

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



SOCIETAS
NEUROLOGICA
JAPONICA
Founded in 1960



編集

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

発行 2006年 2月15日 第1版第1刷
2010年11月15日 第1版第6刷
2013年 5月15日 2013年版第1刷©
監修 日本神経学会・日本頭痛学会
編集 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会
発行者 株式会社 医学書院
代表取締役 金原 優
〒113-8719 東京都文京区本郷 1-28-23
電話 03-3817-5600(社内案内)

印刷・製本 横山印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)医学書院が保有します。

ISBN978-4-260-01807-4

本書を無断で複製する行為(複写、スキャン、デジタルデータ化など)は、「私的使用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、診療所、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp)の承諾を得てください。

慢性頭痛の診療ガイドライン2013の発行について

日本神経学会では、2001年に柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することが決定され、2002年に「慢性頭痛」「パーキンソン病」「てんかん」「筋萎縮性側索硬化症」「痴呆性疾患」「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。また日本頭痛学会では、慢性頭痛診療のレベル向上、標準化、および専門医のみでなくプライマリ・ケア医への普及を目的に、2006年に「慢性頭痛の診療ガイドライン」を作成・発行しました。

その後、日本神経学会では「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会(葛原茂樹前代表理事)で改訂を行うことを決定し、「治療ガイドライン2010」のガイドライン作成委員会が発足し、2009年から2011年にかけて、「神経疾患の遺伝子診断」「てんかん」「認知症疾患」「多発性硬化症」「パーキンソン病」のガイドラインが発行されました。さらに2011年の理事会で新たに6神経疾患の診療ガイドライン(ギラン・バレー症候群・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎・多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、細菌性髄膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、重症筋無力症)を2013年に発行することが決定されました。同時に、慢性頭痛に関する薬物治療を中心としたエビデンスの集積を背景に、日本神経学会・日本頭痛学会の共同監修により、「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」が作成されることとなりました。

各診療ガイドライン作成委員会委員長は日本神経学会の代表理事が指名し、各委員長が委員、協力研究者、評価・調整委員の候補者を推薦して、候補者は利益相反自己申告書を提出し、利益相反審査委員会の審査と勧告に従って各委員会委員長と調整したうえで、理事会で承認するという手順をとっています。また、本ガイドラインは日本脳神経外科学会と日本神経治療学会の協力で作成されました。快く作成に賛同いただいた両学会には深謝いたします。

本ガイドラインは、これまでのガイドラインと同じく evidence-based medicine (EBM) の考え方に基づいて作成され、Q & A (質問と回答) 方式で記述されていますので、2010年版と同様に読みやすい構成になっています。回答内容は、引用文献のエビデンスを精査し、エビデンスレベルに基づく推奨のグレードを示しています。しかしながら、疾患や症状によっては、エビデンスが十分でない領域もあり、薬物治療や脳神経外科治療法が確立されているものから、薬物療法に限界があるために非薬物的介入や介護が重要なものまで、治療内容は疾患ごとにさまざまであり、EBMの評価段階も多様です。さらに、治療目標が症状消失や寛解にある疾患と、症状の改善は難しくQOLの改善にとどまる疾患とでは、治療の目的も異なります。そのような場合であっても現時点で考えられる最適なガイドラインを示しています。

診療ガイドラインは、決して画一的な治療法を示したものではないことにもご留意下さい。同一疾患であっても、最も適切な治療は患者さんごとに異なり、医師の経験や考え方によっても治療内容は異なるかもしれません。本ガイドラインは、あくまで、治療法を決定する医師がベストの治療法を決定するうえでの参考としていただけるように、個々の治療薬や非薬物的治療の現状における評価を、一定の方式に基づく根拠をもとに提示したものです。

慢性頭痛の診療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要となります。本ガイドラインを各関係学会員の皆様に活用していただき、さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容はよりよいものになっていきます。本ガイドラインが、皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております。

2013年5月吉日

日本神経学会 代表理事 水澤英洋

日本頭痛学会 理事長 坂井文彦

日本神経学会 ガイドライン統括委員長 辻 貞俊

序

はじめに

1988 年，国際頭痛学会が The International Classification of Headache Disorders を発表したことによって，世界で共通の頭痛診断基準が用いられるようになり，頭痛研究の基盤ができた．それに応じて，わが国でも日本頭痛学会，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 1 つとして，「慢性頭痛治療ガイドライン 2002」が出版された．続いて 2004 年，国際頭痛学会は The International Classification of Headache Disorders ; 2nd Edition (ICHD-II) を発表した．これに応じて，慢性頭痛の診療ガイドライン作成における研究班(主任研究者：坂井文彦)が中心となり，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」がまとめられた．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)」が医学書院から出版された．また，2007 年には ICHD-II 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(訳：日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会)」が出版された．

2010 年からの新たな「慢性頭痛の診療ガイドライン」への取り組み

トリプタンが普及し，日本における頭痛診療も変化してきたため，日本頭痛学会が作成した「慢性頭痛の診療ガイドライン」(2006 年)を改訂する必要が生じてきた．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」作成を目的に，39 名のメンバーで 2010 年 11 月より第 3 版作成のための委員会が結成された．その後，2011 年には，日本神経学会と日本頭痛学会が中心となり，さらに日本神経治療学会，日本脳神経外科学会も加わって，この改訂作業を行うことになった．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 名を神経学会のガイドライン委員とし，他の 27 名を神経学会のガイドライン協力委員とすることが決まった．また，評価・調整委員 7 名を新たに加え計 46 名で構成される委員会となり，改訂作業が進められた．

作成手順と組織

この改訂作業のはじめに，内容の組み立て方の方針として，第 2 版の構成にならって作成することが決められた．第 2 版では Clinical Question (CQ)を採用していたので，その形式は変えず，第 2 版同様に以下の 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)

表 1 Oxford EBM センター・エビデンスレベル (2001)

| レベル | 内容 |
|------|---|
| I a | 均質なランダム化比較試験の系統的レビュー |
| I b | 信頼区間の狭い 1 個のランダム化比較試験 |
| I c | すべてか/なし |
| II a | 均質なコホート研究による系統的レビュー |
| II b | 1 個のコホート研究 (質の低いランダム化比較試験を含む; 例えば追跡率 80% 未満のもの) |
| II c | アウトカム研究 |
| III | 均質な症例対照研究による系統的レビューあるいは 1 個の症例対照研究 |
| IV | 症例集積研究と質の低いコホート研究や症例対照研究 |
| V | 明白な批判的吟味の無い, あるいは生理学や実験室での研究, 根本原理に基づく専門家の意見 |

表 2 推奨のグレード (強さ)

| | |
|--------|--------------------|
| グレード A | 行うよう強く勧められる |
| グレード B | 行うよう勧められる |
| グレード C | 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない |

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」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, 表 1 に示す基準に従って PubMed, Cochrane Library, 医学中央雑誌その他を利用して検索し, 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 (表 2) を作成した。なお本作業を進めるにあたって, 医療情報サービスセンター Minds 部長の吉田雅博氏にご指導をいただいた。同氏にはこの場を借りて深甚の謝意を表す。また, 重要な論文はできるだけ, 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った。2012 年 6 月 3 日には委員が集まり, すべての項目のブラッシュアップを行った。その後, 2012 年 11 月 17 日に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, また全学会員に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 月に出版の運びとなった。

ガイドラインの内容

本ガイドラインは 2006 年版でも述べられているように, 診療を支援するためのものであって, 診療を拘束するものではなく, 臨床の現場では, ガイドラインとともに医師の経験が重要となる。よりよい臨床的判断により患者の満足度を高めるために活用されることが望まれる。

2006 年版の Clinical Question (CQ)を採用し、さらに新たに 19 項目の CQ を追加した。従来からの CQ もすべて内容を見直して作成した。

おわりに

本ガイドラインは 2006 年版慢性頭痛の診療ガイドラインをもとに、最新の情報を加え、慢性頭痛診療の国際標準的な考え方を示した。2002 年のガイドラインをわが国の慢性頭痛治療ガイドライン初版とすれば、2006 年版が第 2 版、そして本ガイドラインは第 3 版といえる。慢性頭痛の診療に当たる医師が効率的かつ標準的治療を行ううえで必須の資料となれば幸いである。さらに、英語版を作成し国際的にわが国の慢性頭痛の診療ガイドラインに関する情報を発信する予定としている。

最後に多くの委員の努力の賜物といえる本書が出版される運びとなり、関係各位に感謝の意を表したい。

2013 年 5 月

慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会を代表して
荒木信夫
竹島多賀夫

目次

| | |
|--------------------------------------|-----|
| 慢性頭痛の診療ガイドライン2013の発行について | iii |
| 序 | v |
| 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会・委員一覧/評価・調整委員/協力学会 | xv |

I 頭痛一般 1

| | | |
|---------|---------------------------------------|----|
| CQ I-1 | 頭痛はどのように分類し診断するか | 2 |
| CQ I-2 | 一次性頭痛と二次性頭痛はどう鑑別するか | 6 |
| CQ I-3 | くも膜下出血はどう診断するか | 9 |
| CQ I-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 | 12 |
| CQ I-5 | プライマリケア医は頭痛医療にどう取り組むべきか | 16 |
| CQ I-6 | 歯科医は頭痛医療にどう取り組むべきか | 18 |
| 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 | 20 |
| CQ I-8 | アルゴリズムをどう使用するか | 23 |
| CQ I-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 | 26 |
| CQ I-10 | 問診票, スクリーナーをどう利用するか | 29 |
| CQ I-11 | 頭痛ダイアリーをどう使用するか | 33 |
| CQ I-12 | どのような一次性頭痛を治療すべきか | 35 |
| CQ I-13 | 一次性頭痛の入院治療の対象と治療法は | 37 |
| CQ I-14 | 市販薬による薬物療法をどのように計画するか | 39 |
| CQ I-15 | 漢方薬は有効か | 42 |
| CQ I-16 | 薬物療法以外にどのような治療法があるか | 45 |
| CQ I-17 | 認知行動療法は一次性頭痛の治療に有効か | 47 |
| CQ I-18 | 一次性頭痛は不安/抑うつを随伴するか | 50 |
| CQ I-19 | 産業医, 脳ドック医は頭痛にどう対処すればよいか | 53 |
| CQ I-20 | 学校医は頭痛にどう対処すればよいか | 55 |
| CQ I-21 | 患者教育, 医師-患者関係で留意すべき点は | 57 |
| CQ I-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 | 59 |
| CQ I-23 | 頭痛診療においてチーム医療は必要か | 61 |
| CQ I-24 | 解離性動脈瘤に伴う頭痛はどう診断するか | 64 |

| | | |
|---------|---------------------------|----|
| 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 | 68 |
|---------|---------------------------|----|

II 片頭痛 75

1. 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後 76

| | | |
|-------------|--|-----|
| CQ II-1-1 | 片頭痛はどのように分類するのか | 76 |
| CQ II-1-2 | 片頭痛はどのように診断するか | 79 |
| CQ II-1-3 | わが国における片頭痛の有病率ほどの程度か | 83 |
| CQ II-1-4-1 | 片頭痛の病態にはどのような説があるか | 85 |
| CQ II-1-4-2 | 片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか | 87 |
| CQ 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 | 89 |
| CQ II-1-4-4 | 片頭痛の疼痛はどのように考えられているか | 91 |
| CQ II-1-4-5 | 片頭痛にセロトニンの異常はどうか関与するのか | 93 |
| CQ II-1-4-6 | 片頭痛発作時の脳血流はどうか変化するか | 95 |
| CQ 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 | 97 |
| CQ II-1-6-1 | 片頭痛の予後はどうか(片頭痛慢性化を含む) | 100 |
| CQ II-1-6-2 | 片頭痛患者の健康寿命の阻害, QOLの阻害ほどの程度か | 103 |
| CQ 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 | 105 |
| CQ II-1-8 | 慢性片頭痛とはどのような疾患か | 107 |
| CQ II-1-9 | 片頭痛は脳梗塞の危険因子か | 109 |
| 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 | 111 |

2. 急性期治療 114

| | | |
|------------|---|-----|
| CQ 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 | 114 |
| CQ II-2-2 | トリプタンはどのタイミングで使用すべきか | 118 |
| CQ II-2-3 | 複数のトリプタンをどう使い分けるか(preference) | 120 |
| CQ 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 | 122 |
| CQ 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 | 124 |
| CQ II-2-6 | エルゴタミンはどう使うか | 126 |
| CQ 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 | 128 |
| CQ II-2-8 | 急性期治療において制吐薬の使用は有用か | 131 |
| CQ 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 | 133 |
| CQ 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 | 136 |
| CQ II-2-11 | 妊娠中, 授乳中の片頭痛治療(急性期・予防)はどうか | 139 |
| CQ II-2-12 | 月経時片頭痛の診断および治療 | 142 |

3. 予防療法 145

| | | |
|-----------|-------------------|-----|
| CQ II-3-1 | どのような患者に予防療法が必要か | 145 |
| CQ II-3-2 | 予防療法にはどのような薬剤があるか | 148 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| CQ II-3-3 | 複数の予防療法をどのように使い分けるか | 151 |
| CQ II-3-4 | 予防療法はいつまで続ける必要があるのか | 154 |
| CQ 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 | 156 |
| CQ II-3-6 | Ca拮抗薬(ロメジジン)は片頭痛の予防に有効か | 159 |
| CQ 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 | 162 |
| CQ 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 | 165 |
| CQ II-3-9-1 | 抗うつ薬は片頭痛の予防に有用か | 169 |
| CQ II-3-9-2 | 抗うつ薬(SSRI/SNRI)とトリプタンの併用は安全か | 172 |
| CQ II-3-10 | マグネシウム, ビタミンB ₂ , feverfew, 鎮痛薬は片頭痛の予防に有効か | 174 |
| CQ II-3-11 | 片頭痛のその他の予防療法は有効か | 178 |
| CQ II-3-12 | ボツリヌス毒素(botulinum neurotoxin: BoNT)は片頭痛の予防に有効か | 180 |
| CQ II-3-13 | 典型的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 | 183 |
| CQ II-3-14 | 慢性片頭痛はどのように治療するか | 186 |

III 緊張型頭痛 189

| | | |
|-----------|--|-----|
| CQ III-1 | 緊張型頭痛にはどのような分類があるか | 190 |
| CQ III-2 | 緊張型頭痛はどのように診断するか | 192 |
| CQ III-3 | どの程度の緊張型頭痛患者が存在するのか, またその危険因子や誘因・予後はどうか, 本当の緊張型の数は | 194 |
| CQ III-4 | 緊張型頭痛の病態はどのように理解されているのか | 196 |
| CQ III-5 | 変容性片頭痛と緊張型頭痛の関連はどうか | 199 |
| CQ III-6 | 緊張型頭痛の治療はどのように行うか | 201 |
| CQ III-7 | 緊張型頭痛の急性期(頭痛時, 頓服)治療にはどのような種類があり, どの程度有効か, またどのように使い分けるか | 204 |
| CQ III-8 | 緊張型頭痛の予防治療はどのように行うか | 206 |
| CQ III-9 | 緊張型頭痛の治療法で薬物療法以外にどのようなものがあるか | 209 |
| CQ III-10 | 緊張型頭痛にボツリヌス療法は有効か | 212 |

IV 群発頭痛および その他の三叉神経・自律神経性頭痛 215

| | | |
|---------|--|-----|
| CQ IV-1 | 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛にはどのような分類・病型があるか | 216 |
| CQ IV-2 | 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛はどのように診断するか | 218 |
| CQ IV-3 | 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛にはどの程度の患者が存在するか, 危険因子, 増悪因子にはどのようなものが存在し, 患者の予後はどうか | 221 |
| CQ IV-4 | 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛の病態はどのように理解されているのか | 223 |

| | | |
|----------------|--|-----|
| CQ IV-5 | 群発頭痛急性期(発作期)治療薬にはどのような種類があり, どの程度の有効性か | 226 |
| CQ IV-6 | 群発頭痛発作期の予防療法にはどのような薬剤があり, どの程度有効か | 229 |
| 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 | 233 |
| CQ IV-8 | 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 | 235 |
| CQ IV-9 | 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛患者の健康寿命の阻害, QOLの阻害はどの程度か | 237 |

V その他の一次性頭痛 239

| | | |
|---------------|---|-----|
| CQ V-1 | 片頭痛, 緊張型頭痛, 群発頭痛以外の一次性頭痛にはどのようなものがあるか | 240 |
| CQ V-2 | 一次性穿刺様頭痛, 一次性咳嗽性頭痛, 一次性労作性頭痛はどのように診断し, 治療するか | 242 |
| CQ V-3 | 性行為に伴う一次性頭痛はどのように診断し治療するか | 245 |
| CQ V-4 | 睡眠時頭痛はどのように診断し治療するか | 248 |
| CQ V-5 | 一次性雷鳴頭痛はどのように診断し治療するか | 251 |
| CQ V-6 | 持続性片側頭痛はどのように診断し治療するか | 253 |
| CQ V-7 | 新規発症持続性連日性頭痛はどのように診断し治療するか | 256 |
| CQ V-8 | 慢性連日性頭痛はどのように診断するか | 259 |

VI 薬物乱用頭痛 263

| | | |
|----------------|--------------------|-----|
| CQ VI-1 | 薬物乱用頭痛はどのように診断するか | 264 |
| CQ VI-2 | 薬物乱用頭痛の患者はどれくらいいるか | 266 |
| CQ VI-3 | 薬物乱用頭痛の治療法と予後はどうか | 268 |

VII 小児の頭痛 271

| | | |
|-----------------|---|-----|
| CQ VII-1 | 小児にはどのような頭痛が多いか | 272 |
| CQ VII-2 | 小児の片頭痛はどのように診断するか | 276 |
| CQ VII-3 | 小児の二次性頭痛にはどのようなものが多いか | 281 |
| 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 | 284 |
| CQ VII-5 | 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 | 287 |

VIII 遺伝子 291

| | | |
|------------------|------------------------------|-----|
| CQ VIII-1 | 片頭痛は遺伝的素因があるか | 292 |
| CQ VIII-2 | 群発頭痛は遺伝的素因があるか | 295 |
| CQ VIII-3 | 緊張型頭痛は遺伝的素因があるか | 297 |
| 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 | 299 |

| | | |
|-------------------------------------|--|-----|
| CQ VIII-5 | 片頭痛の遺伝子診断はできるか | 302 |
| 付録 | | 305 |
| スマトリプタン在宅自己注射ガイドライン | | 305 |
| CQ 1 | どのような頭痛患者にスマトリプタン在宅自己注射による治療を行うか (適応, 副作用, 使用禁忌) | 306 |
| CQ 2 | スマトリプタン在宅自己注射の導入と患者説明をどのように行うか. 処方量はどれ くらいが適切か | 309 |
| CQ 3 | スマトリプタン在宅自己注射の初回投与時はどのように指導するか. また, 緊急時 (重篤な有害事象出現時)の対処法はどのようにするか | 315 |
| バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン (暫定版) | | 319 |
| はじめに | | 320 |
| CQ 1 | バルプロ酸は片頭痛の治療に有効か, 片頭痛の予防薬として バルプロ酸は国際的なコンセンサスがあるか | 322 |
| CQ 2 | バルプロ酸はどのような片頭痛患者に投与するのか | 324 |
| CQ 3 | 片頭痛治療に用いるバルプロ酸の用量はどの程度か, バルプロ酸 投与時の注意点は何か | 326 |
| CQ 4 | 片頭痛治療におけるバルプロ酸血中濃度測定にはどのような意義があるのか | 329 |
| CQ 5 | バルプロ酸は小児片頭痛の予防に有効でかつ安全か | 331 |
| プロプラノロールによる片頭痛治療ガイドライン (暫定版) | | 333 |
| はじめに | | 334 |
| CQ 1 | プロプラノロールは片頭痛の予防に有効か, また, 片頭痛の予防薬として プロプラノロールは国際的なコンセンサスがあるか | 336 |
| CQ 2 | プロプラノロールはどのような片頭痛患者に投与するのか | 338 |
| CQ 3 | 片頭痛治療に用いるプロプラノロールの用量はどの程度か | 340 |
| CQ 4 | プロプラノロール投与時の注意点は何か(副作用, 相互作用) | 342 |
| 索引 | | 341 |

慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会・委員一覧

委員長

荒木 信夫 埼玉医科大学・副医学部長 / 神経内科・教授

副委員長

竹島多賀夫 富永病院・副院長・神経内科部長・頭痛センター長

委員

| | |
|-------|----------------------------------|
| 安藤 直樹 | 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野・講師 |
| 飯塚 高浩 | 北里大学医学部神経内科学・講師 |
| 五十嵐久佳 | 富士通クリニック内科(頭痛外来) |
| 池田 幸穂 | 東京医科大学八王子医療センター脳神経外科・教授 |
| 伊藤 康男 | 埼玉医科大学神経内科・講師 |
| 稲垣美恵子 | 千船病院産婦人科・医長 |
| 今村 恵子 | 京都大学IPS細胞研究所・研究員 |
| 大熊 壮尚 | 東海大学医学部内科学系神経内科・准教授 |
| 小川 果林 | 北里大学医学部神経内科学・助教 |
| 加藤 裕司 | 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科・講師 |
| 菊井 祥二 | 富永病院神経内科・副部長 / 頭痛センター |
| 喜多村孝幸 | 日本医科大学脳神経外科学・准教授 |
| 工藤 雅子 | 岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野・講師 |
| 桑原健太郎 | 日本医科大学小児科・病院講師 |
| 五野由佳理 | 北里大学病院総合診療部・診療講師 |
| 古和 久典 | 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野・准教授 |
| 西郷 和真 | 近畿大学医学部神経内科・講師 |
| 佐藤 慎哉 | 山形大学医学部総合医学教育センター・教授 |
| 柴田 興一 | 東京女子医科大学東医療センター内科・准教授 |
| 柴田 護 | 慶應義塾大学医学部神経内科・専任講師 |
| 島津 智一 | 埼玉精神神経センター神経内科・医長 |
| 清水 利彦 | 慶應義塾大学医学部神経内科・専任講師 |
| 鈴木 倫保 | 山口大学大学院医学系研究科脳神経外科学・教授 |
| 高橋 祐二 | 国立精神・神経医療研究センター神経内科・医長 |
| 竹川 英宏 | 獨協医科大学神経内科・准教授 / 脳卒中部門長 |
| 土井 光 | 広島赤十字・原爆病院神経内科 |
| 永田栄一郎 | 東海大学医学部内科学系神経内科・准教授 |
| 中野 俊也 | 鳥取大学医学部総合医学教育センター・准教授 |
| 端詰 勝敬 | 東邦大学医学部心身医学講座・准教授 |
| 橋本しをり | 沢田はしもと内科・院長 |
| 濱田 潤一 | 北里大学医学部神経内科学・教授 / 北里研究所病院神経内科・部長 |
| 平田 幸一 | 獨協医科大学神経内科・教授 |
| 藤木 直人 | 国立病院機構北海道医療センター神経内科・医長 |
| 藤田 光江 | 筑波学園病院小児科 |
| 山根 清美 | 太田熱海病院脳神経センター神経内科・センター長 |
| 和嶋 浩一 | 慶應義塾大学医学部歯科口腔外科学教室・専任講師 |
| 渡邊 由佳 | 獨協医科大学神経内科・講師 |

(五十音順)

評価・調整委員

| | |
|-------|-------------------------------|
| 坂井 文彦 | 埼玉国際頭痛センター・センター長 |
| 福内 靖男 | 福内ペインクリニック・院長 |
| 岩 田 誠 | メディカルクリニック柿の木坂・院長 |
| 間中 信也 | 温知会間中病院・院長 |
| 北川 泰久 | 東海大学医学部附属八王子病院・病院長 |
| 鈴木 則宏 | 慶應義塾大学医学部神経内科・教授 |
| 中島 健二 | 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野・教授 |

協力学会

日本神経治療学会・日本脳神経外科学会

I

頭痛一般

頭痛はどのように分類し診断するか

推奨

頭痛の分類と診断は、国際頭痛分類第2版 International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) に準拠して診断する。

グレード A

背景・目的

国際頭痛学会 (International Headache Society : IHS) は、2004 年にそれまでの研究の進歩とエビデンス、批判と意見を取り入れて IHS 分類初版を 15 年ぶりに改訂し、International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (日本語名：頭痛分類第2版、略号 ICHD-II) として Cephalalgia 誌上に公表した¹⁾。同年には日本語訳も出版された²⁾。2004 年以降の頭痛分類と診断は、ICHD-II に準拠してなされるべきである。

頭痛の分類はトルコ・カッパドキアの Aretaeus (B.C.81 生まれの医師) が頭痛を cephalalgia, cephalaea, heterocrania の3種類に分けたのに始まる³⁻⁵⁾。heterocrania は頭蓋の半分の頭痛とされ、現在の片頭痛に相当する。

史上初めての consensus-orientated な頭痛分類は 1962 年に公表された米国神経学会・頭痛分類特別委員会の頭痛分類 (Ad Hoc 分類) であった⁶⁾。この分類では頭痛を 15 タイプに分類した。しかし診断基準はつけられなかった。

1988 年 Olesen を委員長とする国際頭痛学会の頭痛分類委員会は国際頭痛分類初版 (IHS 分類初版；1988) を提案した⁷⁾。IHS 分類初版では頭痛をまず 13 項目に分類し、さらに 165 種類の頭痛サブタイプに細分した。それぞれのサブタイプには実践的診断基準 (operational criteria) が明示された。IHS 分類初版では、片頭痛の発生机序として血管よりも神経系に重きをおく考えから、血管性頭痛の考え方を廃し、片頭痛と群発頭痛を独立させ、筋収縮性頭痛を緊張型頭痛と改称した。

この IHS 分類初版を 740 人にあてはめたところ、分類不能な頭痛は 2 人 (0.3%) のみであり、大方の頭痛を網羅していた⁵⁾。IHS 分類初版と実践的診断基準の一貫性、再現性、信頼性は、臨床的検討により実証されている^{8, 9)}。

なお ICHD-II についての解説は文献^{2, 5, 10-12)}を参照されたい。

臨床的な必要性から 2006 年に慢性片頭痛と薬物乱用頭痛 (medication overuse headache : MOH) の付録診断基準が追加された^{13, 14)}。また, 二次性頭痛の診断基準の改訂案が提案されている^{15, 16)}。国際頭痛学会の分類委員会により ICHD-III の刊行の準備が進められていたが³⁾, 2013 年内には ICHD-III (beta) が³⁾, 発行される予定である¹⁷⁾。

解説・エビデンス

国際頭痛分類第 2 版の頭痛分類²⁾

次の 3 部から構成されている。

第 1 部 一次性頭痛：4 分類 (45 サブタイプ)

第 2 部 二次性頭痛：8 分類 (120 サブタイプ)

第 3 部 頭部神経痛, 中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛：2 分類 (29 サブタイプ)
付録 (31 サブタイプ)

頭痛の大分類

- 第 1 部 : Part one

一次性頭痛 The primary headache

1. 片頭痛 Migraine
2. 緊張型頭痛 (TTH) Tension-type headache
3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛 Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias
4. その他の一次性頭痛 Other primary headaches

- 第 2 部 : Part two

二次性頭痛 The secondary headache

5. 頭頸部外傷による頭痛 Headache attributed to head and/or neck trauma
6. 頭頸部血管障害による頭痛 Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder
7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛 Headache attributed to non-vascular intracranial disorder
8. 物質またはその離脱による頭痛 Headache attributed to a substance or its withdrawal
9. 感染症による頭痛 Headache attributed to infection
10. ホメオスターシスの障害による頭痛 Headache attributed to disorder of homeostasis
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 Headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures
12. 精神疾患による頭痛 Headache attributed to psychiatric disorder

- 第 3 部 : Part three

頭部神経痛, 中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛 Cranial neuralgias, central and primary facial pain and other headaches

13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛 Cranial neuralgias and central causes of facial pain
14. その他の頭痛, 頭部神経痛, 中枢性あるいは原発性顔面痛 Other headache, cranial neuralgia, central or primary facial pain

- 付録 : Appendix

注

- ・初版は 13 分類であったが国際頭痛分類第 2 版(ICHD-II)では「12. 精神疾患による頭痛」が加わったために 14 分類となった。
- ・ICHD-II は頭痛の診療・研究・教育に必須の文献である。
- ・少なくとも片頭痛(前兆のない片頭痛と前兆のある片頭痛)、緊張型頭痛、群発頭痛、薬物乱用頭痛に精通する。
- ・初版出版後 15 年間の膨大な頭痛エビデンスを整理して分類が改訂されたが、基本方針は初版のそれを踏襲されている。
- ・階層的な分類体系(hierarchical classification)によって分類されている。グループ→タイプ→サブタイプ→サブフォームに分類されている。これにより各頭痛は 1~4 桁のコードによって表される。しかし実用的には 2 桁までの分類で十分である。
- ・1.5.1 慢性片頭痛, 4.5 睡眠時頭痛, 4.6 一次性雷鳴頭痛, 4.7 持続性片側頭痛などの頭痛疾患が新規追加された。
- ・頭痛によっては分類コードが変更された(例: 1.3 眼筋麻痺性片頭痛は 13.17 眼筋麻痺性片頭痛に移動された)。
- ・新しい病態生理学的考え方を反映して、名前を変えられたものもある(例: TAC: 三叉神経・自律神経性頭痛など)。
- ・ICHD-II の邦訳にあたって「前兆を伴わない片頭痛」は「前兆のない片頭痛」など訳語の改訂がなされた。
- ・WHO(世界保健機関)の国際疾病分類と同じ様式にまとめられ ICD-10NA(国際疾病分類第 10 版・神経疾患群)と対応している。
- ・ICHD-II の発表直後より MOH の診断基準は改訂する必要性が指摘され、2004 年 3 月に変更された。主な変更点は①薬物乱用頭痛のサブフォームで記載されている頭痛の特徴を削除する、②新しいサブフォームとして「8.2.6 急性期治療薬の組み合わせによる薬物乱用頭痛」の追加であるが、日本語版ではすでにこの 2 か所は改正済みである^{2, 18)}。
- ・ICHD-II の日本語版は、学会誌として 2004 年に刊行された²⁾。誤植などの修正とその後の変更などを記載した冊子版が出版されている¹⁹⁾。
- ・2006 年の改訂での重要なポイントは MOH では薬物乱用があれば診断できることとし、中止による頭痛の改善を要件としなくなり、慢性片頭痛では少なくとも過去には前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛をもっていることが必須であるが、現在の頭痛の性状が必ずしも片頭痛の特徴を示さなくともよいとした点である¹⁶⁾。
- ・現在の二次性頭痛の診断基準項目 D は「頭痛は原因疾患の成功裏の治療または自然寛解により、3 か月以内(いくつかの原因疾患ではもっと短期間)により著明に改善するかあるいは消失する」と記載されており、原因疾患の除去により頭痛が完全に消失するか、大幅に改善する必要があるが、いくつかの原因疾患は治療不可能であり、頭痛が永続的である場合がある。ICHD-III に向けた改訂案では、基準項目 C で因果関係のエビデンスを明示するために大幅に修正し、5 つの下位基準中 2 つを満たす必要があることとした。すなわち、以前の基準項目 C では頭痛発症時の原因疾患の時間的關係を重視したが、新提案では、従前の頭痛発現の時期の關係(C1)に加え、頭痛と原因疾患の経時的な關係について、C2 として悪化を、C3 として改善を採用した。C4 では、頭痛の典型的特徴が存在すればこれを記載し、C5 は原因であることを示す他の根拠とした。また、基準項目 D では頭痛の改善または消失を要件としていたが、これを廃止し、新

提案では、その頭痛が他の頭痛診断によって、うまく説明できないこととした^{15, 16)}。

参考

- ・ 国際頭痛分類第2版(ICHD-II)についての解説文献^{2, 5, 10-12)}
- ・ 原文(英語)URL <http://ihs-classification.org/en/>
- ・ 日本語訳 URL <http://www.jhsnet.org/kokusai.html>

●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) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会: 国際頭痛分類第2版(ICHD-II). 日本頭痛学会誌 2004; 31(1): 13-188.
- 3) Isler H: Headache classification prior to the Ad Hoc criteria. Cephalalgia 1993; 13(Suppl 12): 9-10.
- 4) 間中信也: 頭痛研究の歴史. 神経研究の進歩 2002; 46(3): 331-340.
- 5) Gladstone JP, Dodick DW: From hemicrania lunaris to hemicrania continua: an overview of the revised International Classification of Headache Disorders. Headache 2004; 44(7): 692-705.
- 6) The Ad Hoc Committee on Classification of Headache: Classification of Headache. Arch Neurol 1962; 6: 173-176.
- 7) 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.
- 8) Granello F, D'Alessandro R, Manzoni GC, Cerbo R, Colucci D'Amato C, Pini LA, et al: International Headache Society classification: interobserver reliability in the diagnosis of primary headaches. Cephalalgia 1994; 14(1): 16-20.
- 9) Leone M, Filippini G, D'Amico D, Farinotti M, Bussone G: Assessment of International Headache Society diagnostic criteria: a reliability study. Cephalalgia 1994; 14(4): 280-284.
- 10) 坂井文彦: 【頭痛をめぐる最近の話題】新しい国際分類. 脳と神経 2004; 56(8): 639-643.
- 11) 藤木直人: 【頭痛診療最前線 よりよき頭痛診療を目指して】新国際頭痛と診断基準. カレントセラピー 2004; 22(10): 979-982.
- 12) 坂井文彦(編), 間中信也: 新国際頭痛分類(ICHD-II)—一次性頭痛, 二次性頭痛. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 21/神経2 頭痛 2004: 9-15.
- 13) Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006; 26(6): 742-746.
- 14) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 坂井文彦: 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会: 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. 日本頭痛学会誌 2007; 34(2): 192-193.
- 15) Olesen J, Steiner T, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First MB, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD: Proposals for new standardized general diagnostic criteria for the secondary headaches. Cephalalgia 2009; 29(12): 1331-1336.
- 16) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 山根清美, 坂井文彦, 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会: 国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の二次性頭痛診断基準の改訂動向について. 日本頭痛学会誌 2010; 36(3): 235-238.
- 17) Olesen J: New plans for headache classification: ICHD-3. Cephalalgia 2011; 31(1): 4-5.
- 18) 五十嵐久佳, 間中信也: 国際頭痛分類第2版第1回改訂版(ICHD-II R1)における「8.2 薬物乱用頭痛」診断基準の改正点—日本語版国際頭痛分類第2版との相違点. 日本頭痛学会誌 2006; 33(1): 26-29.
- 19) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会(著), 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.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB: 医中誌(2012/5/28)
頭痛の分類 58
頭痛分類 118
(頭痛/TH or 頭痛/AL) and (分類/TH or 分類/AL) 798
- ・ 検索 DB: PubMed(2012/5/28)
classification of headache 3085
international classification of headache 1030
headache disorders/*classification 889
- ・ 使用 DB: 医中誌(2012/5/28)
(頭痛/TH or 頭痛/AL) and 診断基準/AL 242
- ・ 使用 DB: PubMed(2012/5/28)
headache/diagnostic criteria 3107
headache/*classification/*diagnosis 449

一次性頭痛と二次性頭痛はどう鑑別するか

推奨

①突然の頭痛、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癌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。

グレードA

背景・目的

頭蓋内に限らず、頭痛の原因となる何らかの疾患があって発生する頭痛を二次性頭痛という。国際頭痛分類第2版(ICHD-II)では、二次性頭痛を5.「頭頸部外傷による頭痛」、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」、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」に分類し、さらに細分化して記載されている^{1,2)}。二次性頭痛の分類と診断はICHD-IIに沿って行う。しかし、ICHD-IIでは頭痛が治療により消失した後でないと確実に診断できないという問題点があるため、国際頭痛分類の第3版の刊行に向けて、改訂作業の一環として新しい二次性頭痛の一般診断基準が提案されている^{3,4)}。

二次性頭痛の原因は多種多様であり、生命の危険も存在するため注意深い診察が必要である。「一次性頭痛か、二次性頭痛か、またはその両方か」、このフレーズがICHD-IIのなかで繰り返し論じられている^{1,2)}。臨床診療で重要なことは数多く存在する二次性頭痛の原因のなかで「誤診すると生命の危機につながる頭痛」を見落とさないことである。

解説・エビデンス

現在の二次性頭痛の診断基準項目Dは「頭痛は原因疾患の成功裏の治療または自然寛解により、3か月以内(いくつかの原因疾患ではもっと短期間)により著明に改善するかあるいは消失する」と

記載されており、原因疾患の除去により頭痛が完全に消失するか、大幅に改善する必要がある。いくつかの原因疾患は治療不可能であり、頭痛が永続的である場合もある。この問題を解決するために国際頭痛学会の分類委員会から、二次性頭痛の診断基準改訂の方針と、二次性頭痛の一般診断基準の修正提案の雛形が以下のように掲載された^{3,4)}。

- A. 診断基準項目 C, D を満たす頭痛がある
- B. 科学的に頭痛を引き起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關係が一致する
 - 2. 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、時間的關係が一致する
 - 3. 頭痛の改善は、推定される原因疾患の改善と時間的關係が一致する
 - 4. 頭痛に、原因疾患の典型的特徴がある
 - 5. 原因と推定できる他の証拠がある
- D. 頭痛は、他の頭痛診断によって、うまく説明できない

現在、この一般基準に沿って、各二次性頭痛の基準の改訂作業が進められている。

まず最初に、一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別が重要である。二次性頭痛を疑うポイントは「突発性の頭痛」、「経験したことのない頭痛」、「いつもと様子の違う頭痛」、「悪化傾向の頭痛」などである。50 歳以降の初発頭痛、麻痺や視力・視野異常、意識の変容や痙攣など神経症候を伴う頭痛、発熱や発疹、項部硬直を伴う頭痛、全身性疾患の既往などは二次性頭痛の可能性を十分考慮する⁵⁾。「同様の頭痛の経験の有無」に関する問診はきわめて有用で、これまでに経験のないような頭痛、人生最悪の頭痛であれば、神経学的な診察と評価を行い、適切な画像検査、血液検査、髄液検査などを選択して実施することが重要である⁶⁾。くも膜下出血などの緊急性の高い二次性頭痛が否定的で、一次性頭痛として矛盾しなければ治療を開始するが、もし経過が一次性頭痛としては典型的でない場合や治療に対する反応が悪い場合は、再度、二次性頭痛の可能性を検討する⁷⁾。特に一次性頭痛の患者が二次性頭痛をきたす疾患に罹患した際に、診断が遅れることがないように注意が必要である。

小児では、6 か月以内に薬剤が効かない頭痛、乳頭浮腫・眼振・歩行・運動障害を有する頭痛、片頭痛の家族歴を有さない頭痛、意識障害または催吐を伴う頭痛、睡眠と覚醒を繰り返す頭痛、中枢神経疾患の家族歴や診療歴を有する頭痛などは、二次性頭痛を疑って神経学的画像検査が必要である⁸⁾。

一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別には、問診や身体・神経所見の診察が大切であるが、画像診断の重要性も指摘されている⁹⁾。Mayer らによれば、くも膜下出血は 217 人中 54 人(25%)が誤診されていた。誤診時の診断名は髄膜炎(15%)、片頭痛(13%)、病因不明の頭痛(13%)、脳梗塞(9%)、高血圧性頭痛(7%)、緊張型頭痛(7%)などであった¹⁰⁾。くも膜下出血の診断上の注意は別 CQ があり、この項では割愛する(CQ 1-3, 9 頁)。

●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) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会: 国際頭痛分類第 2 版(ICHD-II)。日本頭痛学会誌 2004; 31(1): 13-188.

- 3) Olesen J, Steiner T, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First MB, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD : Proposals for new standardized general diagnostic criteria for the secondary headaches. *Cephalalgia* 2009 ; 29 (12) : 1331-1336.
- 4) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 山根清美, 坂井文彦 : 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会 : 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) の二次性頭痛診断基準の改訂動向について. *日本頭痛学会誌* 2010 ; 36 (3) : 235-238.
- 5) Evans RW : Diagnostic testing for migraine and other primary headaches. *Neurol Clin* 2009 ; 27 (2) : 393-415.
- 6) 竹島多賀夫, 神吉理枝, 山下 晋 : 二次性頭痛診断のコツ. *治療* 2011 ; 93 (7) : 1544-1549.
- 7) Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ : Overview, Diagnosis and Classification of headache. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds) : *Wolff's Headache and other Head Pain* 7th ed, pp6-26, Oxford University Press, Oxford, 2001.
- 8) Medina LS, D'Souza B, Vasconcellos E : Adults and children with headache : evidence-based diagnostic evaluation. *Neuroimaging Clin N Am* 2003 ; 13 (2) : 225-235.
- 9) Aygun D, Bildik F : Clinical warning criteria in evaluation by computed tomography the secondary neurological headaches in adults. *Eur J Neurol* 2003 ; 10 (4) : 437-442.
- 10) Mayer PL, Awad IA, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen TA, Dickey P, Harbaugh R, Hopkins LN : Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Stroke* 1996 ; 27 (9) : 1558-1563.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : Pub Med (2012/4/30)
{secondary headache} & {diagnosis} 2351
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2012/4/30)
{二次性頭痛} & {診断} 212
- ・ ハンドサーチにより 1 文献追加 (文献 7)

くも膜下出血はどう診断するか

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。
- 頭痛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。

グレード A

背景・目的

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者の予後は不良である。誤診や診断の遅れが予後の悪化につながるため、初期診察医におけるくも膜下出血の鑑別能力向上が目的である。

頭痛分類第2版の診断基準の理解を容易にし、新知見を加えた。

解説・エビデンス

くも膜下出血の診断・治療ガイドラインは国内外で発表されている^{1,2)}。くも膜下出血の予後は不良で、総死亡率は25～53%と報告されている^{3,4)}。予後を悪化させる最も重要な因子は破裂脳動脈瘤からの再出血である。再出血は誤診や診断の遅れが原因となることが多いため、的確な診断ならびに専門医による治療が必要である^{5,6)}。「今まで経験したことがない突然の激しい頭痛」³⁾を伴うくも膜下出血の大発作をきたす前に、少量な出血(マイナーリーク)を20%前後の症例で認めることがある。このような症例を誤診した場合では予後は劣化するため注意が必要である^{7,8)}。マイナーリークの症状は突然の頭痛が最も多いが、悪心・嘔吐、めまい、せん妄⁹⁾、動眼神経麻痺

や視力障害¹⁰⁾を伴うこともあるので、十分な問診が必要である。一般的にみられる項部硬直はくも膜下出血発症超急性期には認められないため、「項部硬直の欠如はくも膜下出血の除外診断とはならない」ので注意が必要である。画像診断としてCTが有用であり、以前と比較すると^{11, 12)}診断能力は高く、発症 12 時間以内の診断率は 98~100%である¹³⁻¹⁵⁾。CT で異常所見が認められない場合は、MRI の fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 法が有用である^{8, 16-18)}。画像所見が陰性でも、特に発症後 12 時間以降では腰椎穿刺による髄液の観察が重要である^{1, 2, 4, 13, 19)}。

● 参考

2003 年に発表された新しい頭痛分類第 2 版(International Classification of Headache Disorders 2nd Edition : ICHD-II)¹⁶⁾に基づけば、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の診断基準は、次のとおりである。

- A. 突然発症の重度の頭痛で、C および D を満たす
- B. 非外傷性くも膜下出血の画像診断(CT, MRI-T2 または FLAIR)、または髄液による証拠が存在する。その他の臨床徴候を伴うことも伴わないこともある
- C. 頭痛が出血と同時に出現する
- D. 頭痛は 1 か月以内に寛解する

● 文献

- 1) 吉峰俊樹(編)：科学的根拠に基づくくも膜下出血診療ガイドライン 第 2 版。脳卒中の外科 2008 ; 36(Suppl I) : 1-80.
- 2) Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH ; American Heart Association : Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 2009 ; 40(3) : 994-1025.
- 3) Talavera JO, Wachter NH, Laredo F, Halabe J, Rosales V, Madrazo I, Lifshitz A : Predictive value of signs and symptoms in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage among stroke patients. Arch Med Res 1996 ; 27(3) : 353-357.
- 4) van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ : Subarachnoid haemorrhage. Lancet 2007 ; 369(9558) : 306-318.
- 5) Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL : The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1 : Overall management results. J Neurosurg 1990 ; 73(1) : 18-36.
- 6) Inagawa T : Delayed diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients : a community-based study. J Neurosurg 2011 ; 115(4) : 707-714.
- 7) Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A : Warning signs in subarachnoid hemorrhage : a cooperative study. Acta Neurol Scand 1991 ; 84(4) : 277-281.
- 8) Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L : Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1996 ; 85(6) : 995-999.
- 9) Caeiro L, Menger C, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML : Delirium in acute subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc Dis 2005 ; 19(1) : 31-38.
- 10) McCarron MO, Alberts MJ, McCarron P : A systematic review of Terson's syndrome : frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ; 75(3) : 491-493.
- 11) Johansson I, Bolander HG, Kourtopoulos H : CT showing early ventricular dilatation after subarachnoid hemorrhage. Acta Radiol 1992 ; 33(4) : 333-337.
- 12) van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J : Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT : is lumbar puncture still needed after a negative scan? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 ; 58(3) : 357-359.
- 13) Liebenberg WA, Worth R, Firth GB, Olney J, Norris JS : Aneurysmal subarachnoid haemorrhage : guidance in making the correct diagnosis. Postgrad Med J 2005 ; 81(957) : 470-473.
- 14) Given CA 2nd, Burdette JH, Elster AD, Williams DW 3rd : Pseudo-subarachnoid hemorrhage : a potential imaging pitfall associated with diffuse cerebral edema. Am J Neuroradiol 2003 ; 24(2) : 254-256.
- 15) Boesiger BM, Shiber JR : Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture : are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? J Emerg Med 2005 ; 29(1) : 23-27.
- 16) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第 2 版(ICHD-II)。日本頭痛学会誌 2004 ; 31(1) : 13-188.
- 17) Leblanc R : The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1987 ; 66(1) : 35-39.
- 18) Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, Paley MN, Jellinek DA, Powell T, Romanowski C, Hodgson T, Griffiths PD : Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 ; 70(2) : 205-211.
- 19) Wood MJ, Dimeski G, Nowitzke AM : CSF spectrophotometry in the diagnosis and exclusion of spontaneous subarachnoid haemorrhage. J Clin Neurosci 2005 ; 12(2) : 142-146.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/10/15)
Subarachnoid hemorrhage diagnosis
& human
& English/Japanese
& 2005-
& practical guideline/review=457 articles
Cerebral aneurysm
& Subarachnoid hemorrhage diagnosis
& human
& English/Japanese & 2005-
& RCT/metaanalysis=51 articles

救命救急室(ER)での頭痛診療の手順は いかにあるべきか

推奨

頭痛を主訴として来院した患者については一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別が最重要である。まず生命に危険な頭痛をスクリーニングする。すなわち、くも膜下出血による頭痛には特に注意を払う。頭痛の診断には、問診、身体・神経学的診察、画像診断(CT/MRI)が重要である。画像が正常にみえても、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。

グレード A

背景・目的

救急外来にはくも膜下出血のようにきわめて緊急度の高いものから一次性頭痛まで雑多な頭痛を主訴とする患者が来院する。慶應義塾大学病院救急外来(1997年1月～1999年12月)の例をみると頭痛急患は全体の3.2%を占める。そのうち一次性頭痛は38.3%(うち片頭痛6.6%)、二次性頭痛は53.6%であり、くも膜下出血は8.1%であった¹⁾。米国のある救急部を受診した急性一次性頭痛の大多数(95%)は片頭痛であった²⁾。しかし担当医により片頭痛と診断されたものは32%であり、片頭痛に特効的な治療を受けた患者は7%にとどまった。救急担当医は二次性頭痛を鑑別する能力と、一次性頭痛の鑑別および治療の知識が求められる。

解説・エビデンス

まず頭痛の分類について国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の内容を把握しておく必要がある^{3,4)}。危険な頭痛の存在は以下の発症や経過を示すときに疑う⁵⁾。すなわち、発症の年齢が5歳以下または50歳以上、過去6か月以内の発症、5分以内に最強度に達する超急性の経過、非典型的な症状を伴うとき、頭痛とともに今までに経験したことがない症状が出現したとき、局所神経所見があるとき、神経症状の改善のないとき、症状として発疹や頭部の圧痛、外傷、感染、高血圧があるとき、などである。

Dodickは簡潔でわかりやすい一次性/二次性頭痛鑑別臨床の手掛りとしてSNOOPを紹介している⁶⁾。

SNOOP：診断の際の臨床の手がかり

Systemic symptoms/signs(全身性の症状・徴候：発熱，筋痛，体重減少)

Systemic disease(全身性疾患：悪性疾患，AIDS)

Neurologic symptoms or signs(神経学的症状や徴候)

Onset sudden(突然の発症：雷鳴頭痛)

Onset after age 40 years(40歳以降の発症)

Pattern change(パターンの変化：頭痛発作間隔が次第に狭くなる進行性の頭痛，頭痛の種類の変化)

頭痛を主訴として総合診療内科に受診した患者のうち神経所見のない264人にQ1「これまでで最悪の頭痛か」，Q2「増悪しているか」，Q3「突然発症か」の3つの質問をしたところ，最も陽性的中率が高かったのはQ1「増悪」で，次がQ3「突発」であった．3つの質問に非該当の症例には危険な頭痛はなかったというデータも参考になる⁷⁾．

Cortelliらは救命救急室(ER)の非外傷性頭痛のエビデンスに基づく診断を4つの臨床のシナリオについて，医学文献の広範囲なレビューに基づき，コンセンサスを次のようにまとめている⁸⁾．

非外傷性頭痛急患の診断シナリオ

●シナリオ1

重症の頭痛(「最悪の頭痛 “worst headache”」)によりERに入院した成人患者で下記のいずれかを伴う場合

＊急性発症(「雷鳴頭痛 “thunderclap headache”」)

＊局在神経学的所見(または意識障害のような非局在神経学的所見)

＊頭痛発症時に嘔吐または失神

→頭部CTスキャンを行う

→もしCTスキャンが陰性，不確実，画像不良の場合，腰椎穿刺を行う

→もし腰椎穿刺が問題ない場合，24時間以内に神経内科医の診察が必要である

●シナリオ2

重症の頭痛のためにERに入院した成人患者の場合

＊発熱または項部硬直(あるいはその両方)を伴う

→頭部CTスキャンと腰椎穿刺を行う

●シナリオ3

下記の状況で，ERに入院した成人患者の場合

＊最近(日または週の単位)発症した頭痛

＊次第に悪化する頭痛または持続する頭痛

→頭部CTスキャン

→ルーチン血液検査(血沈，CRP検査を含む)

→検査が正常の場合，7日以内に神経学的診察を行う

●シナリオ4

以前から頭痛の既往をもつ成人の場合

＊頭痛は強度，持続と随伴症状に関して以前の発作に類似する

→生命徴候，神経所見，ルーチン血液試験を行う

→これらが正常の場合，ERから退室する

→退院後は，病診連携を行う

わが国の医療環境と異なる面もあるが、急性頭痛の診断シナリオとして参考になる。MRIファーストで急性頭痛の画像検査を実施する場合はFLAIRまたはT2*撮影が必須である。

Kowalskiらは米国の第三次病院に入院した482人のくも膜下出血患者の初期誤診と転帰の関連性をコホート研究により調査した⁹⁾。それによると12%のくも膜下出血患者は誤診されていた。片頭痛または緊張型頭痛(36%)が最も頻度の高い誤診断名であった。誤診は少量の出血と正常な精神状態の場合に起こりやすかった。誤診された患者の生命・機能予後は不良であった。くも膜下出血を疑う患者については軽症そうにみえてもCTスキャンを積極的に行うべきである。積極的なCT検査は、誤診の頻度を減らす可能性がある。CTや髄液所見が正常であってもMRIのFLAIR法でくも膜下出血の診断が可能である¹⁰⁾。

LewisとQureshiは小児と青春期の男女において急激な重症頭痛の原因を分析した¹¹⁾。その結果によると、発熱を伴う上気道感染症、副鼻腔炎または片頭痛が最も多い原因である。急性頭痛の部位が後頭部である場合、患者が頭痛の性状をはっきりと述べるできない場合は、特別な配慮が必要となる。脳腫瘍または頭蓋内出血のような重篤な基礎疾患はまれである。しかし存在する場合は、複数の神経学的徴候(運動失調、不全片麻痺、うっ血乳頭)を伴ったという。

●文献

- 1) 横山雅子, 堀 進悟, 青木克憲, 藤島清太郎, 木村裕之, 鈴木 昌, 相川直樹: 救急搬送患者における頭痛。日本頭痛学会誌 2001; 28(1): 4-5.
- 2) Blumenthal HJ, Weisz MA, Kelly KM, Mayer RL, Blonsky J: Treatment of primary headache in the emergency department. Headache 2003; 44(10): 1026-1031.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl 1): 9-160.
- 4) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会: 国際頭痛分類第2版(ICHD-II)。日本頭痛学会誌 2004; 31(1): 13-188.
- 5) Dowson AJ, Sender J, Lipscombe S, Cady RK, Tepper SJ, Smith R, Smith TR, Taylor FR, Boudreau GP, van Duijn NP, Poole AC, Baos V, Wöber C: Establishing principles for migraine management in primary care. Int J Clin Pract 2003; 57(6): 493-507.
- 6) Dodick DW: Clinical clues(primary/secondary), The 14th Migraine Trust International Symposium. London, 2002.
- 7) Basugi M, Ikusaka M, Mikasa G, Kim S: Usefulness of three simple questions to detect red flag headaches in outpatient settings. 日本頭痛学会誌 2006; 33(1): 30-33.
- 8) Cortelli P, Cevoli S, Nonino F, Baronciani D, Magrini N, Re G, De Berti G, Manzoni GC, Querzani P, Vandelli A; Multi-disciplinary Group for Nontraumatic headache in the Emergency Department: Evidence-based diagnosis of nontraumatic headache in the emergency department: a consensus statement on four clinical scenarios. Headache 2004; 44(6): 587-595.
- 9) Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapovich ND, Connolly ES, Mayer SA: Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. JAMA 2004; 291(7): 866-869.
- 10) 尾上 亮, 井川房夫, 大林直彦, 今田裕尊, 日高敏和, 稲川哲二: 髄液検査で診断できなかった亜急性期クモ膜下出血の1例—緊急MRIの有用性。脳神経外科 2003; 31(6): 663-668.
- 11) Lewis DW, Qureshi F: Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency department. Headache 2000; 40(3): 200-203.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB: PubMed(2012/5/5)
No. Request & Records
- 1 Headache 55659
 - 2 emergency 210382
 - 3 #1 & #2 1907
 - 4 etiology 6577149
 - 5 management 1654390
 - 6 diagnosis 7723671
 - 7 therapy 6548922
 - 8 treatment 7421136
 - 9 "differential diagnosis" 391173
 - 10 #3 & #4 1076

- 11 #3 & #5 704
- 12 #3 & #6 1405
- 14 #3 & #8 1324
- 15 #3 & #9 289
- 16 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 1829
- 17 “Evidence-Based-Medicine”/ all subheadings 49397
- 18 guidelines 219788
- 19 consensus 96334
- 20 #16 & #17 11824
- 21 #16 & #18 8
- 22 #16 & #19 2
- 23 #20 or #21 or #22 11
- ・ 検索 DB：医中誌(2012/5/5)
- (頭痛) & (救急) 1103

プライマリケア医は頭痛医療に どう取り組むべきか

推奨

プライマリケア医は一次性頭痛と二次性頭痛との鑑別を念頭におく。診断に苦慮する場合は、速やかに専門医に紹介する。一次性頭痛については、特に片頭痛、緊張型頭痛について、適正な診断と治療ができることが要求される。

グレード A

背景・目的

頭痛は日常診療で多い訴えの1つであるが、プライマリケア医が頭痛を正しく診断できるのは約50%といわれる。プライマリケア医の課題はどのようにして頭痛診療の精度を上げるかである。プライマリケア医が頭痛医療を行う場合、まず頭痛の原因を正しく診断しなくてはならない。そのためには頭痛の分類に関する知識が要求される。頭部CTやMRIなどの設備のないプライマリケア医は、一次性頭痛か二次性頭痛かの鑑別に苦慮したら速やかに頭痛患者を専門医に紹介することが望ましい。特に突発する頭痛でくも膜下出血の可能性が否定できない場合には至急、脳神経外科医に紹介する。

一次性頭痛は脳に器質性障害は残さないと考えられているが、頭痛発作は日常生活に多大な支障をきたすため、適正な治療を行い患者の日常生活を改善させることが要求される。

頭痛診療に関し、診断・重症度の判定・治療のため簡易スクリーナー・頭痛ダイアリーなどを利用して、治療効果を適切に評価し、患者に頭痛治療薬の服薬のタイミングや予防薬について適切な指示を与えることも重要である。

解説・エビデンス

まず、プライマリケア医は国際頭痛学会(International Headache Society: IHS)の頭痛分類(ICHD-II)¹⁾が存在し、各頭痛に対し、それぞれ診断基準が設けられていることを知っていなければならない。さらにこの分類で頭痛は一次性頭痛と二次性頭痛に分けられ、一次性頭痛として片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛など、二次性頭痛の原因としてさまざまな神経疾患、さらには全身疾患が

存在することを認識する必要がある¹⁾。プライマリケア医が頭痛医療を行う際、まず一次性頭痛の診断基準の知識をもつことが重要である。ICHD-IIは階層的な分類となっているが、プライマリケア医の診療では少なくとも最初のレベル(たとえば「片頭痛」と診断できるレベル)が要求される。一次性頭痛の診断には二次性頭痛の可能性を否定しなければならない。実際は二次性頭痛の可能性を否定するために的確な問診、神経学的診察、場合によっては血液検査、画像検査を施行する必要がある。当初より眼疾患など他領域の疾患が疑われる場合はできるだけ速やかにそれぞれの専門医に紹介する。一次性頭痛の診断が確定した場合は本ガイドラインを参考に治療を計画する。

頭痛診療に関しプライマリケア医のために簡易スクリーナーが作成され、片頭痛の診断に高い特異性が報告されている^{2,3)}。それらには、頭痛の出現頻度や内服薬の使用について質問するもの²⁾やICHD-IIの診断基準に基づき頭痛の頻度や持続時間、前兆の有無、日常生活支障度などを質問するものがある³⁾。また頭痛による生活支障度を客観的に評価するツールとしてMIDASやHIT-6などがある。このような簡易スクリーナーを診断・重症度の判定の参考とし、患者ごとに適した治療を行う。経過観察に頭痛ダイアリーを用い、片頭痛治療薬の服薬のタイミングや初期治療が無効な場合のレスキュー治療の提供、頭痛日数の多い患者には予防薬を投与するなど、プライマリケア医も頭痛診療に取り組む必要がある^{4,5)}。

●文献

- 1) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会(著)、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.
- 2) Maizels M, Burchette R: Rapid and sensitive paradigm for screening patients with headache in primary care settings. *Headache* 2003; 43(5): 441-450.
- 3) Cousins G, Hijazze S, Van de Laar FA, Fahey T: Diagnostic accuracy of the ID Migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2011; 51(7): 1140-1148.
- 4) Dowson AJ, Sender J, Lipscombe S, Cady RK, Tepper SJ, Smith R, Smith TR, Taylor FR, Boudreau GP, van Duijn NP, Poole AC, Baos V, Wöber C: Establishing principles for migraine management in primary care. *Int J Clin Pract* 2003; 57(6): 493-507.
- 5) Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, Rees T, Watson D; MIPCA Migraine Guidelines Development Group. Migraine In Primary Care: New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(7): 414-439.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB: PubMed(2011/12/21)
Headache & 'primary care' 1078
Headache & 'primary care' & diagnosis 710
Headache & general practitioner 326
Headache & general practitioner & diagnosis 190
Headache & algorithms 171
Headache & screener 15

歯科医は頭痛医療にどう取り組むべきか

推奨

- 頭痛と顎関節症の鑑別診断をすることが望ましい。
- 原因不明の歯痛の鑑別診断において、一次性頭痛、二次性頭痛による痛みが歯に波及する可能性も考慮する必要がある。
- 診断に苦慮する症例で頭痛を伴う場合には、速やかに専門医に紹介するべきである。

グレード B

背景・目的

顎関節症は圧倒的に女性に多く、性差が影響する疾患といわれている。一次性頭痛、特に片頭痛、緊張型頭痛は顎関節症を併発していることが多い。また群発頭痛、片頭痛患者では痛みが顔面や歯に及ぶことがあるため、歯痛や顎関節の痛みを主訴に歯科を受診することがある。これらの頭痛と顎関節症、歯原性歯痛の鑑別診断ができることが望まれる。

一方、歯科疾患が二次性頭痛の原因になりうることが示されている。

解説・エビデンス

国際頭痛学会(International Headache Society : IHS)の頭痛分類(ICHD-II)¹⁾では、緊張型頭痛は頭蓋周囲の圧痛を伴うものと伴わないものに大別され、触診による頭蓋周囲の圧痛の増強は最も重要な異常所見である。圧痛は頭痛の強さと頻度とともに増強し、実際の頭痛の発現中にさらに悪化するとされている。頭蓋周囲の圧痛とは、前頭筋、側頭筋、咬筋、外側・内側翼突筋、胸鎖乳突筋、板状筋、僧帽筋の圧痛である。つまり、緊張型頭痛と筋性顎関節症は疼痛発生源は同じで疼痛感受部位が異なる類似した疾患であるといえる。筋障害であるために肩こり、首のこりを併発していることが多い^{2,3)}。

また顎関節症と頭痛、歯痛と頭痛の間には病態的関連があることが示されている^{4,5)}。

片頭痛は有病率の高い疾患であるため、他の有病率の高い疾患と偶発的に共存する可能性があ

り、顎関節症患者の半数が片頭痛を併発しているという報告もある。片頭痛患者では頭痛の時期に加えて寛解期にも頭頸部に allodynia を呈することがあり、頭蓋周囲の圧痛閾値が低下するといわれている⁶⁾。また、片頭痛の痛みが三叉神経第1枝領域のみだけでなく2枝、3枝領域にも感じられることがあり、顎関節症、あるいは歯痛と誤診されることがある⁷⁾。これは片頭痛発作により中枢神経系が感作された結果であり、逆に頭頸部の深部痛が中枢神経系を感作させるという報告もみられ、結果的に、顎関節症は頭痛の発作回数増悪や慢性化の寄与因子の1つであるといわれている^{4,5)}。

●文献

- 1) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会(著), 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.
- 2) Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J: Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 1993; 52(2): 193-199.
- 3) Schmidt-Hansen PT, Svensson P, Bendtsen L, Graven-Nielsen T, Bach FW: Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. *Pain* 2007; 129(1-2): 113-121.
- 4) Bevilacqua-Grossi D, Lipton R, Bigal ME: Temporomandibular disorders and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(41): 314-318.
- 5) Gonçalves DA, Speciali JG, Jales LC, Camparis CM, Bigal ME: Temporomandibular symptoms, migraine, and chronic daily headaches in the population. *Neurology* 2009; 73(8): 645-646.
- 6) Bevilacqua-Grossi D, Lipton RB, Napchan U, Grosberg B, Ashina S, Bigal ME: Temporomandibular disorders and cutaneous allodynia are associated in individuals with migraine. *Cephalalgia* 2010; 30(4): 425-432.
- 7) Graff-Radford SB: Headache problems that can present as toothache. *Dent Clin North Am* 1991; 35(1): 155-170.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB: PubMed(2011/12/21)
headache & dental pain 537
TMD & migraine headache 33
TMD & tension-type headache 38

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

推奨

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

背景・目的

多くの慢性頭痛患者は、日常生活の支障度が高い頭痛を有するが³，一度も診療を受けたことがなかったり，受けていても正確な診断や適切な治療を受けていない患者が多く，鎮痛薬の服用量が増える，効かなくなってきたという不安感をもっており，患者のニーズに十分応えられていなかった。このような頭痛診療の潮流を受けて，日本頭痛学会は 2005 年から頭痛専門医の認定を始め，全国で頭痛外来が開設され始めた。わが国の大規模疫学調査によると慢性頭痛を有する人は約 4,000 万人と推定され¹⁾，頭痛専門医や頭痛外来の数はまだ不足している。

解説・エビデンス

わが国の大規模疫学調査によると慢性頭痛を有する人は約 4,000 万人と推定され，そのうち約 840 万人は片頭痛患者であり，その 74% は頭痛による生活支障度が高い¹⁾。そのための経済的損失は直接的な医療費と仕事ができないうことなどによる間接的な損失を含めると年間 3,000 億円に近い²⁾。世界保健機関(WHO)は片頭痛を健康寿命が短縮する疾患のなかで第 19 位に位置づけている³⁾。片頭痛患者の約 70% は医療機関を受診したことがなく，約 50% は市販薬のみを服用している^{1,4)}。慢性頭痛で一度も診療を受けたことがない患者，正確な診断を受けていない患者，市販薬のみで治療している患者の大多数で日常生活支障度は高度である。また，診療を受けた経験

がある患者でも正確な診断を受けていない場合が少なくなく、適切な治療を受けるに至っていない^{5,6)}。このような結果の背景には、医療機関側の問題点として、①頭部画像検査による器質性疾患の除外のみ行い、片頭痛の診断が不十分である、②片頭痛と診断できても治療に対する知識が不十分で患者が満足していない、③患者に対して診断・治療に関する十分な説明ができていない、などが挙げられる。また、患者側では、④器質性疾患の除外のみで安心して治療を希望しない、⑤頭痛で受診することを恥ずかしく感じているなど、片頭痛が治療の対象になることを認識していないことなどが挙げられている⁷⁾。頭痛外来開設・広報により頭痛専門医による診療を求める慢性頭痛患者受診数は増加する⁵⁻⁹⁾。山口大学神経内科で頭痛外来開設に際し、新聞報道、テレビ報道が行われたところ、新患頭痛患者数は7.4倍となり、特に片頭痛患者の増加が有意であった⁸⁾。片頭痛患者が頭痛外来を受診した目的は頭痛の治療、次いで頭痛の原因を知りたいというものであった⁷⁾。シンガポールの頭痛外来で、プライマリケア医から頭痛専門医に紹介された38人の片頭痛患者の3か月後の頭痛強度、MIDAS, SF-36が有意に改善し、満足度が高かったことが報告されている¹⁰⁾。一般医から頭痛専門医への紹介で頭痛に対する恐れ、さらに頭痛そのものが軽減でき、かつQOLも向上すると考えらる^{11,12)}。

頭痛診療レベル向上のためには、熟練した頭痛専門医と、頭痛専門医による頭痛外来が必要で⁹⁾、正確な頭痛診断と、可能な限りの手段を尽くして頭痛患者の頭痛に伴う疾病負担(burden)を軽減することが望まれる。

●文献

- 1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997 ; 17 (1) : 15-22.
- 2) 坂井文彦 : 【特集 頭痛のプライマリ・ケア】頭痛の診療システム(頭痛専門医制度、頭痛専門外来、医療連携)。治療 2011 ; 93 (7) : 1609-1613.
- 3) World Health Organization : The world health report 2001-Mental Health : New Understanding, New Hope. <http://www.who.int/whr/2001/en/>
- 4) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44 (1) : 8-19.
- 5) Lipton RB, Stewart WF, Simon D : Medical consultation for migraine : results from the American Migraine Study. *Headache* 1998 ; 38 (2) : 87-96.
- 6) Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, Bigal ME, Kolodner K, Liberman JN, Stewart WF : Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology* 2003 ; 60 (3) : 441-448.
- 7) 多田由紀子, 根来 清, 小笠原淳一, 川井元晴, 森松光紀 : 頭痛外来開設により受診率が急増した片頭痛患者についての検討。山口医学 2003 ; 52 (5) : 169-173.
- 8) 柿沼 進, 根来 清, 多田由紀子, 森松光紀 : 頭痛専門外来開設に伴う外来受診状況の変化。マスコミを用いた広報活動の影響について。神経治療 2003 ; 20 (1) : 63-69.
- 9) 坂井文彦(編), 根来 清, 多田由紀子 : 頭痛外来。最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 21/神経2 頭痛 2004 : 26-32.
- 10) Soon YY, Siow HC, Tan CY : Assessment of migraineurs referred to a specialist headache clinic in Singapore : diagnosis, treatment strategies, outcomes, knowledge of migraine treatments and satisfaction. *Cephalalgia* 2005 ; 25 (12) : 1122-1132.
- 11) Bekkelund SI, Salvesen R : North Norway Headache Study (NNHS) : Are headache patients who initiate their referral to a neurologist satisfied with the consultation? A population study of 927 patients—the North Norway Headache Study (NNHS). *Fam Pract* 2001 ; 18 (5) : 524-527.
- 12) Salvesen R, Bekkelund SI : Aspects of referral care for headache associated with improvement. *Headache* 2003 ; 43 (7) : 779-783.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2012/4/30)
{headache clinic} 3175
& ({role} OR {necessity}) 232
& specialist 62
(1) & {medical treatment} & {migraine} 73
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2012/4/30)

- 頭痛外来 142
- 頭痛専門外来 12
- 頭痛センター 28
- 頭痛専門医 7
- ・二次資料, ハンドサーチにより 4 文献追加(文献 1, 3, 4, 10)

アルゴリズムをどう使用するか

推奨

頭痛診療で最初に行うことは、二次性頭痛のなかでも危険な(致命的な)頭痛をまず鑑別することである。次に片頭痛をはじめとする一次性頭痛を診断する。簡易診断アルゴリズムは、実地診療で頭痛診断の手がかりになる有力な手段の1つである。

グレード B

背景・目的

多忙な日常臨床において、効率的に頭痛を診断するためにはどのようなアルゴリズムを用いたらよいかを明らかにする。

解説・エビデンス

頭痛診療で最初に行うことは、まず危険な頭痛である二次性頭痛を除外することである。プライマリアケア医向けにアルゴリズム(図1)が作成されており、危険な頭痛をスクリーニングした後、片頭痛をはじめとする一次性頭痛である慢性頭痛について診断する¹⁻⁴⁾。慢性頭痛に関しては、「頭痛が日常生活や活動に及ぼす程度は?」、「1 か月間に頭痛が何日あるか?」、「週に何日、治療薬を服用するか?」、「発作は可逆性の同名性の視野症状や片側性の感覚症状で始まるか?」といった4つの主要な質問から構成されている(図2)²⁾。

片頭痛に関しては、片頭痛の特徴を示す5つの頭文字からなる POUNDing が有用であることが示された⁴⁾。POUNDing は、Pulsating(拍動性)、duration of 4-72 hOurs(4~72 時間の持続)、Unilateral(片側性)、Nausea(悪心)、Disabling(生活支障度が高い)で表され、5つのうち4つを満たせば片頭痛の可能性が高い(図3)。また、どのような頭痛患者に神経画像検査が必要か、といった日常診療の疑問についてもアルゴリズムが検討されている。「群発タイプの頭痛」、「神経学的診察で異常所見のある頭痛」、「分類不能な頭痛(片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛のいずれでもない)」、「前兆のある頭痛」、「労作やヴァルサルヴァ手技で悪化する頭痛」、「嘔吐を伴う頭痛」の6つが画像診断の必要性の有無を判断するのに参考となる項目であり、アルゴリズムが有用とされている(図

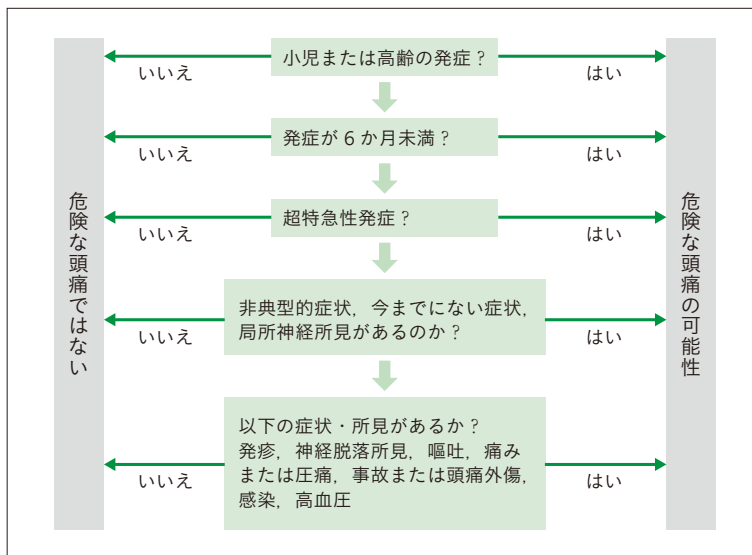


図1 危険な頭痛の簡易診断アルゴリズム

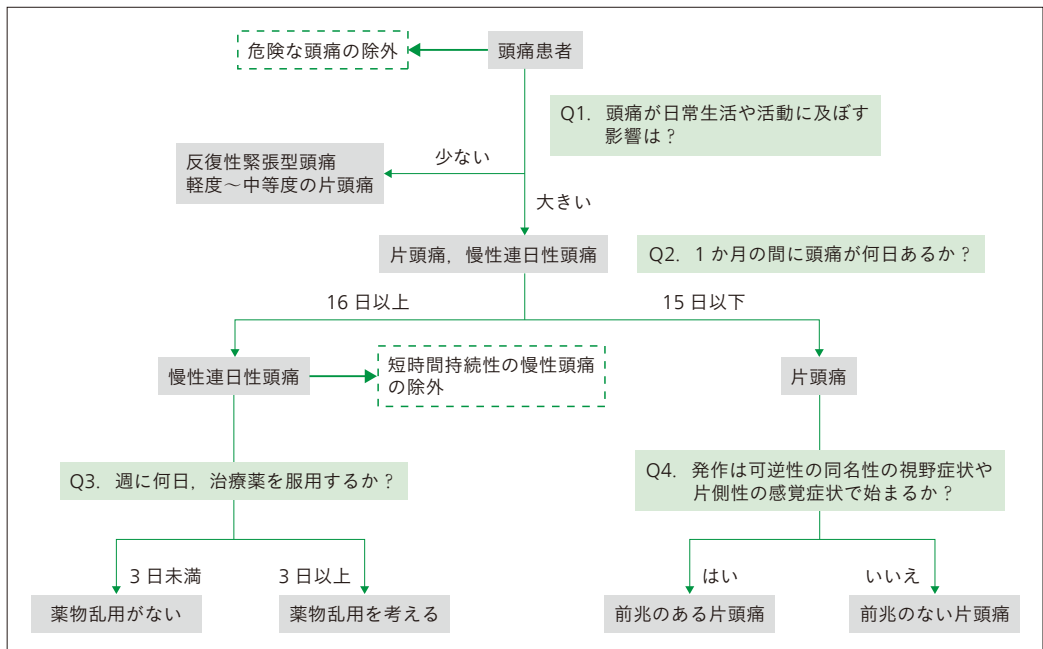


図2 頭痛患者のスクリーニング

[Dowson AJ, Bradford S, Lipscombe S, Rees T, Sender J, Watson D, Wells C : Managing chronic headaches in the clinic. Int J Clin Pract 2004 ; 58(12) : 1142-1151.]

4). このほか、慢性連日性頭痛⁵⁾や救急医療の現場での一次性頭痛の対応⁶⁾についてのアルゴリズムも発表されている。

●文献

- 1) Dowson AJ, Sender J, Lipscombe S, Cady RK, Tepper SJ, Smith R, Smith TR, Taylor FR, Boudreau GP, van Duijn NP, Poole AC, Baos V, Wöber C : Establishing principles for migraine management in primary care. Int J Clin Pract 2003 ; 57 (6) : 493-507.

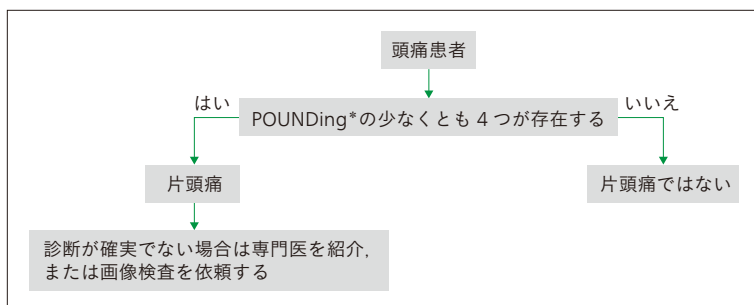


図3 頭痛診療のアルゴリズム：この患者は片頭痛か？

*POUNDing: Pulsating (拍動性), duration of 4–72 hours (4～72 時間の持続), Unilateral (片側性), Nausea (悪心), Disabling (生活支障度が高い)。

[Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM : Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? JAMA 2006 ; 296 (10) : 1274–1283.]

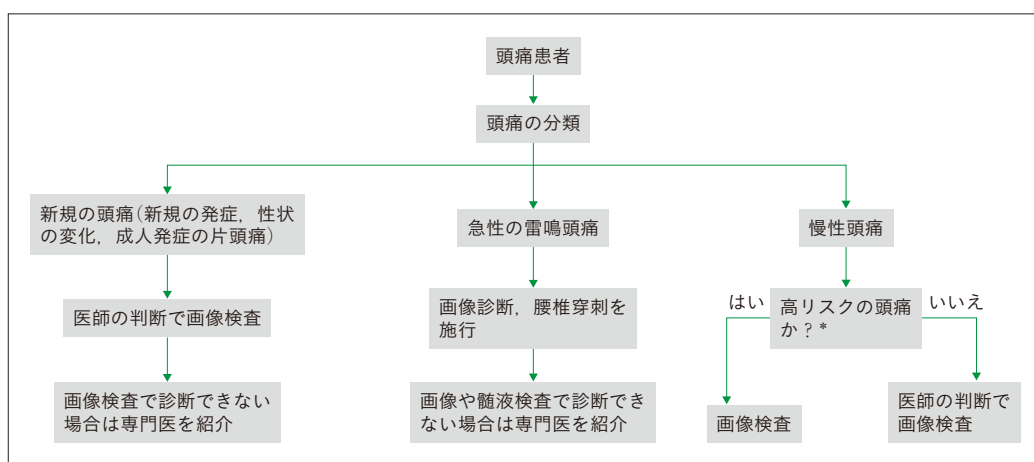


図4 頭痛診療のアルゴリズム：この患者に神経画像検査は必要か？

*群発タイプの頭痛, 神経学的診察で異常所見のある頭痛, 分類不能な頭痛 (片頭痛, 緊張型頭痛, 群発頭痛のいずれでもない), 前兆のある頭痛, 労作やヴァルサルヴァ手技で悪化する頭痛, 嘔吐を伴う頭痛

[Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM : Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? JAMA 2006 ; 296 (10) : 1274–1283.]

- 2) Dowson AJ, Bradford S, Lipscombe S, Rees T, Sender J, Watson D, Wells C : Managing chronic headaches in the clinic. Int J Clin Pract 2004 ; 58 (12) : 1142–1151.
- 3) Pryse-Phillips W, Aubé M, Gawel M, Nelson R, Purdy A, Wilson K : A headache diagnosis project. Headache 2002 ; 42 (8) : 728–737.
- 4) Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM : Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? JAMA 2006 ; 296 (10) : 1274–1283.
- 5) Bigal ME, Lipton RB : The differential diagnosis of chronic daily headaches : an algorithm-based approach. J Headache Pain 2007 ; 8 (5) : 263–272.
- 6) Torelli P, Campana V, Cervellini G, Manzoni GC : Management of primary headaches in adult Emergency Departments : a literature review, the Parma ED experience and a therapy flow chart proposal. Neurol Sci 2010 ; 31 (5) : 545–553.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/10/18)
headache 54858
& diagnosis 32183
& algorithm 170
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2011/10/18)
頭痛 22226
& 診断 12004
& アルゴリズム 21

頭痛による個人へのインパクトを知るには どうするか

推奨

信頼性、妥当性が評価された質問票を利用し、頭痛による個人へのインパクトを知ることが推奨される。

グレード B

背景・目的

インパクト (impact) とは WHO の定義する “disability” に類似しており、人として正常な活動を営むための機能の制限や欠如である。頭痛のインパクトは、症候や HRQOL (health-related quality of life) として主観的に表現されるものというよりも、むしろ仕事・レジャー活動を含むライフスタイルに与える病気の客観的影響とみなされる。一次性頭痛のなかでも片頭痛患者の支障度の高さは世界的に報告されており、片頭痛の重症度を評価するためにインパクトを評価することは重要である。

解説・エビデンス

慢性頭痛による日常生活の支障度を評価する尺度がいくつか使用されているが、日本語で利用できるものは限定されている。高い信頼性、妥当性が報告されており、頭痛全般のインパクトを評価することができる質問票を日本語版も含め解説する。

- HImQ (Headache Impact Questionnaire)

頭痛インパクトの計測のために Chronic Pain Inventory (CPI) をもとに開発されたもので、頭痛の頻度、強度、支障度、仕事・家事・仕事以外の損失時間の 6 項目の質問から構成されている。頭痛全般への適用が可能であり用途は広いが、スコアリングが複雑であり、プライマリケアでの使用よりリサーチでの使用が適している¹⁾。

- MIDAS (Migraine Disability Assessment)

一部 HImQ をもとにして作られた簡便な質問票である。日常生活を仕事・学校、家事、余暇の 3 つの領域に分類し、その不能状態を点数化して合計したものをインパクトとして評価する。

片頭痛に限らず頭痛全般に有用であり²⁾、日本を含めた各国で翻訳され、信頼性、妥当性が評価されている³⁾。

- HIT (Headache Impact Test)

広範に用いられ、かつ十分妥当性が検証された QOL、日常生活支障度評価スケールである Headache Disability Inventory (HDI)、Headache Impact Questionnaire (HIQ)、MIDAS、Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) の質問項目と、臨床家および QOL 専門家により追加された質問項目で構成されている。仕事、家庭、学校および社会において、頭痛が与える個人への影響を測定するためのツールとして開発された、インターネット上で質問に回答する様式である (英語版のみ)⁴⁾。

- HIT-6

HIT の作成を経て開発された、用紙ベースで使用可能で、6 つの質問で構成されており、1 分以内に回答が可能で簡便に使用できる。痛みの強度、日常生活への影響、社会生活への影響、頭痛による精神的負担などの質問に対し、各々 5 つの選択肢が設けられており、選択肢ごとにあらかじめ決められた点数がある。各選択肢の得点を合計し、そのスコアにより日常生活への支障度を 4 つのグレードに分類する⁵⁾。HIT-6 スコアは HIT スコアとの相関が高いことが証明されており、25 以上の言語に翻訳され、日本語版においても信頼性が実証されている⁶⁾。

- MWPLQ (Migraine Work and Productivity Loss Questionnaire)

片頭痛のインパクトを労働に絞って計測することが可能である⁷⁾。

- HANA (Headache Needs Assessment)

頭痛による患者の QOL を実質的な損失頻度と精神的わずらわしさを評価しうる 7 項目からなる質問票である⁸⁾。

● 文献

- 1) Stewart WF, Lipton RB, Simon D, Von Korff M, Liberman J : Reliability of an illness severity measure for headache in a population sample of migraine sufferers. *Cephalalgia* 1998 ; 18 (1) : 44-51.
- 2) Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN : Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 2000 ; 88 (1) : 41-52.
- 3) Iigaya M, Sakai F, Kolodner KB, Lipton RB, Stewart WF : Reliability and validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache* 2003 ; 43 (4) : 343-352.
- 4) Bayliss MS, Dewey JE, Dunlap I, Batenhorst AS, Cady R, Diamond ML, Sheftell F : A study of the feasibility of Internet administration of a computerized health survey : the headache impact test (HIT). *Qual Life Res* 2003 ; 12 (8) : 953-961.
- 5) Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S : A six-item short-form survey for measuring headache impact : the HIT-6. *Qual Life Res* 2003 ; 12 (8) : 963-974.
- 6) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田 誠, 濱田潤一, 五十嵐久佳, 清水俊彦, 陶山和明, 影山 聡, 荒川一郎, 井尻章悟, 植地泰之, 永田 傳 : 日本語版 Headache Impact Test (HIT-6) の信頼性の検討. *臨床医薬* 2004 ; 20 (10) : 1045-1054.
- 7) Davies GM, Santanello N, Gerth W, Lerner D, Block GA : Validation of a migraine work and productivity loss questionnaire for use in migraine studies. *Cephalalgia* 1999 ; 19 (5) : 497-502.
- 8) Cramer JA, Silberstein SD, Winner P : Development and validation of the Headache Needs Assessment (HANA) survey. *Headache* 2001 ; 41 (4) : 402-409.

● 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/8/28)
Headache
All fields 54478
& {impact} 1284
& {burden} 94
& {QOL} 32

・検索 DB：医中誌 Web(2011/12/21)
頭痛 795
& {QOL and/or 生活の質} 12
& {支障度} 1
& {負担} 0
& {インパクト} 0

問診票，スクリーナーをどう利用するか

推奨

頭痛の問診票には，生活支障度・QOL・治療効果・満足度を問うものや，片頭痛の診断スクリーナーがある．患者-医師間のコミュニケーションの向上をはかり，簡便で迅速な診断および治療効果を客観的に評価するためにこれらの問診票，スクリーナーの利用は日常診療の一助となる． **グレード B**

背景・目的

頭痛の診療には問診が重要であるが，多忙な診療時間に患者から十分な情報を得ることは困難であった．一次性頭痛の日常診療をサポートし，的確な診断および治療，医師-患者の効果的なコミュニケーションの実現を目指して，各種問診票，スクリーナーが開発された．

解説・エビデンス

信頼性，妥当性が評価された頭痛の問診票，スクリーナーには以下のようなものがある．

診断用スクリーナー

- ① 3-Question Headache Screen
- ② ID Migraine

3-Question Headache Screen¹⁾は①支障度の高い反復性の頭痛があり，②4時間以上の持続，③過去6か月以内に新規あるいは異なった頭痛がないことから片頭痛を診断する．

ID Migraine²⁾は，支障度，悪心，光過敏の3項目の有無から片頭痛を診断するものであり，簡便に自己評価が可能であることからプライマリケアでの有用性が注目されている．なお，日本においても多施設共同，盲検化，臨床疫学研究として，同様なスタディが進められた．

支障度・重症度の問診票

- ① HImQ：Headache Impact Questionnaire

- ② MWPLQ : Migraine Work and Productivity Loss Questionnaire
- ③ MIDAS 質問表 : Migraine Disability Assessment Questionnaire
- ④ PedMIDAS
- ⑤ HIT : Headache Impact Test
- ⑥ HIT-6

簡便なものとして MIDAS, HIT が挙げられる。

MIDAS³⁻⁵⁾は HImQ をもとにして作られた簡便な問診票である。日常生活を仕事・学校、家事、余暇の3つの領域に分類してその不能状態を支障度として評価する^{3,4)}。片頭痛に限らず、頭痛全般に有用であり、日本⁵⁾を含めた各国で翻訳されて信頼性、妥当性が検証されている。また思春期までの小児を対象とした小児用 MIDAS (PedMIDAS)⁶⁾も開発されており小児の頭痛評価に有用である。

HIT は広範に用いられ、かつ十分妥当性が検証された QOL、日常生活支障度評価スケールである Headache Disability Inventory (HDI), Headache Impact Questionnaire (HIQ), MIDAS, Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)の質問項目と、臨床家および QOL 専門家により追加された質問項目で構成されている。仕事、家庭、学校および社会において、頭痛が与える個人への影響を測定するためのツールとして開発された。英語版のみで、インターネット上で質問に回答し、頭痛のインパクト全体を評価する⁷⁾。

HIT-6⁸⁾は HIT の作成を経て開発された用紙ベースで使用可能な質問票で、6つの質問で構成されている。痛みの強度、日常生活への影響、社会生活への影響、頭痛による精神的負担などの質問に対し、各々5つの選択肢が設けられており、選択肢ごとにあらかじめ決められた点数がある。各選択肢の得点を合計し、そのスコアにより日常生活への支障度を4つのグレードに分類する⁹⁾。1分以内に回答が可能で簡便に使用でき、25以上の言語に翻訳されており、日本語版においても信頼性が実証されている⁹⁾。

患者の QOL の問診票

- ① MSQ : Migraine-Specific-Quality of Life Questionnaire
- ② MSQOL : Migraine-Specific quality of life measure

MSQOL¹⁰⁾は25項目の質問から片頭痛患者の QOL を評価するために開発され、信頼性、妥当性の高さが報告されている。

MSQ ver 2.1¹¹⁾は、家族、余暇、活動、仕事、集中、疲労、エネルギー、解約、援助、中止、社交、挫折、重荷、心配の14項目から構成されており、片頭痛の QOL への影響を日常役割機能の制限、日常役割機能の妨害、および感情的機能の3つの下位尺度で評価する質問票で、日本語版 MSQ ver 2.1 においても信頼性、妥当性が評価されている¹²⁾。

治療の問診票

- ① MTAQ : Migraine Therapy Assessment Questionnaire
- ② Migraine-ACT : Migraine Assessment of Current Therapy questionnaire
- ③ MIDAS 質問表 : Migraine Disability Assessment questionnaire
- ④ HIT : Headache Impact Test

MTAQ¹³⁾は9項目の質問に YES/NO で回答することで治療効果判定および治療変更が必要な患者の同定が可能となるよう開発された。

Migraine-ACT¹⁴⁾は以上の質問票をさらに簡便化して、4項目の質問(①たいていの頭痛発作に有効であるか、②2時間以内に痛みが消失するか、③2時間以内に通常の活動が可能になるか、④現行治療において活動計画を立てられるかについてYES/NOで回答する)で片頭痛の治療効果と、現行治療を変更したほうがよいか判定できるよう開発された。精度と簡便性からプライマリケアでの利用も推奨される。

MIDASは片頭痛患者の支障度を評価する問診票であるが、治療の前後に行うことでスコアおよびグレードの変動から治療の有効性を推察することが可能である。

HITおよびHIT-6も治療前後に行うことで、スコアの変動から治療の有効性を推察することが可能である¹⁵⁾。

●文献

- 1) Cady RK, Borchert LD, Spalding W, Hart CC, Sheftell FD : Simple and efficient recognition of migraine with 3-question headache screen. *Headache* 2004 ; 44 (4) : 323-327.
- 2) Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, Kolodner K, Endicott J, Hettiarachchi J, Harrison W : A self-administered screener for migraine in primary care : The ID Migraine validation study. *Neurology* 2003 ; 61 (3) : 375-382.
- 3) Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J : Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia* 1999 ; 19 (2) : 107-114.
- 4) Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN : Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 2000 ; 88 (1) : 41-52.
- 5) Igaya M, Sakai F, Kolodner KB, Lipton RB, Stewart WF : Reliability and validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache* 2003 ; 43 (4) : 343-352.
- 6) Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates S, Kabbouche MA, Maynard MK : PedMIDAS : development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology* 2001 ; 57 (11) : 2034-2039.
- 7) Bayliss MS, Dewey JE, Dunlap I, Batenhorst AS, Cady R, Diamond ML, Sheftell F : A study of the feasibility of Internet administration of a computerized health survey : the headache impact test (HIT). *Qual Life Res* 2003 ; 12 (8) : 953-961.
- 8) Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S : A six-item short-form survey for measuring headache impact : the HIT-6. *Qual Life Res* 2003 ; 12 (8) : 963-974.
- 9) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田 誠, 濱田潤一, 五十嵐久佳, 清水俊彦, 陶山和明, 影山 聡, 荒川一郎, 井尻章悟, 植地泰之, 永田 傳. 日本語版 Headache Impact Test (HIT-6)の信頼性の検討. *臨床医薬* 2004 ; 20 (10) : 1045-1054.
- 10) Wagner TH, Patrick DL, Galer BS, Berzon RA : A new instrument to assess the long-term quality of life effects from migraine : development and psychometric testing of the MSQOL. *Headache* 1996 ; 36 (8) : 484-492.
- 11) Martin BC, Pathak DS, Sharfman ML, Adelman JU, Taylor F, Kwong WJ, Jhingran P : Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ Version 2.1). *Headache* 2000 ; 40 (3) : 204-215.
- 12) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田 誠, 西村周三, 濱田潤一, 鈴木則宏, 五十嵐久佳, 清水俊彦, 橋本しをり, 望月温子 : 日本語版片頭痛用 quality of life 調査書の信頼性と妥当性の検討. *神経治療* 2004 ; 21 (4) : 449-458.
- 13) Chatterton ML, Lofland JH, Shechter A, Curtice WS, Hu XH, Lenow J, Smullens SN, Nash DB, Silberstein SD : Reliability and validity of the migraine therapy assessment questionnaire. *Headache* 2002 ; 42 (10) : 1006-1015.
- 14) Dowson AJ, Tepper SJ, Baos V, Baudet F, D'Amico D, Kilminster S : Identifying patients who require a change in their current acute migraine treatment : the Migraine Assessment of Current Therapy (Migraine-ACT) questionnaire. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20 (7) : 1125-1135.
- 15) 坂井文彦, 岩田 誠, 福内靖男, 陶山和明, 元山英勝, 井尻章悟, 植地泰之, 永田 傳 : 片頭痛患者におけるイミグラン®錠(コハク酸スマトリブタン)の健康関連 QOL改善の検討(市販後臨床試験). *臨床医薬* 2005 ; 21 (1) 97-117.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/9/1)
Headache
All fields 54507
& {screening} 23380
& {questionnaire} 1212
& {screener} 10

Migraine All fields 24758
& {screening} 7645
& {questionnaire} 661
& {screener} 9

Cluster headache 2766

&c {screening} 1062

&c {questionnaire} 63

&c {screener} 0

Tension type headache 2416

&c {screening} 994

&c {questionnaire} 162

&c {screener} 0

Primary headache 5549

&c {screening} 2795

&c {questionnaire} 231

&c {screener} 4

・ 検索 DB： 医中誌 Web(2011/12/21)

頭痛 795 件

&c {質問票} 30 件 &c {問診票} 88 件

&c {スクリーニング} 0 &c {スクリーナー} 0

頭痛ダイアリーをどう使用するか

推奨

頭痛ダイアリーは頭痛日数、服薬日数、治療効果など、頭痛診療を行ううえで多くの情報を得ることができる。また患者-医師間コミュニケーションの向上をはかる意味でも有用であり、問診と組み合わせ使用することが勧められる。

グレード A

背景・目的

頭痛日数、服薬日数、月経との関連などの頭痛情報は患者自身が正確に覚えていないことが多く、医師への情報の伝達が困難である。頭痛ダイアリーの目的は患者が自分自身の頭痛の状況を把握し、正確な情報を効率よく医師に伝えることにより、適切な医療を推進することである。

解説・エビデンス

頭痛ダイアリーは頭痛についてのプロスペクティブな情報を得ることができ、頭痛診療・研究における有用性が報告されている¹⁾。①頭痛日数、②頭痛の性状、③痛みの強さ、④持続時間、⑤随伴症状、⑥誘発因子、⑦薬剤使用状況、⑧生活支障度などを具体的に確認することができるため¹⁻⁶⁾、医師にとっては問診のみに比べて個々の頭痛の正診率が高まり⁷⁾、治療効果を把握することが可能となる。特に頭痛日数が多い患者では個々の頭痛の診断率が高まり、片頭痛と緊張型頭痛の鑑別が可能となる⁸⁾。一方、患者にとっては自己の頭痛の把握ができ、頭痛のタイプに応じた服薬や、薬剤使用のタイミングが改善される、などの利点がある⁵⁾。また患者-医師間コミュニケーションをはかるためにも有用である⁹⁾。

使用にあたっては、頭痛ダイアリーの使い方・有用性を患者に説明し、協力を得ることが必要である。

●文献

- 1) Nappi G, Jensen R, Nappi RE, Sances G, Torelli P, Olesen J : Diaries and calendars for migraine. A review. Cephalalgia 2006 ; 26(8) : 905-916.
- 2) Cohen MJ, McArthur DL : Classification of migraine and tension headache from a survey of 10,000 headache diaries. Headache 1981 ; 21(1) : 25-29.
- 3) Russell MB, Rasmussen BK, Brennum J, Iversen HK, Jensen RA, Olesen J : Presentation of a new instrument : the diagnostic headache diary. Cephalalgia 1992 ; 12(6) : 369-374.
- 4) Sakai F, Dobashi K, Igarashi H : Assessing new migraine therapies in Japan. Cephalalgia 1999 ; 19(Suppl 23) : 9-12.
- 5) 土橋かおり, 坂井文彦, 海野佳子 : 頭痛日記による慢性頭痛患者の長期フォローアップ. 日本頭痛学会誌 1999 ; 26(1) : 17-20.
- 6) Ströckli HR, Sword A : Zolmitriptan as fast-melt tablet in the acute treatment of patients with migraine attacks : the ZORO study. Praxis (Bern. 1994) 2003 ; 92(9) : 379-389.
- 7) Jensen R, Tassorelli C, Rossi P, Allena M, Osipova V, Steiner T, Sandrini G, Olesen J, Nappi G : The Basic Diagnostic Headache Diary Study Group : A basic diagnostic headache diary (BDHD) is well accepted and useful in the diagnosis of headache. a multicentre European and Latin American study. Cephalalgia 2011 ; 31(15) : 1549-1560.
- 8) 藤田光江, 藤原順子 : 小児一次性頭痛におけるグラフ式頭痛ダイアリーの有用性. 脳と発達 2011 ; 43(6) : 443-447.
- 9) 坂井文彦 : 診療アシストパッケージの活用. 厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進研究事業 片頭痛の具体的な医療手順に関する調査研究 平成 15 年度総括・分担研究報告書 2004 : pp59-65

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2011/12/21)
headache & diary (all field) 504
- ・検索 DB : 医中誌(2011/12/21)
頭痛 & 日記 (AL) 44
頭痛 & ダイアリー 23

どのような一次性頭痛を治療すべきか

推奨

一次性頭痛は患者の苦痛があれば重症度にかかわらず治療の対象となる。頭痛が日常生活に支障をきたしていると判断した場合には積極的に治療すべきである。

グレードA

背景・目的

日本の片頭痛の有病率は8.4%で、このうち74%が日常生活に支障をきたしている¹⁾。また慢性緊張型頭痛の有病率は1.5%で、このうち40.5%が日常生活に支障をきたしている²⁾。医療機関への受診率は片頭痛で30%¹⁾、慢性緊張型頭痛で73%である²⁾。しかし、受診したことがあっても必ずしも適切な治療を受けていない。

二次性頭痛の除外が強調され、一次性頭痛の病態や、診断名などの説明、および治療が不十分とする患者が多く、日本における頭痛診療のレベルが患者のニーズを満たしていないと報告されている^{3,4)}。治療すべき一次性頭痛について検討した。

解説・エビデンス

日本における片頭痛の有病率は8.4%で、日常生活に及ぼす影響は、いつも寝込む4%、時々寝込む30%、寝込まないが支障あり40%と、全体の74%は日常生活に支障をきたしている¹⁾。疑診例も含む緊張型頭痛の有病率は22.3% (反復性緊張型頭痛20.6%、慢性緊張型頭痛1.5%)で、いつも寝込む0.5%、時々寝込む4.7%、寝込まないが支障あり24%と、29.2%が日常生活に支障をきたしており²⁾、片頭痛に比べ影響が少ない傾向がみられた。しかし、緊張型頭痛のうち慢性緊張型頭痛に関しては40.5%が日常生活に支障をきたしていた²⁾。

頭痛の日常生活支障度を判定する実用的なツールには MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) 質問表⁵⁻⁷⁾ および HIT-6 (Headache Impact Test) があり⁸⁾、これらは支障度を評価し、治療有効性をモニターするためにも使用する。MIDAS にてグレードⅢ (11 スコア) 以上、または HIT-6 にて 50 スコア以上の場合に生活支障度は中等度以上と判断され、積極的な治療の対象となる。日

本の片頭痛患者の MIDAS を評価した報告は 2 件あり、1,760 例の片頭痛をもつ看護師、薬剤師を対象とした五十嵐⁹⁾の報告によれば、MIDAS 質問表を用いた日常生活支障度の割合は、グレードⅠ(支障全くなし、ほとんどなし) 63.3%，グレードⅡ(軽度支障) 14.0%，グレードⅢ(中等度支障) 8.0%，グレードⅣ(高度支障) 5.7%で、フランスにおける疫学調査とほぼ同等であった(無回答9.0%)¹⁰⁾。101 例の神経内科外来に通院する片頭痛患者を対象とした飯ヶ谷らの報告によれば、MIDAS グレードⅠまたはⅡ 46.5%，グレードⅢ 22.2%，グレードⅣ 31.3%であった⁷⁾。

一次性頭痛の治療目的は、頭痛頻度、頭痛強度、持続時間を減らすこと、頭痛により障害される時間を短くし、QOL を改良すること、薬物誤用による頭痛の増悪を回避することである。片頭痛の急性期治療は障害のレベルに準じた層別化治療(stratified care)が推奨される¹¹⁾。層別化治療とは支障度のレベルに応じて治療するもので、支障度の低い場合は鎮痛薬、支障度の高い患者には初回治療からトリプタンの投与が適当である。

●文献

- 1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalgia* 1997 ; 17(1) : 15-22.
- 2) 五十嵐久佳, 坂井文彦 : 緊張型頭痛の疫学調査. *日本頭痛学会誌* 1998 ; 25(1) : 17-19.
- 3) 根来 清, 多田由紀子 : 頭痛外来の現状とその役割. 厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 片頭痛の具体的な医療手順に関する調査研究 平成 15 年度総括・分担研究報告書 2004 : pp34-39.
- 4) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44(1) : 8-19.
- 5) Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J : Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalgia* 1999 ; 19(2) : 107-114.
- 6) Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN : Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 2000 ; 88(1) : 41-52.
- 7) Iigaya M, Sakai F, Kolodner KB, Lipton RB, Stewart WF : Reliability and validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache* 2003 ; 43(4) : 343-352.
- 8) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田 誠, 濱田潤一, 五十嵐久佳, 清水俊彦, 陶山和明, 影山 聡, 荒川一郎, 井尻章悟, 植地泰之, 永田 傳 : 日本語版 Headache Impact Test (HIT-6) の信頼性の検討. *臨床医薬* 2004 ; 20(10) : 1045-1054.
- 9) 五十嵐久佳 : 看護婦・薬剤師における慢性頭痛実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 片頭痛の具体的な医療手順に関する調査研究 平成 15 年度総括・分担研究報告書 2004 : pp66-74.
- 10) Henry P, Aury JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, El Hasnaoui A : Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology* 2002 ; 59(2) : 232-237.
- 11) Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJ, Sawyer JP : Disability in Strategies of Care Study group : Stratified care vs step care strategies for migraine : The Disability in Strategies of Care (DISC) Study : A randomized trial. *JAMA* 2000 ; 284(20) : 2599-2605.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/11/8)
Chronic headache OR Primary headache
& {strategy OR stratified} 484 件

一次性頭痛の入院治療の対象と治療法は

推奨

一次性頭痛の入院治療の対象は、①生命の危険がある二次性頭痛が否定できない頭痛、②まれな頭痛の診断と治療が必要な頭痛、③特殊な治療の有効性の確認目的、④片頭痛重積発作、難治性または慢性群発頭痛、⑤薬物乱用頭痛の加療目的などが挙げられる。

グレード B, C (入院対象：B, 入院治療：C)

背景・目的

救急外来などで遭遇する生命にかかわる重篤な二次性頭痛患者を入院として治療を行うことは当然である。しかし一次性頭痛の入院治療の対象、治療法については、それぞれの医療機関、医師が独自の判断で行っており、明確な基準はなかった。

解説・エビデンス

入院対象についてのエビデンスはグレード B、治療法についてはグレード C。これまで海外で刊行された頭痛診療ガイドラインは、その国、地域の医療の状況をふまえて専門家のコンセンサスとして勧告を行っており、このなかでデンマークのガイドライン¹⁾が入院診療の対象を記載している。それによると下記の条件が挙げられている。

- ①即時に治療する必要がある重篤な疾患を診断する場合
- ②外来で限られた期間内に頭痛の診断評価を行い得ない場合
- ③頭痛発作を実際に観察することにより診断できるまれな頭痛
- ④ある特殊な治療が有効かどうかを調べる場合
- ⑤急性期薬物を高度に乱用している片頭痛、緊張型頭痛における薬物の離断目的(外来で不可能であった場合、1～3週間の入院)²⁾

これに加えて高度の片頭痛重積発作、難治性または慢性群発頭痛³⁾で症状がひどく外来で加療できない場合など、患者が入院治療を望むこともある。これらの一次性頭痛の入院での治療法と

して、片頭痛重積発作の急性期治療にはエビデンスがあるが、その他の頭痛の治療法は現時点ではエビデンスが不足している。⑤の急性期薬物を高度に乱用している片頭痛、緊張型頭痛を入院で一度に薬物を中止する治療法⁴⁻⁷⁾に関しては、その予後について1998年までの文献のメタアナリシスが行われており⁸⁾、短期および長期予後に関し50%以上の頭痛改善率は、6か月以内で約80%、6か月以上で約60%とされているが、どのようなタイプの頭痛症例を対象とするのか、急性期薬物の種類、量、乱用期間に関しても文献によってまちまちであり、治療法に関する明確なエビデンスはない。

●文献

- 1) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. Cephalalgia 1998 ; 18 (1) : 9-22.
- 2) Jauslin P, Goadsby PJ, Lance JW : The hospital management of severe migrainous headache. Headache 1991 ; 31 (10) : 658-660.
- 3) Mather PJ, Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM : The treatment of cluster headache with repetitive intravenous dihydroergotamine. Headache 1991 ; 31 (8) : 525-532.
- 4) Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, Bussone G : Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse : outcome at 3 years. Headache 2002 ; 42 (6) : 483-490.
- 5) Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V : Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. Neurology 2001 ; 57 (9) : 1694-1698.
- 6) Tribl GG, Schnider P, Wöber C, Aull S, Auterith A, Zeiler K, Wessely P : Are there predictive factors for long-term outcome after withdrawal in drug-induced chronic daily headache? Cephalalgia 2001 ; 21 (6) : 691-696.
- 7) Suhr B, Evers S, Bauer B, Gralow I, Grotemeyer KH, Husstedt IW : Drug-induced headache : long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. Cephalalgia 1999 ; 19 (1) : 44-49.
- 8) Freitag FG, Lake A 3rd, Lipton R, Cady R, Diamond S, Silberstein S ; US Headache Guidelines Consortium, Section on Inpatient Treatment Chairpersons. Inpatient treatment of headache : an evidence-based assessment. Headache 2004 ; 44 (4) : 342-360.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/8/9)
- #1 primary headache 5527 件
- #2 hospitalization OR inpatient 215346 件
- #3 primary headache and (hospitalization OR inpatient) 104 件
- #4 primary headache and guideline 79 件
- #5 #3 or #4 181 件

市販薬による薬物療法をどのように計画するか

推奨

薬物療法の選択は頭痛の重症度、頭痛の頻度、生活支障度に依存する。一次性頭痛のうちでも軽症の頭痛であれば市販薬(over-the-counter : OTC)でも対処可能である。頭痛が中等度～重度で OTC が無効の場合、あるいは OTC を頻回に服用する場合は、医師の指導のもとに薬物治療を行うことが望ましい。患者が薬物乱用頭痛に陥らないように服用日数の制限(月 10 日以内)を設け、服用日数の比較的多い患者では単一成分の OTC を選択するよう指導する。

グレード A

背景・目的

わが国では約 4,000 万人の慢性頭痛患者が存在するとされる^{1,2)}。840 万人いると推定される片頭痛の約 74% の人が生活に支障を感じており、薬物療法の果たす役割が大きい。一方では片頭痛に対する認識は低く、定期的に医療機関を受診している人は全体の 2.7% と少なく^{1,2)}、多くの頭痛患者は OTC で対処していると推定される。一次性頭痛の主要なものは片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛であるが、OTC の効果が期待されるのは軽症の片頭痛、反復性緊張型頭痛である。薬物治療にあたってはまず生命の危険がある二次性頭痛を除外する³⁾。そのうえで OTC も片頭痛、反復性緊張型頭痛に対する薬物療法の選択肢の 1 つとなりうる。

解説・エビデンス

頭痛は重症度と生活支障度により、①軽症：生活に対する支障がない、②中等症：日常生活や仕事に影響がある、③重症：日常生活や仕事が可能・寝込む、の 3 段階に区分される。一次性頭痛のうち、常に軽症で、頭痛による苦痛がほとんどなく、生活支障がない場合は、経過観察、生活習慣の改善、ストレッチなどのセルフケアで対処可能である。頭痛により苦痛を感じても、軽症の場合は OTC により対応が可能である。

OTC 解熱鎮痛薬は厚生労働省から許可された表 1 の成分の単剤ないし合剤である⁴⁾。アセトアミノフェン 1,000 mg⁵⁾、アスピリン 1,000 mg⁶⁾、イブプロフェン 200 mg、400 mg⁷⁾はいずれも

表 1 OTC 解熱鎮痛薬の成分

| | |
|--------|--|
| 解熱鎮痛成分 | アスピリン、アセトアミノフェン、イソブロピランチピリン、イブプロフェン、エテンザミド |
| 鎮静催眠成分 | 解熱鎮痛成分の鎮痛作用の増強と鎮静作用を有する。 アリルイソブロピラセチル尿素、ブロムワレリル尿素 |
| 制酸成分 | 解熱鎮痛成分による胃の不調を抑える。 |
| 生薬成分 | 解熱作用(ジリュウなど)や鎮痛作用(シャクヤク)を示す。 |
| その他の成分 | 解熱鎮痛成分の鎮痛作用の補助 無水カフェイン |

片頭痛、緊張型頭痛に有効との報告がなされている⁸⁾。アスピリン、アセトアミノフェン、カフェインの合剤についても二重盲検により片頭痛に対する有効性が実証されており⁹⁾、単一成分の薬剤より有効性が高いとの報告もある¹⁰⁾。近年スイッチ OTC としてロキソプロフェンが加わったが、RCT レベルの報告はない。

OTC は患者自身で制限なく手に入れることができるため、長期間の頻回使用により薬物乱用頭痛をきたしうることを患者に説明し、注意を促す必要がある。

2006 年 6 月に Cephalgia に発表された薬物乱用頭痛の国際頭痛分類第 2 版改訂版(付録)^{11), 12)}によれば薬物乱用頭痛は、単一成分の鎮痛薬では 3 か月以上にわたり 15 日/月以上、複合鎮痛薬では 10 日/月以上服用を続ける場合とされている。したがって 10 日/月以上の OTC を服用している患者や、効果がないのに漫然と使用している患者には、医師の指導のもとに急性期治療薬の変更、予防薬の投与を考える。

●文献

- 1) 坂井文彦：【頭痛・疼痛】頭痛の疫学と医療経済学。神経研究の進歩 2002；46(3)：343-349。
- 2) Sakai F, Igarashi H：Prevalence of migraine in Japan：a nationwide survey. Cephalgia 1997；17(1)：15-22。
- 3) 森松光紀：【慢性頭痛の治療 ガイドラインを中心に】検査診断レビュー 慢性頭痛の分類と鑑別診断について。今月の治療 2003；11(6)：641-644。
- 4) 堀美智子(監修)，福生吉裕(臨床監修)，医療情報研究所，株式会社エス・アイ・シー(編)：OTC 薬ガイドブック 第 2 版。じほう，2009。
- 5) Derry S, Moore RA, McQuay HJ：Paracetamol(acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010；(11)：CD008040。
- 6) Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ：Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010；(4)：CD008041。
- 7) Suthisisang C, Poolsup N, Kittikuluth W, Pudochakan P, Wiwatpanich P：Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment：systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother 2007；41(11)：1782-1791。
- 8) Haag G, Diener HC, May A, Meyer C, Morck H, Straube A, Wessely P, Evers S；DMKG；DGN；ÖKSG；SKG：Self-medication of migraine and tension-type headache：summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)，the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)，the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfschmerzgesellschaft (SKG). J Headache Pain 2011；12(2)：201-217。
- 9) Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, Saper J, Silberstein S, Sheftell F：Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain：three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Neurol 1998；55(2)：210-217。
- 10) Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B：The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache：a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalgia 2005；25(10)：776-787。
- 11) Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ：New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalgia 2006；26(6)：742-746。
- 12) 竹島多賀夫，間中信也，五十嵐久佳，平田幸一，坂井文彦：日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会：慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について。日本頭痛学会誌 2007；34(2)：192-193。

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/12/21)
Headache
& OTC 50
& aspirin 530
& acetaminophen 372
& ibuprophen 185
& self-medication 371
& guideline 405
- ・ 検索 DB : 医中誌(2011/12/21)
頭痛
& 市販薬 58
& アスピリン 194
& アセトアミノフェン 165
& イブプロフェン 96
& 薬局 138
& 薬剤師 180

漢方薬は有効か

推奨

漢方薬は伝統医学をもとに、経験的に使用されてきた治療薬である。頭痛に対しても各種の漢方薬が経験的に使用され、効果を示している。近年では徐々に科学的エビデンスも集積されつつあり、頭痛治療に対する有効性を裏づけている。

グレード B

背景・目的

漢方薬は経験的に使用され発展してきた治療薬であるため、基礎研究および臨床研究などの科学的な裏づけとなる研究が不足していることは否めない。そこで症例集積研究以上のエビデンスをもつ文献を収集し、漢方薬の有効性を検討した。

解説・エビデンス

処方ごとに解説する。

1. 呉茱萸湯^{こしゅゆとう}

レスポonder限定二重盲検ランダム化比較試験(DB-RCT)1件、ランダム化比較試験(オープン・クロスオーバー試験)1件、(漢方薬同士)1件、症例集積研究2件である。Odaguchiら¹⁾は漢方薬の処方体系を考慮して、レスポonderつまり呉茱萸湯に効果を示す慢性頭痛患者53例に限定してDB-RCTを行い、頭痛の発症頻度および鎮痛薬の服用回数の有意な減少を認めた。漢方薬の処方体系として、同じ片頭痛という診断でも個々の体質により薬が異なることがあるため、一般的なDB-RCTなどの研究が進めにくいという問題点がある。丸山²⁾は片頭痛患者に対し塩酸ロメリジンとのオープン・クロスオーバー試験を行い、やや少ない症例数で短期間のwash outという点は気になるが、塩酸ロメリジンより高い有効性を示した。関ら³⁾や前田ら⁴⁾も慢性頭痛に対して呉茱萸湯を用い、それぞれ79.5%、89%と高い改善率を認めた。特に、前田らの報告では、血管性頭痛でも痛みの強いものに高い改善を認め、効果発現時期として2週間以内が多かったということから、片頭痛に対しより早期に効果が期待できる可能性がある。赤嶺ら⁵⁾は緊張型頭痛に対して

76.7%に有効性を示した。呉茱萸湯は慢性頭痛において、片頭痛や緊張型頭痛に関わらず高い有効性を示す。

2. 桂枝人参湯^{けいしにんじんとう}

呉茱萸湯とのランダム化比較試験 1 件と、釣藤散との非ランダム化クロスオーバー比較試験 1 件である。慢性頭痛に対する呉茱萸湯とのランダム化比較試験³⁾では、もともと呉茱萸湯の対照薬として桂枝人参湯は用いられたが、61.4%の改善率を示していた。また、慢性頭痛に対する釣藤散とのクロスオーバー比較試験⁶⁾では、桂枝人参湯のほうがより有用以上の症例数が多い傾向にあったが、有意差はなかった。

3. 釣藤散^{ちようとうさん}

桂枝人参湯との非ランダム化クロスオーバー比較試験 1 件と症例集積研究 5 件である。慢性頭痛に対する桂枝人参湯との非ランダム化クロスオーバー比較試験⁶⁾は、桂枝人参湯よりはやや有効症例は少ないが有用性を認めていた。慢性頭痛に対する 54 例の症例集積研究⁷⁾では、74.1%の改善度を認め、慢性緊張型頭痛 150 例⁸⁾に対しては 94.0%，20 例⁹⁾に対しては 70%と高い改善率を認めた。しかし、残念ながら症状改善時期の不明確な点や年齢層の偏りなどが評価レベルの低さにつながる。ほかに、頭蓋内の器質性疾患による慢性頭痛に対する研究¹⁰⁾では、やや改善以上の効果を示したのは 80%であり、脳血管障害の慢性頭痛に対して¹¹⁾も、やや改善以上が 78.3%を示し、4～6 週間で 7 割近くが効果を認めた。

4. 葛根湯^{かっこんとう}

抗不安薬治療が不十分な慢性緊張型頭痛 23 例の症例集積研究¹²⁾が 1 件である。頭痛 50%，頭重感 60.9%と改善率を認めているが、もともと葛根湯の使用法は短期間服用または頓用することが多い。しかし、この研究では投与期間不定であり、なかには 1 か月以上も服用している症例も見受けられ、胃部不快などの副作用も 1 例あり、本来の漢方薬に合った使用方法に基づいた研究デザインを考慮すべきである。

5. 五苓散^{ごれいさん}

血液透析に伴う頭痛に対する症例集積研究が 2 件である。服用方法において統一性に欠ける部分があるが、頭痛を伴う血液透析患者 11 例に対し VAS スコアを用いて有意に頭痛の改善を認めた¹³⁾。透析患者 16 例¹⁴⁾ではアンケートにより、著効および有効は 12 例であった。血液透析に伴う頭痛は、一時的な脳浮腫による影響が考えられているが、磯濱の薬理学的研究¹⁵⁾において五苓散は細胞膜にあるアクアポリン(AQP)を介して水分代謝が行われていると報告されている。特に脳浮腫に関しては AQP4 が関連しており、五苓散はそれを抑制する効果が確認されている。臨床では、慢性硬膜下血腫に対する報告例もみられるが症例報告のみである。

以上のように、症例集積研究以上のエビデンスをもつ頭痛に対する漢方薬は 5 処方のみである。エビデンスの高い研究については、呉茱萸湯の DB-RCT とオープン・クロスオーバー試験のみで、ほとんどが症例集積研究ばかりである。その理由の 1 つとしては、漢方薬の処方体系である「同病名でも体質により薬が異なる」という点が研究の発展に歯止めをかけていると考える。今後、漢方薬処方体系に則した研究デザインの作成が必要となるであろう。

●文献

1) Odaguchi H, Wakasugi A, Ito H, Shoda H, Gono Y, Sakai F, Hanawa T : The efficacy of goshuyuto, a typical Kampo (Japa-

- nese herbal medicine) formula, in preventing episodes of headache. Curr Med Res Opin 2006; 22(8): 1587-1597.
- 2) 丸山哲弘：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。痛みと漢方 2006; 16: 30-39.
 - 3) 関 久友, 沖田 直, 高瀬貞夫, 松田邦夫：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。Pharma Medica 1993; 11(12): 288-291.
 - 4) 前田浩治, 宮城 敦, 菅原武仁：慢性頭痛に対する呉茱萸湯の効果。漢方医学 1998; 22(2): 53-57.
 - 5) 赤嶺真理子, 兵頭靖博, 芦原 睦, 佐田彰見, 堤三希子, 小杉真代, 森山裕美, 太田理恵子：緊張型頭痛に対する呉茱萸湯の有用性。日本東洋心身医学研究 2000; 15(1/2): 36-38.
 - 6) 松本博之, 柏木 基, 松谷 学, 千葉 進, 橋本茂樹, 桙崎義一, 大嶋哲夫, 伊藤公晴, 八代信義, 内山久士：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。臨牀と研究 1995; 72(5): 1299-1303.
 - 7) 定藤章代, 織田祥史, 菊池晴彦, 石川純一郎, 津田永明, 東健一郎, 山本豊城, 近藤祐之：慢性頭痛に対する釣藤散(TJ-47)の効果。脳神経外科速報 1992; 2(2): 171-176.
 - 8) 長田 乾：慢性型緊張型頭痛に対するツムラ釣藤散の臨床効果。JAMA(日本語版) 1996; 17(11): 38-39.
 - 9) 高田 理：慢性緊張型頭痛に対する釣藤散の有効性について。漢方医学 1998; 22(4): 121-124.
 - 10) 福島武雄, 朝長正道, 田中 彰, 溝口強美, 太田辰彦, 生井晴彦, 山下正史, 平川俊彦, 松本直樹：頭痛に対する釣藤散の臨床効果。漢方医学 1994; 18(8): 272-275.
 - 11) 木村 格, 笹生俊一：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。Geriat Med 1989; 27(3): 445-449.
 - 12) 山本光利：肩頸部のこりに起因する慢性緊張性頭痛に対する葛根湯の臨床効果。臨牀と研究 1995; 72(8): 2085-2088.
 - 13) 野口享秀：血液透析に伴う頭痛に対する五苓散の治療効果。漢方医学 2010; 34(2): 182-183.
 - 14) 室賀一宏：維持透析患者の頭痛の東洋医学的治療と考察。東洋医学 1999; 27(2): 46-47.
 - 15) 磯濱洋一郎：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。漢方医学 2011; 35(2): 186-189.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB：医中誌(2011/10/24)
{漢方} or {漢方薬}
& {頭痛} or {片頭痛} or {緊張型頭痛} or {慢性頭痛} 1213
- ・ 検索 DB：PubMed(2011/10/24)
{kampo} or {herbal medicine} or {traditional medicine} or {oriental medicine}
& {headache} or {migraine} 387

薬物療法以外にどのような治療法があるか

推奨

一次性頭痛の薬物療法以外の治療法には行動療法、理学療法、サプリメント療法がある。これらの治療法には健康保険の適用外のものや副作用の報告もあるため、使用にあたっては個人の特性を考慮に入れ、説明責任を果たすべきである。

片頭痛および緊張型頭痛に対する非薬物療法の詳細は各論を参照のこと。

グレード B、C（治療法による）

背景・目的

一次性頭痛は、薬物療法以外の予防的治療も期待されている。薬物療法以外の治療法につき randomized controlled trial (RCT) のあるものを中心に検索した。

解説・エビデンス

薬物療法以外の一次性頭痛の治療法には以下のようなものがある

- ①行動療法：緩和訓練、バイオフィードバック、認知行動療法、催眠療法→〈片頭痛、緊張型頭痛〉
- ②理学療法：鍼、経皮的電気刺激→〈片頭痛、緊張型頭痛〉
- ③サプリメント：ナツシロギク (feverfew)、マグネシウム、ビタミン B₂ (リボフラビン)→〈片頭痛〉

これらの治療法は薬物療法以外の治療を希望する患者、薬物治療に耐えられない患者、薬物療法に禁忌のある患者、薬物治療に反応しない患者、妊娠または妊娠の可能性のある患者、薬物乱用頭痛の既往、明らかなストレス下にある患者に対する治療オプションである¹⁾。

①行動療法

緩和訓練、緩和訓練と結合される体温バイオフィードバック、筋電図バイオフィードバック、認知行動療法、催眠療法は、緊張型頭痛 (ETTH)、片頭痛の予防療法として有用である^{1,2)}。片頭

痛患者に対するリラクセーション/バイオフィードバック訓練により、20%以上の患者に改善を認めたとのメタアナリシスがある³⁾。予防的薬物療法と併用し臨床的改善が期待できる可能性がある(推奨グレードB)。近年、認知行動療法が、特に小児の片頭痛で有用との報告がある(推奨グレードB)⁴⁾。

②理学療法

一次性頭痛の急性期治療および予防に対する鍼治療、経皮的電気刺激はRCTがなされていて有効とされているものもある。しかし試験の質、および量は不十分で、さらなるエビデンスの集積が必要である⁵⁻⁷⁾(推奨グレードB)。

カイロプラクティックや頸部操作(脊椎徒手整復治療)は、RCTの報告もあるが^{8,9)}専門家の一定の見解は得られておらず、手技によっては危険性も伴うため、治療に用いるためには十分な注意が必要である(推奨グレードC)。

③サプリメント

ナツシロギク(feverfew), マグネシウム, ビタミン B₂(リボフラビン)は片頭痛予防に有効とされる¹⁰⁻¹²⁾(推奨グレードB)。

●文献

- 1) Silberstein SD : Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000 ; 55 (6) : 754-762.
- 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G, Stirling D, Worthington I : Guidelines for the nonpharmacologic management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society. CMAJ 1998 ; 159 (1) : 47-54.
- 3) Holroyd KA, Penzien DB : Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. Pain 1990 ; 42 (1) : 1-13.
- 4) Trautmann E, Kröner-Herwig B : A randomized controlled trial of Internet-based self-help training for recurrent headache in childhood and adolescence. Behav Res Ther 2010 ; 48 (1) : 28-37.
- 5) Melchart D, Linde K, Fischer P, White A, Allais G, Vickers A, Berman B : Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. Cephalgia 1999 ; 19 (9) : 779-786 ; discussion 765.
- 6) Allais G, De Lorenzo C, Quirico PE, Airola G, Tolardo G, Mana O, Benedetto C : Acupuncture in the prophylactic treatment of migraine without aura : a comparison with flunarizine. Headache 2002 ; 42 (9) : 855-861.
- 7) Ahmed HE, White PF, Craig WF, Hamza MA, Ghoname ES, Gajraj NM : Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of headache. Headache 2000 ; 40 (4) : 311-315.
- 8) Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R : A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraine. J Manipulative Physiol Ther 2000 ; 23 (2) : 91-95.
- 9) Bronfort G, Assendelft WJ, Evans R, Haas M, Bouter L : Efficacy of spinal manipulation for chronic headache: a systematic review. J Manipulative Physiol Ther 2001 ; 24 (7) : 457-466.
- 10) Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R : Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalgia 1996 ; 16 (4) : 257-263.
- 11) Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl KM, Arnold G : High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. Eur J Neurol 2004 ; 11 (7) : 475-477.
- 12) Pittler MH, Ernst E : Feverfew for preventing migraine. Cochrane Database Syst Rev 2004 ; (1) : CD002286.

検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2013/3/11)
headache (All Fields) 59278
headache (All Fields) & alternative medicine 1758 + Limits1 (English, Randomized Controlled Trial, Human) 392
 & acupuncture 479 + Limits1 0
 & biofeedback 561 + Limits1 0
 & chiropractic 176 + Limits1 0
 & hypnosis 161 + Limits1 0
 & herbal medicine 103 + Limits1 0
・ 検索 DB : 医中誌
(頭痛/TH or 頭痛/AL) 5405
& (代替医術/TH or 代替療法/AL) 183

認知行動療法は一次性頭痛の治療に有効か

推奨

一次性頭痛の非薬物療法として、認知行動療法は欧米において RCT が行われており、治療効果が確かめられている。認知行動療法により、頭痛を 30～50%改善させることが可能とされており、薬物療法と同等の治療効果が期待できる場合がある。認知行動療法は薬物療法との併用でさらに治療効果が高まる。ただし、わが国において頭痛の認知行動療法を行える施設は限られている。

グレード B

背景・目的

一次性頭痛に対する認知行動療法的アプローチは 30 年以上前から行われている。これまでの研究の多くは、リラクセーション法(ストレスマネジメント含む)、バイオフィードバック療法、認知療法のいずれかまたはその複合を施行しており、それらを総括して認知行動療法と呼ばれている。リラクセーション単独、バイオフィードバック療法単独での報告はあるが¹、認知療法単独での報告は少ない。

ここでは、一次性頭痛に対する認知行動療法の有用性について示す。

解説・エビデンス

これまで、認知行動療法の一次性頭痛に対する有効性の検証が欧米を中心に行われており、多くの無作為比較試験で認知行動療法の有用性が指摘されている¹⁻⁸⁾。緊張型頭痛において、頭痛の軽減率は 37～50%とされ⁹⁾、認知行動療法は Amitriptyline と同等の治療効果を示すという報告もある³⁾。片頭痛においても認知行動療法における頭痛の軽減率は 32～49%とされ、リラクセーションとバイオフィードバック療法の併用によってプロプラノロールと同等の予防効果が得られ、長期的な有効性もプロプラノロールよりも高いことが示されている⁶⁾。無作為比較試験以外にも、行動療法の有効性を示す複数のメタアナリシスやレビューが示されている⁹⁻¹³⁾。現在までのところ、認知行動療法の片頭痛や緊張型頭痛に対する有効性は示されているが、群発頭痛に対しては治療効果は少ない⁹⁾。

また、一次性頭痛に対する治療効果において、認知行動療法単独よりも薬物療法との併用における改善度が高い^{6, 14, 15)}。さらに、小児に対する認知行動療法(バイオフィードバック療法)の高い臨床効果と効果の持続性も指摘されており、その効果は成人よりも高いことが報告されている^{11, 16)}。

しかし、行動療法に熟練していない治療者が行った調査においては、臨床的改善度に関して、有意差は認められておらず、日常診療の場で積極的に用いられるための課題は残されている¹⁷⁾。また、リラクセーション単独とバイオフィードバック療法の併用とに有意な差がないという指摘もある¹⁸⁾。

行動療法の長所は、非薬物療法であるため薬物依存に陥る危険性がないこと、副作用がきわめて少ないこと、安価なことである。一方、短所としては統一された治療方法ではなく施設によって方法が異なること、治療者には一定の知識・技量が求められること、即効性に乏しいことが挙げられる。最近の研究は、既知の代表的な薬物療法との比較や組み合わせにおいて、その有効性や医療経済的な効果を検討する方向に向いている³⁾。

●文献

- 1) Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW : Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination : a randomized controlled trial. JAMA 2001 ; 285(17) : 2208-2215.
- 2) Bussone G, Grazi L, D'Amico D, Leone M, Andrasik F : Biofeedback-assisted relaxation training for young adolescents with tension-type headache : a controlled study. Cephalgia 1998 ; 18(7) : 463-467.
- 3) Holroyd KA, Nash JM, Pingel JD, Cordingley GE, Jerome A : A comparison of pharmacological (amitriptyline HCL) and nonpharmacological (cognitive-behavioral) therapies for chronic tension headaches. J Consult Clin Psychol 1991 ; 59(3) : 387-393.
- 4) D'Souza PJ, Lumley MA, Kraft CA, Dooley JA : Relaxation training and written emotional disclosure for tension or migraine headaches : a randomized, controlled trial. Ann Behav Med 2008 ; 36(1) : 21-32.
- 5) Kropp P, Gerber WD, Keinath-Specht A, Kopal T, Niederberger U : Behavioral treatment in migraine. Cognitive-behavioral therapy and blood-volume-pulse biofeedback : a cross-over study with a two-year follow-up. Funct Neurol 1997 ; 12(1) : 17-24.
- 6) Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V : Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complement Ther Med 2005 ; 13(3) : 165-174.
- 7) Richardson GM, McGrath PJ : Cognitive-behavioral therapy for migraine headaches : a minimal-therapist-contact approach versus a clinic-based approach. Headache 1989 ; 29(6) : 352-357.
- 8) Martin PR, Forsyth MR, Reece J : Cognitive-behavioral therapy versus temporal pulse amplitude biofeedback training for recurrent headache. Behav Ther 2007 ; 38(4) : 350-363.
- 9) Penzien DB, Rains JC, Andrasik F : Behavioral management of recurrent headache : three decades of experience and empiricism. Appl Psychophysiol Biofeedback 2002 ; 27(2) : 163-181.
- 10) Holroyd KA, Penzien DB : Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache : a meta-analytic review of clinical trials. Pain 1990 ; 42(1) : 1-13.
- 11) Sarafino EP, Goehring P : Age comparisons in acquiring biofeedback control and success in reducing headache pain. Ann Behav Med 2000 ; 22(1) : 10-16.
- 12) Bogaards MC, ter Kuile MM : Treatment of recurrent tension headache : a meta-analytic review. Clin J Pain 1994 ; 10(3) : 174-190.
- 13) Penzien DB, Rains JC, Lipchik GL, Creer TL : Behavioral interventions for tension-type headache : overview of current therapies and recommendation for a self-management model for chronic headache. Curr Pain Headache Rep 2004 ; 8(6) : 489-499.
- 14) Andrasik F : Biofeedback in headache : an overview of approaches and evidence. Cleve Clin J Med 2010 ; 77(Suppl 3) : S72-76.
- 15) Nicholson RA, Buse DC, Andrasik F, Lipton RB : Nonpharmacologic treatments for migraine and tension-type headache : how to choose and when to use. Curr Treat Options Neurol 2011 ; 13(1) : 28-40.
- 16) Trautmann E, Kröner-Herwig B : A randomized controlled trial of Internet-based self-help training for recurrent headache in childhood and adolescence. Behav Res Ther 2010 ; 48(1) : 28-37.
- 17) Fichtel A, Larsson B : Relaxation treatment administered by school nurses to adolescents with recurrent headaches. Headache 2004 ; 44(6) : 545-554.
- 18) Mullally WJ, Hall K, Goldstein R : Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches. Pain Physician 2009 ; 12(6) : 1005-1011.

● 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/1)
Cognitive-behavioral therapy 44110
& {headache OR tension-type headache OR migraine} 553

{Cognitive-behavioral therapy}
OR {biofeedback} OR {relaxation} 98049
& tension-type headache 128

{Cognitive-behavioral therapy}
OR {biofeedback} OR {relaxation}
& migraine 405
Limits : English, Randomized Controlled Trial, Humans 38

一次性頭痛は不安/抑うつを随伴するか

推奨

片頭痛や緊張型頭痛では、症状レベルとして不安や抑うつなどの心理状態に陥りやすく、こうした心理状態は頭痛の慢性化の要因となる。また、精神疾患として気分障害(大うつ病)や不安障害(パニック障害など)を伴うことも多い。これらの精神状態や精神疾患の随伴に注意することは臨床的に重要である。

グレード B

背景・目的

片頭痛や緊張型頭痛に不安、抑うつなどの心理的要因が発症や経過に密接に関与していることは以前から指摘されている。また、一次性頭痛に随伴しやすい精神疾患として、気分障害(大うつ病・気分変調症・双極性障害など)、薬物依存、不安障害(パニック障害・恐怖症・全般性不安障害)、身体表現性障害(身体化障害・疼痛性障害など)に関する研究が多く報告されている。特に片頭痛とパニック障害および大うつ病との関連については、いずれもセロトニンの代謝異常が発症に関与している点で注目されている。

ここではこれまでの文献を集め、一次性頭痛と抑うつや不安との関連についての知見を示す。

解説・エビデンス

片頭痛に関しては、大規模な疫学的な調査が積極的に行われており、片頭痛における大うつ病の年間有病率は約 8.6%とされ¹⁾、オッズ比は 2.2 となっている²⁾。片頭痛における大うつ病の生涯有病率は 18~40%程度と報告され、多くの疫学研究でオッズ比は 3~4 とされている^{1,3-6)}。片頭痛と不安障害との関連についてはパニック障害のほか、全般性不安障害、恐怖症、強迫性障害が検討されている。うつ病と同様にパニック障害においても、2.8~6.0 と高いオッズ比が報告されている^{1,3,6-8)}。これまでの多くの研究は、片頭痛と大うつ病、パニック障害、恐怖症との関連性を指摘しているが³⁾、強迫性障害および物質乱用については有意な関連性が示されていない。頭痛センターにおける片頭痛患者における精神疾患も疫学調査と同様に高い関連性が指摘されてい

る⁹⁻¹¹⁾。こうした精神疾患と片頭痛との関連性については、前兆のある片頭痛、慢性的な片頭痛、薬物乱用がある片頭痛において関連性がより高い¹²⁾。

緊張型頭痛における心理社会的要因や精神疾患との関連性についての研究は、片頭痛よりも少ない。心理社会的ストレスおよび不安・抑うつなどの心理状態との関連性が指摘され、精神疾患の随伴に関しては片頭痛と同様にうつ病などの気分障害、パニック障害・全般性不安障害・強迫性障害などの不安障害、身体表現性障害の随伴が報告されている^{9, 10, 13)}。

こうした精神疾患をスクリーニングするため、SDS, HAM-A, HAM-D, The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) などが使用されており、一次性頭痛に対する HADS を用いた評価の信頼性と妥当性も検討されている¹⁴⁻¹⁷⁾。

これまでの報告のほとんどが一次性頭痛と不安や抑うつの関連性を指摘しているが、心理状態または精神疾患の評価法が一定しておらず、関連性が高い理由について、セロトニンの関与が想定されているが、統一された見解はない。

●文献

- 1) Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S : Comorbidity of migraine and psychiatric disorders : a national population-based study. *Headache* 2008 ; 48 (4) : 501-516.
- 2) Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A : Migraine and psychiatric comorbidity : a review of clinical findings. *J Headache Pain* 2011 ; 12 (2) : 115-125.
- 3) Breslau N, Davis GC, Andreski P : Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts : an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991 ; 37 (1) : 11-23.
- 4) Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM : Headache and major depression : is the association specific to migraine? *Neurology* 2000 ; 54 (2) : 308-313.
- 5) Mitsikostas DD, Thomas AM : Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia* 1999 ; 19 (4) : 211-217.
- 6) Swartz KL, Pratt LA, Armenian HK, Lee LC, Eaton WW : Mental disorders and the incidence of migraine headaches in a community sample : results from the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2000 ; 57 (10) : 945-950.
- 7) Stewart W, Breslau N, Keck PE Jr : Comorbidity of migraine and panic disorder. *Neurology* 1994 ; 44 (10 Suppl 7) : S23-27.
- 8) Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton R, Welch KM : Headache types and panic disorder : directionality and specificity. *Neurology* 2001 ; 56 (3) : 350-354.
- 9) Beghi E, Bussone G, D'Amico D, Cortelli P, Cevoli S, Manzoni GC, Torelli P, Tonini MC, Allais G, De Simone R, D'Onofrio F, Genco S, Moschiano F, Beghi M, Salvi S : Headache, anxiety and depressive disorders : the HADAS study. *J Headache Pain* 2010 ; 11 (2) : 141-150.
- 10) Puca F, Genco S, Prudentino MP, Savarese M, Bussone G, D'Amico D, Cerbo R, Gala C, Coppola MT, Gallai V, Firenze C, Sarchielli P, Guazzelli M, Guidetti V, Manzoni G, Granella F, Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A, Nappi G, Sandrini G, Verri AP, Sicuteri F, Marabini S : Psychiatric comorbidity and psychosocial stress in patients with tension-type headache from headache centers in Italy. The Italian Collaborative Group for the Study of Psychopathological Factors in Primary Headaches. *Cephalalgia* 1999 ; 19 (3) : 159-164.
- 11) Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, Giannantoni AS, Napoli L, Bruni O, Trillo S : Headache and psychiatric comorbidity : clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia* 1998 ; 18 (7) : 455-462.
- 12) Radat F, Swendsen J : Psychiatric comorbidity in migraine : a review. *Cephalalgia* 2005 ; 25 (3) : 165-178.
- 13) Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR, O'Donnell FS, Cordingley G : Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache* 2000 ; 40 (1) : 3-16.
- 14) Wacogne C, Lacoste JP, Guilibert E, Hugues FC, Le Jeune C : Stress, anxiety, depression and migraine. *Cephalalgia* 2003 ; 23 (6) : 451-455.
- 15) Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Ødegård KJ, Dahl AA, Bovim G, Stovner LJ : Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol* 2003 ; 10 (2) : 147-152.
- 16) Juang KD, Wang SJ, Lin CH, Fuh JL : Use of the hospital anxiety and depression scale as a screening tool for patients with headache. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1999 ; 62 (11) : 749-755.
- 17) Devlen J : Anxiety and depression in migraine. *J R Soc Med* 1994 ; 87 (6) : 338-341.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/1)
Major depression 93622
& {migraine} 389

&c {tension type headache} 1668
&c {headache} 12274
Panic disorder 9209
&c {migraine} 105
&c {tension type headache} 12
&c {headache} 109

産業医，脳ドック医は頭痛にどう対処すれば よいか

推奨

産業医，脳ドック医は頭痛を有する労働者や健診者の頭痛医療に積極的に関与する。

グレード A

背景・目的

職場や脳ドックにおける一次性頭痛を有する受診者の頻度と現状を検索し，頭痛医療における産業医，脳ドック医の役割を検討する。

解説・エビデンス

片頭痛により労働時間の減少や社会経済学的損失が起こることが報告されている¹⁾。職場調査における一次性頭痛の有病率は片頭痛 13.2% (男性 11.6%，女性 26.6%)，反復性緊張型頭痛 29.15% (男性 27.6%，女性 41.3%)，慢性緊張型頭痛 0.9% (男性 0.8%，女性 1.3%) であった。多数の片頭痛罹患患者 (84.3%) が仕事の能率を低下すること訴えていたが，医療機関への受診率は 23.7% と低かった²⁾。脳ドック受診者を対象にした研究では，片頭痛の有病率は 10.2% (男性 6.1%，女性 19.4%) であった。重症度は軽症例 (75.4%) が多く，医療機関の受診率も 15.1% で低率であった。病型別での受診率は前兆のない片頭痛 9.8%，前兆のある片頭痛 48.0% であった。片頭痛を有する健診者の脳ドック所見は，脳動脈瘤 (1.1%) と脳動静脈奇形 (0.6%) が認められた³⁾。

職場や脳ドックでは，他の疫学調査^{4,5)}の片頭痛有病率を上回る 1 割以上の片頭痛罹患患者が存在するにもかかわらず，適切な頭痛医療が行われていないことが確認された。

産業医・脳ドック医は，重篤な二次性頭痛を鑑別し，速やかに治療に適した医療機関に労働者・受診者を紹介すること，職場での頭痛啓発活動などにより生活に支障をきたす一次性頭痛患者をみつけ，適切な医療に導くことが望まれる。

●文献

- 1) Von Korff M, Stewart WF, Simon DJ, Lipton RB : Migraine and reduced work performance : a population-based diary study. *Neurology* 1998 ; 50 (6) : 1741-1745.
- 2) 五十嵐久佳, 坂井文彦 : 職場における片頭痛の実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究」平成 15 年度総括・分担研究報告書 2004 : pp88-91.
- 3) Ikeda K, Kashihara H, Hosozawa K, Anan K, Shimomura M, Tamura M, Iwasaki Y, Sakai F : Brain check-up-based study of migraine in Japan. *Headache Care* 2005 ; 2 (2) : 75-80.
- 4) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997 ; 17 (1) : 15-22.
- 5) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44 (1) : 8-19.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
Headache
& {Epidemiology} 3263
& {Migraine} 785
& {Japan} 7

学校医は頭痛にどう対処すればよいか

推奨

学校における頭痛は、片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛のほか、心身症的疼痛の1つとしての頭痛もある。学校においては、養護教諭が頭痛を訴える小児に対応するが、学校医も頭痛について相談されることがある。このため、学校医も養護教諭も一次性頭痛(特に片頭痛)の正しい知識をもつ必要がある。頭痛は学校における教師や級友とのストレス、家庭の問題など、子どもを取り巻く環境とも関連ある場合があり、子どもの背景および発達過程にある小児のこころの問題への理解も時に必要である。

グレードA

背景・目的

学校における小児の訴えのうち、頭痛は最もよくみられる症状の1つである。頭痛は、上気道炎など急性疾患の症状でもあるが、片頭痛と緊張型頭痛に代表される一次性頭痛も、学校現場でみられることが多い。教室で担当教師がまず対応するが、実際のケアは保健室で養護教諭が担当することになる。学校医は、学童・生徒の健康相談を担当し、健康診断の際など、養護教諭を通じて、頭痛についても相談される立場である。また、不登校や教室に入れない生徒の場合、その理由が頭痛であることも多く、スクールカウンセラーを通じて、心理社会的問題も相談される可能性がある。学校医の頭痛への取り組みについて文献検索を行った。

解説・エビデンス

わが国では、学校保健安全法(2008年最終改正)により、学校には学校医を置くことが定められている。しかし、英文文献検索では、学校医に準ずる school doctor や school physician の用語が見当たらず、諸外国における学校医の制度の有無が確認できなかった。それに代わる小児・思春期学童に関連する職種として、psychologist に関連する文献が比較的多く検索され、わが国のスクールカウンセラーと似た立場と考えられた。わが国のスクールカウンセラーは、公立中学校を中心として配置され、非常勤で、臨床心理士有資格者がその大半を担っている。わが国の学校医の文

献は少ないが、参考になる総説が1件みつかった。本総説には、学校医、養護教諭とも小児片頭痛の正しい知識をもつこと、片頭痛は基本的には精神的な問題点をもつ疾患でなく、いたずらに精神的側面にリンクした発想をもたないこと、ただし、場合によっては家庭環境を含む精神的・社会的問題も見抜くことが大切であると述べられている¹⁾。

● 人口統計を基盤とした調査

片頭痛と緊張型頭痛をもつ小児は、頭痛のない小児に比し、頸部痛、顔・顎痛、睡眠障害が有意に多かった。疲労感、緊張型頭痛、頭痛のない小児に比し、片頭痛で有意に多かった。頭痛のため、養護教諭(school nurse)を訪れたのは、片頭痛と緊張型頭痛で有意差はなかった。片頭痛の小児は緊張型頭痛の小児に比し、有意に学校の欠席が多かった(7~15歳, スウェーデン)²⁾。過去12か月で約6.7%が頻回または重度の頭痛を経験し、メンタルヘルス面で、頭痛の程度が軽いまたはない小児に比し、3.2倍の困難さと2.7倍の支障度の高さを示していた(4~17歳, 米国)³⁾。学校におけるストレス(同級生からのいやがらせ、学業のプレッシャー、教師の扱いが不当など)は、学童の心身症的疼痛(頭痛と腹痛)および精神症状の訴えと強く関連していた(10~18歳, スウェーデン)⁴⁾。頭痛は、両親からの調査では情動的問題、子どもからは全般性不安障害との関連が認められた(6~11歳, フランス)⁵⁾。頻回の頭痛は、教師の不公平さと有意に関連していた。級友の社会的支援は保護因子として働くが、緩和の働きはなかった(11, 13, 15歳, イタリア)⁶⁾。

● 小児病院の頭痛センター患者の学校における行動調査

片頭痛をもつ学童と頭痛のない健康対照群間では、社会的好意と友情について有意差はなかった。片頭痛をもつ小学生は学校で友人が少ないが、片頭痛をもつ中学生は、リーダーシップと人気で、同級生から高い評価を得る傾向が明らかになった(8~14歳, 米国)⁷⁾。

● 文献

- 1) 寺本 純：慢性疾患をもつ子どもと学校教育。頭痛に悩む子どもと学校生活。教育と医学 2010；58(10)：988-996。
- 2) Laurell K, Larsson B, Ege-Olofsson O：Headache in schoolchildren：association with other pain, family history and psychosocial factors. Pain 2005；119(1-3)：150-158。
- 3) Strine TW, Okoro CA, McGuire LC, Balluz LS：The associations among childhood headaches, emotional and behavioral difficulties, and health care use. Pediatrics 2006；117(5)：1728-1735。
- 4) Hjert A, Alfven G, Ostberg V：School stressors, psychological complaints and psychosomatic pain. Acta Paediatr 2008；97(1)：112-117。
- 5) Pitrou I, Shojaei T, Chan-Chee C, Wazana A, Boyd A, Kovess-Masféty V：The associations between headaches and psychopathology：a survey in school children. Headache 2010；50(10)：1537-1548。
- 6) Santinello M, Vieno A, De Vogli R：Primary headache in Italian early adolescents：the role of perceived teacher unfairness. Headache 2009；49(3)：366-374。
- 7) Vannatta K, Getzoff EA, Gilman DK, Noll RB, Gerhardt CA, Powers SW, Hershey AD：Friendships and social interactions of school-aged children with migraine. Cephalalgia 2008；28(7)：734-743。

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB：PubMed(2011/10/2)
Headache 54748
& children 7917
& children adolescents 4900
& (school) 752 OR (doctor) 35 OR (physician) 49 OR (nurse) 14 OR (psychologist) 136
- ・ 検索 DB：医中誌(会議録を除く)(2011/10/16)
学校医 705
& 小学校 中学校 30
& 小学校 中学校 幼稚園 4
& 頭痛 2

患者教育，医師-患者関係で 留意すべき点は

推奨

すべての医療と同様に，質の高い頭痛診療を行うためには良好な医師-患者関係が必要である．患者教育に重点を置いた頭痛治療プログラムは，慢性頭痛患者の支障度・障害度を改善し満足度を高める．また，医師は正確な診断名を患者に告げるとともに，頭痛に対する適切な対処法・治療法を患者に説明し，場合により教育しなければならない．

グレード A

背景・目的

慢性頭痛の予防的治療・急性期治療では患者本人の頭痛に対する理解と適切な対応が治療効果に直接結びつく．頭痛診療における患者教育はきわめて重要である．また，それを推進するためには良好な医師-患者関係の構築が必要である．

解説・エビデンス

患者教育プログラム，あるいは患者教育を含む包括的頭痛治療プログラムが頭痛のタイプにかかわらず患者 QOL を改善することがいくつかの非比較研究で示されている¹⁻¹¹⁾．頭痛患者に，頭痛のタイプ，症状発現のメカニズム，自己対処法，治療法，治療薬とその作用機序・副作用を説明し理解させること，生活への注意を与えることによって，支障度・障害度が改善され患者の満足度を高める．患者教育を十分に行い，患者自身の治療に対するモチベーションを高めるためには良好な医師-患者関係を構築することが重要である．さらに近年，睡眠¹²⁾，肥満¹³⁾などの問題が片頭痛の慢性化につながる研究結果からこれらの知識の教育，介入が重要視されつつある．

●文献

- 1) Harpole LH, Samsa GP, Jurgelski AE, Shipley JL, Bernstein A, Matchar DB : Headache management program improves outcome for chronic headache. Headache 2003 ; 43 (7) : 715-724.
- 2) Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ : Why headache treatment fails. Neurology 2003 ; 60 (7) : 1064-

- 1070.
- 3) Sheftell FD : Communicating the right therapy for the right patient at the right time : acute therapy. Can J Neurol Sci 2002 ; 29 (Suppl 2) : S33-39.
 - 4) Lipton RB, Silberstein SD : The role of headache-related disability in migraine management : implications for headache treatment guidelines. Neurology 2001 ; 56 (6 Suppl 1) : S35-42.
 - 5) Ivers H, McGrath PJ, Purdy RA, Hennigar AW : Campbell MA : Decision making in migraine patients taking sumatriptan : an exploratory study. Headache 2000 ; 40 (2) : 129-136.
 - 6) Lipton RB, Stewart WF, MacGregor A, et al : Communication of migraine disability between physicians and patients. Cephalalgia 1999 ; 19 : 337.
 - 7) Slater ND, Lipton RB, Stewart WF, et al : Doctor-patient communication about migraine disability. Neurology 1999 ; 52 (suppl 2) : A470.
 - 8) Mannix LK, Solomon GD, Kippes CM, Kunkel RS : Impact of headache education program in the workplace. Neurology 1999 ; 53 (4) : 868-871.
 - 9) Meisler JG : Patient education. Headache. J Womens Health Gend Based Med 1999 ; 8 (6) : 737-738.
 - 10) Lipton RB, Stewart WF, Simon D : Medical consultation for migraine : results from the American Migraine Study. Headache 1998 ; 38 (2) : 87-96.
 - 11) MacGregor EA : The doctor and the migraine patient : improving compliance. Neurology 1997 ; 48 (3 Suppl 3) : S16-20.
 - 12) Evers S : Headache and sleep : the missing links. Cephalalgia 2011 ; 31 (6) : 643-644.
 - 13) Nicholson R, Bigal M : Screening and behavioral management : obesity and weight management. Headache 2008 ; 48 (1) : 51-57.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2012/6/5)
- headache.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading] & education.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading] limited to (review) 260
- headache.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading] & doctor patient relationship.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading] limited to (review) 95

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

推奨

わが国では、片頭痛により年間約 3,000 億円の経済的損失が発生しているものと推定される¹⁾。トリプタンの適正な使用は、従来の片頭痛治療薬に比べて、許容範囲内の医療費増加で患者の QOL を大きく改善させるとともに、社会全体に対して便益を還元する。

グレード B

背景・目的

わが国では、頭痛により年間約 6,000 億円の経済的損失が発生していると思われ、このうち片頭痛は約半分の占める¹⁾。トリプタンは高価な薬剤であるため、1990 年代に欧米において費用対効果の評価が頻繁に行われた。その結果、カナダの CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment) という政府系機関によるトリプタンの経済評価に代表されるように、「トリプタンは経口エルゴタミンに比べて、医療財政に対しては許容範囲内の増分費用で患者の QOL が大きく改善される。また、社会全体に対しては経口トリプタンにより便益が還元される」とされている。すなわちトリプタンは費用対効果に優れているという結論が得られた。わが国においてもスマトリプタン錠における費用対効果の検討論文が公表されている。

解説・エビデンス

カナダの政府系機関が行った評価では、社会的立場から、カフェイン/エルゴタミンの代わりにスマトリプタンを使用することで、発作を 1 回抑えるごとに 25 カナダドル(\$Can)の増分費用対効果比が必要であり、1 QALY (quality-adjusted life-year)を得るために 7,507 \$Can が必要であり、年間 1 人当たり 42 \$Can が社会に還元される結果となった²⁾。保険支払い者の立場からは、発作を 1 回抑えるごとに 98 \$Can の増分費用対効果比が必要であり、1 QALY を得るために 29,366 \$Can が必要であるという結果となった。健康保険プランに採用するための医療技術に関する意思決定のため推奨度としては、中程度であった。感度分析の結果、組み込んだ変数が相対的に大きく変化しても、分析結果の頑健性が保たれていた。

清水らが行った評価では、1回の片頭痛発作を避けるために、わずか約600円の余計な経済的負担で済む³⁾。また、1年間発作に悩まされず健康に暮らすためには、約200万円強の余計な出費が必要となる。この余計な出費はカナダの保険償還の基準に照らし合わせると、中程度に推奨される基準に当てはまることから、スマトリプタン錠による片頭痛治療は費用対効果に優れた治療法であると結論づけられた。

近年、トリプタンの過剰服用による薬物乱用頭痛が問題になっている。このため、余計な医療費の消費や労働生産性の低下が起こり、トリプタンの医療経済学的価値の低下が懸念されることから、トリプタンの適正使用を心がける必要がある。

●文献

- 1) 間中信也, 喜多村孝幸: 頭痛大学 経済学部.
<http://homepage2.nifty.com/uoh/gakubu/keizaigakubu.htm>
- 2) Evans KW, Boan JA, Evans JL, Shuaib A: Economic evaluation of oral sumatriptan compared with oral caffeine/ergotamine for migraine. *Pharmacoeconomics* 1997; 12(5): 565-577.
- 3) 清水俊彦, 岩田 誠, 西村周三: 片頭痛治療におけるスマトリプタン錠の医療経済学的検討. *診断と新薬* 2001; 38: 787-799.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB: 医中誌(2011/12/21)
片頭痛 and 医療経済 6件, 片頭痛 and 費用対効果 9件
- ・検索 DB: PubMed(2011/12/21)
Migraine and cost-effectiveness 162件, Migraine and economic evaluation 143件, Migraine and pharmacoeconomics

頭痛診療においてチーム医療は必要か

推奨

頭痛医療の進歩にもかかわらず、薬物療法だけでは効果が不十分な慢性頭痛患者は多い。難治性頭痛患者には頭痛専門医を中心とした臨床心理士、理学療法士、作業療法士、看護師、薬剤師、鍼灸師など多種のコメディカルを含めたチーム医療が必要である。

グレード A

背景・目的

慢性頭痛に対する急性期治療や予防療が進歩したにもかかわらず、薬物療法のみでは効果が不十分な患者は多い。2010年に開催された The European Headache and Migraine Trust International Congress (EHMTIC) のチーム医療のセッションでは、多職種による効果的な治療プログラム (multidisciplinary treatment program : MTP) により、薬物乱用頭痛の危険性を低減させるだけでなく、頭痛頻度や疾病負担 (burden) の軽減も期待できると結論づけている¹⁾。今後、難治性頭痛の治療は頭痛専門医を中心とした臨床心理士、理学療法士、作業療法士、看護師、薬剤師、鍼灸師など多種のコメディカルを含めた頭痛チームによる MTP が必要不可欠である。日本頭痛学会は2005年から頭痛専門医の認定を始め、全国で頭痛外来が開設され始めた。頭痛専門医とともに、頭痛治療に精通したコメディカルの育成が今後の課題である。

解説・エビデンス

わが国の大規模疫学調査によると慢性頭痛を有する人は約4,000万人と推定され、そのうち約840万人は片頭痛患者であり、その74%は頭痛による生活支障度が高く²⁾、近年の片頭痛治療の進歩にもかかわらず、症状の改善が認められない患者は依然として多い。

近年、医師が中心となり、多種のコメディカルを含めた頭痛チームによる MTP が必要で、MTP により慢性頭痛患者の支障度・障害度が改善され、満足度を高めることが報告されている^{1, 3-9)}。MTP にかかわる職種は医師を含めて、理学療法士、心理療法士の3者^{4, 5)}さらに頭痛看護師を含めての4者⁶⁻⁹⁾が中心である。一般的に MTP での頭痛教室では、チームの構成員が一体となって、

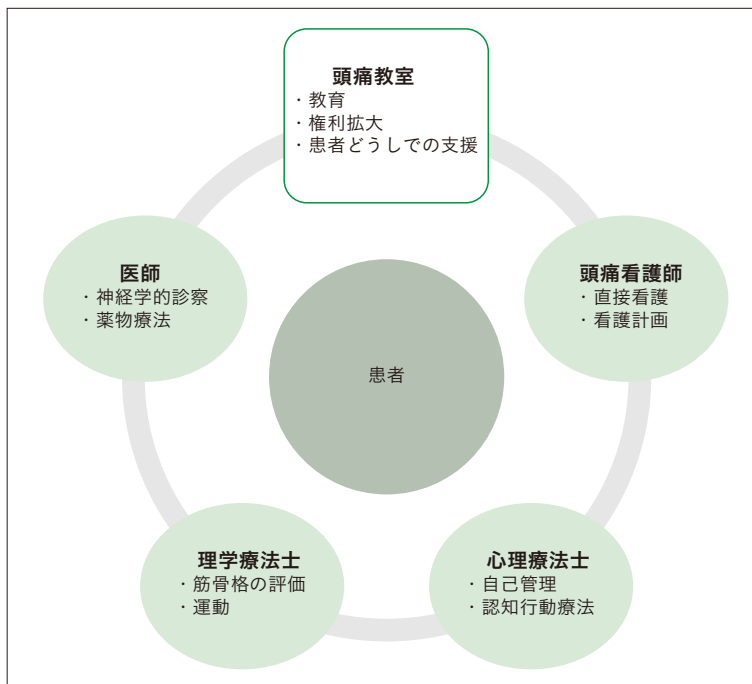


図 1 すべての職種は頭痛教室に関わる

[Gaul C, Visscher CM, Bhola R, Sorbi MJ, Galli F, Rasmussen AV, Jensen R : Team players against headache : multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. J Headache Pain 2011 ; 12 (5) : 511-519.]

①頭痛の診断，②急性期治療，③予防療法，④薬物乱用頭痛の危険因子とメカニズム，⑤非薬物による予防療法の実施などを慢性頭痛患者に教育する(図 1)¹⁾。医師は慢性頭痛患者に，神経学的診察を行い，二次性頭痛を除外し，正確な診断をし，薬物療法をするとともにチーム内での治療方針の決定に指導的な役割を果たす¹⁾。理学療法士は筋骨格を評価し，運動療法，頭痛体操，マッサージ，ホットパックなどの効果を検証する^{1,10)}。心理療法士は認知行動療法の施行や精神科医や心療内科医との橋渡しが必要となることがある^{1,10)}。頭痛看護師は慢性頭痛患者の問診，頭痛の悩み，不安および個人的・社会的バックグラウンド情報の聴取，スマトリブタン在宅自己注射の技術指導などが求められる。鍼治療は片頭痛の予防に有効であるという報告があり¹¹⁾，エビデンスとしては不十分であるが，試してみる価値はある。薬剤師による処方薬の服薬指導は慢性頭痛患者の満足度を高め，治療効果が高くなることが期待される。埼玉国際頭痛センターでは作業療法士が頭痛ダイアリーの詳細な分析を患者とのインタビューのなかで行っている¹⁰⁾。Lemstra ら⁴⁾は，片頭痛患者に対して 6 週間の MTP 介入群(n=44)が非介入群(n=36)に比べて有意に介入直後と 3 か月後の頭痛日数，強度，QOL，うつなどで改善していることを報告している。Gurenben-Stempfle ら⁵⁾は 20 時間より 96 時間の MTP が有効であったことを報告している。Zeeberg ら⁶⁾は MTP により，外傷性頭痛以外の頭痛では頭痛強度，日数，頭痛による欠勤日数の減少を，Jensen ら⁷⁾は女性，片頭痛，トリブタンによる薬物乱用が MTP により効果がでやすい群であると報告している。Gaul らは 295 人の一次性頭痛患者に対して 5 日間で 4 者での MTP を行った結果，12～18 か月後での頭痛日数が 1 か月当たり平均 13.4 日から 8.8 日に減少し，43%が初期の目標の 1 か月当たりの頭痛日数の 50%減少を達成している⁹⁾。

以上から頭痛チームによる MTP が必要であることは間違いなが，方法論に十分な科学的な

エビデンスがないので今後さらなる議論が必要である。近年、わが国では、日本看護協会が認定した認知症看護認定看護師や糖尿病看護認定看護師など慢性疾患に精通した看護師が増えており、頭痛治療に精通した看護師などのコメディカルの育成も望まれる。

●文献

- 1) Gaul C, Visscher CM, Bhola R, Sorbi MJ, Galli F, Rasmussen AV, Jensen R : Team players against headache : multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. J Headache Pain 2011 ; 12(5) : 511-519.
- 2) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. Cephalalgia 1997 ; 17(1) : 15-22.
- 3) Harpole LH, Samsa GP, Jurgelski AE, Shipley JL, Bernstein A, Matchar DB : Headache management program improves outcome for chronic headache. Headache 2003 ; 43(7) : 715-724.
- 4) Lemstra M, Stewart B, Olszynski WP : Effectiveness of multidisciplinary intervention in the treatment of migraine : a randomized clinical trial. Headache 2002 ; 42(9) : 845-854.
- 5) Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K : Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. Headache 2009 ; 49(7) : 990-1000.
- 6) Zeeberg P, Olesen J, Jensen R : Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. Cephalalgia 2005 ; 25(12) : 1159-1167.
- 7) Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J : Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. Cephalalgia 2010 ; 30(10) : 1214-1224.
- 8) Magnusson JE, Riess CM, Becker WJ : Effectiveness of a multidisciplinary treatment program for chronic daily headache. Can J Neurol Sci 2004 ; 31(1) : 72-79.
- 9) Gaul C, van Doorn C, Webering N, Dlugaj M, Katsarava Z, Diener HC, Fritsche G : Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center : an observational study. J Headache Pain 2011 ; 12(4) : 475-483.
- 10) 坂井文彦 : 頭痛の診療システム(頭痛専門医制度, 頭痛専門外来, 医療連携). 治療 2011 ; 93(7) : 1609-1613.
- 11) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR : Acupuncture for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 21(1) : CD001218.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2012/4/30)
 {headache} & {team play} 7
 {headache} & {multidisciplinary treatment} 193
 {headache} & {management program} 269
- ・検索 DB : 医中誌(2012/4/30)
 頭痛外来 142
 頭痛専門外来 12
 頭痛センター 28
 頭痛専門医 7
- ・二次資料, ハンドサーチにより 2 文献追加(文献 2, 11)

解離性動脈瘤に伴う頭痛はどう診断するか

推奨

- 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か月以内に寛解する。
- 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。

グレード A

背景・目的

内頸動脈、あるいは椎骨動脈の解離性動脈瘤においては、患者の約7割に頭痛が生じる。近年、MRI、MRA の非侵襲的画像診断が普及し、本疾患への関心の高まりと相まって、発見される機会が増加している。多くは自然経過が良好であるが、初期に病態が大きく変化し、再出血や脳幹への虚血により重篤な後遺症や死亡に至る場合も少なくなく、初期診察医における鑑別診断が目的となる。

解説・エビデンス

国際頭痛学会の分類では、「動脈解離による頭痛、顔面痛または頸部痛」を Code 6.5.1 として分類している¹⁾。その診断基準は次のとおりである。

- A. 新規の、急性発症の頭痛、顔面痛あるいは頸部痛で、その他の神経症状を伴わないこともあり、かつ C および D を満たす
- B. 適切な血管・神経画像検査により動脈解離が示される

- C. 痛みは、解離と時期的に一致して、かつ、解離と同側に発現する
D. 痛みは1か月以内に寛解する

突発する激しい頭痛や頸部痛は動脈解離の重要な特徴である。解離に伴う頭痛、頸部痛の頻度は、60～80%と報告されている。頭痛・頸部痛の発生機序は、血管壁の解離によって生じるもので、血管に分布する関連痛と考えられている。椎骨動脈領域では、第2・第3脊髄神経が分布しており後頭部痛や頸部痛を呈し、内頸動脈領域では、三叉神経が分布しているため、前頭部痛や前額部痛を呈することが多い。留意しなければならないのは、国際頭痛分類のコメントにも付記されているように、頭痛の発現パターンに一定の特異性のない点である。片頭痛、群発頭痛、一次性雷鳴頭痛などのその他の頭痛と往々にして誤診されやすい²⁻¹⁰⁾。本疾患を疑うこと、早期診断・早期治療が肝要であるため、MRI、MRA、さらに3D-CTAなどの検査を施行すべきであり、さらに従来の脳血管撮影が確定診断のうえで重要である。また、若年脳梗塞の原因として重要であり、特に50歳以下の若年の脳卒中患者では、常に解離性脳動脈瘤の可能性を念頭におく必要がある¹¹⁾。頭痛・頸部痛のみを呈する解離性脳動脈瘤の病態が、近年注目されている。軽度の解離腔が生じている病態では自然経過は良好とされるが、くも膜下出血や脳梗塞という重篤な病態に進展する症例も存在している¹²⁾。そのため、頭痛・頸部痛のみの症例に対するevidenceに基づく治療法は確立されていないのが現状である^{13,14)}。

今後、解離性脳動脈瘤にかかわる頭痛・疼痛について、症例の蓄積により、椎骨・脳底動脈領域のみでなく、内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈のそれぞれの領域の特徴を検討していくことが必要であろう¹⁵⁻¹⁸⁾。

●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) Biousse V, D'Anglejan-Chatillon, Massiou H, Bousser MG: Head pain in non traumatic artery dissection: a series of 65 patients. Cephalalgia 1994; 14(1): 33-36.
- 3) Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul PJ, Amarenco P, Bousser MG: Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissection. A series of 80 patients. Stroke 1995; 26(2): 235-239.
- 4) Biousse V, Woimant F, Amarenco P, Touboul PJ, Bousser MG: Pain as the only manifestation of internal carotid artery dissection. Cephalalgia 1992; 12(5): 314-317.
- 5) de la sayette V, Leproux F, Letellier P: Cervical cord and dorsal medullary infarction presenting with retro-orbital pain. Neurology 1999; 53(3): 632-634.
- 6) Duffy RF, Snijders CJ, Vanneste JA: Spontaneous bilateral internal carotid artery dissection and migraine: a potential diagnostic delay. Headache 1997; 37(2): 109-112.
- 7) Guillon B, Biousse V, Massiou H, Bousser MG: Orbital pain as an isolated sign of internal carotid artery dissection. A diagnostic pitfall. Cephalalgia 1998; 18(4): 222-224.
- 8) Nakatomi H, Nagata K, Kawamoto S, Shiokawa Y: Ruptured dissecting aneurysm as a cause of subarachnoid hemorrhage of unverified etiology. Stroke 1997; 28(6): 1278-1282.
- 9) Ramadan NM, Tietjen GE, Levine SR, Welch KM: Scintillating scotomata associated with internal carotid artery dissection: report of three cases. Neurology 1991; 41(7): 1084-1087.
- 10) Silbert PL, Mokri B, Schievink WI: Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. Neurology 1995; 45(8): 1517-1522.
- 11) 陶山一彦, 林健太郎, 永田 泉: 特集 若年者の脳卒中, 脳動脈解離. BRAIN and NERVE 2008; 60(10): 1115-1123.
- 12) 八木伸一, 吉岡秀幸, 八木 貴, 大橋康弘, 中野 真, 小川昌澄, 深町 彰, 貫井英明: 疼痛発症頭蓋内解離性椎骨動脈瘤の治療方針. 脳卒中の外科 2005; 33(1): 14-19.
- 13) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 片山泰朗, 木村彰男(編): 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画, 2009.
- 14) 小野純一, 平井伸治, 芹澤 徹, 小林繁樹, 小林英一, 菅谷雄一, 鳥谷博英, 小澤義典, 佐伯直勝, 山浦 晶: 椎骨脳底動脈系の非出血性解離性病変の治療方針. 脳卒中の外科 2005; 33(1): 20-25.
- 15) 小野純一, 樋口佳則, 松田信二, 藤川 厚, 町田利生, 沖山幸一, 永野 修, 青柳京子, 小林英一, 佐伯直勝, 山浦 晶: 虚血発症の頭蓋内動脈解離の病態と治療方針. 脳卒中の外科 2011; 39(4): 272-277.
- 16) 小野純一, 樋口佳則, 佐伯直勝, 山浦 晶: V. 全国調査の意義と解釈 23. 脳動脈解離の全国調査の意義と解釈. 齋藤 勇, 端 和夫(監修), 井上 享(編): The Mt. Fuji Workshop on CVD vol 29 動脈解離と脳卒中. にゅーろん社, 2011.

pp 117-121.

- 17) 渡邊水樹, 田中篤太郎, 太田伸郎, 仲戸川裕一, 鉦持博昭, 千村 学, 小泉慎一郎, 藤本礼尚, 稲永親憲, 平松久弥, 山本貴道, 杉浦康仁, 難波宏樹, 花北順哉, 堺 常雄: 非外傷性後頭蓋窩解離性脳動脈瘤における先行頭頸部痛の性状の重要性—当院における連続 57 例の検討. 脳外誌 2011; 20(5): 381-391.
- 18) 玉川紀之, 石川達哉, 師井淳太, 吉岡正太郎, 武藤達士, 引地堅太郎, 福井一生, 山下真吾, 小林慎弥, 佐々木正弘, 鈴木明文, 安井信之: I. 椎骨基底動脈解離(発症形態・診断)7. 解離性脳動脈瘤における頭痛の検討—解離に伴う痛み方はどのような痛みか. The Mt Fuji Workshop on CVD vol 29 動脈解離と脳卒中. にゅーろん社, 2011, pp 26-28.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 今回の検索 (2012/4/10)
- ・ PubMed: Headache & Dissecting cerebral aneurysm=197 articles, Dissecting cerebral aneurysm & Diagnosis & Clinical Features=76 articles
- ・ 医中誌 Web: 解離性脳動脈瘤=248 articles

● 備考 1

脳動脈解離診断基準が, 循環器病委託研究班により報告されており, 参考に提示する。

1. 動脈内腔の所見
 - a. 脳血管造影にて intimal flap または double lumen いずれかの所見を認める
 - b. CTA の断層像において intimal flap または double lumen を認める
 - c. MRI の T1 強調画像において壁内血腫を示唆する高信号を認める
 - d. 脳血管造影にて動脈解離が示唆される所見(dilatation and stenosis, retention of the contrast media, string sign, tapered occlusion)を認める
 - e. MRA, CTA において dilatation and stenosis を認める
 - f. MRI, MRA, 造影 T1W1 の断層像において intimal flap または double lumen を認める
 - g. 血管撮影, MRA, CTA において動脈本幹の紡錘状拡張所見を認める
2. 動脈外観の所見
造影 volume T1W1 あるいは BPAS, 3D-T2W1 で動脈外観に紡錘状拡張を認める
3. 経過観察における画像所見の変化
経過観察の画像において, 1 あるいは 2 の所見に明らかな変化(改善, 増強)を認める
4. 手術および病理所見
 - a. 手術時の観察で動脈解離を認める
 - b. 摘出標本または剖検により病理学的に脳動脈解離を認める

【解離確定】

- 以下の 3 つのいずれかをに該当するもの
- ・ 上記 1 の a~c のいずれかを満たす
- ・ 上記 3 を満たし, 解離以外の原因が否定される
- ・ 上記 4 の a あるいは b を満たす

【解離強疑】

- 以下の 3 つのいずれかに該当するもの
- ・ 上記 1 の d あるいは e のいずれかを満たす
- ・ 上記 1 の f あるいは 2 を満たす
- ・ 動脈に狭窄, 閉塞所見があり, 2 を満たす場合

【解離可能性あり】

- ・ 上記 1 の f, g あるいは 2 のいずれかを満たす

〔塚原徹也: 脳動脈解離の現状①脳動脈解離の病態, 症状, 診断, 治療のアウトライン, 脳動脈解離診療の手引き, 循環器病研究委託費 18 公-5(SCADS-Japan) 脳血管解離の病態と治療法の開発(主任研究者 峰松一夫), 国立循環器病センター内科脳血管部門 2009: pp1-7〕

● 備考 2

脳卒中治療ガイドライン 2009 にみられる脳動脈解離関連の記載

II. 脳梗塞・TIA

2. 特殊な病態による脳梗塞の治療

2-1. 脳動脈解離

脳動脈解離による脳梗塞では, 血管狭窄の程度や動脈瘤形成など個々の症例に応じて治療法を選択する(グレード C1)。

2-2. 大動脈解離

大動脈解離を合併する脳梗塞ではアルテプラゼ静注療法は禁忌である(グレード D)。

VI. その他の脳血管障害

1. 頭蓋内・外動脈解離

1-1. 頭蓋内・外動脈解離の内科的治療(抗血栓療法)

1. 虚血症状を発生した頭蓋外頭部動脈解離では、急性期に抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮すべきである(グレード C1)。
 2. 虚血発症の頭蓋内動脈解離でも急性期に抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮してもよい(グレード C1)。しかし、頭蓋内解離ではなくも膜下出血発症の危険性もあるので、解離部に瘤形成が明らかな場合には抗血栓療法は控えるべきである(グレード C2)。
 3. 虚血発症の脳動脈解離における再発予防では、抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮すべきである。解離部の所見は時間経過とともに変化するので、3 か月ごとに画像検査を行い、その所見をもとに抗血栓療法の変更や継続の必要性を考慮する(グレード C1)。
- 1-2. 頭蓋内・外動脈解離の外科的治療
1. 出血性脳動脈解離では、発症後再出血をきたすことが多く早期の診断および治療が望ましい(グレード C1)。外科的治療が選択された場合には、出血後 24 時間以内の早期施行が望ましい(グレード C1)。
 2. 非出血性脳動脈解離では、自然歴が不明であり保存的治療が選択されることが多いが、その場合 MRI もしくは血管撮影などによる経時的観察を行うことが望ましい(グレード C1)。
 3. 直達手術と血管内治療はそれぞれ利点および欠点があり、その適応は症例によって検討する(グレード C1)。直達手術は血行再建が必要な場合には有用であるが、血管内治療は低侵襲でより早期に治療開始が可能であり、外科的治療法として選択されることが多い(グレード C1)。再出血予防の観点から、病変部トラッピング術が行われることが望ましいが、困難な場合には親動脈近位部閉塞術を考慮する(グレード C1)。
- 〔篠原幸人、小川 彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男(編)：脳卒中治療ガイドライン 2009、協和企画、2009、p74、75、244、247 から引用・抜粋して作成〕

特発性低髄液圧性頭痛はどのように診断し、治療するか

推奨

1. 診断

特発性低髄液圧性頭痛は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に準拠して診断する。ただし、座位または立位をとってから頭痛が起こるまでの時間に関しては、今後の改訂で変更される可能性があり、厳格に適用すべきではない。画像診断で髄液漏出の所見を確認することが重要である。ICHD-IIには、画像診断の判定基準が示されておらず、診断には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)を参考にすべきである。

グレード B

2. 治療

治療はまず安静臥床・輸液などの保存的療法を行う。改善が認められない場合に画像診断で髄液漏出部位を確認できれば、硬膜外自家血注入療法(epidural blood patch: EBP, いわゆるブラッドパッチ)などの侵襲的な治療の実施を検討する。

グレード A

背景・目的

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)によると、低髄液圧による頭痛は、7「非血管性頭蓋内疾患による頭痛」の7.2「低髄液圧による頭痛」にコード化され、さらに下記のサブフォームに細分化される¹⁾。

7.2.1 硬膜穿刺後頭痛

7.2.2 髄液瘻性頭痛

7.2.3 特発性低髄液圧性頭痛

特発性低髄液圧性頭痛は、自発性頭蓋内圧低下症(spontaneous intracranial hypotension)、一次性頭蓋内圧低下症(primary intracranial hypotension)、髄液量減少性頭痛(low CSF-volume headache)、低髄液漏性頭痛(hypoliqorrhoeic headache)などの呼称が用いられてきたが³⁾、「特発性低髄液圧性頭痛」[7.2.3 Headache attributed to spontaneous(or idiopathic) low CSF pressure]が採用された¹⁾。

特発性低髄液圧性頭痛の本態は脳脊髄液量の減少によると考えられている¹⁻⁴⁾。脳脊髄液量減少は多彩な症状を出現させうるが³⁾、その中核となるのは起立性頭痛である。髄液圧はMonro-

Kellie の法則により代償されて正常圧となりうる⁴⁾。そこで特発性低髄液圧性頭痛に対して「脳脊髄液減少症」という病態名も提唱されている⁵⁾。

特発性低髄液圧性頭痛は「特発性」という名称にもかかわらず、最近では神経根の通過する dural sleeve からの漏出(dural tear)や髄膜憩室からの漏出が有力な原因とされている³⁻⁵⁾。その誘因としては、いきみ、咳込み、気圧の急激な低下、性行為、頭頸部外傷、しりもち、結合組織の異常による硬膜脆弱性などが挙げられている。その他、低髄液圧の原因にはビタミン A 低下症など髄液の産生低下によるものも存在することに留意する必要がある⁶⁾。

頭部外傷後遺症、むち打ち症、自律神経失調症、不定愁訴、慢性疲労症候群、うつ病と診断されてきたもののなかに「脳脊髄液減少症」が含まれている可能性がわが国で報告されている^{5,7)}。

解説・エビデンス

7.2.3 「特発性低髄液圧性頭痛」の診断基準(ICHD-II)¹⁾

- A. 頭部全体 および・または 鈍い頭痛で、座位または立位をとると 15 分以内に増悪し、以下のうち少なくとも 1 項目を満たし、かつ D を満たす
1. 項部硬直
 2. 耳鳴
 3. 聴力低下
 4. 光過敏
 5. 悪心
- B. 少なくとも以下の 1 項目を満たす
1. 低髄液圧の証拠を MRI で認める(硬膜の増強など)
 2. 髄液漏出の証拠を通常の脊髓造影, CT 脊髓造影, または脳槽造影で認める
 3. 座位髄液初圧は 60 mmH₂O 未満
- C. 硬膜穿刺その他髄液瘻の原因となる既往がない
- D. 硬膜外血液パッチ後, 72 時間以内に頭痛が消失する

ICHD-II の基準には特発性低髄液圧性頭痛(以下, SIH: spontaneous intracranial hypotension)の症状, 検査所見, 治療が簡潔に定義されている。SIH の診断・治療法については, この診断基準から出発するのが適当である。診断基準の D 項目としてブラッドパッチによる症状改善が診断条件に含まれているが, これはブラッドパッチを施術しないと特発性低髄液圧性頭痛と診断できないということではなく, SIH にブラッドパッチを施術した場合は「72 時間以内に頭痛が消失する」という意味に読み取るべきである。

最近の動きとして国際頭痛学会の機関誌 Headache に, SIH に関する米国の著名な研究者らが, ICHD-II の将来の改訂に向けた提言を平成 23 年に発表している⁸⁾。このなかで紹介されている診断基準を表 1 に示す。特徴的なのは, 時間的な基準が外されている点にある。

頭痛について

起立性頭痛(orthostatic headache)が特徴である。それが顕著でないケース, まれに逆説的体位性頭痛の報告³⁾や, 時に雷鳴頭痛として発症する症例もある⁹⁾とされるが, 経過中のどこかで起立性頭痛を経験していることが多い。鑑別として, 低髄液圧症候群以外の起立性頭痛の原因として,

表 1 Diagnostic criteria for headache due to spontaneous intracranial hypotension

- A) Orthostatic headache
 B) The presence of *at least* one of the following:
 1. Low opening pressure (≤ 60 mmH₂O)
 2. Sustained improvement of symptoms after epidural blood patching
 3. Demonstration of an active spinal CSF leak
 4. Cranial MRI changes of intracranial hypotension (eg, brain sagging or pachymeningeal enhancement)
 C) No recent history of dural puncture
 D) Not attributable to another disorder

[Schievink WI, Dodick DW, Mokri B, Silberstein S, Bousser MG, Goatsby PJ : Diagnostic criteria for headache due to spontaneous intracranial hypotension : a perspective. Headache 2011 ; 51 (9) : 1442-1444.]

表 2 脳脊髄液減少症の症状(脳脊髄液減少症研究会)

| | |
|-------------------|--|
| 1) 主症状 | |
| | 頭痛, 頸部痛, めまい, 耳鳴り, 視機能障害, 倦怠・易疲労感 |
| 2) 随伴症状 | |
| 1. 脳神経症状 | 目のぼやけ, 眼振, 動眼神経麻痺(瞳孔散大, 眼瞼下垂), 複視, 光過敏, 視野障害, 顔面痛, 顔面しびれ, 聴力低下, 外転神経麻痺, 顔面神経麻痺, 聴覚過敏 |
| 2. 脳神経症状以外の神経機能障害 | 意識障害, 無欲, 小脳失調, 歩行障害, パーキンソン症候群, 認知症, 記憶障害, 神経根症, 上肢の痛み・しびれ, 直腸膀胱障害など |
| 3. 内分泌障害 | 乳汁分泌など |
| 4. その他 | 嘔気嘔吐, 頸部硬直, 肩甲骨間痛, 腰痛など |

[脳脊髄液減少症研究会ガイドライン作成委員会(編): 脳脊髄液減少症ガイドライン 2007. p16, 2007 より引用・抜粋して作成]

たとえば体位性頻拍症候群(POTS)が挙げられる¹⁰⁾.

頭痛以外の症状

ICHD-II では項部硬直, 耳鳴, 聴力低下, 光過敏, 悪心のなどの症候を診断条件に挙げている. 脳脊髄液減少症研究会は脳脊髄液減少症の症状として表 2 のような症状を挙げている. これらは発熱・下痢などの軽度の脱水状態で症状が悪化する⁵⁾. 前述の将来の改訂に向けた提言⁸⁾には, ICHD-II にある「起立性頭痛以外の症状」に関する記述は削除されている(表 1).

髄液圧

SIH の診断には腰椎穿刺を行い, 髄液圧の低下を証明することが重要ではあるが, 腰椎穿刺自体がさらなる髄液漏出を招く可能性があるので, 硬膜の増強など MRI 所見陽性の患者では治療上の必要性を考慮して行うべきである. SIH でも髄液圧は Monro-Kellie の法則により正常圧となる可能性もある(宮澤の報告では 18%, Mokri の報告でも 18%が該当^{4, 11)}. ICHD-II の診断基準では MRI 所見, 脊髄・脳槽造影所見, 髄液圧の少なくとも 1 項目を満たせば必ずしも低髄液圧でなくともよいとされている.

画像診断

脳脊髄液減少症の画像診断には脳脊髄液漏出を診断する脳槽造影(RI cisternography)や CT/MR myelography, 脊髄 MRI による直接所見と, 脳脊髄液減少による間接所見を検出する頭部 MRI がある. 表 3 に多くの文献に取り上げられている検査法をまとめた³⁻⁵⁾. 通常の CT の診断的価値は乏しい. まれに低髄液圧症候群には両側性慢性硬膜下血腫を合併することもあり, その場合は CT も診断の補助になりうる. MRI による硬膜造影所見は低髄液圧症候群を疑う有力な根拠であるが, 常にこの像がとらえられるとは限らない. 一方, 悪性腫瘍の硬膜浸潤, 肥厚性硬膜炎など

表 3 脳脊髄液減少症の画像診断

1) 低髄液圧の所見(間接所見)

MRI〔単純+ガドリニウム(Gd)造影, 矢状断+冠状断〕

a) 脳偏位の所見

硬膜下腔拡大, 小脳扁桃下垂, 鞍上槽の消失, 脳幹(橋)の扁平化

b) うっ血の所見

びまん性硬膜増強効果, 脳表静脈の拡張, 脳下垂体の腫大

2) 脳脊髄液漏出の診断(直接所見)

RI cisternography, CT/MR myelography, 脊髄 MRI

a) 脳脊髄液漏出像

3) 脳脊髄液漏出の診断(間接所見)

RI cisternography

a) RI 膀胱内早期集積像

b) RI クリアランス亢進

c) 脳脊髄液循環不全

多くの疾患で硬膜造影が認められるのでこれらを除外する必要がある⁴⁾。

近年, 社会問題化している特発性低髄液圧性頭痛(低髄液圧症候群)と脳脊髄液減少症の疾患概念, 診断基準をめぐる混乱を解決するために, 平成 19(2007)年度から厚生労働科学研究費補助金を受けて「脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究(研究代表者: 嘉山孝正)」が開始された。この研究班は, 平成 23(2011)年 10 月, 本疾患に関係する日本脳神経外科学会, 日本神経学会, 日本整形外科学会, 日本頭痛学会, 日本脳神経外傷学会, 日本脊髄外科学会, 日本脊椎脊髄病学会, 日本脊髄障害医学会の承認を受けた「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」を公表した¹²⁾。研究班としては, 「Mokri らが主張する“脳脊髄液が減少する”という病態が存在するとしても, 脳脊髄液の量を臨床的に計測できず, 現時点では, “低髄液圧”, “脳脊髄液漏出”を診断できるにすぎない」との結論から, まず脳脊髄液の漏出を診断するための基準を策定した(表 4)。なお, 脳脊髄液漏出と低髄液圧は密接に関係しているため, 合わせて低髄液圧症の診断基準(表 5)も公表されている。後述する平成 24(2012)年 6 月に認められた先進医療(ブラッドパッチ)は, この基準で診断された患者を対象としている。紙面の関係で掲載できなかったが, この基準には別に詳細な画像判定基準も示されている¹²⁾。

脳脊髄液漏出症(CSF leak)は国際疾病分類 ICD-10 にすでに収載されている疾患である。また, 米国の Schievink¹³⁾も, 「本疾患の本態は髄液の漏出であり, CSF leak(脳脊髄液漏出)」という名称を使うべきとの論文を 2008 年に発表している。

治療

SIH に対して Mokri は表 6 に示すような治療法を挙げている³⁾。

SIH の治療法は保存的治療と侵襲的治療に分かれる。SIH はしばしば自然治癒することもあり, その治療手段として安静臥床と輸液(1,000~1,500 mL/日)などの保存的治療は有効である。約 2 週間の治療が望ましい^{4, 5)}。侵襲的治療としてはいわゆるブラッドパッチ(epidural blood patch: EBP, 硬膜外自家血注入療法)がある³⁻⁷⁾。漏出部位が同定されている場合には, その近傍から EBP を施行する。

ブラッドパッチは, これまで健康保険適用外の手技であったが, 前述の研究班による診断基準に適合した患者に対しては, 先進医療が平成 24(2012)年 6 月に認められた(厚生労働省告示第 379 号 63 硬膜外自家血中注入療法)。以下に, 承認された手技を記述する。

表 4 脳脊髄液漏出症の画像診断基準(一部抜粋)

| | |
|---|--|
| 脳脊髄液漏出症の画像診断 | |
| ・脳脊髄液漏出の『確定』所見があれば、脳脊髄液漏出症『確定』とする。 | |
| ・脳脊髄液漏出の『確定』所見があれば、脳脊髄液漏出症『確定』とする。 | |
| ・脳槽シンチグラフィーと脊髄 MRI/MR ミエログラフィーにおいて、同じ部位に『強疑』所見と『強疑』所見、あるいは『強疑』所見と『疑』所見の組み合わせが得られた場合、脳脊髄液漏出症『確定』とする。 | |
| ・脳槽シンチグラフィーと脊髄 MRI/MR ミエログラフィーにおいて、同じ部位に『疑』所見と『疑』所見、あるいは一方の検査のみ『強疑』、『疑』所見が得られた場合、脳脊髄液漏出症『疑』とする。 | |
| 『確定』所見 | |
| CT ミエログラフィー： | |
| くも膜下腔と連続する硬膜外造影剤漏出所見 | |
| 『確定』所見 | |
| CT ミエログラフィー： | |
| 穿刺部位と連続しない硬膜外造影剤漏出所見 | |
| 脊髄 MRI/MR ミエログラフィー： | |
| くも膜下腔と連続し造影されない硬膜外水信号病変 | |
| 脳槽シンチグラフィー： | |
| 片側限局性 RI 異常集積 + 脳脊髄液循環不全 | |
| 『強疑』所見 | |
| 脊髄 MRI/MR ミエログラフィー： | |
| ①造影されない硬膜外水信号病変 | |
| ②くも膜下腔と連続する硬膜外水信号病変 | |
| 脳槽シンチグラフィー： | |
| ①片側限局性 RI 異常集積 | |
| ②非対称性 RI 異常集積 or 頭～胸部における対称性の集積 + 脳脊髄液循環不全 | |
| 『疑』所見 | |
| 脊髄 MRI/MR ミエログラフィー： | |
| 硬膜外水信号病変 | |
| 脳槽シンチグラフィー： | |
| ①非対称性 RI 異常集積 | |
| ②頭～胸部における対称性の集積 | |

[佐藤慎哉, 嘉山孝正: 脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準, 脳神経外科速報 2012; 22 (2): 200-206.]

表 5 低髄液圧症の診断基準

| | |
|---|--|
| ・起立性頭痛を前提に、びまん性の硬膜造影所見と 60 mmH ₂ O 以下の髄液圧(仰臥位・側臥位)があれば、低髄液圧症『確定』とする。 | |
| ・起立性頭痛を前提に、びまん性の硬膜造影所見と 60 mmH ₂ O 以下の髄液圧(仰臥位・側臥位)のいずれか 1 つあれば低髄液圧症『確定』とする。 | |
| ・複数の『参考』所見があった場合には、低髄液圧症『疑』とする。 | |
| * 脳 MRI におけるびまん性硬膜造影所見のみを『強疑』所見とする。 | |
| * 発症直後にはびまん性硬膜造影所見(硬膜肥厚)が認められない場合があるため、数週間の期間を置いて複数回検査することが推奨される。 | |
| * 硬膜外静脈叢の拡張、小脳扁桃の下垂、脳幹の扁平化、下垂体前葉の腫大(上に凸)などについては、正常所見との境界を明確に規定することができないため低髄液圧症の『参考』所見とする。 | |

[佐藤慎哉, 嘉山孝正: 脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準, 脳神経外科速報 2012; 22 (2): 200-206.]

表 6 低髄液圧症候群の治療法(Mokri, 2004)

| | |
|--------------|-------------------|
| 1. 安静臥床 | 8. 硬膜外血液パッチ (EBP) |
| 2. 水分補給 | 9. 硬膜外生理的食塩水持続注入 |
| 3. カフェイン | 10. デキストランの硬膜外注入 |
| 4. テオフィリン | 11. フィブリン糊硬膜外注入 |
| 5. 腹帯 | 12. 液体髄注 |
| 6. コルチコステロイド | 13. 漏出部位の修復術 |
| 7. 消炎鎮痛薬 | |

[Mokri B: Spontaneous Intracranial Hypotension Spontaneous CSF Leaks. Headache Currents 2005; 2 (1): 11-22.]

- 1) 体位は、手術台上で側臥位または腹臥位とする。
- 2) 17G 程度の硬膜外針を用いて、抵抗消失法にて硬膜外穿刺を行う。
- 3) 自家血は、15～30 mL 程度静脈採血し、注入に際しては、注入範囲を確認するため造影剤を4～10 mL 加え注入する。
- 4) 注入は、X 線透視下で行う。
- 5) 治療後、1～7 日間の臥床安静の後、退院とする。

これまでに報告されているブラッドパッチの効果は、Sencakova ら¹⁴⁾によると 36% (9/25) は最初のブラッドパッチによく反応、33% (5/15) は 2 回目の EB ブラッドパッチで症状消失、3 回以上 (平均値 4 回) のブラッドパッチにより 50% (4/8) が有効であった。外傷性低髄液圧症候群については改善以上が 65% (95/147) と報告されている⁷⁾。しかしながら、診断基準自体が議論されている疾患であり、ブラッドパッチの厳密な有効性の検討は今後の課題といえる。

●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) Mokri B : Spontaneous cerebrospinal fluid leaks : from intracranial hypotension to cerebrospinal fluid hypovolemia : evolution of a concept. Mayo Clin Proc 1999 ; 74(11) : 1113-1123.
- 3) Mokri B : Spontaneous Intracranial Hypotension Spontaneous CSF Leaks. Headache Currents 2005 ; 2(1) : 11-22.
- 4) 宮澤康一 : 特発性低髄液圧症候群の診断と治療. 脳と神経 2004 ; 56(1) : 34-40.
- 5) 喜多村孝幸 : 低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症). 今月の治療 2005 ; 13(5) : 549-553.
- 6) 寺本 純 : 【頭痛をめぐる最近の話題】ボツリヌスおよびブラッドパッチ. 脳と神経 2004 ; 56(8) : 663-668.
- 7) 篠永正道, 鈴木伸一 : 外傷性低髄液圧症候群(髄液減少症)の診断と治療. 神経外傷 2003 ; 26(2) : 98-102.
- 8) Schievink WI, Dodick DW, Mokri B, Silberstein S, Bousser MG, Goatsby PJ : Diagnostic criteria for headache due to spontaneous intracranial hypotension : a perspective. Headache 2011 ; 51(9) : 1442-1444.
- 9) Famularo G, Minisola G, Gigli R : Thunderclap headache and spontaneous intracranial hypotension. Headache 2005 ; 45(4) : 392-393.
- 10) Mokri B, Low PA : Orthostatic headaches without CSF leak in postural tachycardia syndrome. Neurology 2003 ; 61(7) : 980-982.
- 11) Mokri B, Hunter SF, Atkinson JL, Piegras DG : Orthostatic headaches caused by CSF leak but with normal CSF pressures. Neurology 1998 ; 51(3) : 786-790.
- 12) 佐藤慎哉, 嘉山孝正 : 脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準. 脳神経外科速報 2012 ; 22(2) : 200-206.
- 13) Schievink WI : Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. Cephalalgia 2008 ; 28(12) : 1345-1356.
- 14) Sencakova D, Mokri B, McClelland RL : The efficacy of epidural blood patch in spontaneous CSF leaks. Neurology 2001 ; 57(10) : 1921-1923.

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

CQ II-1-1

片頭痛はどのように分類するのか

推奨

片頭痛の分類は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に準拠して行うように勧められる。ICHD-IIは階層的な分類(hierarchical classification)を採用しており、通常の一般診療では1桁(頭痛タイプ)または2桁(サブタイプ)のレベルの診断の使用で可能であるが、専門診療、頭痛センターなどの診療では、3桁(サブフォーム)レベルまでの診断が勧められる。

グレードA

背景・目的

片頭痛の分類は、片頭痛の疾患概念や病態の理解の進展とともに変化してきた。国際頭痛分類第2版(ICHD-II)は、1988年の初版と同様に研究および臨床の場で等しく用いられることを目的として作成されており、現在の最も広く受け入れられている片頭痛の疾患概念と病態に基づいて作成されている。

解説・エビデンス

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)^{1,2)}

ICHD-IIは階層的な分類(hierarchical classification)を採用しており、研究や診療のレベルがより専門的になるに従って、深い階層(サブタイプ・サブフォーム)の分類を用いて記述することが可能である。

診療や研究の状況、目的に応じた階層の頭痛分類を使用する。

頭痛に対するエビデンスに基づく治療の大部分は、国際頭痛分類初版(1988)を使うことによって発展してきた。ICHD-IIでは、一次性頭痛の分類と診断に関しての主な原則は変更されていないので、初版を用いて得られたエビデンスは、第2版を用いて診断したときでも多くの場合そのままあてはまる。トリプタンが有効そうな患者を探すときには、この分類の前兆のある片頭痛や前兆のない片頭痛の診断基準に基づいて患者を診断することが勧められる。

ICHD-IIは、頭痛患者の診断や治療に関心がある医師・研究者にとって目を通すべき最も重要

表 1 国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) における片頭痛の分類

| | |
|-------|----------------------|
| 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 | 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの |
| 1.2.2 | 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの |
| 1.2.3 | 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの |
| 1.2.4 | 家族性片麻痺性片頭痛 |
| 1.2.5 | 孤発性片麻痺性片頭痛 |
| 1.2.6 | 脳底型片頭痛 |
| 1.3 | 小児周期性症候群 |
| 1.3.1 | 周期性嘔吐症 |
| 1.3.2 | 腹部片頭痛 |
| 1.3.3 | 小児良性発作性めまい |
| 1.4 | 網膜片頭痛 |
| 1.5 | 片頭痛の合併症 |
| 1.5.1 | 慢性片頭痛 |
| 1.5.2 | 片頭痛発作重積 |
| 1.5.3 | 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの |
| 1.5.4 | 片頭痛性脳梗塞 |
| 1.5.5 | 片頭痛により誘発される痙攣 |
| 1.6 | 片頭痛の疑い |
| 1.6.1 | 前兆のない片頭痛の疑い |
| 1.6.2 | 前兆のある片頭痛の疑い |
| 1.6.5 | 慢性片頭痛の疑い |

な文献の 1 つである。

すべての頭痛は主要なグループに分類され、それぞれのグループはさらに 1, 2, 3 の階層に分類され、頭痛のタイプ、サブタイプ、サブフォームに細分化される。

1. 「片頭痛」は 1 つの頭痛のタイプ(片頭痛)からなるグループであり、1.2 「前兆のある片頭痛」のような片頭痛のサブタイプは、次のレベル(2 桁)のグループとなる。前兆のある片頭痛は、さらに、たとえば 1.2.1 「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」のようなサブフォームに分類される。プライマリケア医の診療では、急性期の治療を選択するために、最初のレベル、すなわち片頭痛が診断ができれば十分であろう。鑑別診断に問題がある場合などには第 2, 第 3 のレベルでコード化する必要がある。神経内科医や頭痛専門医は、第 3 のレベルを用いて正確な片頭痛のサブフォームを診断することができるであろう。この体系は、健康管理にかかわるさまざまなレベルにおいても有用性が証明されてきた。ICHD-II では片頭痛は表 1 のように階層的に分類されている。

国際頭痛分類初版(1988)からの重要な変更点の 1 つが慢性片頭痛の導入とこれに連動するかたちでの薬物乱用頭痛の診断基準の採用であった。慢性片頭痛は薬物乱用がないことが前提であり、薬物乱用頭痛の診断には乱用薬物の中止により頭痛が軽減することの確認が要件となっている。2006 年 6 月に発刊された国際頭痛学会誌 Cephalalgia に国際頭痛学会頭痛分類委員会から、慢性片頭痛の概念を拡張する新しい基準が appendix(付録)として公表された³⁾。

国際頭痛分類初版(IHS 分類 1988)⁴⁾

1988 年国際頭痛学会が提唱した分類と診断基準であり、これにより頭痛診断の国際的な標準化が行われ、診断や治療に関するデータの集積や比較検討が可能となった。初版の片頭痛分類の大部分が ICHD-II に継承されている。主要な変更は「突発性前兆を伴う片頭痛」が廃止、「眼筋麻痺

性片頭痛」は片頭痛のサブタイプから除外され、「頭部神経痛および中枢顔面痛」のサブタイプに分類されたことである。

1.7「上記分類に属さない片頭痛」の項目はなくなり、片頭痛の疑いが設けられた。

1962年のAd Hoc委員会の分類⁵⁾は、片頭痛は血管性の頭痛であるとの観点からの分類で、1988年にIHS分類が提唱されるまで広く使用されていた。現在では歴史的な意義しかないが、「classic” migraine (古典型片頭痛)」と“common” migraine (普通型片頭痛)は各々、前兆のある片頭痛、前兆のない片頭痛にはほぼ対応する。群発頭痛も片頭痛の一種と考えられていたが、現在は独立した頭痛グループとなっている。また、片頭痛と筋収縮性頭痛 (ICHD-IIでは緊張型頭痛に相当)の合併をcombined headache (連合性頭痛)としていたが、ICHD-IIでは個別にコードするように改められた。

●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) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II). 日本頭痛学会誌 2004 ; 31 (1) : 13-188.
- 3) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 坂井文彦 : 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会 : 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. 日本頭痛学会誌 2007 ; 34 (2) : 192-193.
- 4) 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.
- 5) Ad hoc committee on classification of headache : Classification of headache. JAMA 1962 ; 179 : 127-128.

片頭痛はどのように診断するか

推奨

片頭痛の診断は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の診断基準に従って行うように勧められる。ICHD-IIは階層的な分類(hierarchical classification)を採用しており、通常的一般診療では2桁(サブタイプ)のレベルの診断基準の使用が勧められ、専門診療、頭痛センターなどの診療では、2桁(サブタイプ)または3桁(サブフォーム)の最も深い階層レベルの診断基準による診断が勧められる。

グレードA

背景・目的

1988年国際頭痛学会が提唱した分類と診断基準により、片頭痛診断の国際的な標準化が行われ、診断や治療に関するデータの集積や比較検討が可能となった。国際頭痛分類第2版(ICHD-II)^{1,2)}は初版を踏襲して作成されている。片頭痛のサブタイプ、サブフォームの診断は、頭痛の性状や随伴症状など症候に基づいて行うことを基本にして構成されている。ICHD-II分類と診断基準は膨大であり、常に暗記して習得することは目的としていない。必要に応じてその都度参照するために作成されている。

解説・エビデンス

主要な片頭痛のサブタイプとサブフォームは1.1「前兆のない片頭痛」と1.2「前兆のある片頭痛」のうち、1.2.1「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」である。

これらの診断基準を示す。

1.1 前兆のない片頭痛(migraine without aura)

• 解説

頭痛発作を繰り返す疾患で、発作は4～72時間持続する。片側性、拍動性の頭痛で、中等度～重度の強さであり、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴的であり、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を伴う。

- 診断基準

- A. B～D を満たす頭痛発作が 5 回以上ある
- B. 頭痛の持続時間は 4～72 時間(未治療もしくは治療が無効の場合)
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも 2 項目を満たす
 - 1. 片側性
 - 2. 拍動性
 - 3. 中等度～重度の頭痛
 - 4. 日常的な動作(歩行や階段昇降などの)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
- D. 頭痛発作中に少なくとも以下の 1 項目を満たす
 - 1. 悪心または嘔吐(あるいはその両方)
 - 2. 光過敏および音過敏
- E. その他の疾患によらない

1.2 前兆のある片頭痛(migraine with aura)

- 解説

通常 5～20 分にわたり徐々に進展し、かつ持続時間が 60 分未満の可逆性局在神経症状からなる発作を繰り返す疾患である。前兆のない片頭痛の特徴を有する頭痛が前兆後に生じることが多い。稀に片頭痛の特徴を欠く頭痛であったり、全く頭痛がなかったりする例がある。

- 診断基準

- A. B を満たす頭痛が 2 回以上ある
- B. 頭痛の前兆がサブフォーム 1.2.1～1.2.6 のいずれかの診断基準項目 B および C を満たす
- C. その他の疾患によらない

1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの(typical aura with migraine headache)

- 解説

典型的な前兆には視覚症状、感覚症状、言語症状がある。徐々に進展し、1 時間以上持続することはない。前兆には陽性徴候および陰性徴候が混在し、完全に可逆性であり、1.1「前兆のない片頭痛」の基準を満たす頭痛を伴う。

- 診断基準

- A. B～D を満たす頭痛発作が 2 回以上ある
- B. 少なくとも以下の 1 項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
 - 1. 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視覚症状
 - 2. 陽性徴候(チクチク感)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
 - 3. 完全可逆性の失語性言語障害
- C. 少なくとも以下の 2 項目を満たす
 - 1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
 - 2. 少なくとも 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
 - 3. それぞれの前兆の持続時間は 5 分以上 60 分以内

- D. 1.1 「前兆のない片頭痛」の診断基準 B～D を満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後 60 分以内に生じる
- E. その他の疾患によらない

● 診断上の注意事項

1. 患者は現在あるか、あるいは 1 年以内にあった頭痛の表現型により診断される。遺伝研究やその他の分野によっては、生涯を通じての頭痛が対象となる。
2. 患者が有するすべての頭痛のタイプを別々に診断しコード化する。たとえば、頭痛センターでの重症の頭痛患者は、1.1 「前兆のない片頭痛」、2.2 「頻発反復性緊張型頭痛」、8.2 「薬物乱用頭痛」という 3 つの診断がつけられる可能性がある。
3. 患者に 2 つ以上の診断名があるときは、重要と考えられる順序で記載する。
4. ある患者の頭痛で、別の 2 つの診断基準を満たすときは、得られることができるあらゆる情報をを用いてどちらが正しいか、あるいはより明確な診断であるかを決める。この補助診断となり得る情報は、長期にわたる頭痛の病歴(どのように頭痛が始まったのか)、家族歴、薬の効果、月経との関係、年齢、性別などである。

2006 年 6 月に発刊された国際頭痛学会誌 Cephalalgia に国際頭痛学会頭痛分類委員会から、慢性片頭痛の概念を拡張する新しい基準が appendix(付録)として公表された。

慢性片頭痛の付録基準のポイントは、トリプタンやエルゴタミンが有効な頭痛発作は、頭痛の性状が必ずしも片頭痛の特徴を示さなくともよいとした点である。ただし、少なくとも過去には前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛をもっていることが必須である。これは、純粋な緊張型頭痛にトリプタンは無効であるが、片頭痛患者においては、彼らの緊張型頭痛の診断基準を満たす頭痛発作にもトリプタンがかなり有効であるとの研究成果なども論拠となっている³⁾。

慢性片頭痛の付録基準(2006)

付録 A 1.5.1 慢性片頭痛

- A. 頭痛(緊張型または片頭痛あるいはその両方)が月に 15 日以上頻度で 3 か月以上続く*
- B. 1.1 前兆のない片頭痛の診断基準をみたす頭痛発作を少なくとも 5 回は経験している患者に起こった頭痛
- C. 少なくとも 3 か月にわたり、次の C1 または C2 あるいはその両方を満たす頭痛が月に 8 日以上ある。すなわち、前兆のない片頭痛の痛みの特徴と随伴症状がある
1. 以下の(a)～(d)のうちの少なくとも 2 つを満たす
 - (a)片側性
 - (b)拍動性
 - (c)痛みの程度は中程度または重度
 - (d)日常的な動作(歩行や階段昇降など)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
 そして、以下の(a)または(b)の少なくとも 1 つを満たす
 - (a)悪心または嘔吐(あるいはその両方)
 - (b)光過敏および音過敏
 2. 上記 C. 1 の頭痛発作に進展することが推定される場合にトリプタンまたはエルゴタミンに

よる治療により頭痛が軽減する。

D. 薬物乱用が存在せず[†]，かつ，他の疾患によらない[‡]。

* 頻繁に起こる頭痛の特徴を明確にするためには，通常，少なくとも1 か月は日々の頭痛と随伴症状の性状を記録する頭痛ダイアリーをつける必要がある。ダイアリーのサンプルは Web から入手できる (<http://www.i-h-s.org>)

† 薬物乱用は 8.2 薬物乱用頭痛の項に従って定義される。

‡ 病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類 5～12 を否定できる，または，病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるか[§]，適切な検査により除外できる，または，これらの疾患が存在しても，初発時の発作と当該疾患とは時間的に一致しない。

● 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) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第2版(ICHD-II)。日本頭痛学会誌 2004 ; 31(1) : 13-188.
- 3) 竹島多賀夫，間中信也，五十嵐久佳，平田幸一，坂井文彦：日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会：慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について。日本頭痛学会誌 2007 ; 34(2) : 192-193.

わが国における片頭痛の有病率ほどの程度か

推奨

わが国の年間片頭痛有病率は8.4%で、前兆のある片頭痛2.6%、前兆のない片頭痛5.8%である。片頭痛の有病率は20～40歳代の女性で高い。未成年者における有病率は高校生9.8%、中学生4.8%である。

グレードA

背景・目的

わが国では片頭痛はそれほど多くないと考えられていた時代もあったが、国際頭痛分類の普及に伴い、世界各国で共通の診断基準を用いた疫学調査がなされ、わが国でも一般住民を対象とした疫学調査が実施されている。

解説・エビデンス

Sakai, Igarashi の15歳以上を対象とした日本全国調査¹⁾では、片頭痛の年間有病率は8.4% (前兆のある片頭痛2.6%、前兆のない片頭痛5.8%)と報告されている。性別、年代別にみると、最も片頭痛有病率の高い30歳代女性では有病率は約20%に達し、40歳代女性でも約18%と高い有病率を示している。

20歳以上の住民を対象とした鳥取県大山町の調査²⁾では、住民の6.0%が片頭痛(前兆のある片頭痛0.9%、前兆のない片頭痛5.2%)に罹患していた。世界各国における有病率はさまざまで、中国3.0%、マレーシア9.0%、台湾9.1%、フランス12.1%、米国13.0%、スウェーデン13.2%、ドイツ27.5%、タイ29.1%などの報告がある。調査方法や診断精度、さらには生活様式や地域性による違いもあるものと考えられるが、わが国を含むアジアでは5～10%、欧米では10～15%と考えられている。これはいずれの数字をとってもきわめて高い有病率であって、対策が必要な疾患であることを示しているといえる。年代別片頭痛有病率をみると若年～中年の女性に多く、30歳代、40歳代女性の片頭痛の有病率は各々17.6%、18.4%にも及んでいる²⁾。

鈴木らの日本の高校生を対象とした調査³⁾では、片頭痛(前兆のある、ないを含む)有病率は9.8%

で、諸外国とほぼ同レベルであった。

Ando らの日本の中学生を対象とした調査⁴⁾では、片頭痛有病率は 4.8%で、うち 29.1%が前兆のある片頭痛であった。また、片頭痛患者の約半数は頭痛の持続時間が³1～3 時間と短かった。

わが国の片頭痛患者は、頭痛のために日常生活に支障があるにもかかわらず、医療機関を受診するものが少ないことが示されている¹⁻⁴⁾。

●文献

- 1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997 ; 17(1) : 15-22.
- 2) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44 (1) : 8-19.
- 3) 鈴木紫布, 平田幸一, 辰元宗人, 星山栄成, 小林映仁 : 高校生における一次性頭痛の特徴. *臨床神経* 2005 ; 45(10) : 717-723.
- 4) Ando N, Fujimoto S, Ishikawa T, Teramoto J, Kobayashi S, Hattori A, Togari H : Prevalence and features of migraine in Japanese junior high school students aged 12-15 yr. *Brain Dev* 2007 ; 29(8) : 482-485.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/11/4)
migraine and (prevalence or epidemiology) and (Japan or Japanese) 60

片頭痛の病態にはどのような説があるか

推奨

片頭痛の病態生理はいまだ確定的な機序は示されていないが、従来から、血管説、神経説および三叉神経血管説が片頭痛の病態仮説として提唱されてきた。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に重要な役割を果たしていると考えられている。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) が片頭痛発作の疼痛に密接に関与している可能性が高い。一方、片頭痛の前兆は皮質拡延性抑制(CSD)による現象と考えられている。

グレード A

背景・目的

片頭痛に対するさまざまな病態仮説が提唱されている。科学的根拠に基づいた病態仮説を明らかにするために、文献を検索した。

解説・エビデンス

片頭痛の病態生理はいまだ確定していないが、血管説、神経説および三叉神経血管説が提唱されてきた。現在では、視覚前兆は脳血管収縮による現象、頭痛発作は脳血管拡張による現象とは考えられていない。片頭痛の前兆は、皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)による現象としてとらえられている。頭痛の起源は、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おり、結論が出ていない。また、中枢性感作と末梢性感作の両者が痛みに関与しているのも間違いない。片頭痛発作の病態に、一酸化窒素(NO)、ヒスタミン、セロトニン、グルタミン酸、ドーパミン、オレキシンおよび CGRP など種々の神経ペプチドが関与していることが示されている。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、片頭痛発作時にみられるすべての神経症候およびそれに随伴する生理学的な変化を説明できる科学的根拠のある病態機序は明らかにされていない。ヒトでは動物実験では明らかにできない現象も多く、今後さらにヒトにおける知見を集積し、より科学的根拠のある病態機序を解明する

ことが必要である。したがって、ここでは総説的な論文を代表として挙げた¹⁻⁶⁾。

●文献

- 1) Edvinsson L : Pathophysiology of primary headaches. Curr Pain Headache Rep 2001 ; 5(1) : 71-78.
- 2) Welch KM : Contemporary concepts of migraine pathogenesis. Neurology 2003 ; 61(8 Suppl 4) : S2-8.
- 3) Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P : Origin of pain in migraine : evidence for peripheral sensitisation. Lancet Neurol 2009 ; 8(7) : 679-690.
- 4) Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ : CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Nat Rev Neurol 2010 ; 6(10) : 573-582.
- 5) Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ : One hundred years of migraine research : major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache 2011 ; 51(5) : 752-778.
- 6) Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL : Chemical mediators of migraine : preclinical and clinical observations. Headache 2011 ; 51(6) : 1029-1045.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/11/8)
Migraine
& pathogenesis or pathophysiology or mechanism or hypothesis 14683 件

片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか

推奨

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ほか、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ほかに運動麻痺(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。

グレード A

背景・目的

片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか、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それぞれ解説する。

解説・エビデンス

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起こる完全可逆性の局在神経症状である。通常5〜20分にわたり徐々に進展し、持続時間は60分未満である。国際頭痛分類初版(1988)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-II)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。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。すなわち固視点付近にジグザグ形が現れ、右または左方向に徐々に拡大し、角張った閃光で縁取られた側方部凸形を呈し、その結果、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(チクチク感として現れ、発生部位から身体および顔面の領域にさまざまな広がりをもって波及)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。最初から感覚鈍麻を生じる場合、感覚鈍麻が唯一の症状の場合もある。さらに頻度は低い¹が言語症状が現れる。完全可逆性の失語性言語障害が通例であるが²、分類困難である場合が多い。

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

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、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³、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。

●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) 国際頭痛学会頭痛分類普及委員会 : 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II). 日本頭痛学会誌 2004 ; 31 (1) : 13-188.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
Migraine 24757
& aura 3464
& diagnosis 1886

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

片頭痛の前兆は現時点においては、皮質拡延性抑制(CSD)や spreading oligemia といった現象により起こると考えられている。

グレードB

背景・目的

片頭痛の病態はいくつかの仮説があるが¹、前兆においてはこれまでの研究から皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)が脳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いる。片頭痛の前兆に関するこれまでの総説的な論文をあげて解説する。

解説・エビデンス

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起こると考えられていたが¹⁾、動物実験において皮質拡延性抑制(CSD)が報告され²⁾、この現象が閃輝暗点の拡がる過程と類似していることが指摘された。その後、片頭痛発作時に後頭葉に局所脳血流低下が生じた後に血流低下部位が約 2~3 mm/分の速度で脳前方に広がる拡延性乏血(spreading oligemia)という現象が報告された³⁾。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あることから、CSD のような神経の活動異常により spreading oligemia が生じるのではと考えられ、現在では典型的な前兆は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が提唱されている。

近年、神経機能画像の進歩により functional MRI を用いて視覚性前兆に CSD が関与することをヒトで明らかにした報告があり、これまでの説が証明されつつある⁴⁾。

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現在のところ明らかにされていない。

●文献

- 1) Graham JR, Wolff HG : Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry 1938 ; 39(4) : 737-763.
- 2) Leão AAP : Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1944 ; 78 : 359-390.
- 3) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M : Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981 ; 9(4) : 344-352.
- 4) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischi B, Kwong KK, Cunter FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA : Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98(8) : 4687-4692.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/9/1)
Migraine 24757
& aura 3464
& pathophysiology 1427 or mechanism 213

片頭痛の疼痛はどのように考えられているか

推奨

片頭痛の疼痛に関する病態生理はいま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。

グレード A

背景・目的

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。科学的根拠に基づいた疼痛の起源およびその病態生理を明らかにするために、文献を検索した。

解説・エビデンス

片頭痛における痛みの病態生理に関しては、いまだ確定的な機序は示されていない。痛みの起源も、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、結論はでない。しかし、現在では、頭痛発作は脳血管拡張による現象とは考えられていない。最近では、非侵害刺激に対し痛みを感じるという感作(sensitization)が、末梢および中枢の両方で生じていることが示されている。中枢の侵害受容ニューロンの中枢性感作による皮膚アロディニア(allodynia)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片頭痛の疼痛に深く関与しているのは間違いない。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など種々の化学物質 mediator が関与していることが示されている。そのほか、脳硬膜および三叉神経節には侵害刺激受容体 transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 (TRPV1)が存在することも

明らかにされており、片頭痛の病態に関与していると考えられている。

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、片頭痛発作時にみられるすべての神経症候およびそれに随伴する生理学的な変化を説明できる科学的根拠のある病態機序は明らかにされていない。より科学的根拠のある病態機序を解明することが必要である。したがって、ここでは、疼痛機序に関する総説論文を中心に挙げた¹⁻⁸⁾。

●文献

- 1) Sanchez del Rio M, Reuter U, Moskowitz MA : Central and peripheral mechanisms of migraine. *Funct Neurol* 2000 ; 15 (Suppl 3) : 157-162.
- 2) Welch KM : Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003 ; 61 (8 Suppl 4) : S2-8.
- 3) Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD : Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation — a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2008 ; 131 (Pt 8) : 2192-2200.
- 4) Panconesi A, Bartolozzi ML, Guidi L : Migraine pain : reflections against vasodilatation. *J Headache Pain* 2009 ; 10 (5) : 317-325.
- 5) Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P : Origin of pain in migraine : evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 (7) : 679-690.
- 6) Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D : Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol* 2010 ; 68 (1) : 81-91.
- 7) Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ : CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010 ; 6 (10) : 573-582.
- 8) Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL : Chemical mediators of migraine : preclinical and clinical observations *Headache* 2011 ; 51 (6) : 1029-1045.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/11/8)
Migraine
& pathogenesis or pathophysiology or mechanism or hypothesis 14683 件

片頭痛にセロトニンの異常はどう関与するのか

推奨

片頭痛の病態における血小板中のセロトニン(5-hydroxytryptamine : 5-HT)の異常が指摘されていた。しかし、その後血漿あるいは血液中の検査所見では一定した見解は得られておらず、セロトニンおよびその代謝に関する報告は少ない。一方、セロトニン受容体である 5-HT_{1B} 受容体あるいは 5-HT_{1D} 受容体は、頭蓋内大径血管、三叉神経末梢終末、三叉神経節および三叉神経脊髄路尾側亜核など三叉神経血管系に幅広く分布しており、トリプタン(5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬)の出現により、片頭痛とセロトニン受容体との関連が重要視されている。

グレード A

背景・目的

片頭痛におけるセロトニンの異常は 1960 年代を中心に論議されていた。セロトニンの大半は血小板中に存在し、片頭痛発作時に大量に血小板からセロトニンが放出されるという報告やセロトニンを静脈注射すると片頭痛発作が誘発されるなどの報告が散見される。しかし、その後一定した見解を得るには至らず、この点に関するヒトの報告は少ない。片頭痛の病態におけるセロトニン異常をセロトニン受容体との関連を含めて明らかにするために、文献を検索した。

解説・エビデンス

セロトニンと片頭痛の関係は 1960 年代から提唱されており、発作間欠期の中枢における中枢の低セロトニン状態と、発作期のセロトニン放出上昇が、片頭痛の病態に関与していると推測されてきた。しかし、いまだに片頭痛発作期と間欠期におけるセロトニン動態(血漿中や血小板中)について統一した機序が示されていない。一方、セロトニン受容体である 5-HT_{1B/1D} 受容体は三叉神経血管系に多く分布しており、トリプタン(5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬)が片頭痛発作に奏効することから、5-HT_{1B/1D} 受容体が片頭痛発作に重要な役割を果たしていることは間違いない。近年、片頭痛発作時に 5-HT 合成が上昇していることや、raphe 神経核(縫線核)の 5-HT_{1A} 受容体の活性が亢進していることがヒトで示されている。ここでは、重要な文献のみを挙げた¹⁻¹¹⁾。

●文献

- 1) Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E : Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology* 1960 ; 10 : 107-111.
- 2) Curran DA, Hinterberger H, Lance JW : Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain* 1965 ; 88(5) : 997-1010.
- 3) Lance JW, Anthony M, Hinterberger H : Serotonin and migraine. *Trans Am Neurol Assoc* 1967 ; 92 : 128-131.
- 4) Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee ML, Chugani HT : Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology* 1999 ; 53(7) : 1473-1479.
- 5) Nagata E, Shibata M, Hamada J, Shimizu T, Katoh Y, Gotoh K, Suzuki N : Plasma 5-hydroxytryptamine (5-HT) in migraine during an attack-free period. *Headache* 2006 ; 46(4) : 592-596.
- 6) Schuh-Hofer S, Richter M, Geworski L, Villringer A, Israel H, Wenzel R, Munz DL, Arnold G : Increased serotonin transporter availability in the brainstem of migraineurs. *J Neurol* 2007 ; 254(6) : 789-796.
- 7) Hamel E : Serotonin and migraine : biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007 ; 27(11) : 1293-1300.
- 8) Sakai Y, Dobson C, Diksic M, Aubé M, Hamel E : Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology* 2008 ; 70(6) : 431-439.
- 9) Panconesi A : Serotonin and migraine : a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain* 2008 ; 9(5) : 267-276.
- 10) Demarquay G, Lothe A, Royet JP, Costes N, Mick G, Mauguière F, Ryvlin P : Brainstem changes in 5-HT_{1A} receptor availability during migraine attack. *Cephalalgia* 2011 ; 31(1) : 84-94.
- 11) Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL : Chemical mediators of migraine : preclinical and clinical observations. *Headache* 2011 ; 51(6) : 1029-1045.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/11/8)
Migraine
& {serotonin} 2928 件

片頭痛発作時の脳血流はどう変化するか

推奨

片頭痛発作時における脳血流変化は皮質拡延性抑制(CSD)を中心に論じられており、視覚前兆のある片頭痛発作では後頭葉の脳血流低下が認められるが、前兆のない片頭痛発作に関しては意見が分かれる。また、頭痛発作期には局所脳血流が増加することが示されている。

グレード B

背景・目的

片頭痛発作時における脳血流変化は元来、皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)を中心に論じられてきた。その実証として、Xe/CT, SPECT, PET, transcranial Doppler (TCD)あるいはfunctional MRIを用いて局所脳血流が測定されている。片頭痛発作時の局所脳血流所見に関する科学的根拠を明らかにするために、文献的検索を行った¹⁻¹⁰⁾。

解説・エビデンス

検索し、引用した論文は、いずれもヒトを用いた研究であり、Xe/CT, SPECT, PET, TCDあるいはfunctional MRIなど非侵襲的な検査法で脳血流が測定されている。しかし、研究ごとの症例数が不十分であること、検査法の解像力に限界があること、片頭痛発作時の撮影のタイミングに問題が残る。これまでの臨床研究の結果、視覚前兆のある片頭痛発作では後頭葉の脳血流低下は一様に認められるが、前兆のない片頭痛発作に関しては意見が分かれている。また、頭痛発作時には脳血流が増加していることが示されている。前兆のある片頭痛では、脳血流が低下している時期から頭痛発作が始まることから、脳の血管拡張のみが頭痛の原因とは考えられていない。また、片麻痺を有する特殊な片麻痺性片頭痛では、罹患側大脳半球の局所脳血流に関しては、一貫した結果は得られていない。

●文献

- 1) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M : Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981 ; 9 (4) : 344-352.
- 2) Lauritzen M, Skyhøj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB : Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983 ; 13 (6) : 633-641.
- 3) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, Karle A : Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990 ; 28 (6) : 791-798.
- 4) Friberg L, Olesen J, Lassen NA, Olsen TS, Karle A : Cerebral oxygen extraction, oxygen consumption, and regional cerebral blood flow during the aura phase of migraine. *Stroke* 1994 ; 25 (5) : 974-979.
- 5) Woods RP, Iacoboni M, Mazziotto JC : Brief report : bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994 ; 331 (25) : 1689-1692.
- 6) Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, Rosen BR, Moskowitz MA : Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998 ; 43 (1) : 25-31.
- 7) Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM : Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999 ; 56 (5) : 548-554.
- 8) Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, Wells WA, Rosen BR, Sorensen G, Moskowitz MA, Cutrer FM : Perfusion weighted imaging during migraine : spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999 ; 19 (8) : 701-707.
- 9) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA : Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 (8) : 4687-4692.
- 10) Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, Hamada J, Kan S, Mochizuki H, Momose Y, Tsuji S, Sakai F : Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ; 83 (2) : 205-212.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/10/30)
Migraine
& {cerebral blood flow} 999 件

片頭痛の誘発・増悪因子にはどのようなものがあるか

推奨

片頭痛の誘発因子(疫学調査より)としては下記のものがある。

- 精神的因子：ストレス，精神的緊張，疲れ，睡眠(過不足)
- 内因性因子：月経周期
- 環境因子：天候の変化，温度差，頻回の旅行，臭い
- 食事性因子：空腹，アルコール(他の食品群は個人によって反応が異なるため，特に摂取を制限するよう指導する必要はない)

グレード B

背景・目的

片頭痛患者のなかには，特定の状況下で発作が起こりやすいことを認識しているものが多い。誘発因子・増悪因子を日常生活のなかでうまく避けることは片頭痛の予防につながることから，個々の患者におけるそれぞれの誘発因子・増悪因子を把握しておくことは重要である。片頭痛の誘発因子・増悪因子にはどのようなものがあるか，文献検索を行った。

解説・エビデンス

片頭痛患者の約 75%に何らかの発作の誘発因子があるといわれている¹⁾。疫学調査から同定された共通の片頭痛の誘発・増悪因子としてストレス，精神的緊張，疲れ，睡眠，月経周期，天候の変化，温度差，頻回の旅行，臭い，空腹，アルコール¹⁻⁸⁾などがある。アルコール以外のものは緊張型頭痛の誘発因子ともなる。

ストレスは頻度の高い誘因の 1 つであり¹⁾，約 60%の患者はストレスがあるときに，約 25%はストレスから解放されたときに頭痛が起こると感じている²⁾。片頭痛患者の約 30%は睡眠不足が，また約 25%は睡眠過多が頭痛の誘因になると考えている²⁾。天候については，片頭痛患者の 53%が時に，また 11%が自身の頭痛発作の 2/3 の誘因になると感じている¹⁾。

アルコールのなかでも赤ワインが誘発・増悪因子として有名であり，痛みに関連するヒスタミ

ンや血管拡張作用のあるアルコール、ポリフェノールの関与が考えられている。赤ワインで片頭痛が誘発されると認識している片頭痛患者群と、認識していない患者群との調査では、認識がある群のみで片頭痛が誘発された⁹⁾。このことは片頭痛患者個々において誘発因子が異なる可能性を示唆する。チラミンなどを代表とするアミンを含む食物であるチーズ、チョコレート、柑橘類、ナッツ類が古くから片頭痛を誘発するものとして有名である。英国における患者への意識調査では、誘発因子としてチョコレートまたはチーズをあげたものが16～18%にみられた^{10, 11)}。20例のチョコレートによって片頭痛が誘発されると信じている患者を対象としたプラセボとの二重盲検試験では、チョコレートで誘発されることが多かった¹²⁾。一方、頭痛患者一般(片頭痛、緊張型頭痛を含む)におけるチョコレートとプラセボとの二重盲検試験では、チョコレートを誘発因子と信じている患者においても、チョコレートとプラセボ間で頭痛の誘発率に差はなかった¹³⁾。食事性因子は広く知られているわりには、実際に誘発・増悪因子を体験している患者は少ない¹⁴⁾。誘発因子としてあげられている食品は数多いが、すべての患者にあてはまるというものではなく、また同一患者でもある食品がいつでも頭痛を誘発するというわけではない。アルコール以外に特定の食品をあげる患者は少なく、むやみに食べ物を制限することはかえって患者のQOLを低下させる場合もある。米国頭痛学会のホームページに一般的片頭痛発作誘発因子が掲載されている¹⁵⁾。

Takeshima らの調査では、片頭痛もちの人は頭痛もちでない人に比べ、脂肪/油の多い食べ物、コーヒーやお茶の消費が多いことを報告している³⁾。このようなデータからバランスのよい食事を規則的にとることが推奨される。片頭痛の有病率と肥満は相関しないが、片頭痛の慢性化には肥満が関与していることが示されている¹⁶⁾。

近年の片頭痛治療の進歩にかかわらず、症状の改善が認められない患者は依然として多い。しかし、そのような場合でも睡眠、食生活の指導やストレスマネジメントなどによるライフスタイルの改善で症状が緩和したり、適正体重を維持することで、片頭痛の慢性化を予防できる可能性がある。

●文献

- 1) Kelman L : The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007 ; 27 (5) : 394-402.
- 2) Robbins L : Precipitating factors in migraine : a retrospective review of 494 patients. *Headache* 1994 ; 34 (4) : 214-216.
- 3) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44 (1) : 8-19.
- 4) Rasmussen BK : Migraine and tension-type headache in a general population : precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993 ; 53 (1) : 65-72.
- 5) Zivadinov R, Willheim K, Sepic-Grahovac D, Jurjevic A, Bucuk M, Brnabic-Razmilic O, Relja G, Zorzon M : Migraine and tension-type headache in Croatia : a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia* 2003 ; 23 (5) : 336-343.
- 6) Turner LC, Molgaard CA, Gardner CH, Rothrock JF, Stang PE : Migraine trigger factors in non-clinical Mexican-American population in San Diego county : implications for etiology. *Cephalalgia* 1995 ; 15 (6) : 523-530.
- 7) Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC : Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 2001 ; 41 (6) : 554-558.
- 8) Chabriot H, Danchot J, Michel P, Joire JE, Henry P : Precipitating factors of headache. A prospective study in a national control-matched survey in migraineurs and nonmigraineurs. *Headache* 1999 ; 39 (5) : 335-338.
- 9) Littlewood JT, Gibb C, Glover V, Sandler M, Davies PT, Rose FC : Red wine as a cause of migraine. *Lancet* 1988 ; 1 (8585) : 558-559.
- 10) Peatfield RC, Glover V, Littlewood JT, Sandler M, Clifford Rose F : The prevalence of diet-induced migraine. *Cephalalgia* 1984 ; 4 (3) : 179-183.
- 11) Peatfield RC : Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches. *Headache* 1995 ; 35 (6) : 355-357.
- 12) Gibb CM, Davies PT, Glover V, Steiner TJ, Clifford Rose F, Sandler M : Chocolate is a migraine-provoking agent. *Cephalalgia* 1991 ; 11 (2) : 93-95.

- 13) Marcus DA, Scharff L, Turk D, Gourley LM : A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. Cephalalgia 1997 ; 17(8) : 855-862.
- 14) Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Wöber-Bingöl C : Trigger factors of migraine and tension-type headache : experience and knowledge of the patients. J Headache Pain 2006 ; 7(4) : 188-195.
- 15) HEADACHE : The Journal of Head and Face Pain (website) : The American Headache Society and Wiley-Blackwell [Japanese Patient Education Pages]
<http://www.headachejournal.org/view/0/japanesetoolboxes.html>
- 16) Bigal ME, Lipton RB : Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology 2006 ; 67(2) : 252-257.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2012/4/30)
(migraine or headache) & "trigger factor" 28
(migraine or headache) & "precipitating factor" 51
(migraine or headache) & "risk factor" 583
migraine & food 462
migraine & diet 260
migraine & glucose 122
migraine & wine 39
migraine & chocolate 44
migraine & cheese 32
- ・ 検索 DB : 医中誌 (12/4/30)
(片頭痛) and (食物) 40
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 1 文献追加 (文献 15)

片頭痛の予後はどうか(片頭痛慢性化を含む)

推奨

片頭痛患者の多くは加齢に伴い改善傾向を示す。また、年間約3%の症例では病状が悪化することが知られ、頭痛発作頻度や頭痛を認める日数が増加する。片頭痛の慢性化に関連する危険因子には、①先天的要因、②頭痛の病状、③共存症、④外的要因、が知られているが、特に③と④には是正可能なものが含まれるため、治療介入を行うことで予後改善に結びつく可能性がある。

グレード A

背景・目的

片頭痛の予後と片頭痛慢性化に関与する危険因子、さらには現時点で想定される片頭痛慢性化の生物学的メカニズムを明らかにする目的で文献検索を行った。

解説・エビデンス

片頭痛の予後は4つのパターンに大別できる。A. 不変、B. 部分寛解(症状改善)、C. 寛解、D. 増悪である。Dの増悪に関しては、発作の強度や頻度が増加する以外に、慢性の頭痛が重畳して、頭痛を認める日数が増加する慢性化に分けられる¹⁾。

American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPP)が発表した年齢別の片頭痛有病率の推移をみると、男性で30～39歳時に9%であったものが50～59歳時には5.9%、さらには60歳には2.1%に低下する²⁾。女性でも、30～39歳時に38.1%まで達し、60歳以降は6.4%に低下することが知られている。これだけの数字をみても、加齢に伴って男女ともに寛解する患者が多いことは推察できる。片頭痛の長期的な予後に関する縦断研究は少なく、Lyngbergら³⁾の報告では、成人片頭痛患者64名を対象にして、12年後に完全あるいは部分寛解を示した者は42%、不変であった者が38%、20%では変容性片頭痛に移行していた。また、スイスで行われた30年にわたる長期観察データでは、長期にわたると片頭痛が次第に消失する傾向が明らかにされている⁴⁾。一方、1年後の片頭痛の病状変化に関しては、不変が83.29%を占め、9.85%は部分寛解を示し、3.26%は完全寛解を示す。しかし、2.97%の患者は、頭痛発作頻度が高くなり病気による

障害度も上昇する。つまり、全体としては少ないながらも、片頭痛の一部の症例では病状が進行し、より慢性的な頭痛を訴えるようになる。このような症例においては、片頭痛発作がないときにも、緊張型頭痛と同様の性状を呈する頭痛を認めるようになり、頭痛を認めない日数が少なくなっていく。別項で説明するように、発作性片頭痛患者の頭痛症状が慢性化し、月に15日以上頭痛を認めるようになると慢性片頭痛と診断される（「CQ II-1-8 慢性片頭痛とはどのような疾患か」107頁を参照）。そのような片頭痛の重症化や慢性化が起こるメカニズムは不明であるが³、疫学的研究によって片頭痛慢性化に関していくつかの危険因子が同定されている（注：そのような疫学的研究では、しばしば慢性連日性頭痛が対象疾患となっている）。以下にその危険因子を列挙する⁵⁻¹⁰）。

①先天的要因

1. 家族歴

母親に慢性連日性頭痛があると子の発症リスクが上昇する。

2. 出生前曝露

胎児期における母親の飲酒と喫煙がリスクとなる。

②頭痛の病状

1. ベースラインにおける頭痛を認める日数

頭痛を認める日数が多いと慢性化しやすい。

③共存症

1. 肥満

慢性連日性頭痛（慢性片頭痛を含む）の発生は、BMIが25～29で正常体重者と比較して3倍、30以上で5倍リスクが高くなる。

2. いびきと睡眠時無呼吸

3. 精神疾患やストレスの多い生活

うつや不安などの気分障害と慢性片頭痛の関連が指摘されている。大きなライフイベント（引っ越し・失業など）も片頭痛変容の引き金になる。

4. 顎関節症

④外的要因

1. 過剰な鎮痛薬使用

ここでは薬物乱用頭痛による頭痛増悪ではなく、鎮痛薬が片頭痛慢性化に関連があるかについて述べる。わが国で問題になることはないと思われるが³、オピオイドとバルビツール酸の使用は片頭痛慢性化のリスクになる。トリプタンとNSAIDsは、月に10日以上頭痛を認める患者に投与した場合には慢性化に寄与する。

2. カフェイン摂取

3. 頭部外傷

片頭痛の慢性化に伴って、症候学的には皮膚アロディニア（cutaneous allodynia：CA）を認める頻度が高くなることが知られている。CAは、三叉神経二次ニューロン（三叉神経脊髄路核尾側亜核）レベル以上における中枢性感作の存在を示す現象と考えられている。中脳水道周囲灰白質

(periaqueductal gray : PAG)は、三叉神経脊髄路核尾側亜核における痛覚伝導を調節している。PAGの機能が低下して頭痛の発生閾値変化が起こり、頭痛が慢性化する可能性が考えられている。これに関連して、発作性片頭痛患者と慢性連日性頭痛患者では、高解像度MRIによってPAGに鉄沈着が認められ、その程度は病期と比例していることが実証されている¹¹⁾。PAGの鉄沈着は、片頭痛の慢性化の原因なのかあるいは結果なのかは明らかでない。しかし、片頭痛が慢性化した患者では、MRIのvoxel-based morphometryを用いた複数の研究によって脳組織の萎縮も指摘されており、中枢神経に器質性変化が存在する可能性も考えられる¹²⁻¹⁵⁾。

●文献

- 1) Bigal M, Lipton RB : Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011 ; 11 (2) : 139-148.
- 2) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF ; AMPP Advisory Group : Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007 ; 68 (5) : 343-349.
- 3) Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R : Prognosis of migraine and tension-type headache : a population-based follow-up study. *Neurology* 2005 ; 65 (4) : 580-585.
- 4) Merikangas KR, Cui L, Richardson AK, Isler H, Khoromi S, Nakamura E, Lamers F, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Gamma A, Angst J : Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes : 30 year prospective Swiss cohort study. *BMJ* 2011 ; 343 : d5076.
- 5) Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME : Frequency of headaches in children is influenced by headache status in the mother. *Headache* 2010 ; 50 (6) : 973-980.
- 6) Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME : Prenatal exposure tobacco and alcohol are associated with chronic daily headaches at childhood : A population-based study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011 ; 69 (1) : 27-33.
- 7) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB : Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003 ; 106 (1-2) : 81-89.
- 8) Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB : Obesity and migraine : a population study. *Neurology* 2006 ; 66 (4) : 545-550.
- 9) Scher AI, Lipton RB, Stewart WF : Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 2003 ; 60 (8) : 1366-1368.
- 10) Bigal ME, Serrano D, Buse D, Stewart WF, Lipton PB : Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine : a longitudinal population-based study. *Headache* 2008 ; 48 (8) : 1157-1168.
- 11) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N : Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine : cause or the burden of illness? *Headache* 2001 ; 41 (7) : 629-637.
- 12) Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, Gomi G, Scotti G, Filippi M : Brain gray matter changes in migraine with T2-visible lesions : a 3-T MRI study. *Stroke* 2006 ; 37 (7) : 1765-1770.
- 13) Valfrè W, Rainiero I, Bergui M, Pinessi L : Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008 ; 48 (1) : 109-117.
- 14) Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, Park KW, Koh SB : Regional grey matter changes in patients with migraine : a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 2008 ; 28 (6) : 598-604.
- 15) Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, van Buchem MA : Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 2008 ; 48 (7) : 1044-1055.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/7)
migraine & chronification 63

片頭痛患者の健康寿命の阻害, QOL の阻害はどの程度か

推奨

片頭痛患者の健康寿命および QOL は非頭痛健康対照と比較して、身体面、心理面、社会的機能などにおいて有意に阻害されている。ほかの慢性疾患患者と比較した場合、領域によっては片頭痛患者のほうがより高度に QOL が阻害されている。

グレード B

背景・目的

片頭痛は慢性的な疾患であり、身体面、心理面、社会的側面において幅広く機能障害を生ずることが知られており、世界保健機関(WHO)の調査では、健康寿命を短縮する疾患のなかで第19位(女性に限定すれば第12位)に位置づけられている¹⁾。さまざまな側面における片頭痛による機能障害を包括的に生活の質(quality of life : QOL)として定量的に評価するために、これまでにさまざまな試みがなされている。片頭痛患者における QOL 阻害の評価については、Study Short Form Health Survey (SF)-20²⁾、SF-36³⁾などの全般的な健康関連 QOL (health-related quality of life : HRQoL)評価法に加え、Migraine Disability Assessment (MIDAS)^{4,5)}、Headache Impact Test-6 (HIT-6)⁵⁾、Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)⁶⁾など片頭痛に特異的な評価法も開発され使用されている。代表的な評価法を用いた片頭痛患者の QOL 検討文献を中心に、片頭痛患者における QOL 阻害について検討した。

解説・エビデンス

健康寿命とは心身ともに自立し、健康的に生活できる期間を指す。WHO はさまざまな疾患の障害生存年数(years of life lived with disability : YLDs)を発表しており、片頭痛は第19位である。The Global Burden of Disease (GBD) Study によって、さまざまな疾病が障害の重症度によって、class I～Ⅶの7段階に階層化された。パーキンソン病、聴覚欠如が class IV、アルツハイマー病などの認知症、全盲が class Ⅵであるのに対し、重症片頭痛は重症うつ病、四肢麻痺、癌の終末期などと並んで最重症の class Ⅶに位置づけられている⁷⁾。

片頭痛はSF-20, SF-36を用いた調査において、慢性疾患をもたない健康対象に比較して、有意にHRQoL阻害が認められた³⁾。米国および英国で行われた電話インタビューによる大規模研究では片頭痛は健康対照と比較して、身体面および心理面の両面においてHRQoLが有意に阻害されており、片頭痛の発作頻度とHRQoLの支障度には相関がみられ、片頭痛はうつとの共存率が有意に高く、片頭痛とうつはそれぞれ独立してHRQoLの阻害因子であった⁸⁾。また、片頭痛は発作性の疾患であるが、非発作時においても、片頭痛患者は健康対照に比し、QOLが阻害されており、より強い心的ストレスを受けていた⁹⁾。MIDASによる評価では、前兆のない片頭痛群の平均MIDAS総得点は23.4(n=234)であった。一方、慢性片頭痛群の平均MIDAS総得点は79.2(n=150)で、両群ともHRQoLの阻害がみられた¹⁰⁾。慢性片頭痛群は反復性片頭痛群に比して、医療機関の受診率が高く、有意にHRQoLが阻害されており、不安・抑うつ症状が強かった¹¹⁾。Iigayaらは日本語版MIDASを作成し、信頼性と妥当性を検討し報告している¹²⁾。

SF-36の下位8項目の検討では、片頭痛患者はほかの慢性一次性頭痛患者と比較して、同等のHRQoL阻害がみられ¹⁰⁾、一部の下位項目では、片頭痛患者は高血圧患者や糖尿病患者などほかの慢性疾患患者よりも強いQOL阻害がみられた³⁾。QOLは文化や生活様式に依存する部分が少なからず認められるので、日本人を対象としたQOL測定に適したスケールも作成され、薬物評価に使用されている¹³⁾。

●文献

- 1) WHO : The World Health Report 2001-Mental Health : New Understanding, New Hope.
http://www.who.int/whr/2001/en/
- 2) Solomon GD, Skobieranda FG, Gragg LA : Does quality of life differ among headache diagnoses? Analysis using the medical outcomes study instrument. *Headache* 1994 ; 34 (3) : 143-147.
- 3) Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek B, Ware JE Jr : Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache* 1994 ; 34 (6) : 337-343.
- 4) Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J : An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999 ; 53 (5) : 988-994.
- 5) Sauro KM, Rose MS, Becker WJ, Christie SN, Giammarco R, Mackie GF, Eloff AG, Gawel MJ : HIT-6 and MIDAS as Measures of headache disability in a headache referral population. *Headache* 2010 ; 50 (3) : 383-395.
- 6) Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, Adelman JU, Taylor F, Kwong WJ, Jhingran P : Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ Version 2.1). *Headache* 2000 ; 40 (3) : 204-215.
- 7) WHO : The global burden of disease : 2004 update. Health statistics and health information systems.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
- 8) Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TF, Stewart WF : Migraine, quality of life, and depression : a population-based case-control study. *Neurology* 2000 ; 55 (5) : 629-635.
- 9) Dahlöf CG, Dimenäs E : Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia* 1995 ; 15 (1) : 31-36.
- 10) Bussone G, Usai S, Grazzi L, Rigamonti A, Solari A, D' Amico D : Disability and quality of life in different primary headaches : results from Italian studies. *Neurol Sci* 2004 ; 25 (Suppl 3) : S105-107.
- 11) Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TX, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB : Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs : results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2010 ; 31 (3) : 301-315.
- 12) Iigaya M, Sakai F, Kolodner KB, Lipton RB, Stewart WF : Reliability and validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache* 2003 ; 43 (4) : 343-352.
- 13) 福原葉子, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 井尻珠美, 楠見公義, 古和久典, 中島健二 : 頭痛 QOL スケールの開発と薬物療法の評価 : 塩酸ロメリジンの検討. *日本頭痛学会誌* 2002 ; 29 (1) : 141-143.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2012/3/17)
{Migraine} or {vascular headache} or {hemicrania} 69836
& Quality of Life 1755
& disability 1575
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2012/3/17)
{片頭痛} & {QOL} 91
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 2 文献追加 (文献 1, 7)

片頭痛の comorbid disorders(共存症)にはどのようなものがあるか

推奨

片頭痛の共存症には高血圧、心疾患、脳血管障害、うつ病、双極性障害、不安障害、てんかん、喘息、アレルギー性疾患、自己免疫疾患などがある。

グレードB

背景・目的

片頭痛の comorbid disorders(共存症)は片頭痛の病因、病態や治療を考えるうえで重要な概念である。共存症と片頭痛の関係は、①偶発的な共存、②共存症が片頭痛を起こす、あるいは、片頭痛が共存症を起こす場合、③共通のリスク要因により、片頭痛および共存症が起こる、④ある遺伝的要因と環境的要因が特定の脳の状態を惹起し、この状態が片頭痛と共存症を起こすなどが考えられる¹⁾。

これまで、さまざまな観点から片頭痛の共存症研究が症例シリーズや、疫学調査で実施されてきた。

解説・エビデンス

片頭痛は有病率の高い疾患であり、ほかの有病率の高い疾患と偶発的に共存していることが少なくない。偶発的であっても、片頭痛および共存症の治療を組み立てるうえでは相互に悪影響を及ぼさない治療薬を選択することが肝要である。

症例シリーズでは片頭痛患者で高血圧が多いとの報告もあるが、結果は一定しない。大規模な疫学研究では片頭痛と高血圧は関連しないとの結果が多い。しかしながら、高血圧は有病率が高いので偶発的であるとしても合併例は少なくない^{2,3)}。

僧帽弁逸脱症、虚血性心疾患、不整脈などの心疾患はいずれも片頭痛との関連を示唆する報告があるが、大規模な研究は実施されておらず、さらに、喫煙や高血圧などの虚血性疾患のリスクを補正した場合の相関についてはエビデンスが不足している。前兆のある片頭痛患者では卵円孔閉鎖症(PFO)の合併率が有意に高いことが報告されているが、PFO 閉鎖術の片頭痛に対する効果については確たるエビデンスは得られていない⁴⁻⁶⁾。

脳血管障害, 特に虚血性脳血管障害と片頭痛に関しては多くの研究があるが, これについては, 別途, 本ガイドラインの CQ II-1-9「片頭痛は脳梗塞の危険因子か」(109 頁)に記載されている。

大うつ病, 双極性障害, 不安障害などの精神科的疾患と片頭痛の関係はいくつかの研究があり, 大部分の研究で一致して有意な相関が示されている^{2,7)}。てんかんと関連は病因論的に多くの議論があるが^{8,9)}, 相関について一致したデータが不足している。その他, 下肢静止不能症候群(restless legs syndrome)¹⁰⁻¹²⁾, 喘息^{3,13)}, アレルギー性疾患^{3,14)}, 自己免疫疾患³⁾, Ménière 病^{14,15)}, 子宮内膜症^{16,17)}, 胆道疾患¹⁸⁾, 腎結石³⁾, 甲状腺疾患³⁾, 線維筋痛症^{3,19,20)}, 慢性疲労症候群²¹⁾などの疾患と片頭痛の相関が注目されているが, いずれも今後のデータの集積が必要である。

共存症は, 病態を理解するうえでも重要であり, また, 片頭痛治療, 特に予防療法を実施する際に共存症に関する理解が重要である。

●文献

- 1) Lipton RB, Silberstein SD : Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994 ; 44(10 Suppl 7) : S4-5.
- 2) Low NC, Merikangas KR : The comorbidity of migraine. *CNS Spectr* 2003 ; 8(6) : 433-434, 437-444.
- 3) Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skythe A, Kyvik KO, Olesen J : Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia* 2011 ; 31(1) : 43-64.
- 4) Schwertmann M, Nedeltchev K, Lagner F, Mattle HP, Windecker S, Meier B, Seiler C : Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005 ; 65(9) : 1415-1418.
- 5) Diener HC, Kurth T, Dodick D : Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr Opin Neurol* 2007 ; 20(3) : 310-319.
- 6) Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW : Patent foramen ovale and migraine : a quantitative systemic review. *Cephalalgia* 2008 ; 28(5) : 531-540.
- 7) Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM : Comorbidity of migraine and depression : investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003 ; 60(8) : 1308-1312.
- 8) Ottman R, Lipton RB : Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996 ; 47(4) : 918-924.
- 9) Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA : Comorbidity of migraine : the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994 ; 44(10 Suppl 7) : S28-32.
- 10) Rhode AM, Hösing VG, Happe S, Biehl K, Young P, Evers S : Comorbidity of migraine and restless legs syndrome—a case-control study. *Cephalalgia* 2007 ; 27(11) : 1255-1260.
- 11) Chen PK, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ : Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81(5) : 524-528.
- 12) Suzuki S, Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Watanabe Y, Takashima R, Hirata K : Evaluation of contributing factors to restless legs syndrome in migraine patients. *J Neurol* 2011 ; 258(11) : 2026-2035.
- 13) