

表2 カフェインを含む市販解熱鎮痛薬

鎮静薬添加なし	アリルイソプロピルアセチル尿素含有	プロモワレリル尿素含有
エキセドリンA錠	イブA錠	グレランエース錠
エキセドリンカプセル	イブクイック頭痛薬	コンジスイとんぶく
サリドンA	解熱鎮痛ソフトカプセルA	サリドンエース
サリドンWi	ケロリンIBカプレット	歯痛頭痛ヒロリン
新パトシック錠	シベラEV	歯痛リングル
ノーシン	新セデス錠	新リングル
ノーシン「細粒」	スパロミンエース	スパシンS
ノーシン錠	ノーシンピュア	大正トンプク
ノーシンホワイト<細粒>	セデスV	ナロンエース
ノーシンホワイト錠	セデスキュア	ナロンエースR
ハイタミン	セデス・ハイ	ナロンエースプラス
ハッキリエースa	セミドン顆粒	ナロン顆粒
ヘルビック鎮痛薬	ナロンフレッシュC	ナロン錠
ペレタック顆粒	ネスパンEV	ユニー
ミゲソフト	ノノン錠	頭痛歯痛トンプク
リングルAP	バファリンプラスS	
	フツナロンEV錠	
	メリドンEV錠	

から背側線条体に投射するドパミン作動性ニューロンによって薬物を乱用する習慣が維持されると想定している。また、¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)を用いたPETによって片頭痛を基礎疾患とした16例のMOH患者の脳代謝を調べたところ、眼窩前頭部皮質 (orbitofrontal cortex) の代謝低下が高い再現性で確認されている⁹⁾。同部位における代謝低下はアルコールを含めた薬物中毒患者においてもしばしば認められるため、この所見はCalabresiらのモデルの妥当性を支持している。MOHと薬物中毒との関連を支持する遺伝学的研究もある。BDNF (brain-derived neurotrophic factor) の遺伝子における遺伝子多型Val66Metと薬物中毒と行動異常との関連が以前より知られていたが、MOH患者の中でこの多型を示す者もやはり薬物乱用の程度が強いことが報告されている¹⁰⁾。また、内因性カンナビノイド系は痛覚調節に重要な役割を果たすが、腹側被蓋野の内因性カンナビノイド系は報酬効果にも関与している。MOH患者では代表的な内因性カンナビノイドであるアナンダマイド (anandamide) が髄液中で低値を示すことが報告されている¹¹⁾。さらに、痛覚調節と依存症との関連が深い視床下部由来のオレキシン-A (orexin-A) と副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (corticotropin-releasing factor) の髄液中濃度がMOH患者で高値を示すことも最近示さ

れた¹²⁾。

薬剤使用によるMOHの原因薬剤には、コデイン (肝臓で脱メチル化されてモルヒネに変換される) やバルビツール酸やカフェイン (後述のように本邦で市販されている複合解熱鎮痛薬の多くに含有されている) が含まれる場合があり、これらの成分に対する退薬症状や薬物依存がMOH発症へ向かわせる寄与因子となりえる。また、市販複合鎮痛薬の中には、プロモワレリル尿素などの鎮静薬が含有されることも注意すべきである (表2)。

症 状

片頭痛や緊張型頭痛の特徴を持つ頭痛がほぼ毎日認められる。頭痛は起床時から存在していることが多い。頭痛の性状・強度・部位は一定しない傾向にあり、わずかな精神活動あるいは身体的活動によって増強されるため日常生活と社会的活動は大きな制限をうける。一方、起床時に頭痛を認めていなくても、これから頭痛が起こるだろうという予知不安を感じて急性期頭痛薬を常用してしまい、頭痛を軽減しながら仕事をこなしているような患者もいる。MOHでは不安やうつとの共存がよく認められるのも特徴であり、問診で明らかにする必要がある。近年増加しているトリプタン乱用によるMOHでは、従

表3 ICHD-3βによるMOH診断基準

- | |
|---|
| 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* ¹ |
| C. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis |

*¹: Patients should be coded for one or more subtypes of 8.2 Medication-overuse headache according to the specific medication (s) overused and the criteria for each below. For example, a patient who fulfils the criteria for 8.2.2 Triptan-overuse headache and the criteria for one of the subforms of 8.2.3 Simple analgesic-overuse headache should receive both these codes. The exception occurs when patients overuse combination-analgesic medications, who are coded 8.2.5 Combination-analgesic-overuse headache and not according to each constituent of the combination-analgesic medication.

Patients who use multiple drugs for acute or symptomatic treatment of headache may do so in a manner that constitutes overuse even though no individual drug or class of drug is overused; such patients should be coded 8.2.6 Medication-overuse headache attributed to multiple drug classes not individually overused.

Patients who are clearly overusing multiple drugs for acute or symptomatic treatment of headache but cannot give an adequate account of their names and/or quantities are coded 8.2.7 Medication-overuse headache attributed to unverified overuse of multiple drug classes until better information is available. In almost all cases, this necessitates diary follow-up.

来からある片頭痛の重症化や頻度の増加として現れることが多い。トリプタン服用は、エルゴタミン製剤や鎮痛薬に比べて少ない服用回数で(トリプタン18回/月、エルゴタミン製剤37回/月、鎮痛剤114回/月)、かつ早く(トリプタン1.7年、エルゴタミン製剤2.7年、鎮痛剤4.8年)MOHに至りやすい傾向が知られている¹⁾。また、NSAIDsを乱用している患者では胃粘膜障害や腎機能障害などの合併にも注意する必要がある。

診 断

最も重要なことは、本来の頭痛疾患の正確な診断と頭痛治療薬の種類・服用量・服薬期間の詳しい聴取である。各薬剤について「使用過多」の定義がICHD-3βに記載されている。市販解熱鎮痛薬を過剰使用している場合が多いが、前述のようにそのような薬の多くはカフェインを含有

しており、さらにその一部では鎮静作用を有するブロムワレリル尿素などが含まれている(表2)。すでに述べたように原疾患としては片頭痛と緊張型頭痛が存在し、Dienerらによるメタアナリシスによれば、MOH患者における片頭痛と緊張型頭痛の頻度の内訳はそれぞれ65%と27%と報告されている¹⁾。頭痛薬を多剤服用していることがある場合は原因薬剤の同定はしばしば困難である。さらに、患者は服薬しているすべての薬剤を申告しないこともあり、他科から頭痛治療以外の目的でコデインが処方されていないかもチェックする。また、カフェインを含む薬剤の服用やコーヒーなどの多飲の有無についても聴取する必要がある。通常、起因薬剤はほぼ連日服用されている。

鑑別診断としては脳腫瘍・静脈洞血栓症・副鼻腔炎・側頭動脈炎などがあり、MRIなどによる慎重な除外が必要である。

ICHD-3βの新しい診断基準を表3に示す。片頭痛あるいは緊張型頭痛の既往のある患者が、月に15日以上頭痛を認めており、3カ月を超えて前述のように急性期頭痛治療薬の使用過多の状態にあり、ほかの疾患が除外されていれば診断基準が満たされる。ICHD-2本文の診断基準では、MOHと診断するには原因薬物を中止して2カ月以内に頭痛が軽減するか、乱用以前のパターンに戻ることを確認する必要がある点であり、これでは、診断がレトロスペクティブにしかつかない不都合があった。そこでICHD-2の付録に収載された改訂診断基準では、「頭痛は乱用薬物を使用している間に発生している、あるいは著明に悪化している」という文言が採択された。ICHD-3βの診断基準では内容がさらに単純化されていることがわかる。実際の診療場面では、片頭痛や緊張型頭痛がベースにあって、慢性頭痛を呈し、かつ薬剤使用過多の状態にある患者を診察したときに、その患者の呈している薬物乱用が慢性頭痛の原因であるのか、あるいは頭痛の重症度が高いために結果的に乱用に至ったのかを判断するのは困難なことが多い。このような症例の診断について、ICHD-3βでは慢性片頭痛・慢性緊張型頭痛の診断基準が満たされれば、これらの疾患とMOHを並列して診断することとなっ

ている。厳密に頭痛と薬剤使用過多の因果関係を明らかにするには、やはり投与中止後の頭痛の変化を見極める必要があると思われる。

文 献

- 1) Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache : a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 475-83.
- 2) Paemeleire K, Bahra A, Evers S, et al. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006 ; 67 : 109-13.
- 3) Dawson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication-overuse headache in patients with primary headache disorders : epidemiology, management and pathogenesis. *CNS Drugs* 2005 ; 19 : 483-97.
- 4) Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2010 ; 30 : 1101-9.
- 5) De Felice M, Ossipov MH, Wang R, et al. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers. *Brain* 2010 ; 133 : 2475-88.
- 6) Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain* 2005 ; 119 : 49-55.
- 7) Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache : a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 2008 ; 48 : 1026-36.
- 8) Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache : similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2005 ; 26 : 62-8.
- 9) Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006 ; 129 : 543-50.
- 10) Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *J Headache Pain* 2009 ; 10 : 349-55.
- 11) Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, et al. Endocannabinoids in chronic migraine : CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacology* 2007 ; 32 : 1384-90.
- 12) Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, et al. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache : findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia* 2008 ; 28 : 714-22.

