VIII. 遺伝子
4. 睡眠時頭痛の診断と治療	1. 片頭痛
5. 一次性雷鳴頭痛の診断と治療	2. 群発頭痛
6. 持続性片側頭痛の診断と治療	3. 緊張型頭痛
7. 新規発症持続性連日性頭痛の診断と治療	4. 単一遺伝子異常による家族性 (遺伝性) の片頭痛
8. 慢性連日性頭痛の診断	5. 片頭痛の遺伝子診断の可能性
■VI. 薬物乱用頭痛	■付録
1. 診断	1. スマトリプタン (イミグラン) 在宅自己注射ガイドライン
2. 頻度	2. バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン (暫定版)
3. 治療法と予後	3. プロプラノロールによる片頭痛治療ガイドライン (暫定版)
■VII. 小児の頭痛—小児の一次性頭痛の頻度と診断	

も変化してきたため、日本頭痛学会が作成した「慢性頭痛の診療ガイドライン」(2006年)を改訂するため、日本頭痛学会では、新たな「慢性頭痛の診療ガイドライン」作成を目的に、39名のメンバーで2010年11月より第2版作成の委員会を作った。その後、2011年になり、日本頭痛学会と日本神経学会が中心となり、日本神経治療学会、日本脳神経外科学会の協力のもと、この改訂作業を行うことになり、日本頭痛学会ガイドライン作成委員39名のうち12名を神経学会のガイドライン委員とし、27名を神経学会のガイドライン協力委員とすることが決まった。また、評価・調整委員7名を新たに加え計46名で構成される委員会となり改訂作業が進められ、2013年5月に完成した。

このガイドライン<sup>1)</sup>は2006年版と同様、慢性頭痛(新国際頭痛分類による一次性頭痛と二次性頭痛のうち薬物乱用頭痛)の診療レベルの向上、標準化、および専門医のみでなくプライマリ・ケア医(学校医、産業医、脳ドック医なども含む)への慢性頭痛診療の普及を目的として作成された。ガイドラインが推奨する項目は一次性頭痛全般につき診断、治療、予防法を網羅している。治療に関しては、国内外の慢性頭痛治療に関するエビデンスが一覧できるとともに、国内での治療効果のエビデンスや、治療法選択の基礎となる病態の研究も理解できるよう作成されており、日本での頭痛医療の推進に役立つことが期待される。

## A. 片頭痛

このガイドラインで、最も詳細に述べられているのが、片頭痛に関する章で、3つの分野から構成されてい

る。すなわち、①診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後、②急性期治療、③予防治療のそれぞれについて詳細な記載がされている。本項では、急性期治療と予防治療について紹介する。

### 1. 急性期治療

片頭痛の急性期治療について、トリプタンを中心にさまざまな製剤の使い方も含めて詳細な推奨文が挙げられている。トリプタンが使用されるようになった現在、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)やエルゴタミン製剤をどのような場合に使用していくかについても指針がまとめられている。また、妊娠中、授乳中の片頭痛の治療についても述べられている。

a. 治療薬の種類と使い分け(表4) 一般的には、①アセトアミノフェン、②NSAIDs、③エルゴタミン、④トリプタン、⑤制吐薬があり、重症度に応じた層別治療が推奨される。具体的には、軽度-中等度の頭痛にはアスピリン、ナプロキセンなどのNSAIDs、中等度-重度の頭痛、または軽度-中等度の頭痛でも過去にNSAIDsの効果がなかった場合にはトリプタンが推奨される。いずれの場合も制吐薬の併用は有用である(グレードA)。

b. トリプタンの有効性と使い分け 片頭痛発作期の特異的な治療薬として、トリプタンは有効である(グレードA)。

いずれのトリプタンも効果は明らかで有用性があるが、その特性については多少の差があり、患者により効果や preference は異なるが、十分なエビデンスはない。前兆期・予兆期にトリプタンを使用しても支障はない

表4 急性期治療薬効群 (文献<sup>1)</sup>より)

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 3 (経時的に有効)	Group 4 (有効、副作用に注意)	Group 5 (無効)
トリプタン	制吐薬	ステロイド点滴静注	精神安定薬、麻酔準備薬	
スマトリプタン	メトクロプラミド	デキサメタゾン	ドンペリドン坐薬	
スマトリプタン点鼻	メトクロプラミド筋注	ヒドロコルチゾン	プロクロルペラジン	
スマトリプタン注射	メトクロプラミド静注		プロクロルペラジン筋注	
アンプル	ドンペリドン		クロルプロマジン	
スマトリプタン自己注射	アセトアミノフェン・非ステロイド系消炎鎮痛薬		クロルプロマジン筋注	
sumatriptan (suppositories)	アセトアミノフェン		ドロペリドール筋注	
sumatriptan (subcutaneous)	アスピリン		プロボフォール静注	
ゾルミトリプタン	イブプロフェン		ジアセバム筋注・静注	
zolmitriptan (nasal spray)	ジクロフェナク		エルゴタミン	
エレトリプタン	ナプロキセン		エルゴタミン・カフェイン配合薬	
リザトリプタン	エトドラク		エルゴタミン・カフェイン・ピリン系配合薬	
ナラトリプタン	セレコキシブ		ジヒドロエルゴタミン	
naratriptan (injection)	メフェナム酸		その他	
almotriptan	ザルトプロフェン		トラマドール	
frovatriptan	プラノプロフェン		トラマドール・アセトアミノフェン配合薬	
	ロキソプロフェン		トラマドール筋注	
	ロルノキシカム			
	その他			
	マグネシウム製剤			

が、無効である可能性がある (グレードB)。

c. エルゴタミン製剤/カフェイン配合薬の使用法 痛みが中等度～重度となった頭痛には効果は少ないが、トリプタンで頻回に再発がみられる患者には使用価値がある。早期服用での効果はNSAIDsと同等もしくは劣っており、副作用として嘔吐があるので、使用は限られる。また妊娠中・授乳中の使用は禁忌である (グレードB)。

d. NSAIDs (非ステロイド系抗炎症薬) の有効性、片頭痛の痛み、随伴症状を有意に改善させ、安全性も高く安価であることから、軽度～中等度の頭痛の第1選択薬となり、発作時のできる限り早期の投与が推奨される (グレードB)。

e. 妊娠中、授乳中の治療、および、月経時片頭痛の診断と治療 発作が重度で、治療が必要な場合における発作頓挫薬としてはアセトアミノフェンが勧められる。トリプタンの妊娠初期における安全性は確立していないが、有害事象の増加は報告されていない。また、多くの場合妊娠中には片頭痛発作の頻度が減少するので、予防薬が必要となる患者は少ない。予防薬は投与しないほうが望ましいが、必要な場合にはβ遮断薬が挙げられる。また、授乳婦がトリプタンを使用した場合には、スマトリプタンは使用後12時間、その他のトリプタンは24時間経過した後に授乳させることが望ましい (グレードB)。

B)。

月経時片頭痛の診断はICHD-IIに準ずる。月経周期と発作の関連を明らかにするためには頭痛ダイアリーによる確認を要する (3回の月経周期を含む)。月経周期に関連して起こる前兆のない片頭痛発作は重度のものが多いため、急性期治療法としては過去の発作でNSAIDsの効果がない場合にはトリプタンが推奨される。予防薬は一般的な片頭痛予防療法に準ずるが、月経に関連して主に発作が起こる場合には、短期予防療法も選択肢の1つとして挙げられる。

## 2. 予防治療

片頭痛の患者で、急性期治療のみでは、生活上の支障を減らせない場合には、予防治療が必要となるが、その適応、および実際にどのような薬剤を選択するかなどについて、詳細に記載されているので、その一部を紹介する。

a. 予防療法が必要な患者 片頭痛発作が月に2回以上あるいは6日以上ある患者では予防療法の実施について検討してみることが勧められる。急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合、急性期治療薬が使用できない場合、永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な片頭痛には予防療法を行うよう勧められ

表5 予防薬剤薬効群 (文献リより)

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)
抗てんかん薬	抗てんかん薬	抗うつ薬	Ca拮抗薬	抗てんかん薬
バルプロ酸	レベチラセタム	フルボキサミン	flunarizine	クロナゼパム
トピラマート	ガバベンチン	イミプラミン	その他	ラモトリギン
β遮断薬	β遮断薬	ノルトリプチリン	methysergide	カルバマセピン
プロプラノロール	メトプロロール	パロキセチン	ジヒドロエルゴタミン	Ca拮抗薬
timolol	アテノロール	スルピリド	melatonin	ニフェジピン
抗うつ薬	ナドロール	トラゾドン	オランザピン	β遮断薬
アミトリプチリン	抗うつ薬	ミアンセリン		アセプトロール
	fluoxetine	デュロキセチン		ビンドロール
	Ca拮抗薬	クロミプラミン		アルプレノロール
	ロメリジン	Ca拮抗薬		オクスプレノロール
	ベラバミル	ジルチアゼム		その他
	ARB/ACE阻害薬	ニカルジピン		クロニジン
	カンデサルタン	ARB/ACE阻害薬		
	リシノプリル	エナラプリル		
	その他	オルメサルタン		
	feverfew			
	マグネシウム製剤			
	ビタミンB <sub>2</sub>			
	チザニジン			
	A型ボツリヌス毒素			

る。(グレードB)

b. 予防療法の薬剤 片頭痛の予防療法における有効性のエビデンスの強さと効果, 有害事象のリスクなどから片頭痛予防薬は表5のようにグループ分けすることができる。なお塩酸ロメリジン, バルプロ酸, プロプラノロール, アミトリプチリン, ベラバミル以外は片頭痛の予防薬として保険適用はない(グレードB)。

c. 予防療法の使い分けと減量・中止 予防療法の選択は, 有効性に関して科学的なエビデンスがあり, 有害事象が少ない薬剤を低用量から開始することが勧められる。有害事象がない限り, 十分な臨床効果が得られる用量までゆっくり増量し, 2-3か月程度の期間をかけて効果を判定する。十分な用量まで増量し, 十分な長さの観察期間をとっても効果が得られなければ他の薬剤に変更する。片頭痛以外の併存する疾患や身体的状況も勘案して薬剤を選択することが勧められる(グレードB)。

予防療法の効果判定には少なくとも2か月を要する。有害事象がなければ3-6か月は予防療法を継続し, 片頭痛のコントロールが良好になれば予防療法薬を徐々に漸減し, 可能であれば中止することが勧められる(グレードB)。

d. 各薬剤の片頭痛の予防に対する有効性

①β遮断薬(プロプラノロール) 片頭痛発作予防効果

があり, 20-30mg/日程度から開始して, 30-60mg/日の用量がQOLを阻害する片頭痛発作がある患者の第1選択薬の1つとして勧められる。β遮断薬は高血圧や冠動脈疾患合併例にも使用でき, かつこれらの合併症もともに治療できるという利点も有している(グレードA)。

②Ca拮抗薬(塩酸ロメリジン) 月に2回以上の発作がある片頭痛患者にCa拮抗薬ロメリジンを10mg/日経口投与すると, 8週後には64%の患者で片頭痛発作の頻度, 程度の軽減が期待できる。有害事象はプラセボと同程度で安全な薬剤として, 片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして勧められる(グレードB)。

③アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬, アンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB) リシノプリルとカンデサルタンは片頭痛の予防に有効である。高血圧の共存がある片頭痛患者への使用が推奨される。リシノプリルは5mg/日程度から開始し, 必要に応じ20mg/日まで増量する。カンデサルタンは片頭痛の予防に8mg/日の使用を推奨する(グレードB)。

④抗てんかん薬(バルプロ酸) 月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者にバルプロ酸を経口投与すると, 1か月あたりの発作回数を減少させることが期待できる(グレードA)。成人の場合, バルプロ酸ナトリウム

400-600 mg/日の内服が勧められる (グレード A)。妊娠可能年齢の女性へ投与する場合には副作用・催奇形性について説明のうえ、徐放剤を選択し、他の抗てんかん薬を併用しない (グレード A)。妊娠中、および妊娠中の可能性のある女性には禁忌である。

欧米のガイドラインでもバルプロ酸は片頭痛予防薬の第1選択の1つとして推奨されているが、わが国でも2010年10月にバルプロ酸の片頭痛に対する保険適用が認められた。「バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン (暫定版)」は本ガイドラインの付録に示されているので参照して頂きたい。

**⑤抗うつ薬 (アミトリプチリン)** アミトリプチリンは片頭痛の予防に有用である。低用量 (5-10 mg/日、就寝前) から開始し、効果を確認しながら漸増し10-60 mg/日の投与が推奨される (グレード A)。

## B. 緊張型頭痛

緊張型頭痛についての診断、誘因、また病態についての考え方、治療、予防や薬物以外の治療法についても言及しているので、治療法についての記載を紹介したい。

**a. 急性期 (頭痛時、頓服) 治療の種類と有効性、および使い分け** 緊張型頭痛の急性期 (頓挫) 療法は、薬物療法が中心である。治療薬の主体は鎮痛薬あるいは非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) で、その有効性が証明されている。治療薬の使い分けに関するエビデンスは少ないものの、治療困難をきたす薬物乱用頭痛を常に念頭におくことは重要である。具体的には、1週間の中で2-3日以上の使用は避けることが大切である (グレード A-C)。

**b. 予防療法** 緊張型頭痛の予防療法は、薬物療法と非薬物療法に大別される。抗うつ薬を主体とした薬物療法と筋電図バイオフィードバック療法・理学療法・鍼灸治療・運動療法 (頸・後頭部の筋をリラクセスさせるような運動)、心理療法・認知行動療法 (生活指導の導入など) を中心とした非薬物療法が行われている。また抗うつ薬を主体とした薬物療法の治療期間については3か月 (最大6か月) を目安に判断し、投薬の続行あるいは中止を考慮する。これに対して、非薬物療法における治療継続期間についての明確なエビデンスはいまだ確立されていない (グレード A-C)。

**c. 薬物療法以外の治療法** 緊張型頭痛の非薬物療法には、精神行動療法、理学療法、鍼灸、タイガーバームなどがあり、有用なものは治療法として推奨される価値がある。なかでも精神行動療法の筋電図バイオフィードバックとリラクゼーションの併用は推奨される (グレード A-C)。

## C. 群発頭痛

群発頭痛についての診断、誘因、また病態についての

考え方、治療、予防や薬物以外の治療法についても言及しているので、治療法を中心に紹介したい。

**a. 急性期 (発作期) 治療薬の種類と有効性** トリプタンではスマトリプタン3 mg皮下注射 (1日6 mgまで) が勧められる (保険適用) (グレード A)。

スマトリプタン点鼻液 20 mg/dose による鼻腔内投与およびゾルミトリプタン5-10 mgの経口投与による有効性が報告されているがエビデンスは確立されておらず、わが国において保険適用外である (グレード B)。

純酸素、フェイスマスク側管より7 L/分で15分間吸入も有効とされている (グレード A)。

海外ではソマトスタチンのアナログ、オクトレオチドの有効性が報告されているが、わが国での臨床試験は未施行である。リドカイン、コカイン、エルゴタミン、通常の鎮痛薬 (非ステロイド系鎮痛薬) の効果は期待できない (グレード C)。

**b. 発作期における予防療法の薬剤の種類と有効性**

### ①反復性群発頭痛の予防療法

①カルシウム拮抗薬では、海外でベラパミル 360 mg/日 が予防効果を示すが心伝導遅延作用による徐脈や心不全の合併が問題となる (グレード B)。

ロメリジンは、臨床試験の段階で若干の予防効果が期待されているが、現在保険適用外である (グレード C)。

②酒石酸エルゴタミン (1-2 mg) の就寝前の予防内服は有効なこともある (グレード C)。

③シバマイド (カプサイシンと類似の構造をもつ) の点鼻は海外で有効と報告されているがわが国で臨床試験は未施行である (グレード C)。

④副腎皮質ステロイドについてエビデンスは明らかではないが効果があるとされている (グレード B)。

⑤トリプタン、メラトニンについての効果は明らかでない (グレード C)。

②慢性群発頭痛の予防療法 炭酸リチウム、バルプロ酸、ガバペンチン、トピラマート、divalproex sodium、バクロフェンなどの有効性が報告されているが、効果について確立はされていない (グレード C)。

③薬物療法以外の療法 薬物療法無効例では、神経ブロック療法 (三叉神経ブロック、星状神経節ブロック、翼口蓋神経節ブロック、大後頭神経ブロック)、三叉神経根切除、翼口蓋神経節切除が行われることがある。ガンマナイフ治療、脳深部刺激療法も行われているが効果は確立されていない (グレード C)。

## D. その他の一次性頭痛

2004年の国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) では、1988年の国際頭痛分類初版で種々雑多な頭痛としてまとめられていた頭痛を、その他の一次性頭痛として詳細に記載している。特殊なタイプの頭痛も含まれているが、咳嗽性頭痛や、性行為に伴う頭痛など日常外来診療

でもみられる頭痛も多く含まれているので、治療に関する部分を紹介する。

- a. 一次性穿刺様頭痛、一次性咳嗽性頭痛、一次性労作性頭痛の診断と治療 一次性穿刺様頭痛、一次性咳嗽性頭痛、一次性労作性頭痛は ICHD-II の診断基準に準拠して診断する (グレード A)。
- b. 性行為に伴う一次性頭痛の診断と治療 ICHD-II に準拠して診断する。性行為によって誘発される頭痛であり、頭部画像検査や髄液検査で頭蓋内疾患を除外する。性行為に伴う一次性頭痛の治療にあたるでは、患者やパートナーの疾患に対する理解が必要である。インドメタシン、トリプタン、プロプラノロールなどによる薬物治療が有効な場合がある (グレード C)。

### E. 薬物乱用頭痛

ICHD-II の国際頭痛分類初版からの重要な変更点の一つが、慢性片頭痛 (CM: chronic migraine) の導入とこれに関連する形の薬物乱用頭痛 (MOH: medication-overuse headache) の診断基準の採用である。

この ICHD-II の項目は 2006 年 6 月に Olesen<sup>4)</sup>により改訂された。CM は薬物乱用がないことが前提であり、MOH の診断には乱用薬物の中止により頭痛が軽減することを確認することが必要条件となっていた。MOH は薬物乱用がある時点では「MOH の疑い」と診断し、中止により頭痛が改善してはじめて MOH と診断されていた。すなわち、MOH は過去に MOH があったという診断になっていた。そこで、2006 年 6 月に MOH の診断基準が一部改訂され、対症的治療薬を 3 か月を超えて定期的に乱用しているか、1 か月に 15 日以上頭痛があり、「頭痛は薬物乱用により発現したか、著明に悪化している」場合に、MOH の診断が可能となった。

- a. 薬物乱用頭痛の特徴と治療法 薬物乱用頭痛の治療の原則は、①原因薬物の中止、②薬物中止後に起こる頭痛への対処、③予防薬投与の 3 つであるが、確立された治療法はない。離脱方法は外来、重症の場合は入院で原因薬物の即時中止が奨められる。単純な薬物乱用頭痛では適切な助言のみで改善が見込まれるが、重症な場合には入院を要する場合もある。誘発後は、約 3 割が再発する。離脱後も患者に適切な助言を与え、頭痛ダイアリーを用いてトリプタン、エルゴタミン、鎮痛薬の使用頻度を確認することが重要である (グレード B)。

70% ほどの症例で改善が得られるとの報告が多い。しかし、長期予後では約 40% が再び薬物乱用を起こしてしまうといわれており、頭痛治療上、最も気をつけなければならない点である。

### F. 小児の頭痛—小児の一次性頭痛の頻度と診断

小児の頭痛に関してのガイドラインを含んでいることも、このガイドラインの特徴の一つといえる。4 項目からなっているが、治療に関する項目を提示する。

- a. 急性期治療薬における第 1 選択薬、予防治療薬の種類と有効性 小児片頭痛の急性期治療の第 1 選択薬として、イブプロフェンとアセトアミノフェンが効果的で安全、かつ経済的な薬剤であり、イブプロフェンは最良の鎮痛作用を示す。トリプタンでは、小児片頭痛にスマトリプタン点鼻薬が有効かつ安全な薬剤であり、錠剤ではリザトリプタンが有効かつ安全である。いずれの薬剤も、頭痛が始まったらできるだけ早く、十分量使用することが勧められる (グレード A)。
- 小児片頭痛の予防薬では、抗てんかん薬のトピラマートが有効で、十分許容される薬剤であるが、わが国では、保険適用はない。

## 本ガイドラインの特徴

この診療ガイドラインでは、臨床現場で何が問われているかについてのクリニカルクエスチョン (CQ) の調査を行い、CQ として挙げられている各項目に対して、推奨文、およびそのグレード、背景・目的、解説・エビデンス、参考文献を挙げている。本ガイドラインの対象疾患は、新国際分類で一次性頭痛と分類された片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、その他の一次性頭痛であるが、それに加え、頭痛医療全体に対する CQ に対応するため、頭痛一般についての項が設けられている。また、CQ が多かった薬物乱用頭痛、小児頭痛、遺伝などの項目も追加されている。

また、本ガイドラインの特徴の一つは、国内で得られた頭痛診療のエビデンスが取り入れられていることである。厚生労働省班研究の成果により得られた、これまで国内では十分でなかった頭痛医療のエビデンスも取り入れられている。例えば、片頭痛急性期治療薬の日本人に対する至適使用法、片頭痛治療薬としての漢方の効果、緊張型頭痛に対する治療薬の効果などについても記載されている。

## 利用者への注意点

確実な頭痛の診断がついてから、はじめて治療を行うという点が頭痛診療では特に重要である。現在の国際

頭痛学会の診断基準を用いることが、診断の正確さを向上させることにつながると思われる。特に器質的疾患の除外を確実にを行うことが重要である。本ガイドラインでは診断から治療にいたるまで、クリニカルクエストション(CQ)が用意されているので、頭痛診療の現場で使用しやすいと考えられるが、このガイドラインは正確な頭痛の診断のうえに適用されるものであることに留意していただきたい。

以上、本ガイドラインの重要と考えられる部分を紹介した。紙面の都合上、十分にガイドラインの内容が伝わらなかった部分もあると思われるが、本ガイドラインを参考にいただければ幸いである。

## 付記 慢性頭痛の診療ガイドラインに関連したガイドラインについて

本ガイドラインには、①スマトリブタン(イミグラン)在宅自己注射ガイドライン、②バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン(暫定版)、③プロプラノロールによる片頭痛治療ガイドライン(暫定版)の3項目の付録が付けられている。臨床現場で役に立つと考えられるので、概略を紹介する。

### A. スマトリブタン在宅自己注射ガイドライン

#### 1. スマトリブタン在宅自己注射の適応

スマトリブタン在宅自己注射の適応は片頭痛、群発頭痛と確定診断された患者である。群発頭痛は、即効性と利便性が増すため、スマトリブタンの在宅自己注射は最もよい適応といえる。片頭痛は、重度な発作により日常生活・社会生活に多大なる支障を来している場合、あるいは頻回の嘔吐などによって経口薬内服困難なためコントロールが難しい場合に適応となる。小児には安全性が確立されていない。高齢者には慎重に投与する。主な副作用に、悪心、胸部不快感、動悸、注射部位出血、倦怠感、傾眠がある。

家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛の患者、心疾患・脳血管障害・末梢循環障害を既往にもつ患者、コントロールされていない高血圧の患者、重篤な肝障害を有する患者、MAO阻害薬投与中もしくは投与中止後2週間以内の患者には投与しない。エルゴタミン系製剤・スマトリブタン以外のトリプタン製剤内服中の患者にスマトリブタン自己注射を投与する場合には、それぞれ24時間以上の間隔をあけて使用するよう、患者に説明する(グレードA)。

#### 2. スマトリブタン在宅自己注射の導入と患者説明

スマトリブタン在宅自己注射の導入は、医師が自己注射を適切に使用することが可能と判断した患者に処方す

ることで開始される。処方の際には、使用方法等の患者教育を十分に行う。患者への指導・説明は「イミグラン<sup>®</sup>キット皮下注3mgトレーニングセット」を使用する。また本剤を自己注射することにより発現する可能性のある副作用などについて十分説明する。さらに自己注射後何らかの異常が身体に生じた場合、すぐに医師の指示を仰ぐよう指導する。注射剤廃棄物の適切な処理方法などについても併せて指導する。

スマトリブタン自己注射は、有効率が高く、迅速な効果の発現を呈することから、他の治療法で十分な効果が得られない片頭痛、群発頭痛の患者への投与が推奨され、頓用薬剤としての適切な処方量に配慮する。

片頭痛における処方量は、1回当たり2キット(4アンプル)から5キット(10アンプル)を目安に処方する。しかし頻回の通院が困難な症例などもあり、その場合は発作の重度や頻度を考慮して、その症例に適切と判断された量を処方することが可能である。

群発頭痛における処方量は、通常1回当たり7キット(14アンプル)を目安に処方する(グレードA)。

### 3. スマトリブタン在宅自己注射使用時の緊急事態の対処

過去にスマトリブタン皮下注射を受けたことのない患者および、初めて在宅自己注射を行う患者は、医療機関への緊急時の連絡が可能となるよう、なるべく観察者がいる場所で注射するよう指導することが勧められる。スマトリブタン在宅自己注射を実施する際には、重篤な有害事象の出現に備え、あらかじめ、起こりうる有害事象の内容と医療機関へのアクセス法について患者指導を行うよう勧められる(グレードA)。

### B. バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン(暫定版)

#### 1. バルプロ酸はどのような片頭痛患者に投与するかの

バルプロ酸は、月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者の頭痛発作を減少させることが期待できる。また、急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合、急性期治療薬が禁忌が無効あるいは乱用がある場合、永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な片頭痛にはバルプロ酸予防療法を行うよう勧められる(グレードA)。

#### 2. 片頭痛治療に用いるバルプロ酸の用量はどの程度か、バルプロ酸投与時の注意点は何か、至適血中濃度はどのくらいか

片頭痛予防には成人の場合、バルプロ酸ナトリウム400-600mg/日の内服が勧められる(グレードB)。

妊娠中、および妊娠中の可能性のある女性には禁忌で

ある。妊娠可能年齢の女性へ投与する場合、副作用・催奇形性について説明し、徐放錠を選択し他の抗てんかん薬を併用しない。妊娠の可能性を考え、月経期間、基礎体温のチェック、葉酸 0.4 mg/日の摂取を勧める。(グレード A)。

頭痛の発作予防のためのバルプロ酸内服療法において、血中濃度は 21–50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  が至適と考えられ、血中濃度を 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上に上げても効果は乏しいため、予防投与中はバルプロ酸血中濃度を定期的に測定し至適血中濃度を維持するように投与量を調節することが勧められる。

### C. プロプラノロールによる片頭痛治療ガイドライン (暫定版)

#### 1. プロプラノロールはどのような片頭痛患者に投与するのか

片頭痛発作が月 2 回以上あり、急性期治療のみでは日常生活に支障がある場合、急性期治療薬が使用できない場合、永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な片頭痛には、プロプラノロールによる予防療法を行うよう勧められる。また、併存症に高血圧や冠動脈疾患、頻拍性不整脈がある場合は予防薬の第 1 選択薬として勧められる。(グレード A)。

#### 2. 片頭痛治療に用いるプロプラノロールの用量はどの程度か

成人にはプロプラノロール 20–30 mg/日より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 60 mg/日まで漸増し、1 日 2 回あるいは 3 回に分割経口投与する。

#### 3. プロプラノロール投与時の注意点は何か (副作用、相互作用)

プロプラノロールは高血圧症、狭心症、不整脈の治療薬として本邦では 1966 年から使用されており、副作用については十分な集積データが存在する。また片頭痛予防薬としてもメタアナリシスを含んだ十分なデータがあり、忍容性は良好とされている。相互作用についても同様であるが、片頭痛予防薬として使用する場合には、安息香酸リザトリプタンとの併用が禁忌であることに特に注意が必要である。

(埼玉医科大学教授・神経内科 荒木信夫)

### 文献

- 1) 日本神経学会, 日本頭痛学会: 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院, 2013.
- 2) 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 作田学, 平田幸一, 鈴木則宏, 竹島多賀夫, 山根清美, 若田宣雄, 岩田 誠, 中島健二: 日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. 臨床神経学 42: 330–362, 2002.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition. Cephalalgia 24 (suppl 1): 1–160, 2004.
- 4) 国際頭痛分類第 2 版日本語版. 日本頭痛学会誌 31: 13–188, 2004.
- 5) 日本頭痛学会: 慢性頭痛の診療ガイドライン. 医学書院, 2006.
- 6) Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 26: 742–746, 2006.

