

表 3 予 防 療 法 エ ビ デ ン ス サ マ リ

薬 剤	エビデンス の質 ¹⁾	科学的根拠	臨床的な 印象 ²⁾	副作用	推奨 グレード ³⁾	薬効の group ⁴⁾	推奨用量 ⁵⁾
抗てんかん薬							
バルプロ酸	A	+++	+++	時々～頻繁	A	1	400～600mg/日
トピラマート	A	+++	+++	時々～頻繁	A**	1	50～200mg/日
ガバペンチン	B	++	++	時々～頻繁		2	
レベチラセタム	B	?	?	時々～頻繁		2	
抗うつ剤							
アミトリプチリン	A	+++	+++	頻繁	A*	1	10～60mg/日
ノルトリプチリン	C	?	+++	頻繁		3	
イミプラミン	C	?	+	頻繁		3	
クロミプラミン	C	?	+	頻繁		3	
トラゾドン	C	?	+	時々～頻繁		3	
ミアンセリン	C	?	+	時々～頻繁		3	
フルボキサミン	C	?	+	時々		3	
パロキセチン	C	?	+	時々		3	
スルピリド	C	?	+	まれ		3	
デュロキセチン	C	?	?	時々		3	
fluoxetine	B	+	+	時々		2	
β遮断薬							
プロプラノロール	A	++	+++	まれ～時々	A	1	20～60mg/日
メトプロロール	A	++	+++	まれ～時々	A**	2	40～120mg/日
アテノロール	B	++	++	まれ～時々		2	
ナドロール	B	+	+++	まれ～時々		2	
timolol	A	+++	+	まれ～時々		1	
Ca拮抗薬							
ロメリジン	B	+	++	まれ	B	2	10～20mg/日
ベラパミル	B	+	++	まれ～時々	B*	2	80～240mg/日
ジルチアゼム	C	?	++	まれ～時々		3	
ニカルジピン	C	+	++	まれ～時々		3	
flunarizine	A	++	+++	頻繁		4	
ARB/ACE阻害薬							
カンデサルタン	B	+	+	まれ	B**	2	8～12mg/日
リシノプリル	B	+	+	時々	B**	2	5～20mg/日
エナラプリル	C	?	?	時々		3	
オルメサルタン	C	?	?	時々		3	
その他							
ジヒドロエルゴタミン	A	++	++	時々	B	4	2～3mg/日
methysergide	A	+++	+++	頻繁		4	
A型ボツリヌス毒素 (急性期/慢性期)	B/A	++	?	まれ	C**/A**	2	
feverfew	B	++	+	まれ	B	2	
マグネシウム製剤	B	+	+	まれ	B**	2	
ビタミンB ₂	B	+++	++	まれ	B**	2	
チザニジン	B	+	+	まれ		2	
melatonin	C	?	?	まれ	C	4	
オランザピン	C	?	?	頻繁	C**	4	

1) エビデンスの質

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/厚生労働省頭痛ガイドライン研究班によるコンセンサスが得られた。

RCT: randomized controlled trials

2) 臨床的な印象

0 無効: 大部分の患者で改善なし。

+

++ 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。

3) 推奨グレード: ガイドライン本文に記載の基準によった。わが国で保険適用が承認されている薬剤とエビデンスの質が高い薬剤について記載した。エビデンスの質とは必ずしも一致しない。

4) 表2を参照。

5) 推奨用量: わが国におけるエビデンスとコンセンサスによる。

*保険診療における片頭痛に対する適用外使用が認められている。

**保険適用外である。

表 4 予 防 薬 剤 薬 効 群

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

(2013年3月より片頭痛に対して保険適応あり)

4) トリプタノール® (10mg) 1~2錠 分1 就寝前 (2012年9月より片頭痛に対して保険適応あり)

