

■臨床検査・理学検査

	研究開始前	4週	8週	異常変動の有無
臨床検査 (カリウム)	mEq/L	mEq/L	mEq/L	0. なし ☐ 1. あり ☐
浮腫	0. なし 1. あり ☐	0. なし 1. あり ☐	0. なし 1. あり ☐	0. なし ☐ 1. あり ☐
胸部レントゲン 異常所見	0. なし 1. あり ☐		0. なし 1. あり ☐	0. なし ☐ 1. あり ☐

■有害事象

0. なし 1. あり ☐ (ありの場合以下にご記入下さい)

事象名	発現日	重篤度	処置	転帰	TJ-54との因果関係
	201 年 月 日	1. 軽度 2. 中等度 3. 高度 ☐	0. なし 1. あり ☐	1. 回復 (消失) 2. 軽快 3. 未回復 (不変) 4. 後遺症 5. 不明 6. 死亡 ☐	1. 明らかに関係あり 2. おそらく関係あり 3. 不明 4. 関連なし ☐
	201 年 月 日	1. 軽度 2. 中等度 3. 高度 ☐	0. なし 1. あり ☐	1. 回復 (消失) 2. 軽快 3. 未回復 (不変) 4. 後遺症 5. 不明 6. 死亡 ☐	1. 明らかに関係あり 2. おそらく関係あり 3. 不明 4. 関連なし ☐
	201 年 月 日	1. 軽度 2. 中等度 3. 高度 ☐	0. なし 1. あり ☐	1. 回復 (消失) 2. 軽快 3. 未回復 (不変) 4. 後遺症 5. 不明 6. 死亡 ☐	1. 明らかに関係あり 2. おそらく関係あり 3. 不明 4. 関連なし ☐

■中止・脱落

0. なし 1. あり ☐ (ありの場合以下にご記入下さい)

中止日	201 年 月 日
理由	1. 同意が撤回された 2. 症状が悪化し、研究継続が困難と判断した 3. 有害事象が発現し、研究継続が困難と判断した 4. 服薬コンプライアンスが著しく低下した 5. 症状が悪化し、薬剤の投与が不必要となった 6. 被験者が途中で来院しなくなった ☐ 7. 研究責任者等が以下の理由により中止が必要と判断した。
総合コメント	

【V】 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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
荒木信夫	頭痛診療における漢方薬の選択	漢方医学	38(4)	228-132	2014
荒木信夫	慢性頭痛の診療ガイドライン2013	中外医学社	32(5)	490-492	2014
荒木信夫	薬物乱用頭痛の診断と治療	神経治療	31(3)	269-272	2014
荒木信夫、 竹島多賀夫、 鈴木則宏	頭痛診療Updateー新しい慢性頭痛の 診療ガイドラインおよび国際頭痛分 類第3版β版の活用ー	最新医学	69(6)	1091- 1100	2014
光藤尚、山元敏正、 三宅晃史、伊藤康 男、溝井令一、中里 良彦、田村直俊、荒 木信夫	薬物乱用頭痛に対する抑肝散の使用 経験 第2報 抑肝散は単独で薬物 乱用頭痛に有効である可能性がある	日本東洋 心身医学 研究	29(1/2)	84-87	2014
伊藤康男、荒木信夫	トリプタンによる薬物乱用頭痛には どのような特徴がありますか	HeadacheC linical& Science	5(2)	46-47	2014
伊藤康男、荒木信夫	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	日本病院 薬剤師会 雑誌	51(2)	172-176	2015
岩下達雄、 清水利彦、 鈴木則宏	薬物乱用頭痛と治療難渋頭痛への対 処	Mebio	31(6)	24-30	2014
滝沢 翼、 柴田 護、 鈴木則宏	症候からのアプローチ 診断のコツ と初期治療, 専門医への紹介のタイ ミング 頭痛	内科	113(5)	815-818	2014
柴田 護	薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱 用頭痛、MOH)の病態生理と診断	神経内科	81(4)	417-422	2014
濱田潤一	【神経疾患治療薬の剤形と使い分け】片頭痛および関連疾患に対する 頓挫薬剤形の使い分け	Brain Med ical	26(2)	153-157	2014

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	【慢性頭痛の診療-Update-】頭痛診療の進め方	最新医学	69(6)	1101-1108	2014
飯ヶ谷美峰	頭痛診療のニュー・ストリーム	Clinical Neuroscience	32(5)	554-555	2014
飯ヶ谷美峰	典型的前兆のある片頭痛	日本臨床	32	635-637	2014
飯ヶ谷美峰	感染症による頭痛	日本臨床	31	814-819	2014
Fujita M, Sato K, Nishioka H, Sakai F	Oral sumatriptan for migraine in children and adolescents: a randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel	Cephalalgia	34(5)	365-375	2014
菊井祥二、宮原淳一、柏谷嘉宏、竹島多賀夫	低用量インドメタシンとプレガバリンの併用が有用であった持続性片側頭痛の1例	臨床神経学	54	824-826	2014
菊井祥二、竹島多賀夫	Common Diseaseと自律神経 三叉神経自律神経性頭痛および持続性片側頭痛の臨床像とその特徴	自律神経	51	236-241	2014
竹島多賀夫	Topics of headache メカニズムから治療まで 慢性頭痛の診療ガイドライン2013のポイント	日本頭痛学会誌	41	16-20	2014
竹島多賀夫	【頭痛診療のニュー・ストリーム 新国際分類とわが国の新診療ガイドライン】頭痛診療の最近の動き 国際頭痛分類第3版β版	Clinical Neuroscience	32	487-489	2014
菊井祥二、宮原淳一、柏谷嘉宏	【慢性疼痛】 帯状疱疹後神経痛	神経内科	80	443-450	2014
菊井祥二、竹島多賀夫	β遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛の予防に有効か	日本頭痛学会誌	40	419-420	2014
菊井祥二、竹島多賀夫	【頭痛診療最前線-改訂ガイドラインをマスターする!-】 小児・高齢者・精神疾患患者への個別対応	Mebio	31	31-35	2014

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
伊藤康男、 荒木信夫	緊急時の神経症 候とその対処法 1 頭痛	小林祥泰 水澤英洋 山口修平	神経疾患 最新の治療 2015-2017	南江堂	東京	2014	47-49

【Ⅵ】研究成果の刊行物・別刷り

Science of *Kampo Medicine*

|漢|方|医|学|

別刷

解説

頭痛診療における漢方薬の選択 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013

埼玉医科大学神経内科・脳卒中内科 教授／
副医学部長／医学教育センター長／図書館長

荒木 信夫

Science of Kampo Medicine 漢方医学.2014,38(4),p.228.