* * *

片頭痛および関連疾患に対する 頓挫薬剤形の使い分け

濱田潤一

HAMADA Junichi/北里大学神経内科学, 北里大学北里研究所病院神経内科・同頭痛センター

片頭痛発作時の薬剤として、トリプタン系薬剤の開発は、この領域の大きな進歩となった。当初は、悪心や嘔吐があっても、使用が可能と思われていた。しかし、症例数が増えて経験が多くなると、問題点も出現してきている。そこで、わが国で市販されている5種類のどれを選択するか、また異なる剤形のうちどれを選択すれば最適かにつき検討されつつある。まだ決定的な報告はないが、悪心／嘔吐が激しい場合や重症の発作や重積状態には、点鼻薬か、皮下注射剤剤を選択する方が良いとされる。群発頭痛にも同様の製剤を使用することが良い患者もいる。

はじめに

神経疾患の症状として、頭痛は最も頻度が多く認められる症状のひとつであるが、致命的ではない慢性頭痛に関しては、長い間頭痛持ちとして非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)により対症的に治療されてきていた。しかし、片頭痛では、嘔吐などの随伴症状を伴う激しい拍動性頭痛により、患者の日常生活を妨げることも多く認められることが明らかになってきた。また、患者数は比較的少数であるが、群発頭痛は1年である限定した時期に、連日同時刻に片側の激しい眼窩後部痛と、同側の自律神経症状(流涙、鼻漏、前額部の発汗など)を呈する頭痛であり、早期の治療が望まれる疾患である。

以前から、発作時の頓挫薬としてエルゴタミン製剤が使用されていたが、効果的でないことも多く経験されていた。1981年、セロトニンAゴニスト、

5-HT_{1B/1D}受容体のアゴニストであるスマトリプタンが開発されて以来、その卓越した有効性と、副作用の少なさから広く使用されるようになった¹⁾。さらに、その薬理学的な特性の改良により、現在までに7種類のトリプタン系薬剤が世界では使用され、わが国でも5種類が使用可能となっている。また、片頭痛または群発頭痛の発作の重症度から、投与法に工夫が加えられた薬剤、すなわち通常の錠剤に加えて、口腔内速溶錠、点鼻薬、皮下注射剤、および自己注射用皮下注射剤が開発されており、実用化されている。しかし、これらの異なる剤形、あるいは経口製剤でもいかに選択して、使い分けるかについては、科学的なエビデンスが少なく、明らかでない点も多い。

そこで、本稿では、この使い分けにつき現状ではどのように考えているかを総括することも重要と考えて、概述することとした。

Key words

- 片頭痛
- 群発頭痛
- トリプタン
- 頓挫薬
- 治療

1 ガイドラインでの使い分け

昨年改訂された、慢性頭痛の診療ガイドライン 2013²⁾でも、トリプタンの使い分けが重要と考えられ、以下のようによまとめられた。

II-2-3

複数のトリプタンをどう使い分けるか (preference)

推奨

いずれのトリプタンも効果は明らかであるが、その個々のトリプタンの特性についてはわずかながらの差異があり、患者により効果や preference が異なるが、十分なエビデンスはない。(グレード C)

背景・目的

トリプタンの使用にあたり、その薬剤ごとに効果の差があり、また、個々の患者により効果に差異があることはしばしば経験される。これらの差や嗜好性を踏まえて、合理的な選択方法があるかどうかを検討する。

2 トリプタン系薬剤の使い分け

トリプタン系薬剤は、選択的セロトニン受容体作動薬、先に述べたように 5-HT_{1B/1D} 受容体のアゴニストであるが、開発されるにつれ個々のトリプタンで薬理学的特性に差異があり(表 1)、効果も開発された時の想定とは必ずしも一致せず、患者によって一定ではな

表 1 トリプタンの薬物動態

一般名 (商品名)	剤形	用量(mg)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)
	錠	50	1.8	2.2
スマトリプタン (イミグラン)	点鼻液	20	1.3	1.87
	注射(アンプル)	3	0.21	1.46
	自己注射	3	0.18	1.71
ゾルミトリプタン (ゾーミッグ)	錠	2.5	3.0*	2.4†
	口腔内速溶錠	2.5	2.98*	2.9†
エレトリプタン (レルパックス)	錠	20	1.0	3.2
リザトリプタン (マクサルト)	錠	10	1.0	1.6
	口腔内崩壊錠	10	1.3	1.7
ナラトリプタン (アマージ)	錠	2.5	2.68	5.05

T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間, T_{1/2}: 消失半減期, *: 中央値, †: 平均.
(文献 2 より引用)

い、そこで、各種トリプタン系薬剤の厳密な比較検討が必要である。また、この結果により各々の患者に対してのベスト・チョイスになり得る薬剤が確定できる。しかし、現時点で十分な患者数の厳密な研究は少なく、また、すべてのトリプタン系薬剤を比較検討した研究はいまだにない。

現在、海外では7種類のトリプタン系薬剤が使用されており、わが国では5種類(スマトリプタンのみ経口、点鼻、皮下注射製剤がある)が使用可能となっている。これらの薬理学的な特性を比較検討すると、ゾルミトリプタンとナラトリプタンを除き内服薬では T_{max} (最高血中濃度到達時間)は、ほぼ 1~2 時間以内である。また、スマトリプタンの点鼻薬および注射製剤では 0.2 時間以内に T_{max} に到達する(特に注射製剤は 0.18 時間)。随伴症状の激

しい片頭痛発作や、片頭痛発作重積症例やトリプタン内服のタイミングを逸した症例などにはスマトリプタン注射薬が有効であり、また、同様に悪心、嘔吐などの随伴症状が著明で、トリプタン系薬剤(に限らず、制吐剤を併用しても嘔吐して)の内服が困難な症例にはスマトリプタン点鼻薬も有用である。T_{1/2} (消失半減期)では、1.5~3 時間が多いが、ナラトリプタンのみ 5.05 時間と T_{1/2} が長い。したがって、片頭痛発作の再燃時もしくは再発が起りやすい症例や月経時片頭痛(多くは連日片頭痛の発作が出現する)の際には使用を考慮する。このような薬理学的な特性から推測される適応症例の選択とは別に、トリプタン使用経験が多くなるにつれ、患者により preference が存在するが、科学的エビデンスが明確であると言える報告はまだ少

数例である³⁾⁻¹⁰⁾。したがって、推奨度は、現段階ではグレードC(行うよう勧めるだけの根拠が明確でない)となる。

経口トリプタン系薬剤の 使い分け

若年の患者では、7つのトリプタン系薬剤の二重盲検法の治験にて比較検討を行ったところ、少なくとも4時間以上持続する片頭痛発作を有する患者に対する4つの治験では、2時間での痛みの改善率は、プラセボでも53~57.5%と高率であることが明らかになったが、薬剤による相違点は、はっきりとはせず、リザトリプタンを除いてはどれも同様であるとされ、薬剤による違いは明らかでなかったという¹¹⁾。また、最近の総説¹²⁾によると、7種の薬剤と異なる剤形に対しては、同時に比較する治験は行われていない。すでに明らかになっている各種薬剤の特性を考慮して、患者による社会生活と状況、それぞれの発作の特質をよく把握することで、薬剤の選択を行うべきとしている。また、74の臨床試験をメタアナリシスで分析している。この結果、ナラトリプタンの投与後24時間後の痛みなしの時期の検討以外は、すべてのトリプタンの有効性が証明された。また、服用2時間後では、エレクトリプタンが、スマトリプタン、アルモトリプタン(almotriptan)、ナラトリプタン、フロバトリプタン(frovatriptan)に対して、統計的に有意に卓越していた。2時間後の反応は、

次にリザトリプタン、ゾルミトリプタンが有効性を示した。24時間後の有効性では、やはりエレクトリプタンが有意に優れていたとし、トリプタン系薬剤は全般的に片頭痛の治療効果において優れ、治験成績ではエレクトリプタンが痛みの消失するいわゆる pain-free response では優れているとされた。しかし、内容的にはいまだに不十分であり、直接比較の成績、3剤以上の比較、異なる剤形の比較の知見が欠乏していることが問題と考えられる。

患者はトリプタン系薬剤に 何を求めるか

トリプタン系薬剤の使用は、患者にとり大きなインパクトをもたらす。しかし、患者により頭痛の消失は当然、希望されることと推測される。いくつかの報告をまとめると、完全な頭痛の消失、再発を認めないこと、作用が迅速であること、副作用がないこと、随伴症状の改善などに加えて投与法の選択(すなわち、皮下注射、点鼻などの投与ルートを選択ができること)、などが望まれる¹³⁾⁻¹⁵⁾。

5 頓挫薬の剤形

患者により、最も適切な投与ルートを選択することが重要である¹⁶⁾。消化管の症状が、有効性と嗜好を決定する要因となる。悪心・嘔吐がなくても空腹が発作時の薬剤吸収を遅らせて、効果を減弱させることも明らかになって

いる。また、悪心・嘔吐は当然、経口製剤の効果の減弱を呈する。そこで、点鼻薬、皮下注射製剤などの経口でない投与法が開発された。

通常の経口製剤はその利便性、忍容性から最も多くの患者に好まれるところである。しかし、その反面、吸収までに時間がかかり、悪心・嘔吐が強い患者ではさらに吸収が不良になる。それぞれの薬理学的な特性によりその程度は様ではないが、各薬剤で同様に認められる。その欠点を是正しようとして開発されたのが、口腔内速溶錠である。患者にとり利便性は高く、水分や咀嚼などの必要がない特性があるが、消化器症状による服薬困難は完全には解決できない¹⁷⁾。

皮下注射製剤は、最も早期に効果を発現してかつ60~80%の頭痛消失率を現し、最も高い有効性を示す。スマトリプタンしかこの製剤はないが、投与後10分程度で効果を現す。利便性に難があり、患者に不快感を与えること、副作用の発現が他製剤に比べて多いことがある。しかし、悪心・嘔吐の著明な患者では効果が確実に発現する。また、ほかの経鼻・経口製剤が無効な場合には、注意して使用が検討される。さらに、群発頭痛では連日激しい頭痛が出来るので、皮下注射製剤が使用されることも多い。

点鼻薬もわが国では、スマトリプタンしかない。利便性や早期の効果発現(皮下注射製剤と比べれば遅い)は、本法の長所であるが、鼻粘膜の違和感、投与後の苦み、投与法が一定しないと吸収が不完全になり、効果が減弱する

ことが短所である。悪心・嘔吐が強い時は、きちんと点鼻が可能なら使用される。群発頭痛でも使用されることもある。なお、欧米では坐剤もあるが、わが国では使用できない。

トリプタン系薬剤を選択する時に留意する点

それぞれの患者にどの剤形を使用するか決定には、以下の点を考慮して検討する。

1) 片頭痛発作の特徴

発作の起こるタイミング(起床時、日中など)、発作が極期になるまでの時間、生活の支障度、消化器症状(悪心・嘔吐など)の出現の有無と重症度、発作の頻度(群発様なのか散発性なのか)を十分に情報を得て検討する。

2) 過去の治療歴

過去の治療の成功・失敗について情報を得る。使用した薬剤、その効果および経時的变化、服薬のタイミング、発作の再発、薬剤の副作用など。

3) 薬剤の投与方法に関する意見・希望

投与ルート、どの点に最も重点を置いた治療をするか(たとえば、早期の効果発現、効果の持続、副作用など)についても、十分に説明を行い、意向を把握する。

4) 患者により留意すべき点¹⁸⁾

①日中に、中等度以上の発作を認める時

典型的な型で、通常の経口トリプタン系薬剤を使用する。それぞれの薬剤による特性をある程度考慮して選択する。発作が重度の場合や立ち上がりの

早い群発頭痛では、点鼻もしくは皮下注射製剤を選択することもある。

②夜間や早朝の発作で覚醒する時

経口製剤では、服薬が遅れて効果が不十分な時が多く、点鼻あるいは皮下注射製剤を使用する。群発頭痛では、夜半に連日頭痛が出現する時があるので、この時も皮下注射製剤を原則として選択する。

③悪心・嘔吐が強い時

通常、制吐剤と経口トリプタン系薬剤を併用するが、それでも不十分な時は、点鼻薬を、また早期に頭痛が重症になる時には皮下注射製剤を選択する。

④発作が長時間であるか、再発しやすい時

効果の発現は遅いが、作用時間の長い経口のナラトリプタンを試みる。月経に関連した片頭痛でも同様に対処する。ただし、患者本人が迅速な効果を最優先と考える場合には、ほかの薬剤の選択でも支障はない。

まとめ

現段階では使い分けに関しては、以下のようにまとめられる。

①NSAIDsで頭痛発作が完全に軽快する患者では、新たな薬剤に変更する必要はない。

②中等度以上の激しい片頭痛発作については、トリプタン系薬剤による治療が原則である。

③基本的には、1種類のトリプタンですべての患者に対応できるわけではないことを認識する。発作の特性を

よく分析するとともに、患者自身の希望、社会生活等の要素を考慮して、どのトリプタンを使用するかを選択する。患者にとって適切なトリプタンとは、より早期に(1~2時間以内に)頭痛が消失すること、また再発がないこと、随伴症も軽快すること、そして副作用が出現しないものである。

④外出先、業務中などで服薬する時には口腔内速溶錠の使用も考慮する。

⑤発作が重症である場合、随伴症状(悪心・嘔吐など)が著明で経口の薬剤が服用できない場合、発作の出現するタイミングなどにより、点鼻薬や自己注射製剤を使用する。ただ、点鼻薬は患者により適切に使用できず、効果が減弱することがあることを十分に患者に情報を与えておくことも重要である。自己注射製剤は、その使用がやや煩雑であり、こちらも医師あるいは薬剤師あるいは看護師による十分な教育と指導が、きわめて重要である。

⑥群発頭痛患者では、連日同時刻ぐらいに起こり、痛みの激しさと持続時間(あまり長くない)から、自己注射が適切である。ただ、出現時刻が日中に発作が出現する患者では、点鼻製剤を使用したり、経口製剤を使用することも可能である。患者の意向と薬剤の効果を確認しながら、適切な方法を決定する。

以上、剤形の選択につき略述した。科学的なエビデンスが乏しい領域なので、これからさらに検討がなされ、方針が

確立されることが期待される。

●文献

- 1) Tepper SJ : Med Clin North Am 85 : 959-970, 2001
- 2) 日本神経学会・日本頭痛学会(監), 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
- 3) Dowson AJ, Tepper SJ, Dahlof C : J Headache Pain 6 : 112-120, 2005
- 4) Díez FI, Straube A, Zanchin G : J Neurol 254 : 242-249, 2007
- 5) Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB : Cephalalgia 22 : 633-658, 2002
- 6) Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ : Lancet 358 : 1668-1675, 2001
- 7) Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V et al : Cephalalgia 20 : 30-38, 2000
- 8) Gerth WC, McCarroll KA, Santanello NC et al : Int J Clin Pract 55 : 552-556, 2001
- 9) Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA et al : Cephalalgia 23 : 942-952, 2003
- 10) Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G et al : Neurology 59 : 1210-1217, 2002
- 11) Sun H, Bastings E, Temeck J et al : JAMA Pediatr 167 : 243-249, 2013
- 12) Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al : Cephalalgia 34 : 258-267, 2014
- 13) Belvis R, Pagonabarraga J, Kulisevsky J : Recent Pat CNS Drug Discov 4 : 70-81, 2009
- 14) Ferrari A, Spaccapelo L, Sternieri E : Cephalalgia 30 : 847-854, 2010
- 15) Lipton RB, Bigal ME, Goadsby PJ : Cephalalgia 24 : 321-332, 2004
- 16) Kelley NE, Tepper DE : Headache 52 : 114-128, 2012
- 17) Pierce M : Headache 53 (Suppl 1) : 17-20, 2013
- 18) Bigal ME, Bordini CA, Antoniazzi AL, Speciali JG : Arq Neuropsiquiatr 61 : 313-320, 2003

片頭痛

濱田 潤一

はじめに

1988年に初めて出版された国際頭痛学会による、頭痛分類第1版¹⁾は広く使用されるに至った。しかし、この分類の多くは、頭痛の専門家たちの経験に基づいたものが多く含まれていた。この弱点を是正するために、その後のエビデンスを重視して改訂された国際頭痛分類第2版(ICHD-2)²⁾が2004年に出版されて、さらに日本頭痛学会により翻訳され、新訂増補日本語版として2007年に発行された³⁾。さらに2013年、その後に集積された科学的エビデンスを元にした第3版がβ版として公開されて、世界中から public comment を求めて、完成版に向けて作業が続けられている³⁾。

一方、本邦では頭痛診療の基礎となる知識を日常臨床に容易に使用できる診療ガイドラインが、日本頭痛学会が中心となりまとめられ2006年に出版された⁴⁾。さらに、その後の進歩を踏まえて、新たな clinical question が設定されるとともに、新たに改訂が行われて、2013年に発行されてさらに頭痛診療の礎が定まってきたといえる⁶⁾。

そこで本稿では片頭痛に関して、2013年のICHD-3β(未だ確定したわけではないが)をふまえて、今回の新しいガイドラインで改訂された部分につき概説する。なお、細部については記述するスペースの余裕がないので、参考文献についてはガイドラインを参照されたい。

新しいガイドライン

片頭痛の項の今回の改訂版の clinical questions (CQ) を、まず列挙する(CQの番号は改訂版の項目と同一である)。改訂版では、下記の太文字の9項目が新たに追加された。また、既定の項目についても、内容を吟味して細かい章立てに変更を加えたり、細分化されたものもある。

以下に今回新たに追加された項目について、推奨文とこれに若干の解説を加えて述べる。

- | |
|-----------------------------|
| 1. 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後 |
| CQ II-1-1 片頭痛はどのように分類するのか |
| II-1-2 片頭痛はどのように診断するか |
| II-1-3 わが国における片頭痛の有病率ほどの程度か |
| II-1-4-1 片頭痛の病態にはどのような説があるか |

はまだ じゅんいち 北里大学教授/神経内科学, 北里研究所病院/神経内科部長・同 頭痛センター長

0289-0585/14/¥500/論文/JCOPY

- II-1-4-2 片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか
 - II-1-4-3 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
 - II-1-4-4 片頭痛の疼痛はどのように考えられているか
 - II-1-4-5 片頭痛にセロトニンの異常はどう関与するのか
 - II-1-4-6 片頭痛発作時の脳血流はどう変化するか
 - II-1-5 片頭痛の誘発・増悪因子にはどのようなものがあるか
 - II-1-6-1 片頭痛の予後はどうか(片頭痛慢性化を含む)
 - II-1-6-2 片頭痛患者の健康寿命の阻害, QOLの阻害はどの程度か
 - II-1-7 片頭痛の comorbid disorders(共存症)にはどのようなものがあるか
 - II-1-8 慢性片頭痛とはどのような疾患か
 - II-1-9 片頭痛は脳梗塞の危険因子か
 - II-1-10 片頭痛患者における低用量経口避妊薬の使用は安全か
2. 急性期治療
- II-2-1 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
 - II-2-2 トリプタンはどのタイミングで使用すべきか
 - II-2-3 複数のトリプタンをどう使い分けるか(pref-erence)
 - II-2-4 非経口トリプタンはどのような片頭痛患者に対して、どのように使用すべきか
 - II-2-5 脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛の急性期にはどのように対応するか
 - II-2-6 エルゴタミンはどう使うか
 - II-2-7 アセトアミノフェン, 非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)は片頭痛の急性期治療に有効か
 - II-2-8 急性期治療において制吐薬の使用は有用か
 - II-2-9 その他の片頭痛の急性期治療薬にはどのようなものがあるか
 - II-2-10 片頭痛重症発作, 発作重積の急性期治療はどのように行うか
 - II-2-11 妊娠中, 授乳中の片頭痛治療(急性期・予防)はどうするか
 - II-2-12 月経時片頭痛の診断および治療
3. 予防療法
- II-3-1 どのような患者に予防療法が必要か
 - II-3-2 予防療法にはどのような薬剤があるか
 - II-3-3 複数の予防療法をどのように使い分けるか

563

- II-3-4 予防療法はいつまで続ける必要があるのか
- II-3-5 β 遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛の予防に有効か
- II-3-6 Ca拮抗剤(ロメリジン)は片頭痛の予防に有効か
- II-3-7 アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬, アンギオテンシンII受容体遮断薬(ARB)は片頭痛の予防に有効か
- II-3-8 抗てんかん薬(バルプロ酸)は片頭痛の予防に有効か
- II-3-9-1 抗うつ薬は片頭痛の予防に有効か
- II-3-9-2 抗うつ薬(SSRI/SNRI)とトリプタンの併用は安全か
- II-3-10 マグネシウム, ビタミンB2, feverfew, 鎮痛薬は片頭痛の予防に有効か
- II-3-11 片頭痛のその他の予防療法は有効か
- II-3-12 ボツリヌス毒素(botulinum neurotoxin: BoNT)は片頭痛の予防に有効か
- II-3-13 典型的前兆のみで頭痛を伴わないものどのように診断し治療するか
- II-3-14 慢性片頭痛はどのように治療するか

II-1-4-2 片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか

推奨文 片頭痛の前兆には前兆のある片頭痛でみられる典型的な前兆の他, 片麻痺性片頭痛および脳底型片頭痛の前兆がある。片頭痛の典型的な前兆には視覚症状, 感覚症状, 言語症状があり, 片麻痺性片頭痛の前兆は典型的な前兆の他に運動麻痺(脱力)を認める。また, 脳底型片頭痛の前兆には構音障害, 回転性めまい, 耳鳴り, 難聴, 複視, 両眼の耳側および鼻側の両側にわたる視覚症状, 運動失調, 意識レベルの低下, 両側性の感覚障害がある。(推奨グレード A)

【解説】脳血管障害の部分症状と誤解されやすい片頭痛の前兆にはどのようなものがあるかを紹介している。さらに, 特徴的である, 前兆のある片頭痛の典型的な前兆, 片麻痺性片頭痛の前兆, 脳底型片頭痛の前兆につき, 現在明らかにされている臨床的な知見を基礎として, それぞれ解説した。

1. 典型的な前兆: 片頭痛発作の頭痛が始まる直前または同時期におこる完全可逆性の局在神経症状である。通常5~30分にわたり徐々に進展し, 持続時間は60分未満である。1988年の国際頭痛分類では視覚症状, 感覚症状, 運動障害, 言語症状が典型的な前兆とされていたが, 国際頭痛分類第2版(ICHD-2)においては視覚症状, 感覚症状, 言語症状の3つが典型的な前兆とされた^{1,2)}。

視覚性前兆は陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および・または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の症状である。これは最も一般的なタイプの前兆であり, 閃輝暗点として現れる場合が多い。具体的には, 固視点付近に

稲妻様のきらきら光る模様が現れ, 右または左方向に徐々に拡大し, 角張った閃光(患者に描写してもらうと皆同様にぎざぎざする光・模様を描く)で縁取られた側方部凸形を呈し, その後に種々の程度の絶対(完全な)暗点または相対的な暗点を残す。次いで頻度が高いのは感覚性前兆で, 陽性徴候(チクチク・ビリビリ感として現れ, 発生部位から身体および顔面の領域に様々な拡がりをもって波及, 感覚過敏あるいは異常感覚として訴えられることもあり)および・または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状である。さらに, 頻度は低い完全可逆性の失語性言語障害を認めることもある。

2. 片麻痺性片頭痛の前兆: 典型的な前兆のうち少なくとも1項目と, 完全可逆性の運動麻痺(脱力)を認める。前兆の持続時間は5分以上24時間未満である。

3. 脳底型片頭痛の前兆: 症状の責任病巣が脳幹または両側大脳半球(あるいはその両方)と考えられるもので, 構音障害, 回転性めまい, 耳鳴り, 難聴, 複視, 両眼の耳側および鼻側の両側にわたる視覚症状, 運動失調, 意識レベルの低下(ICHD-3 β では削除されている), 両側性の感覚障害のうち少なくとも2つの完全可逆性の前兆があるが, 運動麻痺(脱力)は伴わない。1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか, および・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する。それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内である。片頭痛発作の一症状であることを認識できなければ, 脳血管障害として精査される。

II-1-4-3 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

推奨文 片頭痛の前兆は現時点においては, 皮質拡延性抑制(cortical spreading depression: CSD)や拡延性乏血(spreading oligemia)といった現象によりおこると考えられている。(推奨グレード B)

【解説】片頭痛の病態にはいくつかの仮説があるが, 前兆に関してはこれまでの臨床的な知見と実験的な報告から, CSDが大脳または脳幹に生じることにより前兆が発現するという説が提唱されており, 多くの研究者により支持されている。

従来, 片頭痛の典型的な前兆は脳血管の局所的な収縮によりおこると考えられていたが, 動物実験において障害を受けた後の大脳皮質の電気生理学的な変化を捉えて提唱されたCSDが報告され, この現象が閃輝暗点の拡がる時間的な過程と類似していることが指摘されていた。その後, Xe-enhanced CT scanなどの画像検査法の進歩により, 片頭痛発作時に後頭葉に始まる脳血流低下が約2~3mm/minの速度で前方に拡がるspreading oligemiaという現象が観察された。Spreading oligemiaの伝播がCSDの伝播する

速度とほぼ同じで、かつ血管の支配領域とは無関係に出現することから、CSDのような神経の活動性の変化あるいは異常により spreading oligemia が生じる可能性が考えられ、現在では典型的な前兆は大脳皮質神経細胞の活動性異常により発現するという神経説 (neuronal theory) が提唱されている。

さらに近年、神経機能を反映するとされる functional MRI により視覚性前兆出現時に実際 CSD が関与することをヒトで明らかにした報告があり、裏付けられている。

脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛の前兆のメカニズムについては臨床的な報告が乏しく、明らかではない。

II-1-4-4 片頭痛の疼痛はどのように考えられているか

推奨文 片頭痛の疼痛に関する病態生理は未だ確定的な機序は示されていないが、痛みの起源は、脳血管や三叉神経終末由来とする末梢起源説と脳幹由来とする中枢起源説が提唱されている。現在では、三叉神経血管系、脳幹部の下行性疼痛制御系および各種神経ペプチドが片頭痛の疼痛に重要な役割を果たしていると考えられており、特に、セロトニンおよびその受容体 (5-HT_{1B/1D} 受容体)、三叉神経終末から放出される calcitonin gene-related peptide (CGRP) が片頭痛発作疼痛に密接に関与している可能性が高い。(推奨グレード A)

【解説】 片頭痛の痛みの起源に関しては、従来から中枢起源説と末梢起源説の2つの病態仮説が提唱されている。疼痛の起源およびその病態生理を明らかにするために動物実験の知見を中心にまとめた。

片頭痛における疼痛をおこす機序として、整理すると以下ようになる。① 三叉神経血管系の疼痛経路、② 髄膜の侵害刺激受容体、③ 血管拡張、④ 髄膜の炎症と末梢の感作 (sensitization)、⑤ 中枢の感作、⑥ CGRP、⑦ 疼痛の中枢性制御機能不全。

痛みの起源も大まかに分けると、脳幹上部を起源とする中枢起源説と脳血管や三叉神経終末を起源とする末梢起源説の2つが提唱されており、結論は出ていない。

三叉神経血管系に関しては膨大な知見の集積がある。セロトニン系や CGRP を介するこの系が疼痛発生の1つの役割を担っていることは明らかであるが、臨床的な現象がこれだけでは説明できないこともあるのは周知のことである。

髄膜の侵害受容体が刺激されて、三叉神経の求心性線維が活性化されて、三叉神経末梢から CGRP や substance P (SP) が分泌されることにより、疼痛を出現することも実験的にはほぼ確実であるが、やはり片頭痛の発作性である症状出現を如何に説明するかを考えると、これだけを原因とするのは困難である。

血管拡張は古くからヒトでも観察され、長らく片頭痛の疼痛の主因と考えられてきたが、従来考えられていたような、片頭痛が単純な脳血管拡張に起因する現象とは考えられていない。実際に、軟膜や硬膜の血管が拡張しただけでは、これを支配する三叉神経系を十分に活性化あるいは励起させるのには不十分であることも既に示されており、血管拡張は部分的に関与するものの、以前考えられていたようには疼痛発現には主たる役割を果たしていないとされつつある。

最近では、非侵害刺激に対し痛みを感じるという感作が、末梢および中枢の両者で生じていることが実験的に示されている。すなわち、中枢の侵害受容ニューロンの感作 [皮膚アロディニア (allodynia) をおこす] と三叉神経血管系の活性化 (神経原性炎症) による末梢性感作の両者がともに、片頭痛の疼痛形成に関与している可能性が高いと考えられる。また、その病態に、一酸化窒素 (NO)、ヒスタミン、セロトニン、グルタミン酸、ドパミンおよび CGRP などの化学物質 mediator が関与していることが示されている。これらは神経系により分泌され transmitter として作用するものや、炎症性の mediator として考えられているものである。

さらに、最近では片頭痛の慢性化や薬物乱用頭痛と疼痛のメカニズムとの関連も検討されるようになり、大脳皮質や皮質下の諸核の関与も推測されるようになり、より高次の中枢性の疼痛制御系の役割を想定する説もある。

しかし、いずれの報告もヒトと動物実験の報告が混在しており、はたしてヒトにおいて実験的な事実が全て反映されているかは明らかではない。すなわち、片頭痛発作時の一般的な疼痛発生機序は明らかにされていないといえる。片頭痛の特徴的な発作性と発作の引き金の解明など未だ不明な点も多い。

II-1-8 慢性片頭痛とはどのような疾患か

推奨文 慢性片頭痛は、発症当初は発作性片頭痛を呈していたものが、経過中に片頭痛発作が増加し頭痛を認める日数が多くなった状態である。薬物乱用頭痛とは区別されなければいけない。診断は ICHD-2 付録診断基準 (2006) に準拠して行う。(推奨グレード A)

【解説】 慢性片頭痛の診断は現在のところ ICHD-2 付録診断基準を使用するが、ICHD-3β では慢性片頭痛は片頭痛の1つのサブタイプに独立して分類されている。

慢性片頭痛患者が呈する頭痛は必ずしも典型的な片頭痛の性質を呈しておらず、緊張型頭痛としての性質を示す場合が多いことが知られている。このため独立した片頭痛の亜型としてよいか長らく議論されていた。そのような頭痛でもしばしばトリプタンによって改善することから、通常

の緊張型頭痛とは異なると考えられており、軽症の片頭痛が緊張型頭痛様の頭痛として発現していると解釈されている。また、慢性片頭痛が疑われる患者では急性期頭痛治療薬を頻回に服用していて、一部は乱用状態にある。慢性片頭痛を診断するには、薬物乱用頭痛を除外することがきわめて重要である。

一方、慢性片頭痛の患者の有病率は、その診断基準によって異なるが1~2%程度と推測される。また、慢性片頭痛患者は発作性片頭痛患者と比較すると障害度が高く、生活の質が低く、うつなどの精神科疾患の合併率が高いことが知られている。

II-1-9 片頭痛は脳梗塞の危険因子か

推奨文 45歳未満の若年女性における前兆のある片頭痛では脳梗塞のリスクが若干増加する可能性があるが、この年齢層における虚血性脳卒中の年間発症率は極めて低い。ただし、喫煙、経口避妊薬によりリスクが増加する。前兆のない片頭痛ではリスクは増加しない。(推奨グレード A)

【解説】片頭痛と脳血管障害との関連については以前から多くの疫学的研究が行われている。また、MRIを用いた多数例の横断研究では、片頭痛患者において大脳深部白質病変やテント下病変がみられる比率が対照群に比較して高いことが報告されている。

これらの結果から、前兆のある片頭痛患者では虚血性脳卒中のリスクが2倍程度に増加し、若年女性、喫煙者、経口避妊薬使用者において、よりリスクが増加することが示唆されるが、45歳未満の若年女性における虚血性脳卒中は年間発症率5~10人/人口10万人と絶対数が極めて少なく、片頭痛が単独で脳血管障害の有意な危険因子となるか否かを結論づけるためにはさらなる研究の蓄積が必要である。

II-1-10 片頭痛患者における低用量経口避妊薬の使用は安全か

推奨文 前兆のある片頭痛ではエストロゲンを含有する経口避妊薬は原則禁忌であり、その他の避妊法が勧められる。前兆のない片頭痛では禁忌ではないが投与にあたり慎重な判断を要し、経過観察が必要である。(推奨グレード B)

【解説】ホルモン避妊法は最も効果的な避妊法の一つであり、エストロゲンとプロゲステロン配合剤である結合型低用量経口避妊薬(以下、OC)が本邦で広く一般に使用されている。片頭痛は若年女性では頻度が高く、避妊のほかにも婦人科疾患の治療目的としてOCの使用を考慮される場合も多い。片頭痛患者におけるOCの投与について忍容性および安全性について検討した。

2009年の6つの症例対照研究、3つのコホート研究での

メタアナリシスでは、前兆のない片頭痛の脳梗塞の相対的リスクは1.23、前兆のある片頭痛患者では2.16で、45歳未満の女性片頭痛患者では3.65であった。片頭痛患者にOCを投与した場合の脳梗塞の相対的リスクは7.02で、前兆のある片頭痛にOCと共に喫煙が加わると10であると報告されている。現在WHOの避妊法に関する医学的適用基準(WHOMEC)では、局在性神経学的徴候を有する片頭痛患者は分類4(容認できない健康上のリスク)に分類されており、本邦のOCの添付文書上でも前兆のある片頭痛は禁忌とされている。国際頭痛学会特別委員会の勧告では、前兆のある片頭痛のOC使用は禁忌とされていないが、投与にあたって患者個人それぞれについて虚血性発作に対するリスク評価を行い、多数のリスクがある場合はエストロゲンを含有しない避妊法を推奨している。また、持続性頭痛や前兆のある片頭痛の新規発症、発作頻度や重症度の悪化、これまでと異なる前兆の出現や前兆の時間延長がみられた場合はOC休止の検討が必要である。また、前兆のない片頭痛患者にOCを投与する場合は喫煙の有無、肥満の評価やその他の虚血性血管障害の危険因子がないかを検討する。また、継続投与する場合にはリスク因子の新規発症がないか注意を払う必要がある。さらに前兆が出現した場合はOCの休止について検討する。またWHOMECでは、前兆のない片頭痛であっても35歳以上の患者における継続投与は、容認できない健康上のリスクに分類されている。

II-3-9-2 抗うつ薬(SSRI/SNRI)とトリプタンの併用は安全か

推奨文 トリプタンと抗うつ薬(SSRI/SNRI)の併用は可能である。ただし、セロトニン症候群には留意する必要がある。(推奨グレード B)

【解説】片頭痛とうつ病(うつ状態)は併存頻度が高く、片頭痛予防薬あるいはうつ病・うつ状態の治療として、片頭痛患者に選択的セロトニン再取り込み阻害薬(serotonin selective reuptake inhibitor/SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin noradrenalin reuptake inhibitor/SNRI)などのセロトニン作動薬を使用する頻度は高い。しかし、これらの作用機序を考慮すると、セロトニン受容体作動薬であるトリプタンとSSRI/SNRIの併用によりセロトニン症候群を生じる可能性が危惧されており、その安全性に関して解説する。

セロトニン症候群はセロトニン活性の亢進によって生じ、神経・筋症状(腱反射亢進、ミオクローヌス、筋強剛など)、自律神経症状(発熱、頻脈、発汗、振戦、下痢、皮膚紅潮など)、精神症状(不安、焦燥、錯乱、軽躁など)を来す。SSRI/SNRI、三環系抗うつ薬、MAO阻害薬、炭酸リチウ

ム、鎮痛剤、鎮咳剤、サプリメント(セントジョーンズワート)などが関連薬剤として知られている。

2006年に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration/FDA)は、トリプタンとSSRI/SNRIの併用によりセロトニン症候群の発症リスクが高まる危険性があることを指摘した。しかし、米国頭痛学会は、現在のところ、トリプタン単独使用、あるいはトリプタンとSSRI/SNRIの併用がセロトニン症候群の発症リスクを増加させることを示す十分なエビデンスはないと結論づけている。ただし、重篤性を考慮すると、万一、セロトニン症候群が発現した際に適切な処置を行えるように、使用に際し注意を払う必要がある。

II-3-13 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものはどのように診断し治療するか

推奨文

1. 診断: ICHD-2の診断基準に準拠して診断する。

2. 治療: 前兆のある片頭痛患者では、絶対数は非常に少ないものの脳梗塞の発症リスクが高いことが明らかになっている。一方、典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものが脳梗塞などのリスクを増加するとする報告はない。よって、現時点では積極的な治療は必要ないと考えられる。ただし、頻回に出現する場合や持続時間が長い場合、患者の不安が強い場合は、片頭痛予防薬、特にバルプロ酸(VPA)やロメリジンも考慮してもよい。

(推奨グレード 診断:A, 治療:C1)

[解説] ICHD-2では視覚、感覚、言語性の症状が片頭痛の前兆として定義されているが、その中で視覚性前兆が最も多い。特に高齢になり視覚性前兆のみで頭痛を伴わないものが認められる。ICHD-3βでも同様に定義されている。

診断はICHD-2診断基準を使用して行う。数件の疫学的な研究から、典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものは高齢者で比較的多く認められ、前兆のある片頭痛患者では高齢になり視覚性前兆のみへ変化することが多い。しかし、実地臨床の現場においては、一過性脳虚血発作、再発性脳塞栓症、てんかん発作、網膜疾患などの鑑別を行うことが重要である。高齢で初発し片頭痛の既往がない場合には特に注意しなければならず、この場合には積極的に頭頸部MRI、MRA、脳波検査などを行うべきである。

治療: 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものに対する治療の必要性について明確なエビデンスはなく、視覚性前兆そのものと脳卒中発症リスク増加との関連性はないとする報告がある。一方、以前より前兆のある片頭痛患者では脳梗塞が多いことが指摘されており、疫学的研究では前兆のある片頭痛患者のリスクは、前兆のない患者と比較して有意に高いものの、絶対数は非常に少ない。

以上より、高齢者に発症することが多い典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものに対して、積極的な(特別な)急性期治療および予防療法は必要ないと考える。ただし、頻回に認める場合や持続時間が長い場合など日常生活に支障がでる場合には、片頭痛予防薬の投与は考慮してもよい。これまでは症例報告が中心であり、バルプロ酸やガバペンチン(GBP)、トピラマート(TPM)、プロプラノロールなどの使用が報告されているが、本邦では保険適用のあるバルプロ酸あるいはロメリジンが推奨される。Gap junction 阻害剤であるTonabersatは、今後新たな治療選択肢となる可能性がある。トリプタンは使用する理由がない。

II-3-14 慢性片頭痛はどのように治療するか

推奨文 片頭痛が慢性化した場合には、できるだけ早期に適切な予防治療(片頭痛予防薬を開始するか、増量するか、予防薬の変更か、追加のいずれか)を行う。慢性化した原因について探索し、共存症がある場合にはその治療も同時に行う。(推奨グレード B)

[解説] 慢性片頭痛治療の目的は、発作頻度、重症度、慢性片頭痛の期間を減らすことであり、同時に急性期治療薬の服用を制限し、薬物乱用頭痛への転化を抑制し、日常生活機能を改善させることにある。また、反復性片頭痛と比較し、慢性片頭痛は重度な機能低下とこれに伴う生活の質の低下がみられることから、治療が重要である。

慢性片頭痛、慢性連日性頭痛の予防治療法の2重盲検RCTでの報告は、わが国で採用されている薬剤(保険適用なしを含む)としては、抗てんかん薬に分類されるガバペンチン、バルプロ酸、トピラマート、レベチラセタム、抗うつ薬のアミトリプチリン、中枢性筋弛緩薬のチザニジンがある。わが国で慢性片頭痛、慢性連日性頭痛の治療は、今までの経験を考慮してバルプロ酸、トピラマート(保険適用なし)、アミトリプチリンが考えられ、今までの経験を考慮してロメリジンもあげられる。

以上、2013年に改訂された慢性頭痛の診療ガイドラインの新項目について列挙するとともに概説した。片頭痛の日常臨床の一助となれば幸いである。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia. 1988; 8 suppl 7: 1-96.
- 2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia. 2004; 24 suppl 1: 9-160.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013; 33: 629-808.
- 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.

国際頭痛分類第3版β版

頭蓋骨, 頸, 眼, 耳, 鼻, 副鼻腔, 歯, 口あるいは
その他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に
起因する頭痛あるいは顔面痛 (Appendix)

飯ヶ谷美峰

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 32 No. 5 2014年5月1日発行

中外医学社

頭蓋骨, 頸, 眼, 耳, 鼻, 副鼻腔, 歯, 口あるいはその他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛 (Appendix)

飯ヶ谷 美峰

本項における付録も, 他項の Appendix と同様に, 未だ十分に検証されていないが, 実在すると考えられる新たな疾患概念を盛り込んでいる。エビデンスの蓄積により, 次の改訂では分類本体に盛り込まれるものもあるかもしれない。

A11.2 Headache attributed to disorder of the neck 頸部疾患による頭痛

頸部疾患による頭痛は, ICHD-2 では分類本体にある3分類のみで付録の分類は存在していなかった。今回, ICHD-3β で, 「A11.2.4 上位頸髄神経根障害による頭痛」と「A11.2.5 頸部筋筋膜痛による頭痛」のふたつが新たな疾患概念として追加された。

A11.2.4 Headache attributed to upper cervical radiculopathy 上位頸髄神経根症による頭痛 (表1)

頸髄神経根症の最も多い原因は頸椎の変性疾患であり, 80~90%はC5/6, C6/7 椎間板変性である。C6, C7の神経根が障害を受け, 神経根の圧迫による頸部痛や上肢の放散痛を認める。近年, 頸髄神経根症において頭痛も高頻度に認められることが報告されてきている。この場合, C2, C3 神経根と大後頭神経からなる上位頸髄の構造的問題が関与していると考えられている¹⁾。かつては後頭神経痛として括られていたものもあると考えられるが, 頸髄神経根症に

いいがや みほ 北里研究所病院/神経内科副部長, 頭痛センター副センター長

対する保存的治療や外科治療後に頭痛が軽減したことから関連が考えられるようになった²⁾。頭痛はほとんどは後頭部に生じ, 一側性で神経根症と同側である。その性状は疼くような痛みや張りつめたような痛みであり, 頭位や特定の動作によって惹起される痛みであるが, 時に頸原性頭痛, 緊張型頭痛, 片頭痛との鑑別が困難なことがある。頭痛も上肢の神経根痛も, 局所麻酔による選択的神経根ブロックによって一時的な改善がみられるため, 診断的価値があるとされている³⁾。また, 頭痛を有する全患者は患側の頸部, 肩に圧痛点を有する。頭痛を有する患者の頸部, 肩, 腕の痛みは, 頭痛のない患者に比べて強度が強く, 生活のより制限があった⁴⁾。この頭痛は神経根の圧迫から生じるだけではないと考えられているが, 痛みのメカニズムは解明されていない。

A11.2.5 Headache attributed to cervical myofascial pain 頸部筋筋膜痛による頭痛 (表2)

ICHD-2 では, 頭痛が頸部筋筋膜痛点 (cervical myofascial tender spot) に起因する場合は, 大分類として緊張型頭痛にまとめていた(「2.1.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う稀発反復性緊張型頭痛」, 「2.2.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う頻発反復性緊張型頭痛」, または「2.3.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う慢性緊張型頭痛」にコード化)。しかしながら, 今回, 緊張型頭痛からは独立した病態として, 「A11.2 頸部疾患による頭痛」に盛り込まれた。

表1 A11.2.4 Headache attributed to upper cervical radiculopathy 上位頸髄神経根症による頭痛

診断基準:

- A. 項目Cを満たす頭および/または頸の痛み
- B. C2またはC3神経根障害の臨床的または放射線学的エビデンスがある
- C. 以下の2つの原因となるエビデンスが示されている
 - 1. 少なくとも以下の2つを有する
 - a) 痛みは神経根障害の発症と時間的に関連があるか, 頭痛によって神経根障害が発見される
 - b) 痛みは神経根障害の改善または増悪と比例して明らかに改善または増悪がみられる
 - c) 痛みは関連した神経根の局所麻酔によって一時的に消失する
 - 2. 頭痛は神経根障害と同側にある
- D. 他のICHD-3診断によらない

コメント: 痛みは通常, 後方にあるがより前方に放散することがある。一般的には後頭部, 耳後部または上後方頸部領域であるが, しばしば片側あるいは両側の上位頸髄神経根によって一部の領域に刺し込むような痛みがある。

554

表2 A11.2.5 Headache attributed to cervical myofascial pain 頸部筋筋膜痛による頭痛

診断基準:

- A. 項目Cを満たす頭および/または頸の痛み
- B. 再現性のあるトリガーポイントを含む頸部筋群における筋筋膜痛の原因が示されている
- C. 少なくとも以下の2つの原因となるエビデンスが示されている
 - 1. 以下のどちらかあるいは両方を有する
 - a) 痛みは頸部筋筋膜痛障害の発症と時間的に関連がある。
 - b) 痛みは頸部筋筋膜痛障害の改善または増悪と比例して明らかに改善または増悪がみられる
 - 2. 患者によって知覚された痛みは, 頸部筋群で有意な圧痛所見として認められる。
 - 3. 痛みは関連したトリガーポイントの局所麻酔または, トリガーポイントマッサージによって一時的に消失する
- D. 他のICHD-3診断によらない

コメント: 筋筋膜痛といわゆるトリガーポイントとの関係は相反している。トリガーポイントを提示することは一貫して困難だった, また治療への反応も様々である。

0289-0585/14/ ¥500/論文/JCOPY

表 3 Simons (1990) による筋筋膜性疼痛症候群の診断基準

*大基準 5 項目のすべてと、少なくとも 1 つの小基準を満たすことが必要とされる

【大基準】

1. 局所的な疼痛の訴え
2. 筋筋膜の圧痛点から関連痛として予測しうる部位での疼痛あるいは違和感
3. 触知可能な筋肉での索状硬結の触知
4. 索状硬結に沿った一点での強烈な圧痛点(ジャンプサイン)の存在
5. 測定可能な部位では、可動域のある程度の制限

【小基準】

1. 圧痛点の圧迫で臨床的疼痛の訴えや違和感が再現する
2. 圧痛点付近では索状硬結をはじいたり、圧痛点に注射針を刺すと筋肉が局所的にひきつる
3. 筋肉を引きのばしたり(ストレッチング)、圧痛点への注射により疼痛が軽快する

筋筋膜性疼痛は、筋肉に時に激しい疼痛を生じる疾患である。Travell と Simons によって筋筋膜性疼痛症候群として 1983 年に提唱された^{5,6)}(表 3)。筋収縮が持続し、索状硬結と呼ばれる触知可能な圧痛点を形成し、その中でも、物理的に力を加えることで、その部位のみならず、周辺部まで強い痛みを感じさせるトリガーポイントを認めることが特徴である。原因としては、急性外傷や損傷による過剰な筋伸展や、不適切な姿勢の持続や作業環境要因での過度の筋収縮がもっとも多い。トリガーポイントは筋肉への障害やストレスによって、筋の侵害受容器や後角の感覚器の感作を引き起こす。頭頸部におけるトリガーポイントは再発性、慢性頭痛に関与するとされる。頸原性頭痛、後頭神経痛、側頭筋の圧痛を伴った慢性緊張型頭痛、TMD に関連した頭部痛、片頭痛など数種類の異なった頭痛を呈する患者では、そこに関連する筋筋膜痛がないか考慮すべきである⁷⁾。胸鎖乳突筋、僧帽筋上部、後頭下筋、頭板状筋、頸板状筋、咬筋、側頭筋が関与している。筋筋膜性疼痛症候群は一般人口において高頻度に認められ、QOL を低下させる要因であるが、未だ認識が薄く、診断されていないことが多い。筋筋膜痛が頭痛の原因となっているならば、そのトリガーポイントを解除することなしに頭痛を緩和することはできないため、注目すべき病態である。

A11.5 Headache attributed to disorder of the nose or paranasal sinuses
鼻・副鼻腔疾患による頭痛

A11.5.3 Headache attributed to disorder of the nasal mucosa, turbinates or septum 鼻粘膜、鼻甲介、鼻中隔障害による頭痛(表 4)

ICHD-2 における「A11.5.1 鼻粘膜接触点頭痛」という用語は、ICHD-3β では削除されている。鼻粘膜接触点頭痛の疾患概念は、副鼻腔の障害による頭痛の項目内の「A11.5.3 鼻粘膜、鼻甲介、鼻中隔障害による頭痛」に含まれる形となった。

表 4 A11.5.3 Headache attributed to disorder of the nasal mucosa, turbinates or septum 鼻粘膜、鼻甲介、鼻中隔障害による頭痛

診断基準:

- A. 項目 C を満たす頭痛
- B. 鼻腔において臨床的および/または鼻内視鏡的画像イメージによる肥厚または炎症過程のエビデンスがある。
- C. 少なくとも以下の 2 つの原因となるエビデンスが示されている
 1. 頭痛は鼻腔内病変の進展と時間的に関連がある
 2. 頭痛は鼻腔病変の改善または増悪と比例して明らかに改善(治療の有無にかかわらず)または増悪がみられる
 3. 頭痛は病巣の局所粘膜に対する局所麻酔によって著明に改善する
 4. 頭痛は病巣と同側にある
- D. 他の ICHD-3 診断によらない

ノート: 例としては中鼻甲介蜂巣や鼻中隔棘がある

中鼻甲介と鼻中隔は、三叉神経の眼枝である前篩骨神経に支配されている。Wolff(1948)の報告では、これらの領域の刺激は上部眼窩領域の内眼角に痛みを生じることが知られている。鼻や副鼻腔に炎症がなくても、鼻粘膜の肥厚によって粘膜同士が接触し、この部位が刺激され眼窩周囲の痛みや頭痛が生じることがある。中鼻甲介頭痛症候群^{8,9)}や鼻粘膜接触点頭痛^{10,11)}と呼ばれる。中鼻甲介蜂巣は鼻側壁のありふれた解剖学的バリエーションで、中鼻甲介に形成される含気性の鼻甲介を意味する。通常は無症状であるが含気にて増大した場合、この鼻甲介により鼻閉や副鼻腔からの排出障害などの問題を生じ、中鼻甲介頭痛症候群を呈することがある。その痛みの性状は片頭痛に類似していることもある。診断は鼻鏡、CT などの画像診断と、選択的粘膜の局所麻酔による改善の有無から、確定される。また、外科的切除は頭痛の解消に有効であることが多い⁸⁾。その他、鼻腔、副鼻腔からくる頭痛、顔面痛としては、鼻中隔棘、貯留性のう胞が原因としてあげられる¹¹⁾。

文 献

- 1) Bogduk N. Distinguishing primary headache disorders from cervicogenic headache: clinical and therapeutic implications. *Headache Curr.* 2005; 2: 27-36.
- 2) Persson LC, Carlsson JY. Headaches in patients with neck-shoulder-arm pain of cervical radicular origin. *Headache.* 1999; 39: 218-24.
- 3) Anderberg L, Annertz M, et al. Selective diagnostic nerve root block for the evaluation of radicular pain in the multilevel degenerated cervical spine. *Eur Spine J.* 2006; 15: 794-8.
- 4) Persson LC, Carlsson JY, et al. Headache in patients with cervical radiculopathy: a prospective study with selective nerve root blocks in 275 patients. *Eur Spine J.* 2007; 16: 953-9.
- 5) Travell JG, Simons DG. *Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual*, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
- 6) 北見公一. 【ペインコントロール 癌及び非癌性疼痛緩和と研究の進歩】非癌性疼痛の臨床 病態と治療 器質的疾患と慢性痛との関係 筋筋膜性疼痛症候群を中心に(解説/特集). *日本臨床.* 2001; 59: 1768-72.
- 7) Davidoff RA. Trigger points and myofascial pain: toward understanding how they affect headaches. *Cephalalgia.* 1998; 18: 436-48.
- 8) Anselmo-Lima WT, et al. Middle turbinate headache syndrome. *Headache.* 1997; 37: 102-6.
- 9) Clerico DM. Sinus headaches reconsidered: referred cephalalgia of rhinologic origin masquerading as refractory primary headaches. *Headache.* 1995; 35: 185-92.
- 10) Abu-Bakra M, Jones NS. Prevalence of nasal mucosal contact points in patients with facial pain compared with patients without facial pain. *J Laryngol Otol.* 2001; 115: 629-32.
- 11) Chow JM. Rhinologic headaches. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 111: 211-8.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 31 (2014年12月20日発行) 別刷

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

VI

XV 頭 痛

一次性頭痛 片頭痛

前兆のある片頭痛

典型的な前兆を伴う片頭痛

飯ヶ谷美峰

XV 頭 痛

一次性頭痛 片頭痛 前兆のある片頭痛

典型的前兆を伴う片頭痛

Migraine with typical aura

Key words : 片頭痛, 前兆, 皮質拡延性抑制, 拡延性乏血

飯ヶ谷美峰

XV

頭

痛

1. 概念・定義

片頭痛の前兆は片頭痛に関連して出現する可逆性の局所神経症状である。「典型的前兆を伴う片頭痛」は、前兆のある片頭痛症候群のうち最も一般的なものである。ここでいう典型的前兆とは、視覚症状、感覚症状、発語・言語症状であり、運動麻痺は含まない。陽性徴候(キラキラした光、チクチク感など)や陰性徴候(視覚消失や感覚鈍麻など)、あるいはその混合症状が5-20分かけて進展し、60分以内に完全に消失する。通常、前兆が消退した後に頭痛が出現するが、まれに前兆のみで頭痛が生じないこともある。

視覚症状(視覚性前兆)は最も多いタイプの前兆である。陽性徴候としてはキラキラした光・点、ジグザグの線などがあり、陰性徴候としては視覚消失がある。代表的な症状は閃輝暗点で、視野の中心にキラキラした光が現れ、ジグザグ形を作りながら徐々に拡大し、その軌跡は暗点となって、見えにくくなる。

感覚症状(感覚性前兆)は、陽性徴候としては、チクチク感が多く、発生部位から身体および顔面などに様々な広がりをもって波及する。陰性徴候としては感覚鈍麻がある。

言語症状(言語性前兆)は、完全可逆性の失語症状が一般的である。

2. 疫 学

1997年のSakaiとIgarashiの日本全国調査によって我が国における片頭痛の年間有病率は8.4%で、そのうち、前兆のある片頭痛は2.6%、前兆のない片頭痛は5.8%とされている¹⁾。また、性差では、前兆のある片頭痛は女性が男性の2.6倍、前兆のない片頭痛では4.5倍とされ、前兆のある片頭痛の方が性差は少ないとされる。

海外では、デンマークの全国調査では、4,000人中163人に前兆のある片頭痛がみられた(4.1%)²⁾。視覚性前兆が最も多く、99%にみられ、感覚症状(31%)、失語症状(18%)の順だった。また、この163人中62人は前兆に頭痛が伴うときと、伴わないときがあり(38%)、さらに163人中6人は前兆のみで頭痛を伴っていない(4%)。全片頭痛患者の10-30%が前兆のある片頭痛と報告されている^{1,3)}。

3. 病因・病態

1944年ブラジルの生理学者Leaoは、神経やグリア細胞の脱分極が2-3mm/分の緩徐なスピードで周囲に進展し、血流やエネルギー代謝の多彩な変化を伴って神経活動が抑制された状態が持続する現象、皮質拡延性抑制(cortical spreading depression: CSD)を観察した⁴⁾。

1981年Olesenは、片頭痛発作時に局所的な脳血流低下が血管支配とは関係なく2-3mm/分の速度で後頭葉から大脳前方に広がる減少を

Miho Iigaya: Department of Neurology, Kitasato University Kitasato Institute Hospital 北里大学北里研究所病院 神経内科

0047-1852/14/¥60/頁/JCOPY

表1 1.2.1 Migraine with typical aura(典型的な前兆を伴う片頭痛)の診断基準

- A. BおよびCを満たす発作が2回以上ある
- B. 前兆は完全可逆性の視覚症状, 感覚症状, 言語症状からなる. 運動麻痺(脱力), 脳幹症状, 網膜症状は含まれない
- C. 以下の4つの特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 少なくとも1つの前兆症状は5分以上かけて徐々に進展するか, または2つ以上の前兆症状が引き続き生じる(あるいはその両方)
 2. それぞれの前兆症状は5~60分持続する(注1)
 3. 少なくとも1つの前兆症状は片側性である(注2)
 4. 前兆に伴って, あるいは前兆発現後60分以内に頭痛が発現する
- D. ほかに最適なICHD-3の診断がない, また, 一過性脳虚血発作が除外されている

(注1) 例えば, 1回の前兆の間に3つの症状が発現する場合には, 前兆の許容最長持続時間は3×60分間である.

(注2) 失語は常に片側性症状とみなされるが, 構音障害は片側性の場合もそうでない場合もありうる.

[日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版 beta版, p6-7, 医学書院, 2014. より転載]

表2 1.2.1.1 Typical aura with headache(典型的な前兆に頭痛を伴うもの)の診断基準

- A. 1.2.1「典型的な前兆を伴う片頭痛」の診断基準を満たす
- B. 頭痛(片頭痛の特徴を有する場合とそうでない場合がある)が前兆に伴って, または前兆発現後60分以内に発現する

[日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版 beta版, p7, 医学書院, 2014. より転載]

表3 1.2.1.2 Typical aura without headache(典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの)の診断基準

- A. 1.2.1「典型的な前兆を伴う片頭痛」の診断基準を満たす
- B. 前兆に伴って, あるいは前兆発現後60分以内に頭痛は生じない

[日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版 beta版, p7, 医学書院, 2014. より転載]

観察した(拡延性乏血: spreading oligemia)⁹⁾.

1990年代になり, spreading oligemiaの伝播がCSDの伝播する速度とほぼ同じで血管の支配領域とは無関係で, 閃輝暗点の広がる過程と類似性が指摘され, 片頭痛の前兆, 特に視覚性前兆をきたす機序と考えられるようになった⁹⁾.

2001年には前兆のある片頭痛患者の前兆時のfunctional MRIで, CSDと思われる現象が確認されている⁷⁾.

4. 診断と鑑別診断

表1-3に各診断基準を示す^{8,9)}.

典型的な前兆を伴う片頭痛は, 「典型的な」前兆に伴う頭痛の有無によって, 下位分類している. ICHD-2では典型的な前兆に伴う頭痛が, 片頭痛か非片頭痛様か区別していたが, その区別はなくなった.

1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準を満たすような頭痛がない場合は, 前兆の正確な診断と鑑別は難しくなり, 時にさらなる精査を要する.

前兆が40歳以降に初めて生じ, 陰性症状(半盲など)や前兆の遷延や極端に短時間の前兆である場合は, 他の原因, 特に一過性脳虚血発作を鑑別すべきとされる. ほかに, てんかん, 脳腫瘍, MELASなども鑑別に挙げられる. 危険な前兆を疑ったら, 画像検査などによる精査が必要である. 表4に危険な前兆をまとめた¹⁰⁾.

5. 治療と予後

1) 急性期治療

急性期治療の目的は, 迅速な鎮痛と随伴症状の消失により, 通常の日常生活が可能な状況に戻ることである. 急性期治療の中核には片頭痛の特異的治療薬であるトリプタンがあるが, ほ

表4 危険な前兆

前兆症状が
①常に同側に生じている
②突然発症で進展しない
③ごく短時間(<5分)
④異常に長い(>60分)
⑤片頭痛の特徴が突然変化した
⑥発作の頻度が突然増える
⑦50歳以降に初発した
⑧頭痛のない前兆時
⑨高熱や神経学的異常を伴う

[Adapted from The Lancet, 351, Ferrari MD, Migraine, p1043-1051, Copyright(1998), with permission from Elsevier.]

かに、単純鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、エルゴタミンがある。我が国で使用可能なトリプタンは5種類あり、剤形は、経口錠、口腔内崩壊錠(速溶錠)、点鼻薬、注射薬の4種類がある。個々の有効性や嗜好性、再発や副作用の有無に合わせて選択する。

前兆のある片頭痛の場合、前兆期・予兆期にトリプタンを使用すると効果が乏しいことが二

重盲検試験で示されている¹¹⁾。「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」では、片頭痛前兆期・予兆期にトリプタンを使用しても支障はないが、無効である可能性がある、としている。前兆時には服薬せず、頭痛発作が始まってから、できるだけ早期に服用することが重要な指導ポイントである。

また、前兆を頓挫させる薬剤として確立されたものは現時点ではない。

2) 予防療法

片頭痛発作が月2回以上あるいは、月に6日以上あって、生活に支障をきたしている場合や、急性期治療薬の効果が十分得られない場合は予防療法が必要である¹²⁾。また、急性期治療薬の過剰な使用がある場合、薬物乱用頭痛を予防するためにも予防療法が必要となる。治療薬には抗てんかん薬、抗うつ薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、ARB・ACE阻害薬などが用いられる。共存症をふまえて薬剤を選択し少量より漸増し、2-3カ月かけて効果判定する。

XV

頭痛

参考文献

- 1) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 17: 15-22, 1997.
- 2) Russell MB, et al: A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 119(Pt 2): 355-361, 1996.
- 3) Rasmussen BK, et al: Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 12: 221-228, 1992.
- 4) Leao AAP: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7: 359-390, 1944.
- 5) Olesen J, et al: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 9(4): 344-352, 1981.
- 6) Lauritzen M: Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 117: 199-210, 1994.
- 7) Hadjikhani N, et al: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4687-4692, 2001.
- 8) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33: 629-808, 2013.
- 9) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版 beta版, 医学書院, 2014.
- 10) Ferrari MD: Migraine. *Lancet* 351: 1043-1051, 1998.
- 11) Olesen J, et al: No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 11: 671-677, 2004.
- 12) II片頭痛 2. 急性期治療. 慢性頭痛の診療ガイドライン2013(慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編), p118-119, 医学書院, 2013.