3) は高血圧を伴う場合, 妊婦によい適応となる。4) は緊張型頭痛にも保険適応があり, うつ病を伴う場合によい適応となる。

片頭痛予防薬は, β遮断薬, 抗うつ薬, 抗てんかん薬, Ca拮抗薬の有効性が高く, 現在これらすべてに片頭痛予防に対する保険適応がある。

お わ り に

本稿では, 片頭痛の急性期治療, 予防療法と

その処方のポイントについて「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」を中心に概説した。本稿が日常の頭痛診療の一助となれば望外の喜びである。

文 献

- 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編: 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 医学書院, 東京, 2013.
- 国際頭痛分類 第2版 新訂増補日本語版訳: 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会. 医学書院, 東京, 2007.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia, 24(Suppl 1): 9-160, 2004.
- 伊藤康男, 荒木信夫: 講座 薬物乱用頭痛. ペインクリニック, 34: 1277-1287, 2013.
- 荒木信夫: 今日の処方改訂第5版. 頭痛. 南江堂, 東京, 2013.

PICK UP

I 総説	慢性頭痛の診療ガイドライン2013を踏まえた片頭痛の治療	伊藤 康男 他	172
	新しい病院機能評価のポイント ①JCI病院	山内 拓 他	177
I 特集	②ISO病院 ISO9001認証取得と病院薬剤部での取り組み	脇屋 義文 他	180
	③日本医療機能評価機構	神保 勝也 他	187

巻頭言	薬剤師としてのアイデンティティを大切に	須藤 俊明	129
日病薬だより	平成26年度第4回理事会議事録/平成26年度地方連絡協議会議事録/ 平成26年度第5回理事会開催/部・委員会等報告/会務日誌/行事予定		133
	ホスフルコナゾールにおける負荷投与の適正化に向けた 薬剤部の取り組み	大野凜太郎 他	189
論文	mFOLFOX6療法施行患者に対する高アンモニア血症発現の危険性	山本 秀紀 他	193
	一次医療圏におけるカルバペネム系抗菌薬の使用量と 緑膿菌耐性率の関係	工藤 香澄 他	197
	病院薬剤師のフィジカルアセスメント実施に対する医師・看護師の 意識調査—京都市下6医療機関における調査—	高山 明 他	201
	長期実務実習におけるポートフォリオとルーブリックを用いた 形成的評価の実施と到達目標に対する到達状況の調査	安原 昌宏 他	205
	開腹結腸がん切除後早期における成分栄養剤ゼリーの有効性	二神 幸恵 他	211
	ヘパリン類似物質含有軟膏の塗布におけるエルロチニブ 誘発皮膚障害の発現時期に及ぼす性別の影響	宗 村盛 他	216
	ドセタキセル水和物の先発医薬品から後発医薬品への 切り替えにおける安全性の比較検討	中原 良介 他	220
研修報告	中小病院薬剤師実践セミナー(大阪)を受講して	堀切 雅哉	225
	第6回がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業報告 (小林がん学術振興会助成)	平出 耕石 他	228
とじこみ	日本病院薬剤師連盟 平成27年度年会費納入のお願い		S2-1
	学術第5小委員会「医薬品である静脈・経腸栄養剤の適正使用における 薬剤師の介入に関する調査・研究」に関するアンケート調査のお願い		S2-2
	医薬品安全管理責任者が留意すべき点について		S2-3
	第17回CRC養成フォローアップ研修会		S2-6
	平成26年度日本病院薬剤師会 薬剤師のための医療情報システム入門講習会		S2-7



慢性頭痛の診療ガイドライン2013を踏まえた片頭痛の治療

埼玉医科大学神経内科

伊藤 康男 Yasuo ITO 荒木 信夫 Nobuo ARAKI

はじめに

2013年5月に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下、「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」¹⁾ (以下、本ガイドライン) が完成した。本ガイドラインでは、片頭痛治療に関する各種薬物療法が急性期治療、予防療法に分けてエビデンスとともに示されている。本稿では、片頭痛の急性期治療、予防療法について本ガイドラインのクリニカルクエスションと推奨を抜粋し、実際の片頭痛治療薬処方のポイントを概説したいと思う。

