

表 14-2-6 頻発反復性緊張型頭痛の診断基準

- A. 3カ月以上にわたり、平均して1カ月に1日以上、15日未満(年間12日以上180日未満)の頻度で発現する頭痛が10回以上あり、かつB~Dを満たす
- B. 頭痛は30分~7日間持続する
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 両側性
 2. 性状は圧迫感または締めつけ感(非拍動性)
 3. 強さは軽度~中等度
 4. 歩行や階段の昇降のような日常的な動作により増悪しない
- D. 以下の両方を満たす
1. 悪心や嘔吐はない(食欲不振を伴うことはある)
 2. 光過敏や音過敏はあってもどちらか一方のみ
- E. その他の疾患によらない

(文献1, 2を引用)

表 14-2-7 群発頭痛の診断基準

- A. B~Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
- B. 未治療で一側性の重度~きわめて重度の頭痛が眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか1つ以上の部位に、15~180分持続する
- C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う
1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)
 2. 鼻閉または鼻漏(あるいはその両方)
 3. 眼瞼浮腫
 4. 前頭部および顔面の発汗
 5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)
 6. 落ち着きがない、あるいは興奮した様子
- D. 発作頻度は1回/2日~8回/日である
- E. その他の疾患によらない

(文献1, 2を引用)

現する。頭痛の性状は他の緊張型頭痛と同じであるが、軽度の悪心、光過敏または音過敏を呈することがある。

緊張型頭痛の疑い：それぞれの緊張型頭痛の診断基準を満たさないものは疑いに分類される。

■ **治療と薬理メカニズム** 薬物療法として鎮痛薬(アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs))、筋弛緩薬(塩酸エペブリン、塩酸チザニジン)および抗不安薬(ジアゼパム)などが用いられる。非薬物療法として頸部指圧、鍼灸、タイガーバーム、催眠療法、頭痛体操などがあ

群発頭痛

■ **定義・概念** 片側の眼窩周囲や眼窩に生じる疼痛で群発期と寛解期を持つ。頭痛と同側に流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの自律神経症状を伴うことが特徴で、海綿静脈洞付近の機能異常が病態に関係すると考えられている。スマトリプタンの皮下注射および純酸素投与が急性期には有効である。

■ **疫学** 群発頭痛の有病率は約0.07~0.09%とされており、片頭痛と比べると少ない。

■ **病因・病態生理と分子メカニズム** 疼痛部位が主に三叉神経第一枝領域を中心とすることや交感神経症状を呈することから、病変として内頸動脈分岐部遠位から海綿静脈洞付近が想定されている。さらに発作中にみられる流涙や鼻汁分泌などは中間神経から翼口蓋神経節を経て分布する大浅錐体神経の副交感神経線維の亢進症状と考えられる。これら三叉神経血管系や副交感神経系の活性化により

血管周囲に炎症を起こし、三叉神経第一枝や交感神経にも影響を及ぼし、特有の症状を形成するものと推察される。このような末梢性の病変を視床下部が時間的な調節を行い、頭痛が発生するのではないかと考えられている。

■ **臨床症状・検査成績/診断** 片側の眼窩周囲や眼窩など三叉神経第一枝領域を中心に1時間程度続く激しい疼痛で、就寝直後に認められることが多く、毎日のように頭痛が生じる群発期と、頭痛を認めない寛解期がある。激痛のため頭痛発作中はじっとしていることができず、落ち着きなく動き回る症例が多い。頭痛と同側に流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの副交感神経亢進症状やHorner(ホルネル)徴候(縮瞳・眼瞼下垂)などの自律神経症状が出現するためICHD-IIでは群発頭痛およびその近縁疾患について、三叉神経・自律神経性頭痛として分類している。群発期が7日~1年間続き、30日以上寛解期をはさむ例は反復性群発頭痛、寛解期をはさまず1年以上にわたり群発期が続く症例あるいは寛解期が30日に満たない症例は慢性群発頭痛とそれぞれ呼称されている。表14-2-7に群発頭痛の診断基準を記す。

■ **治療と薬理メカニズム** 急性期治療としては、スマトリプタンの皮下注射、純酸素投与(7L/分で15~20分間)が有効である。スマトリプタン鼻腔やゾルミトリプタンの経口投与の有効性も報告されており、選択肢に考慮してもよい。群発頭痛の発作回数が多い場合、予防療法として、Ca拮抗薬、バルプロ酸などによる治療を、また難治症例では、神経ブロック、ガンマナイフによる治療や脳深部刺激療法の適応も考慮する。

[清水 利彦・鈴木 則宏]

参考文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II), Cephalalgia 24(Suppl 1):1, 2004
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会訳: 国際頭痛分類 第2版 新訂増補日本語版, 医学書院, 2007
- 3) 日本頭痛学会編: 慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 2006

3 ナルコレプシー、睡眠異常

ナルコレプシー

■ **定義・概念** ナルコレプシー(narcolepsy)は、日中の過剰な眠気EDS(excessive daytime sleepiness)、居眠り、睡眠麻痺、情動脱力発作(カタプレキシー)、入眠時幻覚を特徴とする慢性疾患である。ナルコレプシーの病態は睡眠覚醒リズム機構の異常であり、入眠時REM睡眠を特徴とする。中核群では視床下部外側に存在するオレキシン神経細胞の障害が病因とされている。

■ **病因・病態生理と分子メカニズム** ナルコレプシーの神経生理学的な特徴は、症状である日中の居眠りの多くがREM睡眠であることである。入眠時にREM睡眠ではじまるので、sleep onset REM(SOREM)と呼ばれる。睡眠麻痺、情動脱力発作、入眠時幻覚もREM睡眠に関連した症状である。さらに夜間の睡眠もREM睡眠ではじまることが多い。加えてnon-REM睡眠の3期と4期が減少し

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¹⁾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	すべてが一なしか
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_{1B/1D} 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 月にエレク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²⁾が発表された。その後, 2004 年には国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II)^{3,4)}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⁵⁾」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¹⁾よりクリニカルクエスチョン (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効性
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効性	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. β 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 ₂ , lefeverfew, 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)

表3 つづき

8. SUNCT, SUNA の治療薬	1. どのような頭痛が多いか
9. 患者の健康寿命の阻害, QOL 阻害の程度	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名を新たに追加計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¹⁾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¹⁾より)

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 3 (疑義的に有効)	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 (nasal spray) エレクトリプタン 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・非ス テロイド系消炎鎮痛薬 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 プロボフェール静注 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	

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)。

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一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¹⁾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 バルプロ酸 トピラマート	抗てんかん薬 レベチラセタム ガバペンチン	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	Ca拮抗薬 flunarizine その他	抗てんかん薬 クロナゼパム ラモトリギン
β 遮断薬 プロプラノロール timolol	β 遮断薬 メトプロロール アテノロール	パロキセチン スルピリド トラゾドン	methysergide ジヒドロエルゴタミン melatonin オランザピン	カルバマゼピン Ca拮抗薬 ニフェジピン
抗うつ薬 アミトリプチリン	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	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		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

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, ベラパ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

① β 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と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週間には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・後頭部の筋をリラック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ため、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7L/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)。これらの頭痛の治療に関するランダム化比較試験の報告はこれまでないが、いずれもインドメタシンが有効であることが多いとされる。インドメタシンの副作用として長期間の使用による消化器系症状が問題であり、その他の治療薬の検討も行われているが、いずれも症例報告及び少数例での検討である (グレード C)。

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りでは、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ひとつが、慢性片頭痛 (CM: chronic migraine) の導入とこれと連動する形で薬物乱用頭痛 (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 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、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が、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も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。離脱後は約 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)。

b. 薬物乱用頭痛は、原因薬物の服用中止により半年間で

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

小児の頭痛につい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ひとつといえる。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)。

b. 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ト (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ひとつは、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に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（CQ）が用意されているので、頭痛診療の現場で使用しやすと考えられるが、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して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スマトリプタン（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プロプラク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. スマトリプタン在宅自己注射ガイドライン

1. スマトリプタン在宅自己注射の適応

スマトリプ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、スマトリプ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・スマトリプタン以外のトリプタン製剤内服中の患者にスマトリプ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. スマトリプタン在宅自己注射の導入と患者説明

スマトリプ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 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。

スマトリプタン自己注射は、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などを考慮して、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. スマトリプタン在宅自己注射使用時の緊急事態の対処

過去にスマトリプ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。スマトリプ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のか

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か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 μg/mL が至適と考えられ、血中濃度を 50 μg/mL 以上に上げて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, 鈴木明宏, 竹島多賀夫, 山根清美, 若田宣雄, 岩田 誠, 中島健三: 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, Boussier MG, Diener HC, et al: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 26: 742-746, 2006.