錯感覚のため中止した．プレガバリンはガバペンチン同様に，電位依存性 Ca^{2+} チャネルの補助的サブユニットである α2δ のリガンドとして作用し，鎮痛効果をもたらす．プレガバリンの吸収率はガバペンチンよりも約3倍高く，投与量増加にともない，プレガバリンの血中濃度は直線的に比例するが，ガバペンチンは非直線的で比例しない[10]．以上から，ガバペンチンよりプレガバリンの方が鎮痛効果は高いと考え，トピラマートに次いで，本例ではプレガバリンを選択した．プレガバリンの使用で，インドメタシンを完全には中止することはできなかったが，25 mg の低用量で頭痛のコントロールが可能になった．

HC はまれな頭痛で，インドメタシンが著効するが，長期のインドメタシン投与による忍容性の低下をふまえて，インドメタシンの減量や代わりうる薬剤療法を考案していく必要がある．本例はプレガバリンを併用することにより，低用量のインドメタシンで HC の良好なコントロールがえられた貴重な症例と考えられた．

本報告の要旨は，第97回日本神経学会近畿地方会で発表し，会長推薦演題に選ばれた．

※本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．

文　献

1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):9-160.
2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33:629-808.
3) Peres MF, Silberstein SD, Nahmias S, et al. Hemicrania continua is not that rare. Neurology 2001;57:948-951.
4) Pareja JA, Caminero AB, Franco E, et al. Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Cephalalgia 2001;21:906-910.
5) Cittadini E, Goadsby PJ. Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. Brain 2010;133:1973-1986.
6) Porta-Etessam J, Cuadrado M, Rodríguez-Gómez O, et al. Are Cox-2 drugs the second line option in indomethacin responsive headaches? J Headache Pain 2010;11:405-407.
7) Spears RC. Is gabapentin an effective treatment choice for hemicrania continua? J Headache Pain 2009;10:271-275.
8) Moura LM, Bezerra JM, Fleming NR. Treatment of hemicrania continua: case series and literature review. Rev Bras Anestesiol 2012;62:173-187.
9) Rossi P, Tassorelli C, Allena M, et al. Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent headache. J Headach Pain 2010;11:259-265.
10) Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet 2010;49:661-669.

Abstract

Successful treatment of hemicrania continua with a combination of low-dose indomethacin and pregabalin: a case report

Shoji Kikui, M.D.[1)2)], Jun-ichi Miyahara, M.D.[1)2)], Yoshihiro Kashiwaya, M.D.[1)2)] and Takao Takeshima, M.D.[1)2)]

[1)]Department of Neurology, Tominaga Hospital
[2)]Headache Center, Tominaga Hospital

A 51-year-old man complained of continuous pain lasting about 3 weeks around his forehead and left orbit—locations where pain may indicate conjunctival injection and lacrimation. Upon arrival to our hospital, his neurological examination was normal, and brain MRI showed no abnormality. The headache disappeared with indomethacin treatment (75 mg/day), and a diagnosis of hemicrania continua (HC) was established according to the International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. The headache returned after reducing the dose of indomethacin. After adding pregabalin (150 mg/day) to his treatment regimen, we could reduce the dose of indomethacin from 75 mg/day to 25 mg/day, which the patient tolerated well. Although HC is one of the indomethacin-responsive headaches, continuous administration can cause side effects including gastrointestinal disorders. Such side effects can decrease the tolerability of indomethacin, and may eventually lead to its reduction or discontinuation. Pregabalin can be an alternative to indomethacin for treating HC.

(Clin Neurol 2014;54:824-826)

Key words: hemicrania continua, indomethacin, pregabalin, tolerability

司会：中尾直樹

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

菊井祥二　竹島多賀夫

キーワード：三叉神経自律神経性頭痛，群発頭痛，発作性片側頭痛，結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作，持続性片側頭痛
trigeminal autonomic cephalalgias, cluster headache, paroxysmal hemicrania, SUNCT, hemicrania continua

抄録：群発頭痛は一側の眼窩部のきわめて重度の頭痛発作で，同側の眼充血，流涙などの自律神経症状を伴う．群発頭痛とともに発作性片側頭痛，結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作は眼窩部での激しい痛みが三叉神経第一枝から脳幹部に入り，反射弓をつくり，副交感神経系を活性化するという概念が支持され，国際頭痛分類第2版において，群発頭痛および他の三叉神経自律神経性頭痛（trigeminal autonomic cephalalgias；TACs）に分類された．持続性片側頭痛は，1日中持続する，連日性で片側性の頭痛で，頭痛増悪時に自律神経症状がみられ，インドメタシンが著効する慢性連日性頭痛である．2013年に公開された国際頭痛分類第3版βからTACsに分類されている．
（自律神経，51：236～241，2014）

1. はじめに

群発頭痛は片頭痛，緊張型頭痛とともに代表的な一次性頭痛である．群発頭痛は一側の眼窩部のきわめて重度の頭痛発作で，同側の眼充血，流涙などの自律神経症状を伴う．群発頭痛とともに発作性片側頭痛，結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作（short- lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing; SUNCT）は眼窩部での激しい痛みが三叉神経第一枝から脳幹部に入り，反射弓をつくり，副交感神経系を活性化するという概念が支持され，国際頭痛分類第2版（International Classification of Headache Disorders 2nd Edition; ICHD-2，2004年）において，群発頭痛および他の三叉神経自律神経性頭痛（trigeminal autonomic cephalalgias; TACs）に分類された[1]．

2013年にICHD-3βが公開され[2]，ICHD-2の群発頭痛およびその他の三叉神経自律神経性頭痛はICHD-3βでは三叉神経自律神経性頭痛と変更された．また結膜充血と流涙のどちらか一方を有する頭部自律神経症状を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作（short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms; SUNA）と持続性片側頭痛はTACsに分類された．診断基準の若干の変更はみられるが，TACsの基本的な疾患概念に変更はなく，疾患の連続性は担保されている．近日中に日本語版も刊行される予定であり，わが国でも今後はICHD-3βによる分類に移行していくと思われる．TACsおよび持続性片側頭痛は，難治例も多く，解決すべき問題が多い頭痛性疾患であるが，頭痛研究の進展に伴い，知見の集積が進んでおり，これらの頭痛について解説する．

富永病院神経内科・頭痛センター
〒556-0017　大阪市浪速区湊町1-4-48

2. 群発頭痛の診断（表1）

群発頭痛は一側の眼窩部，眼窩上部，側頭部のいずれか一つ以上の部位に出現し，1回の頭痛発作は15～180分（大部分は60～90分）で，発作中に眼充血や流涙，眼瞼下垂，縮瞳などの自律神経症状を伴う．発作は夜間，睡眠中に多い．有病率は人口10万人当たり約56～401人（0.056～0.04％）とされ，片頭痛や緊張型頭痛に比べて圧倒的に少ない．20～30代の男性に多く，男女比は4～5倍であるが，近年，女性患者も増えている．発作頻度は1回／2日から8回／日である．痛みはえぐられるような激痛で，痛みのために寝込んでしまう片頭痛と違って，じっとしていることができない．多くの患者で発作中，落ち着きのなさ，興奮などが観察される．発作は数週から数か月群発することが多く，群発期と群発期の間に1ヵ月から数年の寛解期を伴う反復性群発頭痛と，1ヵ月以上の寛解期を伴わずに1年以上持続する慢性群発頭痛がある．慢性群

発頭痛の比率は欧米の15～20％に比較して，アジアでは5％程度と少ない[3]．

3. 群発頭痛の病態（図1）

a）三叉神経血管系の活性化

群発頭痛の発作期には，三叉神経血管系の活性化を意味する外頸静脈中のcalcitonin gene-related peptide（CGRP）およびvasoactive intestinal peptideの濃度上昇が示されている．さらに，酸素吸入，スマトリプタン治療によって上昇したCGRPが正常範囲のレベルまで低下することから，群発頭痛発作時の三叉神経血管系の活性化が証明された[4]．

b）視床下部にgeneratorが存在する

群発頭痛患者では体内時計との関連が深いメラトニンの生成量の低下および日内変動の異常が認められる[4]．メラトニンの分泌は視交叉上核に支配されているので，群発頭痛の周期的な特徴には視床下部，とくに視交叉上核が密接に関与していると考えられた．群発頭痛患者にPETを施行したところ，同側の視床下部灰白質後下部に有意な脳代謝の活性化を認め[6][7]，視床下部の関与が証明された．なお，脳代謝の賦活は，視床下部以外にも対側の視床後腹側核，前帯状回皮質，前頭葉前部，同側の基底核，両側島皮質にも認められた．これらの結果より，群発頭痛には中枢神経の異常が関与することが明らかとなった．さらに，MRIのvoxel-based morphometryによって，発作間歇期と群発期のいずれにおいても群発頭痛患者では，視床下部の後下部に灰白質密度の上昇が観察されている[8]．一方で，MRスペクトロスコピーでは，ニューロン障害を示すN-acetylaspartateの減少が報告されていることから，視床下部に器質的異常が存在すると考えられる[9]．

群発頭痛では視床下部の機能異常により，三叉神経血管系の活性化が容易に誘発されやすい状態（群発期）が生じ，この期間に，なんらかの誘発因子（アルコール，ニトログリセリン，ヒスタミン，酸素分圧の低下，気圧の変化，三叉神経の刺激など）が加わることで，求心性線維が興奮し，脳幹の三叉神経脊髄路核複合体から視床を通じて，大脳皮質が活発化され，頭痛が発生する．さらに，三叉神経から上唾液核に至る脳幹内の連絡経路を介して，副交感神経系が活性化され，結膜充血，鼻漏，縮瞳，発汗過多などを生じる[10]．縮瞳は従来，交感神経系の機能低下と考えられていたが，現在は副交感神経系の機能充進に伴う症状と考えられている．