片頭痛の基本的知識

片頭痛の診断は国際頭痛分類第3版beta版 (ICHD-3β)^{2,3)}を用いる。

片頭痛の診断で重要なのは、(1)「頭痛が発作性であるか」、(2)「体動による増悪があるか」、(3)「頭痛時に吐き気を伴うのか」、(4)「光過敏・音過敏の症状をもっているか」である。これらの症状がそろっていれば片頭痛の可能性が高い。「前兆のある片頭痛」では、眼前がきらきらした光・点・線がみえる、あるいは視覚消失を訴える閃輝暗点、感覚症状 (チクチク感または感覚鈍麻)、失語性言語障害の3症状が典型的な前兆である。片頭痛の発症機序は従来、片頭痛の前兆期に血管が収縮し、その後、血管が拡張して頭痛が生じるという「血管説」が広く信じられてきた。しかし、近年、片頭痛の病態は大脳皮質の神経細胞の過剰興奮による「神経説」や三叉神経と頭蓋内血管との関係に注目した「三叉神経血管説」が提唱されている。

片頭痛の急性期治療

1. 片頭痛の急性期治療には、どのような方法があり、どのように使用するか¹⁾

片頭痛急性期の治療は、薬物療法が中心である。治療

薬として(1)アセトアミノフェン、(2)非ステロイド系抗炎症薬 (以下、NSAIDs)、(3)エルゴタミン製剤、(4)トリプタン、(5)制吐薬があり、片頭痛の重症度に応じた層別治療が推奨される。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を使用する。次に中等度～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。また片頭痛薬剤使用方法 (タイミング、使用量、使用頻度)、妊娠中や授乳中の薬剤の対応、急性期発作中の患者指導と注意点についての説明が必要である¹⁾。

片頭痛発作重積や治療抵抗性片頭痛発作などの重症片頭痛に対しては(6)鎮静麻酔薬、(7)副腎皮質ステロイド (デキサメサゾン) などが使用されている (表1, 2)¹⁾。

2. 妊娠中、授乳中の片頭痛治療 (急性期・予防) はどうするか¹⁾

発作が重度で、治療が必要な場合には発作頓挫薬としてはアセトアミノフェンが勧められる。妊娠期間中のトリプタン使用の安全性は確立されていないが、妊娠初期の使用での胎児奇形発生率の増加は報告されていない。多くの片頭痛患者は妊娠中には片頭痛発作の頻度が減少するため、予防薬が必要となる患者は少ない。また予防薬は投与しないことが望ましいが、必要な場合にはβ遮断薬が挙げられる。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¹⁾。

片頭痛の予防療法

1. どのような患者に予防療法が必要か?¹⁾

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り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、持続的な神経障害を来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る¹⁾。

また、急性期治療薬の乱用は薬物乱用頭痛 (medication

表1 急性期治療エビデンスサマリ

(文献1)より引用

薬剤	エビデンスの質	科学的根拠	臨床的な印象	副作用	推奨グレード	薬効のgroup	推奨用量
トリプタン							
スマトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	50mg/回・200mg/日
スマトリプタン点鼻	I	+++	+++	時々～頻繁	A	1	20mg/回・40mg/日
スマトリプタン注射アンブル	I	+++	+++	頻繁	A	1	3mg/回・6mg/日
スマトリプタン自己注射	I	+++	+++	頻繁	A	1	3mg/回・6mg/日
sumatriptan (suppositories)	I	+++	—	—	A ^{b)}	1	—
sumatriptan (subcutaneous)	II	++	—	—	A ^{b)}	1	—
ゾルミトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	2.5mg/回・10mg/日
zolmitriptan (nasal spray)	I	+++	—	—	A ^{b)}	1	—
エレトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	20mg/回・40mg/日
リザトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	10mg/回・20mg/日
ナラトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	2.5mg/回・5mg/日
naratriptan (injection)	I	+++	—	—	A ^{b)}	1	—
almotriptan	I	+++	—	—	A ^{b)}	1	—
frovatriptan	I	+++	—	—	A ^{b)}	1	—
制吐薬、精神安定薬、麻酔準備薬							
メトクロプラミド	I	+++	++	時々	A ^{b)}	2	5mg/回・30mg/日
メトクロプラミド筋注・静注	I	+++	++	時々	A ^{b)}	2	10mg/回・20mg/日
ドンベリドン	II	++	+	時々	A ^{b)}	2	5mg/回・30mg/日
ドンベリドン坐薬	II	++	—	時々	B ^{b)}	4	60mg/回
プロクロルペラジン	I	+++	—	時々～頻繁	B ^{b)}	4	5mg/回
プロクロルペラジン筋注	I	+++	—	時々～頻繁	B ^{b)}	4	5mg/回
クロルプロマジン	I	+++	—	時々～頻繁	B ^{b)}	4	30mg/回
クロルプロマジン筋注	I	+++	—	時々～頻繁	B ^{b)}	4	10mg/回
ドロペリドール筋注	II	++	—	時々～頻繁	C ^{b)}	4	—
プロボフェール静注	III	+	—	頻繁	C ^{b)}	4	—
ジアセパム筋注・静注	III	+	—	頻繁	C ^{b)}	4	—
アセトアミノフェン・NSAIDs							
アセトアミノフェン	I	+++	++	時々	A	2	0.5 (~1.0) g/回・1.5 (~4) g/日 ^{b)}
アスピリン	I	+++	++	時々	A	2	330mg/回・990mg/日
イブプロフェン	I	+++	++	時々	A ^{b)}	2	100~200mg/回・600mg/日
ジクロフェナク	I	+++	++	時々	A ^{b)}	2	25~50mg/回・75~100mg/日
ナプロキセン	I	+++	++	時々	A ^{b)}	2	100~300mg/回・300~600mg/日
エトドラク	II	++	++	時々	A ^{b)}	2	100~200mg/回・400mg/日
セレコキシブ	II	++	++	まれ～時々	A ^{b)}	2	100~200mg/回・400mg/日
メフェナム酸	II	++	++	時々	A	2	250~500mg/回・1,500mg/日
ザルトプロフェン	III	+	++	時々	A ^{b)}	2	80~160mg/回・240mg/日
ブラノプロフェン	III	+	++	時々	A ^{b)}	2	75~150mg/回・225mg/日
ロキソプロフェン	III	+	++	時々	A ^{b)}	2	60~120mg/回・240mg/日
ロルノキシカム	III	+	++	時々	A ^{b)}	2	4~8mg/回・24mg/日
エルゴタミン							
エルゴタミン・カフェイン配合薬	II	++	++	頻繁	B	4	日本での発売中止
エルゴタミン・カフェイン・ピリン系配合薬	II	++	++	頻繁	B	4	1錠/回・3錠/日・週10錠まで トリプタンとの併用禁忌
ジヒドロエルゴタミン	II	++	++	頻繁	B	4	1mg/回・3mg/日 トリプタンとの併用禁忌
ステロイド							
デキサメタゾン静注	III	+	++	時々	C	3	2~8mg/回
ヒドロコルチゾン	III	+	++	時々	C	3	200~500mg/回
その他							
トラマドール	III	+	—	時々～頻繁	C ^{b)}	4	100mg/回・300mg/日
トラマドール・アセトアミノフェン配合薬	III	+	—	時々～頻繁	C ^{b)}	4	1錠/回・4錠/日
トラマドール筋注	III	+	—	時々～頻繁	C ^{b)}	4	—
マグネシウム製剤	III	+	—	まれ	C ^{b)}	2	—

エビデンスの質

- I. システマティック・レビュー/メタ・アナリシスあるいは1つ以上のRCTによる
 - II. 非RCTによる/あるいは分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)による
 - III. 記述研究(症例報告やケースシリーズ)による
 - IV. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見
- RCT: ランダム化比較試験 (randomized controlled trials)

臨床的な印象

- 使用経験が少なく、現時点で評価困難
- +
- ++ 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

推奨グレード: ガイドライン本文に記載の基準によった。本邦で保険適用が承認されている薬剤と、エビデンスの質が高い薬剤について記載した。

推奨用量: 本邦におけるエビデンスとコンセンサスによる。すべて成人量である。

推奨使用量について「—」と表記した部分は評価、用量について現時点で評価困難なことを示す。

^{a)}: 保険適用外である。

^{b)}: () 内用量は海外推奨量を示す。

本邦未発売は英語表記

表2 急性期治療薬効群

〈文献1〉より引用

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

overuse headache : MOH) を誘発する⁴⁾ので、急性期治療薬の過剰な使用がある場合も予防療法が必要となる。

2. 予防療法にはどのような薬剤があるか¹⁾

片頭痛の予防療法に使用される薬剤には表3¹⁾のような薬剤がある。また、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4¹⁾のようにグループ分けすることができる。

3. 抗てんかん薬 (バルプロ酸) は片頭痛の予防に有効か¹⁾

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ヵ月あたりの発作回数を減少させることが期待できる。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。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、ほかの抗てんかん薬を併用しない。妊娠中、および妊娠中の可能性のある女性には原則禁忌とする¹⁾。

4. BoNTは片頭痛の予防に有効か¹⁾

A型BoNTは、慢性片頭痛に対する症状軽減効果が複数のプラセボを用いたランダム化無作為試験で証明されている。また、慢性片頭痛に対する症状軽減効果は、トピラマートと同等であることが複数の試験によって証明されている。一方、発作性片頭痛に対する効果は明確でない。従って、慢性片頭痛に対してほかの治療が無効の場合には使用することを考慮してもよいと考えられる。ただし本邦では保険適用はない¹⁾。

片頭痛治療薬の処方例⁵⁾

1. 発作時の治療

(1) STEP1 片頭痛発作が軽度の場合

- ① バファリン (330mg) 1回1錠 頓用
- ② ナウゼリン[®] (10mg) 1回1錠 頓用 (片頭痛に対しての保険適応はないが、悪心・嘔吐の保険適応あり)

片頭痛発作が軽度の場合にはアスピリンなどの鎮痛薬が第1選択となる。早期服用が有効であり、必要に応じて制吐薬を併用するとよい。これらの処方でも軽快しない場合はSTEP2のトリプタン系薬剤に切り替える⁵⁾。

(2) STEP2 片頭痛発作が中等度から重度の場合

- ① イミグラン[®] (50mg) 1回1錠 頓用
- ② ゴーミック[®] (2.5mg) 1回1錠 頓用
- ③ レルパックス[®] (20mg) 1回1錠 頓用
- ④ マクサルト[®] (10mg) 1回1錠 頓用
- ⑤ アマージ[®] (2.5mg) 1回1錠 頓用
- ⑥ イミグラン[®]点鼻液 (20mg) 1回1本 点鼻
- ⑦ イミグラン[®]注 (3mg) 1回3mg 皮下注

トリプタン系薬剤で治療する場合、①~⑦のいずれかを用いる。①~④は効果不十分の場合に2時間後に1錠追加投与可能である。⑤は4時間後に追加投与可能。痛みが強く嘔吐している場合には⑦が第1選択薬となる⁵⁾。

表3 予防療法エビデンスサマリ

〈文献1〉より引用

薬剤	エビデンスの質 ¹⁾	科学的根拠	臨床的な印象 ²⁾	副作用	推奨グレード ³⁾	薬効のgroup ⁴⁾	推奨用量 ⁵⁾
抗てんかん薬							
バルプロ酸	A	+++	+++	時々～頻繁	A	1	400～600mg/日
トピラマート	A	+++	+++	時々～頻繁	A ^{b)}	1	50～200mg/日
ガバペンチン	B	++	+	時々～頻繁		2	
レベチラセタム	B	?	?	時々～頻繁		2	
抗うつ薬							
アミトリプチリン	A	+++	+++	頻繁	A ^{a)}	1	10～60mg/日
ノルトリプチリン	C	?	+++	頻繁		3	
イミプラミン	C	?	+	頻繁		3	
クロミプラリン	C	?	+	頻繁		3	
トラゾドン	C	?	+	時々～頻繁		3	
ミアンセリン	C	?	+	時々～頻繁		3	
フルボキサミン	C	?	+	時々		3	
パロキセチン	C	?	+	時々		3	
スルピリド	C	?	+	まれ		3	
デュロキセチン	C	?	?	時々		3	
fluoxetine	B	+	+	時々		2	
β遮断薬							
プロプラノロール	A	++	+++	まれ～時々	A	1	20～60mg/日
メトプロロール	A	++	+++	まれ～時々	A ^{b)}	2	40～120mg/日
アテノロール	B	++	++	まれ～時々		2	
ナドロール	B	+	+++	まれ～時々		2	
timolol	A	+++	+	まれ～時々		1	
Ca拮抗薬							
ロメリジン	B	+	++	まれ	B	2	10～20mg/日
ベラパミル	B	+	++	まれ～時々	B ^{a)}	2	80～240mg/日
ジルチアゼム	C	?	++	まれ～時々		3	
ニカルジピン	C	+	++	まれ～時々		3	
flunarizine	A	++	+++	頻繁		4	
ARB/ACE阻害薬							
カンデサルタン	B	+	+	まれ	B ^{b)}	2	8～12mg/日
リシノプリル	B	+	+	時々	B ^{b)}	2	5～20mg/日
エナラプリル	C	?	?	時々		3	
オルメサルタン	C	?	?	時々		3	
その他							
ジヒドロエルゴタミン	A	++	++	時々	B	4	2～3mg/日
methysergide	A	+++	+++	頻繁		4	
A型BoNT（急性期/慢性期）	B/A	++	?	まれ	C ^{b)} /A ^{b)}	2	
feverfew	B	++	+	まれ	B	2	
マグネシウム製剤	B	+	+	まれ	B ^{b)}	2	
ビタミンB ₂	B	+++	++	まれ	B ^{b)}	2	
チザニジン	B	+	+	まれ		2	
melatonin	C	?	?	まれ	C	4	
オランザピン	C	?	?	頻繁	C ^{b)}	4	

ARB：angiotensin receptor blocker, ACE：angiotensin converting enzyme, BoNT：ボツリヌス毒素 (botulinum neurotoxin)

1) エビデンスの質

- 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/厚生労働省頭痛ガイドライン研究班によるコンセンサスが得られた。

2) 臨床的な印象

- 0 無効：大部分の患者で改善なし。
- +
- ++ 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。

3) 推奨グレード：ガイドライン本文に記載の基準によった。本邦で保険適用が承認されている薬剤とエビデンスの質が高い薬剤について記載した。エビデンスの質とは必ずしも一致しない。

4) 表4を参照。

5) 推奨用量：本邦におけるエビデンスとコンセンサスによる。

^{a)}：保険診療における片頭痛に対する適用外使用が認められている。

^{b)}：保険適用外である。

表4 予防薬剤薬効群

〈文献1〉より引用

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

トリプタン系薬剤は頭痛発現後早期に服用するよう指導する。前兆期には使用しない。血管収縮作用があり、虚血性脳血管障害、冠動脈疾患を有する患者では禁忌である。片頭痛発作回数が多い(月に2回以上)、発作が重度である、頓挫療法が無効の場合にはSTEP3の予防療法を検討する⁵⁾。

2. 予防的治療

(1) STEP3 片頭痛発作回数が多い(月に2回以上)、発作が重度である、頓挫療法が無効の場合

- ① ミグシス[®]またはテラナス[®] (5mg) 2~4錠 分2 (片頭痛に対して保険適応あり)
- ② デパケン[®]R (200mg) 2~3錠 分2~3 (2010年より片頭痛に対して保険適応あり)
- ③ インデラル[®] (10mg) 2~4錠 分2~3 (2013年3月より片頭痛に対して保険適応あり)
- ④ トリプタノール (10mg) 1~2錠 分1 就寝前 (2012年9月より片頭痛に対して保険適応あり)

③は高血圧を伴う場合、妊婦にいい適応となる。④は緊張型頭痛にも保険適応があり、うつ病を伴う場合にいい適応となる。

片頭痛予防薬は、β遮断薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、Ca拮抗薬の有効性が高く、現在これらすべてに片頭痛予防に対する保険適応がある。

おわりに

本稿では、片頭痛の急性期治療、予防療法とその処方のポイントについて「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」を中心に概説した。本稿が皆様の日常の頭痛診療の一助となれば望外の幸せである。

引用文献

- 1) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編：“慢性頭痛の診療ガイドライン2013”, 医学書院, 東京, 2013.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会：“国際頭痛分類第3版beta版”, 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会訳, 医学書院, 東京, 2014.
- 3) International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), *Cephalalgia*, **33**, 629-808 (2013).
- 4) 伊藤康男, 荒木信夫：講座 薬物乱用頭痛, *ペインクリニック*, **34**, 1277-1287 (2013).
- 5) 荒木信夫：頭痛, “今日の処方改訂 第5版”, 東京, 南江堂, 2013.

実験薬理学

実践治療薬

編集 公益社団法人 日本薬理学会

監修

名古屋大学大学院教授

赤池 昭紀

東京大学大学院教授

飯野 正光

大阪市立大学大学院教授

岩尾 洋

編集責任者

大正製薬株式会社

奥山 茂

田辺三菱製薬株式会社

斉藤亜紀良

大正製薬株式会社

山田久陽

2 片頭痛の最新のトピックス —薬物治療の問題点と今後望まれる薬剤—

(清水 利彦, 鈴木 則宏)

はじめに

片頭痛急性期治療に用いられるセロトニン5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストであるトリプタン系薬剤の登場は頭痛診療を画期的に進歩させた。トリプタン系薬剤は指摘されているような心血管に対する副作用も明らかでなく、安全で多くの片頭痛患者に奏効している。このようなトリプタン系薬剤であるが、残念ながら一部には有効性を示さない症例も認められておりトリプタン系薬剤以外の片頭痛治療薬も必要とされている。本稿では片頭痛の病態およびトリプタン系薬剤について概説するとともに今後の開発が望まれる薬剤について解説する。

1 片頭痛の病態

片頭痛の病態は①頭蓋血管の反応性の異常によるとする血管説 (vascular theory)、②大脳皮質拡延性抑制 (CSD; cortical spreading depression) のような大脳の過剰興奮がまず始めに生ずるとする神経説および③三叉神経と脳血管周囲や硬膜血管周囲の神経原性炎症の関与を考える三叉神経血管説の3つの機序により説明されていた。これらの仮説のうち、はじめは、片頭痛の病態をもっともよく反映するものとして血管説が考えられていた。しかし最近では、中枢神経系の活性化により生じる二次的な血管反応性の変化をとまなう脳の疾患であるという見解が受け入れられるようになってきている。

1) 血管説 (vascular theory)

片頭痛の病態が血管から始まるとする説でWolffらにより唱えられた¹⁾。病態の中心を頭蓋内外の血管とし、前兆と拍動性の頭痛については生体内血管作動性物質に対する脳血管反応性の変化により生じるものと説明している。

2) 神経説 (neural theory または neuronal theory)

神経説はCSDのような神経細胞の活動性変化がまず片頭痛の1次的な要因として生ずるとする考え方である。CSDは1944年Leãoによりウサギの脳を用いた実験で報告された現象である²⁾。脳局所における神経細胞やグリア細胞に生ずる脱分極とその後15～30分の間、電気的活動が抑制された状態となる現象であり約2～3 mm/分の速さで周囲に伝播する。さらにCSDに伴い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