株式会社 臨床情報センター

解説

頭痛診療における漢方薬の選択

慢性頭痛の診療ガイドライン2013

頭痛はあらゆる診療科においてよく遭遇する症状・疾患である。漢方薬は頭痛に対して経験的に効果を示し、有効性を裏づけるエビデンスも集積されている。『慢性頭痛の診療ガイドライン2013』（監修：日本神経学会・日本頭痛学会）では、頭痛に有効な漢方薬として呉茱萸湯、桂枝人参湯、釣藤散、葛根湯、五苓散を推奨している。同ガイドラインの作成委員長・荒木信夫先生にガイドラインの概要と漢方治療のポイントを解説していただいた（編集部）。

荒木 信夫

埼玉医科大学神経内科・脳卒中内科 教授／副医学部長／医学教育センター長／図書館長

keywords

慢性頭痛、一次性頭痛、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、薬物乱用頭痛、呉茱萸湯、桂枝人参湯、釣藤散、葛根湯、五苓散、抑肝散、補中益気湯

頭痛の分類・診断に対する考え方

頭痛の診断と分類は、世界共通の頭痛分類・診断基準である国際頭痛分類第2版（International Classification of Headache Disorders 2nd Edition: ICHD-2）に準拠して行います。ICHD-2では、頭痛を一次性頭痛と二次性頭痛に大別しています。

一次性頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛など頭痛が主症状でほかに原因のない頭痛です。二次性頭痛は、別の疾患などなんらかの原因により生じる頭痛で、くも膜下出血による頭痛や髄膜炎による頭痛などの生命に危険のある頭

痛や、薬物乱用頭痛（薬剤の使用過多による頭痛、medication-overuse headache: MOH）などが含まれます。

頭痛を訴える患者を診療する際は、まず生命に危険のある頭痛を疑い、二次性頭痛を鑑別・除外した後に一次性頭痛の診断を行います。一次性頭痛の診断にあたっては、片頭痛・緊張型頭痛・群発頭痛、薬物乱用頭痛に精通する必要があります。

ガイドラインで推奨される
呉茱萸湯、桂枝人参湯、
釣藤散、葛根湯、五苓散

頭痛に有効な漢方薬として、呉

茱萸湯、桂枝人参湯、釣藤散、葛根湯、五苓散の5処方が、ガイドラインで推奨され、それぞれの有効性を裏づける論文が示されています（表1）^{1)~15)}。

漢方は「同一診断名であっても個々の体質によって薬が異なる」という処方体系から、二重盲検無作為化比較試験などを進めにくい面があるのですが、呉茱萸湯に関する Odaguchi ら¹⁾、丸山²⁾の報告はエビデンスレベルの高い研究です。Odaguchi らは、呉茱萸湯は慢性頭痛（片頭痛・緊張型頭痛）患者の頭痛発現頻度と鎮痛薬の服用回数を有意に減少させ、冷え・月経痛・肩こりなどの随伴症状を改善したと報告しています。この研究は、漢方薬の処方体系を考慮し

表1 頭痛治療における漢方薬のエビデンス

漢方	疾患等	論文タイトル	主な内容・結果	報告者
呉茱萸湯	慢性頭痛 (片頭痛・緊張型頭痛)	The efficacy of gosuyuto, a typical Kampo formula, in preventing episodes of headache	レスポnder限定多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験 頭痛の発症頻度と鎮痛薬の服用回数が有意に減少 冷え・月経痛・肩こりなどの随伴症状も改善	Odaguchiら ¹⁾
	片頭痛	片頭痛予防における呉茱萸湯の有用性に関する研究 —塩酸ロメリジンとのオープン・クロスオーバー試験—	塩酸ロメリジンよりも高い有効性(発作の頻度・程度, トリプタン系薬内服錠数, トリプタン内服から発作消失までの時間, 有害事象において有意差が認められた)	丸山 ²⁾
	慢性頭痛	慢性頭痛に対する呉茱萸湯の効果 —封筒法による桂枝人参湯との比較—	改善率: 呉茱萸湯 79.5%, 桂枝人参湯 61.4%	関ら ³⁾
		慢性頭痛に対する呉茱萸湯の効果	脳神経外科に頭痛を主訴として来院した患者 147 例における検討 有効以上: 血管性頭痛 61.7%, 緊張型頭痛 47.8%, 混合性頭痛 48.1% 半数以上が 2 週間以内に効果発現. 片頭痛に対し早期の効果 が期待できる可能性	前田ら ⁴⁾
	緊張型頭痛	緊張型頭痛に対する呉茱萸湯の有用性	心療内科通院中の緊張型頭痛を認める患者における有用性の 評価 有効性: 76.7%	赤嶺ら ⁵⁾
桂枝人参湯	慢性頭痛	<呉茱萸湯の項参照>	<呉茱萸湯の項参照>	関ら ³⁾
	慢性頭痛 (片頭痛・緊張型頭痛・混合頭痛)	慢性頭痛に対する桂枝人参湯と釣藤散の有用性に関する研究	非ランダム化クロスオーバー比較試験 同等の有用性. 桂枝人参湯は, 「寒証」の頭痛, 「虚証」の随伴 症状を改善する傾向	松本ら ⁶⁾
釣藤散	慢性頭痛	<桂枝人参湯の項参照>	<桂枝人参湯の項参照>	松本ら ⁶⁾
		慢性頭痛に対する釣藤散の効果	脳神経外科外来の慢性頭痛患者 54 例における検討 改善率: 74.1%	定藤ら ⁷⁾
	緊張型頭痛	緊張型頭痛に対する漢方治療の効果	慢性緊張型頭痛 150 例を対象としたオープントライアル改善 率: 94.0% 後頭部の頭痛に高い改善率(釣藤散が合致している病態とし て後頭部痛が示唆)	長田 ⁸⁾
	慢性緊張型頭痛	慢性緊張型頭痛に対する釣藤散の有効性について	プライマリケアにおける検討 改善率: 70%	高田 ⁹⁾
	二次性頭痛 頭蓋内の器質性疾患による慢性頭痛	頭痛に対する釣藤散の臨床効果	頭蓋内の器質性疾患による慢性頭痛における検討 やや改善以上: 80%	福島ら ¹⁰⁾
	二次性頭痛 脳血管障害患者の慢性頭痛	脳血管障害患者の慢性頭痛に対するツムラ 釣藤散の臨床効果	脳血管障害慢性期で慢性の頭痛と頭重感を主な自覚症状とする 患者 60 例 やや改善以上: 78.3% (4 ~ 6 週間で 7 割近くに効果)	木村ら ¹¹⁾
葛根湯	慢性緊張型頭痛	肩頸部のこりに起因する慢性緊張型頭痛に 対する葛根湯の臨床効果	抗不安薬で効果不十分な慢性緊張型頭痛患者における葛根湯 追加投与の検討	山本 ¹²⁾
五苓散	二次性頭痛 血液透析に伴う頭痛	血液透析に伴う頭痛に対する五苓散の治療 効果	11 例での検討 VAS スコアが有意に改善	野口 ¹³⁾
		維持透析患者の頭痛の東洋医学的治療と考察	有効以上: 16 例中 12 例	室賀 ¹⁴⁾
	薬理学研究	五苓散のアクアポリンを介した水分代謝調節 メカニズム	五苓散は, 細胞膜にあるアクアポリン (AQP) を介して水分代謝を調節 特に脳浮腫に関しては AQP4 が関連しており, 五苓散がそれを抑制する	磯濱 ¹⁵⁾

(荒木 信夫)

表2 一次性頭痛の特徴

	特徴
片頭痛	・20～40歳代の女性に多い ・頭痛発作を繰り返す (episodic) (頭痛がポツと出てある程度の時間で消えていく) ・持続時間は長くても3日以内 ・頭痛が起こると同時に感覚が敏感になる (光過敏, 音過敏, におい過敏) ・悪心・嘔吐を伴うことがある ・体動によって悪化する
緊張型頭痛	・比較的軽い痛みがだらだらと続く ・持続時間は30分～7日間 ・体動によって悪化しない
群発頭痛	・一側性の重度～きわめて重度の痛み ・発作時に興奮した様子がみられる (頭を自分で殴る, 壁に打ちつける, など) ・持続時間は15～180分 ・1～2ヵ月(群発期)の間, 頭痛発作が毎日夜間～明け方の ほぼ決まった時間に起こる ・発作時に流涙, 鼻漏などの副交感神経の刺激と考えられる症状 をみとめる

(荒木 信夫)

でデザインされたレスポnder限定多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験です。丸山は、片頭痛予防における呉茱萸湯と塩酸ロメリジンの有用性をオープン・クロスオーバー試験で比較した結果、呉茱萸湯は塩酸ロメリジンよりも高い効果を示し、頭痛発作の頻度・程度、トリプタン内服錠数、トリプタン内服から発作消失までの時間、有害事象において有意差が認められたと報告しています。

五苓散については、磯濱の薬理学的研究が示されており、アクアポリンを介した水分代謝調節メカニズムを有すると報告しています¹⁵⁾。五苓散の水分代謝調節作用が、過剰な水分を排出し、水分が

必要なときには逆に取り込むという点は、水分が脳浮腫に関係することからも非常に興味深い薬だと思っています。



一次性頭痛の特徴・治療と当科における漢方薬の使い方

① 片頭痛の特徴と治療の考え方

片頭痛は一次性頭痛のなかで悩んでいる患者が最も多く、診療においても重要です。片頭痛の特徴を表2に示します。患者さんは「頭痛が起きたときは、じっとしたい。静かな暗い部屋で寝ていたい。テレビは消したい」とい

うような状態になります。体動によって悪化するため、頭痛時の診察の際に患者さんに頭を振るように促して「痛くて振れません」という場合は、片頭痛の可能性が高いです。

片頭痛の治療は、急性期治療と予防療法の2つに分けられ、発作の頻度と痛みの程度の軽減を目的に、必要に応じて両者を組み合わせて行います。急性期治療においては、軽症例では非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を、重症例では最初からトリプタンを開始し、どちらの場合も頭痛が起きたら早いタイミングで服用するよう指導します。

予防薬が必要となるのは片頭痛発作の回数が多い患者ですが、頭痛が強くて仕事や学校を月に2回以上休まなければならない場合は、発作回数が少なくても予防薬が必要です。保険診療で使える予防薬の主なものには、ロメリジン (Ca拮抗薬)、バルプロ酸 (抗てんかん薬)、アミトリプチリン (三環系抗うつ薬。保険適応外使用が認められている)、プロプラノロール (β遮断薬) などがあります。またトピラマート (抗てんかん薬) は保険適応外ですが有用です。

片頭痛に多い妊娠可能な年齢の女性では、薬剤による妊娠・出産・授乳への影響を考慮することが必要です。急性期治療薬では妊婦における安全性が確立された薬剤はないのですが、ガイドラインではアセトアミノフェンが勧められるとしています。予防薬についてはバルプロ酸などでは胎児への影響が懸念されます。ガイドラインで

表3 片頭痛に対する漢方治療の考え方

漢方の使い方	漢方の選択肢と処方の目安
主に予防薬として漢方薬を用いる	(1) 既存の予防薬の補完 → 西洋薬に漢方薬を追加する (2) 妊娠計画中の女性の予防薬変更 (予防薬による妊娠・出産・授乳などへの影響を懸念する女性) → 既存の予防薬(特にバルプロ酸やアミトリプチリンなど)を漢方薬に変更する
急性期治療薬として漢方薬を用いる	(3) 妊娠中の女性でアセトアミノフェンの効果が不十分な場合 → 漢方薬を追加する

(光藤 尚, 荒木 信夫)

は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 遮断薬を用いるとしています。

② 片頭痛には、呉茱萸湯・五苓散・補中益気湯・葛根湯が用いられる

当科における漢方薬の使い方は、西洋医学的な立場で、漢方薬を用いた次の一手を考えるというアプローチです。片頭痛に対する漢方薬の使い方には、主に予防薬として漢方薬を用いる手法と急性期治療薬として漢方薬を用いる手法に分けられます(表3)。