表1　群発頭痛の診断基準（ICHD-2）

A. B～Dを満たす発作が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分間持続する
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. 他の疾患によらない

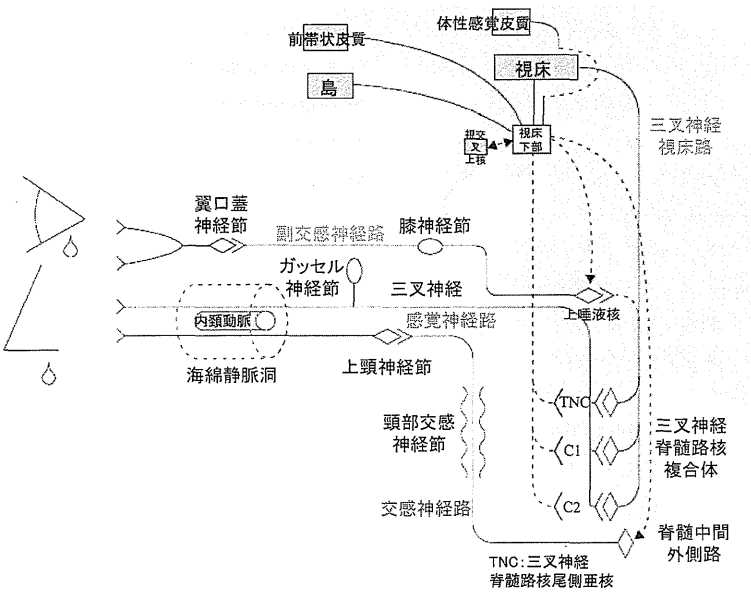


図1　三叉神経自律神経性頭痛の病態（文献10より改変）

表2　群発頭痛の治療

急性期治療	推奨グレード	用量（mg/日）	保険適応	予防療法	推奨グレード	用量（mg/日）	保険適応
スマトリプタン皮下注	A	3 mg	○	副腎皮質ステロイド	B	40-60	△
スマトリプタン点鼻	B	20 mg	×	ベラパミル	B	120-360	△
ゾルミトリプタン内服	B	5〜10 mg	×	ロメリジン	C	10-20	×
純酸素	A	7-10 L/分	×	酒石酸エルゴタミン	C	1-2	×
オクトレオチド皮下注	C	100 mg	×	リチウム	C	400-600	×
リドカイン点鼻	C	1 mL（4-10%）	×	トピラマート	C	50-200	×
				バルプロ酸	C	500-2000	×
				メラトニン	C	10	×
				バクロフェン	C	15-30	×
				ガバペンチン	C	800-3600	×

推奨グレードは慢性頭痛の診療ガイドライン2013による
○　保険適応あり
△　厚労省医療課長通知による適応外使用の承認あり
×　保険適応なし

4. 群発頭痛の治療（表2）

群発頭痛の治療は群発期の禁酒，禁煙などの生活指導を行い，頭痛発作時の急性期治療と予防療法を組み合わせて行う．

a）急性期治療

頭痛発作は急激に発現し，多くの症例で持続時間は60〜90分と比較的短いので，速やかな効果発現が得られる治療法が必要である．NSAIDsは通常は無効である．第一選択はスマトリプタンの皮下注射と酸素吸入である．発作時にスマトリプタンの皮下注射を行うと，ほぼ全例で頭痛が軽減し，約8割の患者では注射後15分以内に頭痛が消失する[11]．海外では1回6 mgが用いられているが，わが国では3 mgが認可されている．2007年よりキット製剤が認可され，自己注射が可能となった．詳細については，慢性頭痛の診療ガイドライン2013『付録スマトリプタン在宅自己注射ガイドライン』を参照されたい[12]．スマトリプタン自己注射剤「イミグランキット皮下注3 mg」の国内製造販売後調査において，群発頭痛60例中全例に有効であったと報告されている[13]．注射液にかわるものとして，スマトリプタン点鼻薬（20 mg）の二重盲検ランダム化比較試験では，30分以内に57%で頭痛の軽減がえられた．有効性は自己注射キットのほうがすぐれている．経口スマトリプタンも発作時間が長いケースではある程度の効果は期待できるがエビデンスはない．5〜10 mgの経口ゾルミトリプタンが群発頭痛発作の急性治療に有効との報告がある[14]．エレトリプタン，ナラトリプタンは急性期治療のエビデンスはないが，短期予防の有用性が報告されている．点鼻薬，経口錠はいずれも保険適用外である．酸素吸入は古くから実施されてきた方法で，マスクで純酸素7〜10 L／分を15分間吸入すると70%の患者で15分以内に頭痛が消失する[15]．酸素療法は保険適用外であるが，私費で在宅酸素療法のシステムを利用して，自宅や職場に医療用の酸素ボンベ，酸素濃縮機を設置することが可能である．ソマトスタチンのアナログであるオクトレオチドを用いたプラセボ対照二重盲検試験で有効であったと報告されている．その他の急性期治療として，リドカイン，コカイン，エルゴタミンが有効との報告がある．

b）予防療法

群発頭痛の発作はほとんど毎日繰り返され，1回の頭痛発作は短時間であるため，頓挫薬のみでは十分な治療は困難であり，予防療法が必須である．群発期にはプレドニゾロンの予防投与が有効であるが，群発期を通して投与すると副作用が問題となるので，短期間の使用に留める．筆者らは頭痛発作の頻度や，これまでの治療経緯，以前の群発期の状況を勘案して，投与量，投与期間を検討しており，標準的な症例では，プレドニゾロン40 mg／日で開始し，2週間程度で漸減中止している[16]．プレドニゾロン

表3　発作性片側頭痛の診断基準（ICHD-2）

A. B～Dを満たす発作が20回以上ある
B. 一側性の重度の痛みが眼窩部，眼窩上部または側頭部に2～30分間持続する
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）
D. 発作頻度は大半で5回／日を超えるが，これよりも頻度が低い期間があってもよい
E. 発作は治療用量のインドメタシンで完全に予防できる
F. その他の疾患によらない

は多くのケースで奏功するが，減量に伴い頭痛が出現あるいは増加してくるので，ベラパミルなどの維持的予防療法薬と組み合わせて使用する．維持的予防療法は群発頭痛の初期からプレドニゾロンと同時に開始し，プレドニゾロン中止後も群発期が終わるまで行う．ベラパミルはその有効性に加え，発作時に使用する薬剤との相互作用や，副作用の懸念が少ないことから，維持的予防療法の第1選択薬の位置づけがなされている．ベラパミルは48例の反復性および慢性群発頭痛患者における非盲検試験33例（69％）に有効であったと報告されている[17]．わが国では120 mg／日（分3）で開始して，240 mg／日程度まで増量し，効果が不十分であれば徐脈など心抑制に注意しながら360 mg／日まで増量するのが実際的である．副作用として，高用量を用いると便秘が高頻度で認められ，その他，めまい，浮腫，悪心，食欲不振，疲労感，低血圧，徐脈などに注意する．プレドニゾロンおよびベラパミルは群発頭痛の保険適用はないが，2011年9月から厚労省医療課長通知により，適応外使用が認められている．ロメリジンは片頭痛治療薬としてわが国で使用されている．群発頭痛に予防効果に関するエビデンスは乏しいが，群発頭痛に対しても広く使用されている．リチウムは第2選択のひとつで，300～600 mg／日で開始し，600～1,200 mg／日で維持する．リチウムは安全域が狭いので，リチウム血清レベル，腎機能，甲状腺機能のモニターが必要である．慢性群発頭痛の40％に有効との報告があるが，疑問視する報告もある．トピラマートも第2選択薬で50～200 mg／日が使用される．欧州神経学会のガイドラインではグレードBで推奨されている[18]．バルプロ酸は後ろ向きのオープン試験で有用性が報告され，有効量は500～2000 mg／日とされている．ガバペンチンの非盲検試験では800～3,600 mg／日の維持療法の有用性が報告されている．その他，メラトニン，バクロフェン，ボツリヌス毒素が有効との報告がある．

表4　SUNCTの診断基準（ICHD-2）

A. B～Dを満たす発作が20回以上ある
B. 一側性の刺すような痛みまたは拍動性の痛みが眼窩部，眼窩上部または側頭部に5～240秒間持続する
C. 痛みは同側の結膜充血および流涙を伴う
D. 発作頻度は3～200回／日である
E. 他の疾患によらない

SUNAの診断基準（ICHD-2）

A. B～Eを満たす発作が20回以上ある
B. 一側性の刺すような痛みまたは拍動性の痛みが眼窩部，眼窩上部または側頭部に2秒間～10分間持続する
C. 痛みは以下の1項目を満たす
　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
D. 発作の頻度が1日に1回以上の日数が発作期間の半分以上ある
E. 誘発域から誘発された発作後に不応期がない
F. その他の疾患によらない

c）侵襲的治療

三叉神経ブロック，星状神経節ブロック，大後頭神経ブロック，翼口蓋神経節ブロックなどの神経ブロック療法，三叉神経根切除，翼口蓋神経節切除がときに行われることがあるが効果は確立されていない．

ガンマナイフ治療は一部の症例では有効であるが，効果の持続性，感覚障害などの副作用などから積極的には勧められない．

Leoneらは視床下部脳深部刺激により難治性群発頭痛が軽減した症例を報告した．その後，いくつかの追加報告がなされている[19]．全体として忍容性は良好であるとされているが，否定的な報告もある．現時点では，一部の難治例の患者に有効性が期待できる治療法である．

5. その他の三叉神経・自律神経性頭痛の臨床的特徴と治療

発作性片側頭痛（表3）は，痛み，関連症状および徴候に関して群発頭痛に類似した特徴を有するが，持続時間が2～30分と群発頭痛より短く，頭痛の発作頻度は高い．男性よりも女性に多く認められ，インドメタシンが絶対的な効果を示す[1]．

SUNCT（表4）は，結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作である．一側性の痛みからなる短期持続性の発作を特徴とし，発作は他のTACsよりも短時間の5～240秒である[1]．発作頻度は3～200回／日にのぼる．きわめて難治性であるが，急性期治療にリドカイン静注，予防療法にラモトリギン，ガバペンチン，トピラメートが有効との報告がある[18)20)21]．顕著な流涙および同側眼の充血を伴うことが多い．一方，結膜充血と流涙のどちらか一方を有するSUNAがICHD-2ではappendixに

表5　持続性片側頭痛の診断基準（ICHD-2）

A. B～Dを満たす頭痛が3ヶ月を越えて続く
B. 次の特徴をすべて満たす
　1. 痛みは片側性で，反対側に移動しない
　2. 毎日連続してみられ，痛みが消失する時期がない
　3. 程度は中等度であるが，増悪して重度の痛みとなることがある
C. 頭痛増悪時，頭痛側に次の自律神経所見のうち少なくとも1項目がみられる
　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. 眼瞼下垂または縮瞳（あるいはその両方）
D. 治療量のインドメタシンで完全寛解する
E. その他の疾患によらない

記載されている[1]．SUNCTはSUNAのサブタイプと考えられている．SUNAはICHD-3βからTACsに分類されている[2]．

持続性片側頭痛（表5）は，1日中持続する，連日性で片側性の頭痛で，頭痛増悪時に頭痛側に結膜充血や流涙などの自律神経所見のうち少なくとも1項目がみられ，インドメタシンが著効する慢性連日性頭痛の1型である．ICHD-2ではその他の一次性頭痛に分類されている[1]が，ICHD-3βからTACsに分類されている[2]．

6. おわりに

群発頭痛をはじめとするTACsは片頭痛や緊張型頭痛と比べると頻度が少ない慢性頭痛症であるが，決して稀な疾患ではない．激烈な痛みは患者にとってはきわめて深刻な問題である．群発頭痛に有効なスマトリプタンの自己注射キットが保険適用になり，標準的な予防薬であるベラパミルとプレドニゾロンの適応外使用が認められ，治療環境は向上してきている．今後のさらなる研究の進展と新たな治療法の開発が待たれる．

＊本編はICHD-2によったものであるが，講演後ICHD-3βが発刊された．

＊竹島多賀夫は本論文に関連して，グラクソ・スミスクラインおよびエーザイより研究費を受けている．その他の著者は開示すべき利益相反はない．

文　献

1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl. 1): 9-160.
2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.
3) 菊井祥二，山下　晋，竹島多賀夫．当院頭痛センターにおける三叉神経・自律神経性頭痛と持続性片側頭痛の検討．頭痛学会誌 2012; 39: 253.
4) Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain 1994; 117: 427-434.
5) Leone M, Lucini V, D'Amico D, et al. Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache.Cephalalgia 1995; 15: 224-229.
6) May A, Bahra A, Büchel C, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 1998; 352: 275-278.
7) May A, Bahra A, Büchel C, et al. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. Neurology 2000; 55: 1328-1335.
8) May A, Ashburner J, Büchel C, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. Nat Ned 1999; 5: 836-838.
9) Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, et al. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. Neurology 2006; 66: 1264-1266.
10) Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. Lancet Neurol. 2009; 8: 755-764.
11) The Sumatriptan Cluster Headache Study G. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. N Engl J Med 1991; 325: 322-326.
12) 日本頭痛学会編．慢性頭痛の診療ガイドライン2013．医学書院：東京：2013．p. 305-317.
13) 清水俊彦，坂井文彦，田中亮子ら．スマトリプタン自己注射剤の片頭痛および群発頭痛に対する製造販売後調査成績．新薬と臨床 2010; 59: 770-784.
14) Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. Neurology 2000; 54: 1832-1839.
15) Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. Archives of Neurology 1985; 42: 362-363.
16) 竹島多賀夫，菊井祥二．頭痛の治療―群発頭痛．BIO Clinica 2012; 11: 35-41.
17) Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. Headache 1989; 29: 167-168.
18) May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol 2006; 13: 1066-1077.
19) Leone M, Franzini A, Broggi G, et al. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. Neurology 2006; 67: 150-152.
20) Pareja JA, Álvarez M. The usual treatment of trigeminal autonomic cephalalgias. Headache 2013; 53: 1401-1414.
21) 菊井祥二，宮原淳一，柏谷嘉宏ら．当院頭痛外来におけるSUNCT/SUNAの治療薬の検討．頭痛学会誌 2013; 40: 355.

Abstract

Clinical feature of trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua

Shoji Kikui[a,b] and Takao Takeshima[a,b]

[a]Department of Neurology, Tominaga hospital, Osaka 556-0017, Japan
[b]Headache center, Tominaga hospital, Osaka 556-0017, Japan

Cluster headache is a form of primary neurovascular headache with a number of characteristic features. For example, severe unilateral, commonly retro-orbital, pain accompanied by restlessness or agitation, and cranial (parasympathetic) autonomic symptoms, such as lacrimation or conjunctival injection. The second edition of The International Classification of Headache included a new primary headache group named "trigeminal autonomic cephalalgias" (TACs), which involve the activation of the trigeminovascular nociceptive pathways together with cranial autonomic reflex activation. All these headache syndromes have three features in common: cluster headache, paroxysmal hemicrania, and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. Hemicrania continua is characterized by continuous unilateral pain, where pain exacerbations are associated with cranial autonomic features. The hallmark of this condition is its absolute response to indometacin. It is classified in the TACs category in The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), published in 2013.

(The Autonomic Nervous System, 51: 236 ～ 241, 2014)

＜特別企画 1—1＞

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

竹島多賀夫

（日本頭痛学会誌，41：16—20, 2014）
Key words：Evidence Base Medicine（EBM），片頭痛と脳梗塞，インドメタシン反応性頭痛，頭痛外来，頭痛専門医

慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 が発刊された[1]．日本頭痛学会と日本神経学会により「慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会」（委員長：荒木信夫，副委員長：竹島多賀夫）が組織され，日本神経治療学会と日本脳神経外科学会の協力を得て作成されたものである．書籍として出版に加え，日本頭痛学会の Web サイトには全文が無料で公開されている．本講演（本稿）では，新しいガイドラインの重要なポイントおよび，新たに追加された項目を中心に概説した．

1. わが国の頭痛関連ガイドライン

わが国における，頭痛に関する最初のガイドラインは，日本神経学会頭痛ガイドライン小委員会（委員長：坂井文彦）により作成された「慢性頭痛治療ガイドライン」である[2]．Evidence Base Medicine（EBM）方式で，委員の多大の努力により 2002 年にまとめられた．その後，この作成メンバーを中心に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）が組織され，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，2005 年に「慢性頭痛の診療ガイドライン」が作成された．2006 年には「慢性頭痛の診療ガイドライン　編集：日本頭痛学会」が出版されている[3]．このガイドラインがわが国で，最も広く認知され，頭痛医療の普及に貢献した．表 1 は慢性頭痛の診療ガイドラインがもたらしたものである[4]．

今回刊行された，慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 は，2006 年版の改訂版と理解してもよいが，大幅に Clinical Question（CQ）が追加され，2006 年版作成以降の頭痛研究の成果，新たなエビデンスが盛り込まれている．EBM 方式でのガイドライン作成には膨大なデータの検証作業を伴うため，莫大な労力と時間を要する．このため，刊行した時点で，エビデンスは古くなっており，次の改訂の準備を始める必要があるとされているところではあるが，2011 年までの最新のエビデンスが反映されている．各 CQ ごとに検索したデータベースと最終検索年月日が記載されているので確認できる．

慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 の構成は 2006 年版と同様に，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. 遺伝子の 8 章と，スマトリプタン在宅自己注射ガイドライン，バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン，およびプロプラノロールによる片頭痛治療ガイドラインが付録として掲載されている．2006 年版は本文 213 ページであったが，2013 年版は本文 317 ページ，付録も合わせると 343 ページになった．

2. 二次性頭痛

I　頭痛一般の章（表 2）で，二次性頭痛の診断についての CQ も取り上げられている．CQ I-2「一次性頭痛と二次性頭痛はどう鑑別するか」（表 3）が掲載されている．二次性頭痛の除外は一次性頭痛の診断の第一歩であるが，一次性頭痛の診断に長けてくると，一次性頭痛の特徴に隠れた二次性頭痛が見逃されているケースも経験される．頭痛を主訴に受診した患者に，適切な問診や神経診察もおこなわず，まず，脳 CT や MRI などの画像検査を実施するというスタイルは頭痛診療として決して好ましくないが，二次性頭痛の可能性については常に注意を払い続ける必要がある．また，CQ I-3「くも膜下出血はどう診断するか」が掲載された．推奨「くも膜下出血が疑われた場合には，迅速・的確な診断と専門医による治療が必要である．典型的な症状は今まで経験したことがない突然の激しい頭痛である．くも膜下出血では，少量の出血による警告症状を呈することがあり，突然の頭痛に悪心・嘔吐，めまい，複視・視力障害・せん妄を伴う場合には注意を要する．画像診断では発症早期の CT あるいは MRI の fluid-attenuated inversion recovery（FLAIR）の診断率が高い．画像診断が陰性でも，くも膜下出血が強く疑われる場合には腰椎穿刺を考慮する．画像発症後数日以降では，脳血管攣縮による脳虚血症状を呈することもある」（推奨グレード A）．

大部分の神経内科医，脳神経外科医にとっては，常識的な内容の記述であるが，様々な経歴や背景をもつ頭痛診療担当医師の必須かつ基本的な知識として整理されている．腰椎穿刺の実施の記述については，ガイドライン委員会で様々な意見が出され議論があった．施設により画像診断のための機器や実施可能状況のレベルが様々であり，腰椎穿刺の相対的重要性が異なるので，「考慮する」という表現に落ち着いた．

また，CQ I-24「解離性動脈瘤に伴う頭痛はどう診断するか」が新たに追加された．推奨文「解離性動脈瘤に伴う頭痛は，新規の，急性発症の頭痛，顔面痛あるいは頸部痛で，通常片側性（解離動脈と同側），重度である．解離性椎骨動脈瘤

富永病院　神経内科・頭痛センター〔〒556-0017　大阪市浪速区湊町 1—4—48〕

表1　慢性頭痛の診療ガイドライン（2005年）がもたらしたもの

1. 頭痛医療の普及
2. 頭痛外来の普及，頭痛専門医制度の発足
3. 片頭痛特異的急性期治療薬，トリプタンの普及
4. 片頭痛予防療法の認知の拡がり
5. 良質なエビデンスのある頭痛予防薬（推奨レベルA, B）の認知
   ①バルプロ酸，プロプラノロール，ロメリジン（片頭痛）
   ②アミトリプチリン（片頭痛，緊張型頭痛）
   ③ベラパミル（群発頭痛，片頭痛）
6. 頭痛治療薬の保険適用の拡大（公知申請，55年通知）
   ①バルプロ酸，プロプラノロール（片頭痛，公知申請）
   ②ベラパミル，アミトリプチン，プレドニゾロン
   ③ジクロフェナック，インドメタシン，カルバマゼピン

表2　慢性頭痛の診療ガイドライン「I. 頭痛一般」のクリニカルクエスチョン（CQ）

1. 頭痛はどのように分類し診断するか
2. 一次性頭痛と二次性頭痛はどう鑑別するか.
3. くも膜下出血はどう診断するか.
4. 救命救急室（ER）での頭痛診療の手順はいかにあるべきか
5. プライマリケア医は頭痛医療にどう取り組むべきか
6. 歯科医は頭痛医療にどう取り組むべきか
7. 頭痛外来，頭痛専門医は必要か．また，病診連携は一次性頭痛診療に有用か.
8. アルゴリズムをどう使用するか
9. 頭痛による個人へのインパクトを知るにはどうするか
10. 問診票，スクリーナーをどう利用するか
11. 頭痛ダイアリーをどう使用するか
12. どのような一次性頭痛を治療すべきか
13. 一次性頭痛の入院治療の対象と治療法は
14. 市販薬による薬物療法をどのように計画するか
15. 漢方薬は有効か
16. 薬物療法以外にどのような治療法があるか？
17. 認知行動療法は一次性頭痛の治療に有効か
18. 一次性頭痛は不安/抑うつを随伴するか
19. 産業医，脳ドック医は頭痛にどう対処すればよいか.
20. 学校医は頭痛にどう対処すればよいか.
21. 患者教育，医師-患者関係で留意すべき点は
22. 片頭痛の適切な治療による医療経済効果はどのように評価するか
23. 頭痛診療においてチーム医療は必要か
24. 解離性動脈瘤に伴う頭痛はどう診断するか.
25. 特発性低髄液圧性頭痛はどのように診断し，治療するか

の痛みのほとんどが後頭部や項部に限局，内頸動脈解離による痛みは，前頭部や前額部に多い．痛みは持続性であるが，1ヵ月以内に寛解する．発症様式は，虚血性（脳梗塞，一過性脳虚血発作），出血性（くも膜下出血），その他（頭痛，局所症状など）に大別される．診断には，脳血管撮影が確定診断に必須であるが，非侵襲的なMRI, MRA, 3D-CTAが有用であり，特に解離に関する重要な画像情報を提供する.」（推奨グレードA）

この他　CQ I-25「特発性低髄液圧性頭痛はどのように診断し，治療するか」が掲載されており，厚生労働省研究班の画像判定基準・画像診断基準（平成23年10月公表）を参照するよう紹介されている.

表3　CQ I-2　一次性頭痛と二次性頭痛はどう鑑別するか

推奨
①突発の頭痛，
②今まで経験したことがない頭痛，
③いつもと様子の異なる頭痛，
④頻度と程度が増していく頭痛，
⑤50歳以降に初発の頭痛，
⑥神経脱落症状を有する頭痛，
⑦がんや免疫不全の病態を有する患者の頭痛，
⑧精神症状を有する患者の頭痛，
⑨発熱・項部硬直・髄膜刺激症状を有する頭痛
は二次性頭痛を疑って積極的な検索が必要である.
推奨グレード　A

3. 片頭痛と脳梗塞

片頭痛と脳梗塞の関連についても取り上げている．片頭痛が脳梗塞のリスクになるという報告[5]が，一部のメディアでセンセーショナルに報道され，片頭痛患者が過度な不安を感じ，医療現場での混乱が一部みられた．このような背景も考慮し，エビデンスにもとづいて，CQ II-1-9「片頭痛は脳梗塞の危険因子か」が掲載された．複数の臨床研究のメタ解析のデータ[6]などに基づいて，推奨は「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きわめて低い．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）と記載されている．図1は片頭痛のタイプ，経口避妊薬等と脳卒中のリスクの関係[7]を示したものである．日常の診療の経験では，頭痛外来で診ている片頭痛患者がバタバタと脳血管障害をおこして搬送されてくるというような状況は決してない．片頭痛で診療している患者が脳卒中をおこすという事象はかなり稀なことである．一方，脳卒中センターに入院してくる若年の脳卒中患者をみていると，かなりの頻度で片頭痛の共存があり，経口避妊薬の使用や喫煙習慣を合わせてもっているものが少なくない．したがって，脳卒中の観点からは，片頭痛が若年者の脳卒中のリスクのひとつであるという認識はきわめて重要である．メタ解析のデータ，ガイドラインの記述をふまえ，日常診療における患者指導では，片頭痛のある若年女性ではわずかに脳卒中の危険が高くなることは統計学的な事実だが過度に恐れる必要はないこと，ただし，なるべく経口避妊薬の使用は避け，禁煙することが望ましい旨を指導，説明するというのが，現時点での現実的な対応と考えられる.

また，これに関連して，CQ 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」が掲載されており，「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）とされている．婦人科領域の医師の片頭痛に関する認知度が，近年，高まりつつある．エストロゲン含有製剤の処方に際し，片頭痛の有無と，

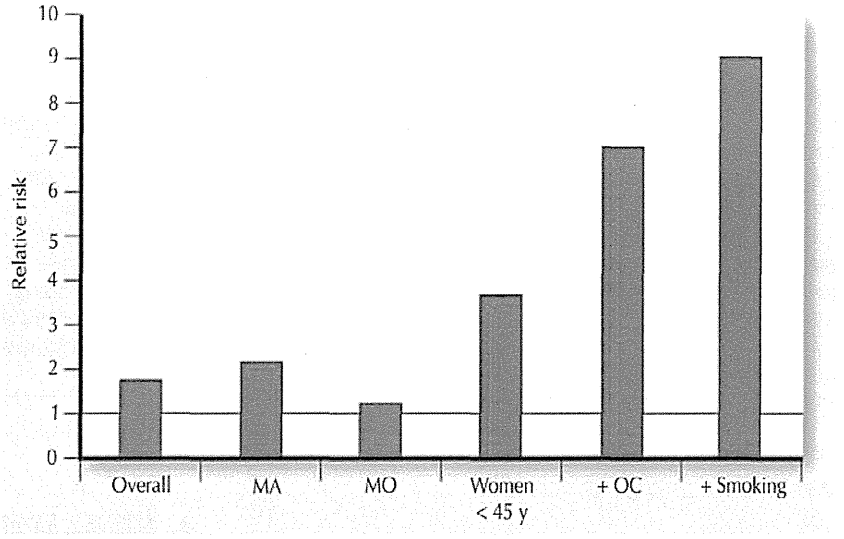


図1 片頭痛と脳卒中（文献[7]より）
片頭痛患者の脳卒中罹患の相対リスクを示している．前兆のある片頭痛（MA）では，脳卒中のリスクが有意に上昇するが，前兆のない片頭痛（MO）では有意差は認められない．ただし，45歳以下の女性では，有意にリスクが上昇し，経口避妊薬（OC）服用や喫煙が加わるとリスクはさらに上昇する．

片頭痛のタイプが問題になるという認識も拡がってきており，頭痛のタイプ診断と経口避妊薬の使用の可否に関してコメントを求められる機会が増えている．頭痛専門医と婦人科医との連携が益々重要になるものと思われる．

4. 片頭痛治療

片頭痛の急性期治療薬としてトリプタンが普及してきている．今回，トリプタンの早期服薬に関して，CQII-2-2「トリプタンはどのタイミングで使用すべきか」で，「トリプタン服用のタイミングは，頭痛が軽度か，もしくは頭痛発作早期（発症より1時間ぐらいまで）が効果的である．片頭痛前兆期・予兆後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．」（推奨グレードA）と記載されている．

また，CQ II-3-9-2「抗うつ薬（SSRI/SNRI）とトリプタンの併用は安全か」では「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）と記載された．これは，米国頭痛学会から出された「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」との見解[8]に基づいている．

片頭痛の予防療法に関しては2005年以降，バルプロ酸，プロプラノロールが片頭痛の治療薬として適応拡大がなされたこと，アミトリプチリンが医療課長通知により保険診療における適応外使用を認められたことなども記載された．

CQ 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」では，「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」（推奨グレードB）とされた．さらに，このCQの解説・エビデンスでは「妊娠中の予防療法では，胎児に対する危険性が最も高いものは抗てんかん薬のバルプロ酸であり，妊娠可能年齢の女性患者に使用する場合には常に注意が必要である」，「授乳期のトリプタン使用については，スマトリプタン6mgの皮下注射を受けた母体血中濃度の約3.5%が母乳に移行すると報告されている．経口薬での活性は14%であり，母乳移行は0.5%程度と推察される．米国小児科学会の勧告ではスマトリプタンは授乳可能な薬剤とみなされている．また，エレトリプタン80mgを1回投与された8名の女性で，投与後24時間を経過して母乳に移行したエレトリプタンの平均総量は投与量の0.02%であったとの製薬会社からの報告があり，『薬剤と母乳第14版』の薬剤リスク分類ではエレトリプタンのみLevel 2（比較的安全），そのほかのトリプタンはLevel 3（安全性は中等度）に分類されている．添付文書上スマトリプタンは12時間，そのほかのトリプタンは授乳回避とされている」と記述された．片頭痛は妊娠可能年齢の女性に有病率の高い疾患である．妊娠中，授乳中であっても，適正な頭痛治療がなされるように医療環境が整うことが期待される．

5. 緊張型頭痛

緊張型頭痛の章では，緊張型頭痛の診断や治療についての記述に大きな変更はなされていないが，CQ III-5「変容性片頭痛と緊張型頭痛の関連はどうか」が追加された．推奨は「頭

痛発作を個々に診断する場合には変容性片頭痛と慢性緊張型頭痛の鑑別は困難である．投薬や頭痛の反応，経過を総合して診断すると両者の区別は可能となる．」（グレードB）とされた．国際頭痛分類第3版beta版[9]に掲載された慢性片頭痛の診断基準には，頭痛が15日以上あるが，それは片頭痛様であっても，緊張型頭痛様であってもよいとされており，このうち8日以上が片頭痛と判定できれば該当するとされている．片頭痛が慢性化した状態では，片頭痛と緊張型頭痛の区別が困難であることを示している．「変容性片頭痛」の用語は，国際頭痛分類では採用されていない用語であるが，日常臨床では重要な概念であり，ガイドラインで取り上げられ，解説されている．

6. 三叉神経・自律神経性頭痛

群発頭痛に関する記載は大きな変更はなされていない．CQ IV-7「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」が新しく掲載された．推奨は「発作性片側頭痛はインドメタシンが絶対的な効果を示すことから，発作性片側頭痛の治療薬にはインドメタシンが推奨される（経口薬の使用は最高量75mgまで，直腸投与（坐薬）の場合は最高量100mgまで）．その他，ベラパミル，非ステロイド系鎮痛薬（NSAIDs）およびトピラマートなどが有効とする報告があるが，これらについての明確なエビデンスは確立されていない．インドメタシン　A，ベラパミル　C，非ステロイド系鎮痛薬　C，トピラマート　C」と記述された．最初に報告されたインドメタシン反応性頭痛は，慢性発作性片側頭痛で，現在では反復性発作性片側頭痛と合わせて，発作性片側頭痛としてまとめられている．また，持続性片側頭痛もインドメタシン反応性頭痛のひとつである．これらの頭痛は，稀な頭痛性疾患と考えられていたが，実際にはそれほど稀でもないようである．ガイドラインに掲載されることで，さらに認知度が向上し，多くの罹患患者が適切に診断され最適な治療を受けられるようになることを期待したい．

7. 小児の頭痛

小児の頭痛は受け皿が少ない．頭痛外来でも成人のみを対象にしているところが少なくない．一方，頭痛に関して十分な知識のある小児科医はまだ少ないのが現状である．CQ VII-4「小児の片頭痛治療薬について，急性期治療薬，予防治療薬にはどのような種類がありどの程度有効か」では，「小児片頭痛の急性期治療の第一選択薬として，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．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．」（グレードA）と記述されている．これは，成人科の頭痛診療医や，頭痛専門医以外の小児科医にも，小児片頭痛治療の実際的な治療法の情報を提供するように作成されている．

8. 遺伝子

最近の神経科学，分子遺伝学は長足の進歩を遂げており，頭痛研究の分野でもこれらの最新の科学的手法を用いた最先端の研究が進められている．慢性頭痛の診療ガイドラインでは，頭痛の遺伝学的知識に関し，臨床家が概要を理解しておく必要がある事項につき，独立した章建てでCQを立てている．CQ VIII-4「単一遺伝子異常による家族性（遺伝性）の片頭痛は存在するか」には，「単一遺伝子異常による家族性片頭痛としては，家族性片麻痺性片頭痛の1型，2型及び3型が報告されている．また，片頭痛を合併しうる単一遺伝子性疾患としては，CADASIL, RVCL, HHT1, MELAS, MERRFなどが知られている．」（グレードA）と記述されている．今後，さらに遺伝子レベルの知見が蓄積してゆくと期待されている．

9. 頭痛専門医・頭痛外来

CQ I-7「頭痛外来，頭痛専門医は必要か．また，病診連携は一次性頭痛診療に有用か」は第1章の頭痛一般で取り上げられているCQである．推奨文は「慢性頭痛患者の満足度とQOL（quality of life）を高めるために頭痛外来が必要である．頭痛外来では，緊急性の高い二次性頭痛に精通するとともに，慢性頭痛の専門的知識を有する頭痛専門医による診断と治療が必要である．特にプライマリケア医が頭痛診療に苦慮する場合，頭痛専門医への紹介またはコンサルテーションが勧められる．プライマリケア医と頭痛専門医による一次性頭痛の病診連携は，頭痛患者の満足度とQOLを高める．一次性頭痛診療の場の病診連携をさらに進めなければならない．」（グレードA）と記述されている．全国各地に頭痛専門医を適正に配置し，各地で頭痛外来を開設することにより，わが国の頭痛医療のレベルを向上させ，すべての頭痛患者が最適な頭痛医療に適切にアクセスできるようになることが期待されている．慢性頭痛の診療ガイドラインが頭痛医療推進の原動力となることを期待して採択されたCQのひとつである．

10. まとめ

慢性頭痛の診療ガイドライン2013のポイントを概説した．最新のエビデンスに基づいて，ガイドラインの推奨が改訂され，また，あらたなCQも多数追加された．わが国の頭痛医療の発展を推進する資料，ツールとして広く利用されることが期待される．

文　献

1）慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会：慢性頭痛の診療ガイドライン2013，医学書院，東京，2013.
2）坂井文彦，荒木信夫，五十嵐久佳，ほか：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) 日本頭痛学会・編：慢性頭痛の診療ガイドライン．医学書院，東京，2006.
4) 竹島多賀夫：片頭痛．日本頭痛学会誌 39：37—39, 2012.
5) Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, et al : Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. Journal of the American Medical Association 291 : 427—434, 2004.
6) Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al : Migraine and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. BMJ 339 : b3914, 2009.
7) Kurth T : The association of migraine with ischemic stroke. Curr Neurol Neurosci Rep 10 : 133—139, 2010.
8) Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, et al : The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors : American Headache Society position paper. Headache 50 : 1089—1099, 2010.
9) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33 : 629—808, 2013.

国際頭痛分類第3版β版

竹島 多賀夫

はじめに

国際頭痛学会から頭痛分類第3版β版(ICHD-3β)が公開された[1](図)．分類委員長のOlesen教授は，ICHD-3βを直ちに使用するように勧告している[2]．

1988年に国際頭痛学会より頭痛分類と診断基準が刊行されたことにより，頭痛診断が国際的に標準化され，科学的な研究成果，治療経験を各国の研究者が共有し比較検討することが可能になった．トリプタンをはじめ頭痛治療薬の開発や頭痛研究に大きく貢献した．2004年に改訂版がICHD-2として刊行されたが，その後の進歩を取り入れて2013年にICHD-3βが作成された．ICHD-2は世界保健機関(WHO)の国際疾病分類第10版(ICD-10)との整合性に配慮して作成されたが，ICHD-3βはICD-11との整合性が考慮されている．ICD-11は現在改訂作業中であり，ICD-11の最終版に合わせてICHD-3の最終版を出す予定とし，現時点で完成したものをβ版として刊行した．β版とはコンピューターのソフトウェア等で，正式版を公開する前にユーザーに試用してもらうためのサンプルのソフトウェアを指すものとされているが，まさにICHD-3βは，実際の臨床研究や診療に用いてテストを行うという趣旨で刊行されている．ICHD-3βの全文(英語版)は国際頭痛学会のWebサイトで閲覧することができる．

ICHD-2は日本頭痛学会の新国際分類普及委員会により翻訳作業がなされ日本頭痛学会誌の特別号として出版され，その後，増補版が出版されている[3]．ICHD-3β日本語版作成委員会が頭痛学会内に組織され翻訳作業を開始している．

ICHD-2は初版からの連続性を重視して作成され，同時にその後の頭痛研究の成果が盛り込まれたが，ICHD-3においても継続性が重視されており，日常の診療に混乱をきたさないように配慮されている．

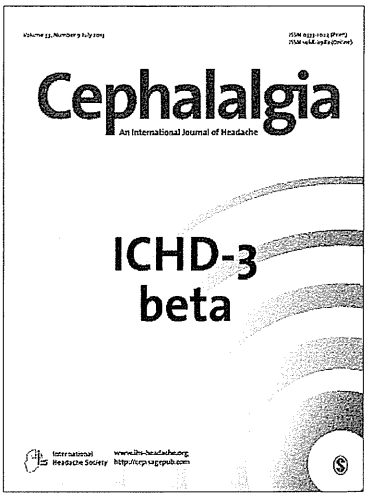
たけしま たかお　富永病院副院長/神経内科部長，
頭痛センター長

0289-0585/14/¥500/論文/JCOPY

片頭痛

一次性頭痛の頭痛分類の抜粋を表1に示した．片頭痛の診断基準に関しては，異なった国でもトリプタンによる片頭痛の改善率がほぼ同率であったこと，その他多くの理由から初版の診断基準の妥当性が支持されたとして，ほとんど変更されていない．ICHD-3βにおいても同様の方針で片頭痛の診断基準の大きな変更はないが，慢性片頭痛，薬物乱用頭痛については，2006年に公開された付録診断基準がほぼそのまま本則として採用されている．これまでの基準では，前兆のある片頭痛が慢性化した場合の取り扱いが不明確な部分があったが，ICHD-3βの基準では明確に記載されている．

慢性片頭痛は片頭痛の合併症に位置づけられていたが，ICHD-3βでは前兆のない片頭痛，前兆のある片頭痛と同列のサブタイプ(コード番号2桁)として記載される．緊張型頭痛や群発頭痛が，反復性と慢性を同列に扱って分類し



ICHD-3β
国際頭痛学会誌Cephalalgia 33巻9号に論文として掲載されている．

表1 国際頭痛分類第3版(beta版)(2013年)　第1部　一次性頭痛

1. 片頭痛
1.1 前兆のない片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛
1.2.1 典型的前兆を伴う片頭痛
1.2.1.1 典型的前兆に頭痛を伴うもの
1.2.1.2 典型的前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.2 脳幹性前兆を伴う片頭痛
1.2.3 片麻痺性片頭痛
1.2.4 網膜片頭痛
1.3 慢性片頭痛
1.4 片頭痛の合併症
1.4.1 片頭痛発作重積
1.4.2 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.4.3 片頭痛性脳梗塞
1.4.4 片頭痛前兆により誘発される痙攣発作
1.5 片頭痛の疑い
1.5.1 前兆のない片頭痛の疑い
1.5.2 前兆のある片頭痛の疑い
1.6 片頭痛に関連する周期性症候群
1.6.1 再発性消化管障害
1.6.1.1 周期性嘔吐症候群
1.6.1.2 腹部片頭痛
1.6.2 良性発作性めまい
1.6.3 良性発作性斜頸

2. 緊張型頭痛(TTH)
2.1 稀発反復性緊張型頭痛
2.2 頻発反復性緊張型頭痛
2.3 慢性緊張型頭痛
2.4 緊張型頭痛の疑い

3. 三叉神経・自律神経性頭痛(TACs)
3.1 群発頭痛
3.1.1 反復性群発頭痛
3.1.2 慢性群発頭痛
3.2 発作性片側頭痛
3.2.1 反復性発作性片側頭痛
3.2.2 慢性発作性片側頭痛
3.3 短時間持続性片側神経痛様頭痛発作
3.3.1 結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(SUNCT)
3.3.1.1 反復性 SUNCT
3.3.1.2 慢性 SUNCT
3.3.2 頭部自律神経症状を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(SUNA)
3.3.2.1 反復性 SUNA
3.3.2.2 慢性 SUNA
3.4 持続性片側頭痛
3.5 三叉神経・自律神経性頭痛の疑い

4. その他の一次性頭痛性疾患
4.1 一次性咳嗽性頭痛
4.2 一次性運動時頭痛
4.3 性行為に伴う一次性頭痛
4.4 一次性雷鳴頭痛
4.5 寒冷刺激による頭痛
4.6 頭蓋外からの圧力による頭痛
4.7 一次性穿刺様頭痛
4.8 貨幣状頭痛
4.9 睡眠時頭痛
4.10 新規発症持続性連日性頭痛(NDPH)

注) 頭痛病名の訳語は暫定的であり，今後修正される可能性がある

表2 国際頭痛分類第3版(beta版)(2013年)　第2部 第3部 付録

第2部　二次性頭痛
5. 頭部または頸部(あるいはその両方)の外傷・傷害による頭痛
6. 頭頸部血管障害による頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛
8. 物質またはその離脱による頭痛
8.1 物質使用または曝露による頭痛
8.2 薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛，MOH)
8.3 物質離脱による頭痛
9. 感染症による頭痛
10. ホメオスターシスの障害による頭痛
11. 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
12. 精神疾患による頭痛

第3部　有痛性脳神経ニューロパチー，他の顔面痛およびその他の頭痛
13. 有痛性脳神経ニューロパチーおよび他の顔面痛
14. その他の頭痛性疾患
A. 付録

注) 頭痛病名の訳語は暫定的であり，今後修正される可能性がある

ているのと同様の扱いとしたものである．

脳底型片頭痛(basilar-type migraine)は，脳幹性前兆を伴う片頭痛(1.2.2 migraine with brainstem aura)に変更された．日常臨床での取り扱いにはまったく変更がないと思われる．片頭痛の前兆のメカニズムに関する知見の集積によるもので，学術的には含蓄のある変更であるが詳細は他稿にゆずる．

片頭痛にめまいを随伴する前庭性片頭痛(vestibular migraine)が付録に収載されている．Barany Society(国際神経耳科学会)との議論や刷り合わせが行われたもので，臨床研究や日常診療での使用と評価が求められている．

緊張型頭痛は大きな変更はないようである．

三叉神経・自律神経性頭痛

ICHD-2で導入された三叉神経・自律神経性頭痛(trigeminal-autonomic cephalalgias：TACs)では，Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms(SUNA)が付録から本則に移される．また，ICHD-2でその他の一次性頭痛に分類されていた持続性片側頭痛(HC)がTACsに入っている．SUNAもHCも診断基準自体は大きな変更はない．

その他の一次性頭痛性疾患

ICHD-2では第3部に掲載されていた「外的圧迫による頭痛」(いわゆるヘッドバンド頭痛やゴーグル頭痛)，「寒冷刺激による頭痛」(いわゆるアイスクリーム頭痛も含む)，

表1 二次性頭痛の一般診断基準(ICHD-3β)

A. 基準Cを満たす頭痛がある
B. 科学的に，頭痛を引きおこしうることが示されている他の疾患が診断されている
C. 以下のうちの少なくとも2つにより，原因とする根拠が示される
　1. 頭痛の発現は，推定される原因疾患の発症と時間的関係が一致する．
　2. 以下の1つまたは両方
　　a) 頭痛の発現または有意な増悪は，推定される原因疾患の悪化と，時間的関係が一致する．
　　b) 頭痛の改善は，推定される原因疾患の改善と時間的関係が一致する．
　3. 頭痛に，原因疾患の典型的な特徴がある
　4. 原因と推定できる他の証拠がある
D. 他に最適なICHD-3の診断がない

注) 診断基準の訳語は暫定的であり，今後修正される可能性がある

および付録に記載されていた「貨幣状頭痛」が，ICHD-3βではその他の一次性頭痛性疾患に組み込まれた．

新規発症持続性連日性頭痛(NDPH)はICHD-2ではその特徴として緊張型頭痛様であることが記述されていたが，この条件が削除され，片頭痛様の特徴を有するNDPHも診断できるようになっている．

二次性頭痛

表2には第2部の二次性頭痛以降の頭痛分類の抜粋を示した．

ICHD-2では，二次性頭痛の一般診断基準のD項に「頭痛は原因疾患の治療成功または自然寛解後，3ヵ月以内に(これより短期間になる疾患もある)大幅に軽減または消失する」ことがあげられている．この，原因除去による頭痛の消失または改善の要件は，すべての二次性頭痛の診断基準の原則とされているが，原因と考えられる状態，疾病が必ずしも治療可能とは限らないため，頭痛診断が確定できないケースもあった．これは研究目的の診断基準としては合理性があるが，日常臨床では適切とはいえないとの批判があった．ICHD-3βではこの問題を解決するために，新しい二次性頭痛の一般診断基準(表3)が記載されている．ポイントは，基準Cの因果関係のエビデンスを明示するため，4つ下位基準，すなわち，1．発症と時間的経過の関係，2．悪化または改善の時間的一致，3．典型的な特徴，4．他のエビデンス，をあげたことである．これにより，必ずしも原疾患が改善しなくとも診断ができるように修正されたのである．各二次性頭痛の詳細は本特集の該当稿をご参照いただきたい．

このほか，症候性三叉神経痛(symptomatic trigeminal neuralgia)が有痛性三叉神経ニューロパチー(painful trigeminal neuropathy)と記載されるようになっている．また，「飛行機頭痛」，「宇宙飛行による頭痛」なども記述された．

むすび

国際頭痛分類と診断基準により，頭痛の病態研究や治療薬の開発が進展した．現在，頭痛研究は神経科学の最も重要な研究分野のひとつになっている．ICHD-3βの公開により頭痛の臨床研究がさらに進展すると思われる．近日中に公開される予定の日本語版3βが広く活用されることを期待したい．

文献

1) Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013；33：629-808.
2) Olesen J. ICHD-3 beta is published. Use it immediately. Cephalalgia. 2013；33：627-8.
3) 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.

特集Ⅰ　慢性疼痛

帯状疱疹後神経痛*

菊井祥二**,***
宮原淳一**
柏谷嘉宏**
竹島多賀夫**,***

Key Words：post-herpetic neuralgia, neuropathic pain, tricyclic antidepressant, pregabalin, opioid

はじめに

水痘・帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus：VZV)の初感染は水痘であり，水痘治癒後にVZVは長期にわたって三叉神経節や脊髄後根神経節に潜伏感染をきたす．VZVに対する細胞性免疫は，内因性の再活性化，水痘あるいは帯状疱疹の患者に曝露された後に増強する．しかし，加齢，ストレス，疲労，化学療法，放射線治療，ヒト免疫不全ウイルス感染，抗TNF-α抗体治療など宿主の細胞性免疫が低下するような状況になると，VZVは再活性化して，潜伏している神経節から軸索に沿って，感染を展開させ，帯状疱疹が発症する[1]．図1は自験例でRamsay Hunt症候群に至った外耳道の帯状疱疹である[2]．帯状疱疹の治療目標は，炎症による神経と皮膚の損傷を阻止することと，最も厄介な後遺症である難治性の帯状疱疹後神経痛(post-herpetic neuralgia：PHN)への移行を防止することである．近年，帯状疱疹の主病変は三叉神経節や脊髄後根神経節であるので，皮膚の疾患ではなく，痛みを生じる神経疾患であるという概念が提唱されている[3]．

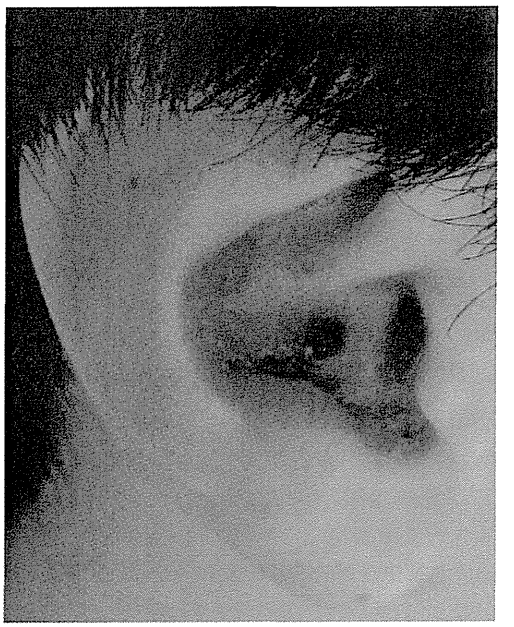


図1　耳介部の帯状疱疹(文献[2]より引用)

帯状疱疹後神経痛とは

帯状疱疹に関連した痛み(帯状疱疹関連痛)は，①皮疹が発現する前の前駆痛，②皮疹が発現しているときの急性帯状疱疹痛，皮疹の治癒に伴い疼痛はしだいに消失する場合が多いが，一部の症例で，③皮疹が治癒した後のPHNに移行する(図2)．いずれの皮膚分節にも出現しうるが，

* Post-herpetic neuralgia.

** Shoji KIKUI, M.D., Jun-ichi MIYAHARA, M.D., Yoshihiro KASHIWAYA, M.D., Ph.D. & Takao TAKESHIMA, M.D., Ph.D.: 富永病院神経内科〔〒556-0017　大阪府大阪市浪速区湊町1-4-48〕; Department of Neurology, Tominaga Hospital, Osaka 556-0017, Japan.
*** 兼　富永病院頭痛センター; Headache Center, Tominaga Hospital, Osaka, Japan.

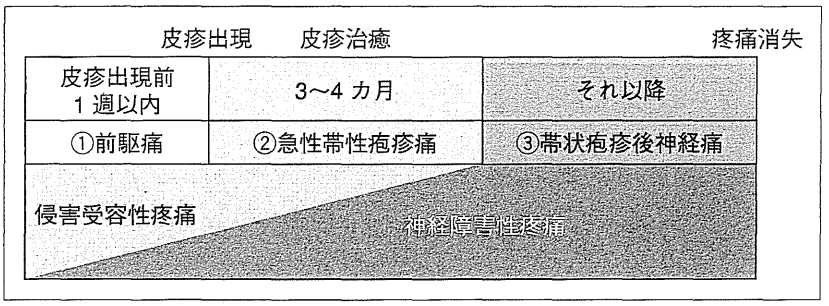


図2　帯状疱疹関連痛

好発部位は三叉神経第1枝領域，次いで第3・第4胸髄神経領域である．時期的な定義について統一された見解はないが，帯状疱疹罹患後4カ月以上経過しても痛みが残存し，日常生活を障害しているときにPHNとする考えが提唱されている[4]．PHNは帯状疱疹の合併症で最も頻度が高く，帯状疱疹患者の9〜19%に生じ，その頻度は年齢に依存し，50歳未満のリスクは2%と低く，50歳を超えると約20%で，80歳を超えると約35%とされている[5]．高齢者はPHNにより日常生活が困難になることが少なくない．PHNの発生率に関しては，3カ月後で7〜25%，6カ月後で5〜13%と報告されている[6]．高齢者に加え，高度の前駆痛の存在する患者，重症な皮疹を有する患者などがPHN発症の重要なリスクファクターである[7]．

帯状疱疹後神経痛の臨床像と発症機序

前駆痛と急性帯状疱疹痛は皮膚と神経の炎症による侵害受容痛が主であり，確立したPHNは神経障害性疼痛である[8]．神経障害性疼痛は国際疼痛学会では，「体性感覚系に対する損傷や疾患の直接的結果として生じる疼痛」と定義され[9]，アロディニア，痛覚過敏，自発痛などが特徴的な臨床症状である．

神経障害性疼痛のメカニズム[10]としては，末梢で神経組織が損傷されると，その部位に異所性Naチャネルやαアドレナリン受容体が発現し，本来は痛みを伝えない交感神経からの信号が感覚神経に伝わり，アロディニア，痛覚過敏，自発痛などが起こる．ほかにも，損傷された末梢て囲み(basket formation)，これを刺激して自発痛を起こすことも明らかになっている．また，末梢神経損傷後，脊髄後角における触覚をつかさどるAβ線維が痛覚伝達に関与する脊髄二次ニューロンと直接接合することにより，触刺激が脊髄で痛みに変換されて，アロディニアの原因となる．さらに組織損傷に伴って脊髄で産生され発現するリゾフォスファチジン酸は隣接する神経線維同士の電気的短絡を起こし，異常な神経発火を起こす．これらの機序により，損傷された末梢神経に過剰興奮がみられる(末梢性感作)．また，痛み刺激が繰り返し中枢神経に到達することで，中枢神経細胞が機能的に変化を起こし，過敏になる(中枢性感作)．一方，中枢神経内から脊髄に下行する疼痛抑制神経系が存在し，これらの神経系の末端からはセロトニンやノルアドレナリンが分泌され，疼痛を抑制しているが，神経因性疼痛患者では下行性疼痛抑制神経系が低下している．以上のように，神経障害性疼痛には，①末梢性感作，②中枢性感作，③下行性疼痛抑制神経系の低下が関与している．

PHNは具体的にはひりひり，ちかちか，焼ける痛みが多く，個々の患者において，これらの痛みの性質が混在し，かつ経時的に変化する特徴があり，半数以上の患者に，アロディニアがみられる[8]．PHNでは，覚醒しているときには痛みがあるが，入眠してしまうと，痛みで覚醒することはない[7]．

近年，VZVの増殖によりVZVに対する抗体(VZV特異的転写因子immediate-early 62)が産生され，その抗体により働きが高まった脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor：BDNF)

表1 欧州神経学会の帯状疱疹後神経痛に対する薬物療法ガイドライン

Level A rating	Level B rating	Recommendations for first line	Recommendations for second or third line
三環系抗うつ薬 アミトリプチリン ノルトリプチリン イミプラミン デスミプラミン+ プレガバリン ガバペンチン オピオイド モルヒネ オキシコドン メサドン リドカインパッチ+ カプサイシン8%パッチ+	カプサイシンクリーム+ バルプロ酸	三環系抗うつ薬 プレガバリン ガバペンチン リドカインパッチ+	カプサイシン+ オピオイド

+本邦未発売.（文献[12]より引用改変）

痛みが生じるメカニズムが明らかになり，BDNFの働きが高まることにより，痛覚過敏状態が続き，PHNへとつながる可能性が報告された[11]．

帯状疱疹後神経痛の治療

1．薬物療法

PHNの治療は，神経ブロックを含めた侵襲的な治療法があるが，薬物療法による痛みの軽減が基本である．PHNに特徴的な痛みが，帯状疱疹を発症してどの時期から生じているかは明確でないが，帯状疱疹発症早期から神経障害性疼痛が発現していると推測される．PHNに移行させないためには，十分な抗ウイルス療法を行い，リスク因子のある患者には早期から神経障害性疼痛に対する治療を開始することが重要である．PHNの治療に特化した記載がみられる最新のガイドラインとしては，2010年の欧州神経学会の神経障害性疼痛の薬物療法ガイドライン（表1）[12]と2011年の日本ペインクリニック学会の神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン（表2）[13]がある．共通して三環系抗うつ薬（tricyclic antidepressant：TCA），プレガバリン，ガバペンチンを第一選択薬にあげ，麻薬性鎮痛薬は本邦のガイドラインでは第三選択薬，欧州神経ガイドラインでは第二，第三選択薬とされている．表3にPHNの代表的な治療薬の治療必要数（number needed to treat：NNT）と副作用の影響度を害必要数（number needed to harm：NNH）を示す[8][14]．NNTは1名の患者の痛みが50%以上軽減するために何名の患者を治療する必要があるのかを表しており，NNHは何名の患者を治療したら1名の患者が副作用で服用を中止するのかを表している．PHNの軽減効果が最も高いのはTCAであり，そしてオピオイド，ガバペンチン，プレガバリンである．麻薬性鎮痛薬はPHNを軽減する効果は高いが，副作用で服用を中止する患者が多い．

a．抗うつ薬

TCAは，非常に多岐にわたる末梢性/中枢性神経障害疼痛に対して，鎮痛効果があり，PHNに対する欧州および本邦のガイドラインのいずれにおいても第一選択薬である．

TCAの主作用はノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込み阻害作用である．セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害のバランスがとれた第三級アミン（アミトリプチリン，イミプラミン）と第三級アミンの活性代謝物でノルアドレナリン再取り込みを比較的選択的に阻害する第二級アミン（ノルトリプチリン）がある．PHNを軽減することが確立しているTCAは，アミトリプチリンとノルトリプチリンである[15]．

PHNでは，長引く痛みによりうつ症状が出現し，抗うつ薬はその症状を改善し疼痛緩和に作用していると考えられていた．しかし，抗うつ作用が出現するには3～4週間を要するのに対して，鎮痛効果に関しては3～7日と早期に発現し，

表2　わが国における帯状疱疹後神経痛薬物療法アルゴリズム

＜第一選択薬＞
・三環系抗うつ薬
　ノルトリプチリン+，アミトリプチリン*，イミプラミン*,**
・Caチャネルα2δリガンド
　プレガバリン，ガバペンチン+
・ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤
＜第二選択薬＞
・デュロキセチン+
・メキシレチン+
＜第三選択薬＞
・麻薬性鎮痛薬(オピオイド)
　フェンタニル***，モルヒネ***，オキシコドン+
　トラマドール***，ブプレノルフィン+

* 慢性疼痛におけるうつ病・うつ状態に対して，適用外使用の適応あり．** 末梢性神経障害性疼痛に対して，適用外使用の適応あり．*** 非がん性慢性疼痛に対する適応あり．+ 帯状疱疹後神経痛に対する保険適用なし．(文献[13]より引用改変)

かつ少量で鎮痛効果が認められることから，抗うつ作用とは別の鎮痛機序が考えられている．主要な機序として，脳から脊髄への下向性疼痛抑制系を賦活化させる．下向性疼痛抑制系にはセロトニン神経路とノルアドレナリン神経路があり，TCAは両者の再取り込みを阻害し，効果を発揮する．副作用の多くはセロトニンとノルアドレナリン以外の作用により起こり，主に抗コリン作用により，口渇，便秘，羞明，排尿困難，抗ヒスタミン作用により眠気，アドレナリンα_1受容体遮断作用によって眩暈，血圧低下がみられる．Naチャネル阻害作用で神経障害痛を軽減するが，第I度房室ブロックや脚ブロックなどの伝動遅延が致死的な副作用として生じることがある．アミトリプチリンとノリトリプチリンは10～25 mg程度の少量から開始し，効果と副作用をみながら増量する．高齢者では10 mgからの開始とする．TCAはPHNに対する保険適用はないが，厚生労働省から2009(平成21)年9月に，アミトリプチリンおよびイミプラミンを「慢性疼痛におけるうつ病・うつ状態」に対し処方した場合，さらに2012(平成24)年9月に，イミプラミンは末梢性神経障害性疼痛に対し処方した場合，原則として当該使用事例を審査上認めるという通達が出され，処方しやすくなった．

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)であるデュロキセチンは本邦のガイドラインで第二選択薬に記載され，有痛性糖尿病性ニューロパチーにおいて有効性が高いが，PHNに対するエビデンスはない．ミルナシプランの効果はPHNに対する症例報告では認められるが，神経障害性慢性疼痛に対する臨床治験は発表されていない．選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI)，ノルアドレナリン作動性特異的セロトニン作働性抗うつ薬(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant：NaSSA)はともに，神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を提示できる臨床試験はない．

b．抗てんかん薬

プレガバリンとガバペンチンはともにγアミノ酪酸(GABA)誘導体の一つである．疼痛は脊髄後角のシナプス前ニューロンにインパルスが達することで過剰に興奮した電位依存性Ca^{2+}チャネルの補助サブユニットである$\alpha_2\delta$蛋白に高い親和性で結合して，Ca^{2+}流入を抑制し，グルタミン酸やノルアドレナリンの放出を抑制するとともに，脊髄レベルでのサブスタンスPやカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide：CGRP)などの放出抑制効果を示す．本邦で用いられている既存の鎮痛薬の作用機序としてあげられるナトリウムチャネル遮断作用，オピオイド受容体活性化，N-メチル-D-アスパラギン酸(N-methyl-D-aspartic acid：NMDA)受容体遮断作用，シクロオキシゲナーゼ活性阻害作

表3 帯状疱疹後神経痛に対する代表的な薬物のNNTとNNH

	NNT	軽度の副作用のNNH	大きな副作用のNNH
アミトリプチリン	1.6	8	24
ノルトリプチリン	3.7	ND	ND
プレガバリン	4.9	4.3	ND
ガバペンチン	4.4	4.1	12.3
モルヒネ	2.8	ND	ND
オキシコドン	2.5	3.6	10.8
トラマドール	48	7.2	10.8

NNT(number needed to treat)：治療必要数，NNH(needed to harm)：害必要数，ND：記載なし．(文献[8)14)]より引用改変)

用，モノアミン再取り込み阻害作用などはいずれも有していない．プレガバリンとガバペンチンはPHN，有痛性糖尿病性ニューロパチーなどの神経障害性疼痛に対して有効であり，海外では100カ国以上で承認されているエビデンスの高い薬剤であり，欧州神経学会のガイドラインではともにPHNの第一選択薬である[12)]．

ガバペンチンの鎮痛効果のエビデンス対象疾患としては，各種末梢神経障害，急性または慢性脊髄損傷，Guillain-Barré症候群，PHN，幻肢痛など広範にわたる[16)]．プレガバリンはアメリカでは糖尿病性末梢神経障害による疼痛，PHN，線維筋痛症などの適応で承認されている．本邦では，ガバペンチンは2006年9月に販売が開始されたが，適応疾患が部分てんかんのみであるのに対して，プレガバリンがPHNを適応症として2010年4月に承認され，その後，末梢性神経障害性疼痛，線維筋痛症に適応症が拡大された．ガバペンチン，プレガバリンはともにPHNに対する本邦のガイドラインで第一選択薬となっている[13)]が，適応症の関係からプレガバリンが汎用されている．

プレガバリンは初期用量として75 mgを1日1回から開始し，その後，効果と副作用をみながら漸増する．1日最高用量は600 mgであるが，PHNは300 mg程度で軽快することが多く，300 mgと600 mgでは鎮痛効果の増強はないとする報告があることを考慮すると300 mgを超える投与の有用性は低いと考えられる[17)18)]．300 mgを用いても効果がない場合は他剤への変更を検討する．本薬の主な副作用は，浮動性めまい，傾眠，末梢性浮腫，体重増加であったが，多くは軽度から中等度であり，忍容性が高く，薬物相互作用をひき起こす可能性が低いので，臨床において使いやすい．

バルプロ酸は200 mgから始め，800～1,200 mgに漸増する．その鎮痛効果は試験ごとに結果が解離している．カルバマゼピンは三叉神経痛以外の神経障害性疼痛に対しての効果は確実でない．

c．ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤(ノイロトロピン®)

PHNに対するノイロトロピン®の効果については，プラセボを対照薬とした多施設二重盲検試験によって，帯状庖疹発症後6カ月以上を経た患者で，改善率は39.6%と低いがプラセボと比べ有意差を認めている[19)]．Okazakiらによるラットの脊髄神経結紮モデルにおける研究において，ノイロトロピン®はセロトニン系およびノルアドレナリン系下行性疼痛抑制系の活性化に寄与していると結論されている[20)]．本邦のガイドラインでPHNに対する第一選択薬とされ，PHNに対して保険適用があるが，単独での効果は低く，他剤と併用して使用する．

d．麻薬性鎮痛薬(オピオイド)

本邦の神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインで非がん性慢性痛に保険上使用可能な医療用麻薬は，トラマドール，モルヒネ，フェンタニル貼付薬である．ブプレノルフィン貼付薬は変形性関節症/腰椎症に伴う慢性疼痛に対して承認されている．

トラマドールは弱オピオイドで，その代謝物が脊髄，視床下部および扁桃体などの中枢神経系に存在するμオピオイド受容体に結合すること，セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害による下行抑制系の賦活作用の両方