若い女性患者では、薬剤による妊娠・出産などへの影響を一生の問題としてとらえて、安全性が確立されていない薬剤を服用することに抵抗を示す場合が少なくありません。こうした患者に対して漢方薬を使うことで、患者の不安をなくし患者満足度の高い治療を行うことが可能になります。

主に予防薬として漢方薬を用いる場合は、呉茱萸湯がファースト・チョイスの位置づけで、片頭痛に対して漢方薬を病名投与する場合に適しています。漢方薬の選

択肢を広げて呉茱萸湯、五苓散、補中益気湯のいずれかを患者の体質に応じて用いることで、個々の患者により適した漢方治療が可能になります。急性期治療薬として漢方薬を用いる場合は、主に葛根湯を用います。

③ 緊張型頭痛と群発頭痛には、釣藤散が用いられる

緊張型頭痛と群発頭痛の特徴を表2に示します。

緊張型頭痛は、肩の緊張が頭痛に影響すると考えられているため、われわれはできる限り薬剤を使わず、頭痛体操を行い首から肩の筋肉をほぐしてリラックスするよう指導しています。痛みが強い場合はNSAIDsなどの急性期治療薬やアミトリプチリンなどの予防薬を用います。当科では釣藤散を主に血圧の高い中高年患者の緊張型頭痛に使用しています。

群発頭痛は診断さえつければ対応できる頭痛です。発作時にトリプタンの皮下注射を行えば5～10分で、酸素吸入では15分程度で頭痛がおさまります。当科では群

発頭痛にも釣藤散が有効であると考えています。群発頭痛の発作期にはNO産生が亢進するのですが、釣藤散はNO産生抑制作用が報告されており、群発頭痛の初回発作例に釣藤散を使用したところ良好な結果が得られました。

当科における一次性頭痛に対する漢方薬の使い分けを図1にまとめました。

薬物乱用頭痛の治療に新たなエビデンスの確立

われわれは自験例から薬物乱用頭痛(MOH)の治療に「抑肝散」が有効であると考え、有効性を裏づけるエビデンスの確立をめざして、全国5施設共同臨床試験を開始しました。

MOHは片頭痛や緊張型頭痛の患者が主に頭痛の治療薬であるトリプタンやNSAIDsを過剰摂取することによって引き起こされる頭痛です。基礎疾患としての頭痛にMOHが合併し、頭痛の頻度や持続時間が増加して慢性の頭痛を

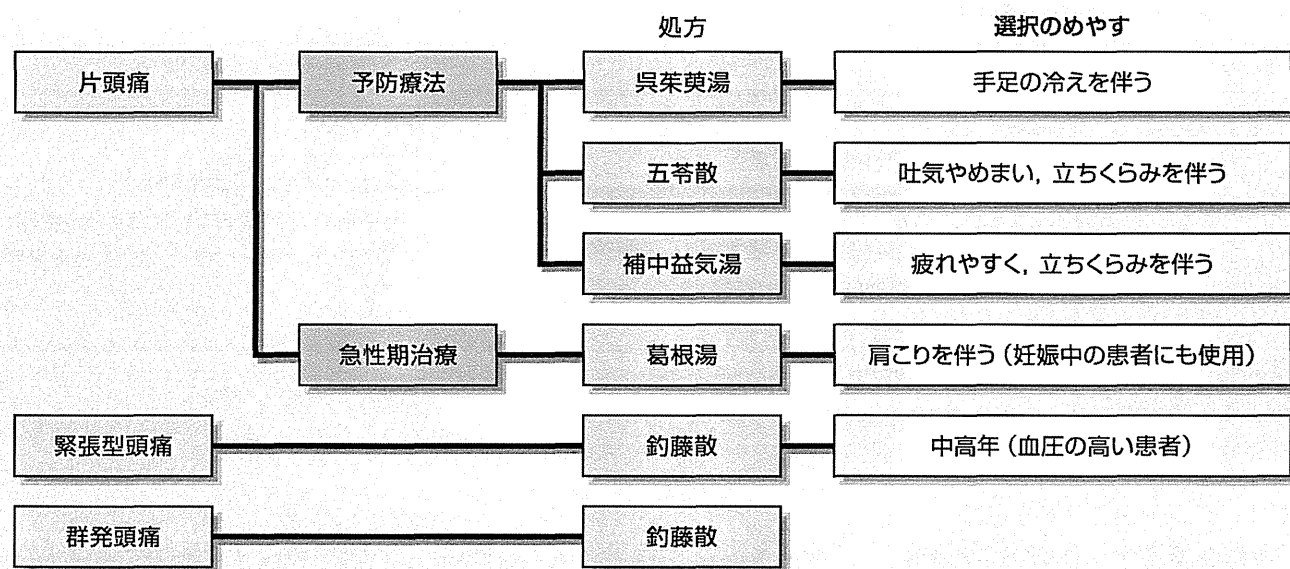


図1 一次性頭痛に対する漢方薬の使い分け（まとめ）

（光藤 尚，荒木 信夫）

呈します。発症には、原因薬物の過剰摂取により痛みの閾値が低下することが関与しています。

MOHの治療では原因薬物を中止することが必須ですが、中止後の早い段階で起こる頭痛（反跳頭痛）が苦痛であることから、原因薬物の離脱に失敗を繰り返す難治例も多くみられます。こうしたMOHの患者さんに抑肝散を用いたところ、頭痛がよくなり原因薬物からの離脱に成功し、患者さんの表情もすっかり明るくなりました。

抑肝散は、痛みの閾値を上げる作用や原因薬物中止に伴う不安を軽減する作用を有するのではないかと考えています。

頭痛を診療していると、西洋医学の治療法に限界を感じることがありますが、漢方薬を取り入れる

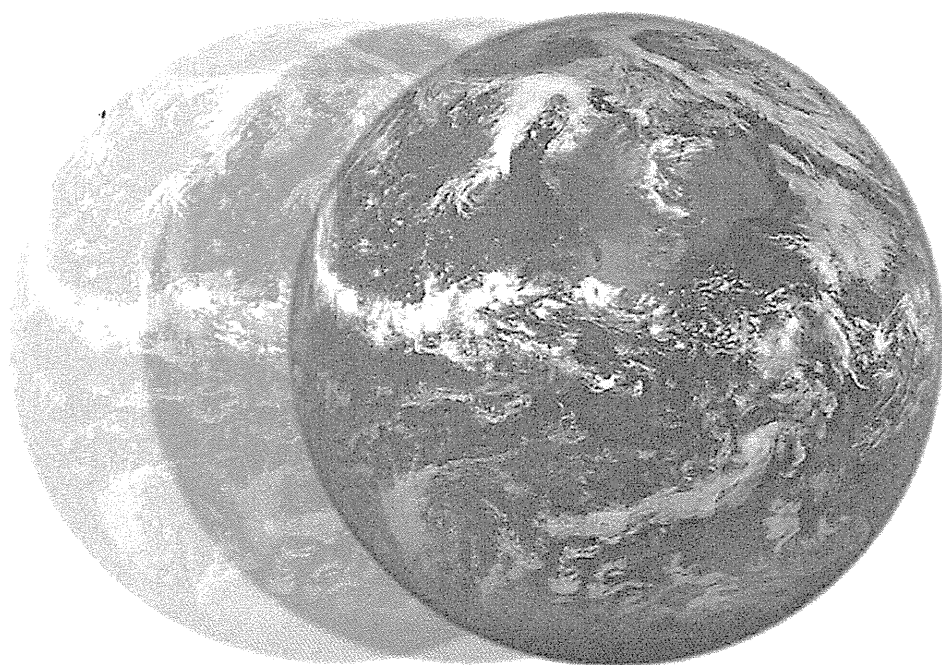
ことで、予想以上の効果が認められることがあります。トリプタンに反応しない片頭痛に呉茱萸湯が有効であった症例も少数ですが経験しています。こうした点に目をつけて頭痛に対する漢方治療の研究を進めていけば、未知の作用メカニズムの解明とともに、新たなエビデンスが確立されるのではないかと期待しています。

●文献

- 1) Odaguchi H, Wakasugi A, Ito H, et al. Curr Med Res Opin. 2006, 22, p.1587-1597.
- 2) 丸山哲弘. 痛みと漢方. 2006, 16, p.30-39.
- 3) 関 久友, 沖田 直, 高瀬貞夫, ほか. Pharma Medica. 1993, 11, p.288-291.
- 4) 前田浩治, 宮城 敦, 菅原武仁. 漢方

医学. 1998, 22, p.53-57.

- 5) 赤嶺真理子, 兵頭靖博, 芦原 睦, ほか. 日本東洋心身医学研究. 2000, 15, p.36-38.
- 6) 松本博之, 柏木 基, 松谷 学, ほか. 臨床と研究. 1995, 72, p.1299-1303.
- 7) 定藤章代, 織田祥史, 菊池晴彦, ほか. 脳神経外科速報. 1992, 2, p.171-176.
- 8) 長田 乾. JAMA (日本語版). 1996, 17, p.38-39.
- 9) 高田 理. 漢方医学. 1998, 22, p.121-124.
- 10) 福島武雄, 朝長正道, 田中 彰, ほか. 漢方医学. 1994, 18, p.272-275.
- 11) 木村 格, 笹生俊一. Geriatr Med. 1989, 27, p.445-449.
- 12) 山本光利. 臨床と研究. 1995, 72, p.2085-2088.
- 13) 野口享秀. 漢方医学. 2010, 34, p.182-183.
- 14) 室賀一宏. 東洋医学. 1999, 27, p.46-47.
- 15) 磯濱洋一郎. 漢方医学. 2011, 35, p.186-189.



*Science of **Kampo** Medicine*

|漢|方|医|学|

発行 株式会社 臨床情報センター

慢性頭痛の診療ガイドライン 2013

荒 木 信 夫

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 32 No. 5 2014 年 5 月 1 日発行

中 外 医 学 社

慢性頭痛の診療ガイドライン 2013

荒木 信夫

今までの経緯

国際頭痛学会は 1988 年に The International Classification of Headache Disorders¹⁾ を発表し、世界ではじめて共通の頭痛分類、診断基準ができ、頭痛研究の基盤ができた。わが国でも、それに応じて日本頭痛学会、日本神経学会が中心となり慢性頭痛の研究が進み、2002 年には日本神経学会治療ガイドラインの一つとして、「慢性頭痛治療ガイドライン 2002」²⁾ が臨床神経学に掲載された。2004 年には、国際頭痛学会は改訂版として The International Classification of Headache Disorders ; 2nd edition (ICHD-2)³⁾ を発表した。わが国でもこれに応じて、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)が作られ、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」⁴⁾ (日本頭痛学会、編)として医学書院から出版された。一方、2007 年には ICHD-2 を日本語に訳した「国際頭痛分類第 2 版 新訂増補日本語版」⁵⁾ (日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会、訳)が出版された。

この 2006 年のガイドラインができたことにより、日本各地で頭痛外来が作られ、片頭痛急性期治療薬のトリプタンがより普及し、片頭痛の予防薬も徐々に認知されるようになってきた。

新たな慢性頭痛診療ガイドラインへの取り組み

2006 年のガイドラインが果たした役割は大きなものがあつたが、その後も頭痛に関する新知見が増えてきたため、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)を改定するため、日本頭痛学会では、第 2 版の「慢性頭痛の診療ガイドライン」作成を 2010 年 11 月より開始した。その後、2011 年になり、日本頭痛学会と日本神経学

あらき のぶお 埼玉医科大学教授/神経内科

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、この改訂作業が行われることになった。日本頭痛学会ガイドライン委員 39 名のうちグループリーダー 12 名が神経学会のガイドライン委員となり、27 名が神経学会のガイドライン協力委員となることになった。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った。

はじめに、大勢の委員が集まり、Minds の吉田雅博先生にガイドラインについての基本的考え方をご教授いただき、その後も数回集まって議論を重ね、さらに web での意見交換を頻繁に行い、最終的には全員で集まり議論し全体をまとめていった。

この改訂作業の初めに内容の組み立ての方針として、第 1 版の構成にならって作成することを決めた。第 1 版でも Clinical Question (CQ) を採用していたので、形式は変えず、同様に以下の 8 つの章に分けた。

- I. 頭痛一般
- II. 片頭痛 (1. 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後、
2. 急性期治療、3. 予防療法)
- III. 緊張型頭痛
- IV. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛
- V. その他の一次性頭痛
- VI. 薬物乱用頭痛
- VII. 小児の頭痛
- VIII. 遺伝子

以上の 8 つの章に加えて、スマトリブタン在宅自己注射ガイドラインとバルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン、プロプラノロールによる片頭痛治療ガイドラインを付録として掲載することも決まった。

科学的根拠の検索には系統だった手法を用いた。すなわち、PubMed, Cochrane Library, 医学中央雑誌などを利用して検索、その結果を統合してそれぞれの CQ に対する推奨グレードを作成した。また、重要な論文はできるだけ、

表 1 急性期治療薬効群 (文献 6, p. 117, 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)
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ブル 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 ブラノプロフェン 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 プロボフォル静注 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	

表 2 予防薬剤薬効群 (文献 6, p. 150, 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 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 バロキセチン 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 アセブトロール ビンドロール 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

アブストラクトフォームを作成し, 学会のホームページでみられるようにすることも決まった。

各委員の分担を決め, 執筆した後, 各グループ内での議論を行なった。そして, その結果をインターネット上で全

委員に公開し, ブラッシュアップを行なった。2012年6月には委員が集まり, すべての項目のブラッシュアップを行なった。その後, 2012年11月の第40回日本頭痛学会総会でガイドラインに関するシンポジウムを行い, 広く意見を

求めた。また、評価・調整委員からの意見を集め、全学会員にも公開しパブリックコメントを求めた。2013年3月20日に最終的なまとめを行い、5月に「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」⁶⁾として出版の運びとなった。

第2版で新たに付け加えたCQ

前回の「慢性頭痛の診療ガイドライン」(2006年)に新たに付け加えた主なCQは以下のようである。

I. 頭痛一般：「頭痛診療においてチーム医療は必要か」「解離性動脈瘤に伴う頭痛はどう診断するか」の2項目のCQを加えた。

II. 片頭痛：新たに以下の9項目のCQを加えた。

「片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか」

「片頭痛の前兆のメカニズムはどのように考えられているか」

「片頭痛の疼痛はどのように考えられているか」

「慢性片頭痛とはどのようなものか」

「片頭痛は脳梗塞の危険因子か」

「片頭痛患者におけるピルの使用は安全か」

「抗うつ薬とトリプタンの併用は安全か」

「頭痛のない前兆にどのように対処するか。視覚性前兆のみで頭痛を伴わない場合はどのように診断し治療するか」

「慢性片頭痛の治療をどうするか」

片頭痛に関する項目は44項目に及び最多であるが、その中でも重要な急性期治療薬を効果別に分けた表(表1)と、片頭痛予防薬を効果別に分けた表(表2)を示す。

III. 緊張型頭痛：「変容性片頭痛とTTHの関連はどうか」を加えた。

IV. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭

痛：以下の2項目を加えた。

「発作性片側頭痛治療薬にはどのような種類があり、どの程度有効か」

「SUNCT, SUNAの治療薬にはどのような種類があり、どの程度有効か」

V. その他の一次性頭痛：今回、新たなCQの追加はない。

VI. 薬物乱用頭痛：次の1項目を加えた。

「薬物乱用頭痛の患者はどれくらいいるか」

VII. 小児の頭痛：次の1項目を加えた。

「小児に慢性連日性頭痛はどのくらいあるか。また、その診断と治療はどのように進めるか」

VIII. 遺伝子：次の1項目を加えた。

「片頭痛の遺伝子診断はできるか」

むすび

以上、今回作成したガイドラインの作成の経緯や新たに付け加えた点などについて述べたが、今後、この慢性頭痛の診療ガイドライン2013が大勢の方々のお役に立つことを願ってやまない。

文 献

- 1) Headache Classification Committee of International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia. 1988; 8(suppl 7): 1-96.
- 2) 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 他. 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. 2002; 42: 330-62.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia. 2004; 24(suppl 1): 1-160.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 日本神経学会・日本頭痛学会, 監修. 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; 2013.

薬物乱用頭痛の診断と治療*

荒木 信夫**

Key Words : medication-overuse headache (MOH), migraine, triptan, ergotamine, analgesic

(神経治療 31 : 269-272, 2014)

はじめに

頭痛薬の投与で頭痛が起こる場合があることはあまり理解されていない。急性期頭痛治療薬 (ergotamine, triptan, 鎮痛薬, opioid) の乱用による頭痛の頻度は低くなく、1年間有病率は1～2%であるといわれている。片頭痛や緊張型頭痛の患者において、薬物乱用中に新しいタイプの頭痛が出現したり、片頭痛や緊張型頭痛が著明に悪化した場合は、薬物乱用頭痛を考慮すべきである¹⁾。「薬物乱用頭痛 (medication-overuse headache : MOH)」は、これまで反跳性頭痛 (rebound headache)、薬物誘発頭痛 (drug induced headache)、薬物誤用頭痛 (medication-misuse headache) などと呼ばれてきた頭痛である。薬物乱用頭痛は二次性頭痛に分類されているが、しばしば一次性頭痛と合併して出現する。

I. 診断基準の変遷

1988年に発表された国際頭痛分類第1版²⁾では、「原因物質の慢性摂取または曝露による頭痛」として分類され、ergotamine、鎮痛薬それぞれの慢性摂取量が定められていた。具体的には、analgesics abuse headacheは1ヵ月にaspirin 50g以上、他の弱い鎮痛薬でもaspirin 50g相当以上の使用などと定義されていた。また原因物質を中止後1ヵ月以内に頭痛は消失する、と定義されていた。

一方、ドイツのDienerらのグループは最近の薬物乱用頭痛に関する一連の報告³⁻⁵⁾で、鎮痛薬またはergotamine, triptanを1ヵ月に15日以上を少なくとも3ヵ月間服用後、1ヵ月に15日以上慢性頭痛が持続するもので、薬物中止により頭痛が50%以上軽減するものを対象としており、より少ない量で薬物乱用頭痛が生じると報告していた。このよ

うに薬物乱用の定義に関してはかなりの混乱した背景があった。

2004年のICHD-II^{6,7)}では、薬物摂取量の定義はなく、1ヵ月間の使用日数を示すとともに、定期的な摂取が薬物乱用をきたすことを強調している。すなわち、鎮痛薬を1ヵ月に15日間以上、ergotamineは1ヵ月に10日間以上、またtriptanは1ヵ月に10日間以上、3ヵ月を超えて服用と定義された。つまり薬物の量に関する基準は含まれておらず、薬物の量が少なくても診断可能となった。ただしICHD-IIの問題点として、薬剤乱用頭痛は薬物を中止し2ヵ月以上経過した後でないと診断できない。つまり現在ではなく過去の頭痛の病名であったこととなる。その後、実際にこれらの基準での不具合が指摘され、その問題点をなくすため、2006年に診断基準を変更したほうがよいとの意見がOlesenら⁸⁾によってまとめられ、新しいMOHの診断基準がICHD-IIの付録として示された。改訂されたMOHの診断基準では、薬物乱用により頭痛が悪化した場合に診断することができる点で、現在形の診断名となった⁹⁾ (Fig. 1)。その後、triptan製剤の乱用はergotamine製剤や鎮痛薬と比較して、より低用量で、またより早期に薬剤乱用頭痛を誘発することが示された。

薬物乱用の定義はICHD-3 beta¹⁰⁾ (Table 1)においてもICHD-IIとはほぼ同様で、薬物乱用頭痛は、1ヵ月に15日以上起こる頭痛を呈し、頭痛の急性期治療薬を3ヵ月以上にわたり、定期的に乱用する場合におくと定義されている。

II. 発症機序

薬物乱用頭痛の機序について、詳細はまだ解明されてい

* Diagnosis and Treatment of Medication-overuse Headache (MOH).

** 埼玉医科大学神経内科 Nobuo ARAKI : Department of Neurology, Saitama Medical University

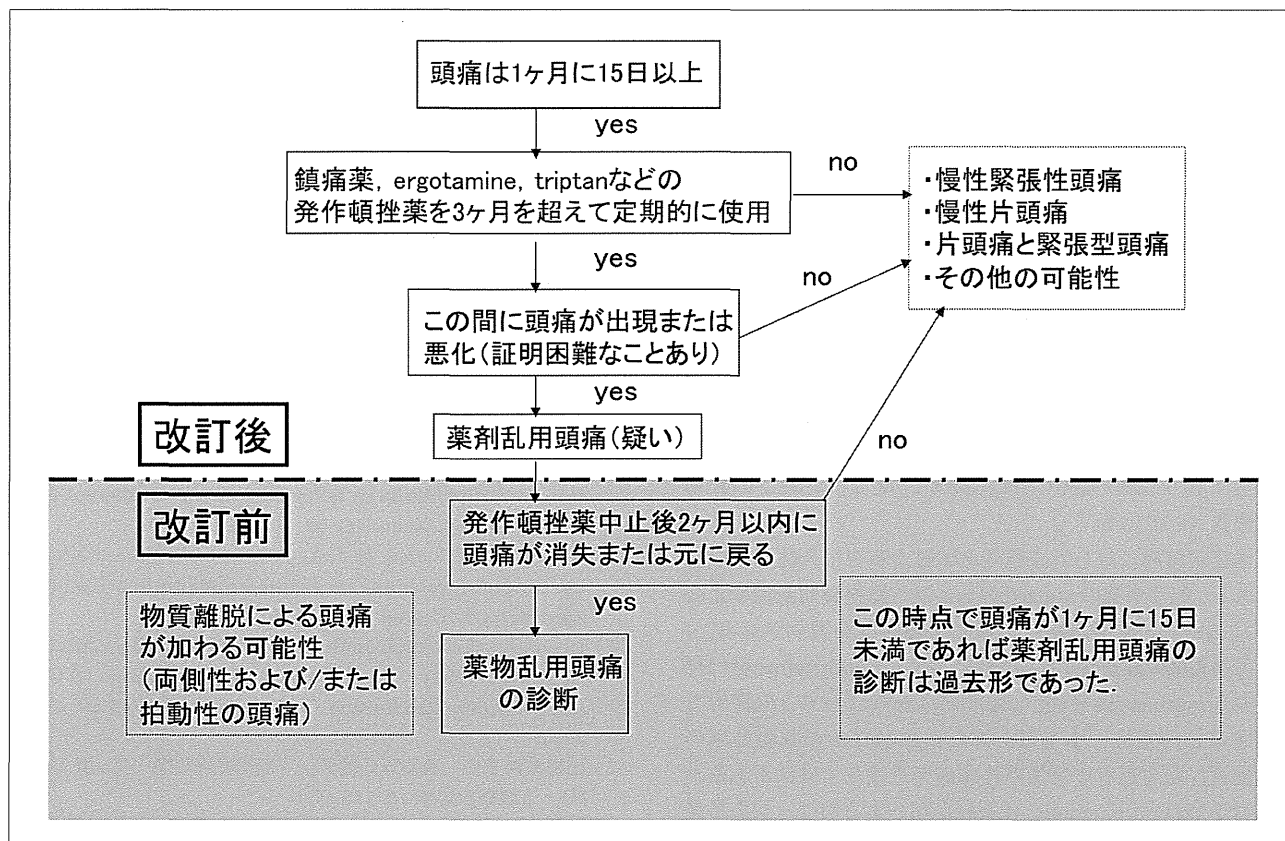


Fig. 1 薬物乱用頭痛の診断の流れ
(文献9)より引用改変)

Table 1 Medication-overuse headache (MOH) (ICHD-3 beta¹⁰⁾)

Diagnostic criteria :
A. Headache occurring on ≥ 15 days per month in a patient with a pre-existing headache disorder
B. Regular overuse for >3 months of one or more drugs that can be taken for acute and/or symptomatic treatment of headache
C. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis

いが、以下のようなさまざまな検討がなされている。頭痛が起こりやすい人は中枢性痛覚抑制系が抑制された状態であり、鎮痛薬乱用により中枢性痛覚抑制系がさらに抑制されるために薬物乱用頭痛が起こるとの報告¹¹⁾がある。急性期治療薬(鎮痛薬, ergotamine, triptan)の乱用が慢性連日性頭痛の原因であると一般に考えられているが、これに対し毎日のように頭痛が起こるため、その結果として薬物を乱用するようになるに過ぎないという考え方もあり、議論が続いている¹²⁾。

近年、MOHの患者において、FDG-PETによる脳代謝の検討がなされ、興味ある知見¹³⁾が得られた。MOHの患者の

薬物乱用時と離脱時のFDG-PETでの脳代謝動態をコントロール群と比較したところ、薬物乱用時、MOH患者では両側視床, orbitofrontalcortex (OFC), 前帯状回, 島回, 線条体, および右頭頂葉において脳代謝が低下していたが、薬物離脱時には、OFCを除いては脳代謝が回復していた。以上よりOFCの局所脳代謝低下がMOHの発症に関連する可能性が示唆された。

片頭痛の病態生理と片頭痛からMOHに移行する病態生理についての機序についての以下の様な考え方が報告されている¹⁴⁾。(a) まず片頭痛のトリガーは神経の炎症であり、三叉神経の活性化である。(b) その刺激が複数の脳幹の核(三叉神経尾側核, 背側縫線核, 青斑核, 中脳水道周囲灰白質)に拡大していく。(c) それらの核からノルアドレナリン作動性, および5-HT作動性の入力 that 感覚統合しながら視床と大脳皮質に投射する。(d) 急性期片頭痛薬の過剰な使用による高頻度の片頭痛発作がMOHに移行する。(e) 片頭痛発作がMOHに移行するメカニズムは、大脳皮質(前頭葉前部, 辺縁系)と皮質下(腹側線条体)に投射する腹側被蓋野のような脳幹中脳領域からのドーパミンの放出が増加することがトリガーとなって、中枢感作が進行することが推測される。

(f) この中枢感作の過程が続くと、背側線条体の黒質神経細胞からのドーパミン放出の増加が持続することにより、薬物乱用の習慣が維持される。(g) 線条体からのGABA作動性の入力、視床で他の感覚入力と統合している。

III. 治療

日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン2002¹⁵⁾で示す薬剤長期乱用に伴う頭痛治療の基本、つまり1. 原因薬剤中止、2. 薬剤中止後に起こる頭痛への対処、3. 予防薬の投与が現在の薬剤誘発頭痛に対する治療の基本といえる²⁰⁾。1. については漸減する方法より即時中止する報告が多く、2. に関してはnaproxen, triptan系薬剤, prochlorperazinの投与が有効であるとの報告がある。3. は本邦で発売されている薬剤として抗うつ薬のamitriptylineが二重盲検試験での有効性が報告されている。

薬物乱用頭痛に対し外来管理が困難な場合は入院治療が勧められる。抗うつ薬のamitriptylineは、薬物長期乱用による頭痛において、原因薬物中止後の頭痛頻度を減少させる¹⁶⁾。また反跳頭痛や離脱症状が強い場合は、amitriptyline経口投与、dexamethasone筋注、sumatriptan皮下注の3剤併用で治療するとの報告¹⁷⁾もある。またtopiramateが薬物乱用のある慢性片頭痛患者の急性期片頭痛薬を減らす効果があるかの検討¹⁸⁾では、topiramateは薬物乱用のある慢性片頭痛を発作性片頭痛に戻す効果があるとの結果であった。この結果はtopiramateが片頭痛の予防だけでなく、MOHの離脱にも効果があることを示した報告であり、この新しい予防薬の難治性片頭痛への応用の可能性を示した。

IV. 予 後

乱用薬物を一度に中止、または徐々に減量した場合の前向きランダム化比較試験は現在までないが、薬物を一度に入院で離断した方が予後はよいと一般に考えられている。鎮痛薬乱用頭痛に対する標準治療は鎮痛薬の離断を中心として、予防薬を含む十分な長期的な治療プラン^{19, 20)}が考えられている。また離断後の特徴として、もともとの頭痛が緊張型頭痛に近いと離断後に再発しやすく²¹⁾、また片頭痛の患者は、緊張型頭痛、片頭痛と緊張型頭痛の混合型と比べ、よりよい予後を示す傾向があった²²⁾。薬物長期乱用に伴う頭痛は、原因薬物の服用中止により1～6ヵ月間は70%ほどの症例で改善が得られるとの報告が多いが、長期予後では約40%が再び薬物乱用に陥るといわれている¹⁵⁾。

おわりに

常日頃から鎮痛薬、triptan系薬剤などの使用が頻回（月10回以上）とならないように管理することが重要であり、薬物によっても頭痛が生じることを患者さんに理解してもらうことが重要である。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体は以下の通り。

講演料：グラクソ・スミスクライン株式会社

文 献

- 1) Young WB : Drug-induced headache. *Neurol Clin N Am* 22 : 173-184, 2004
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 (Suppl 7) : 1-96, 1988
- 3) Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M et al : Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 57 : 1694-1698, 2001
- 4) Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G et al : Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 59 : 1011-1014, 2002
- 5) Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A et al : Medication overuse headache : rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 25 : 12-15, 2005
- 6) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification Of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl 1) : 1-160, 2004
- 7) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類 第2版 (ICH-II). *日頭痛会誌* 31 : 1-188, 2004
- 8) Olesen J, Bousser MG, Diener HC et al : New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 26 : 742-746, 2006
- 9) 五十嵐久佳 : 薬物乱用頭痛と物質離脱による頭痛. *医のあゆみ* 215 : 1051-1054, 2005
- 10) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33 : 629-808, 2013
- 11) Mathew NT : Drug-induced headache. *Neurol Clin* 8 : 903-912, 1990
- 12) Tepper SJ, Dodick DW. Debate : Analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. *Headache* 42 : 543-554, 2002
- 13) Fumal A, Laureys S, Di Clemente L et al : Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 129 : 543-550, 2006
- 14) Calabresi P, Cupini LM : Medication-overuse headache : Similarities with drug addiction. *Trends in Pharmacological Science* 26 : 62-68, 2005
- 15) 日本神経学会治療ガイドラインAdHoc委員会 : 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* 42 : 332-362, 2002
- 16) Descombes S, Brefel-Courbon C, Yhalamas C et al : Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication : a retrospective study. *Headache* 41 : 178-182, 2001
- 17) Bonuccelli U, Nuti A, Luccetti C et al : Amitriptyline and dex-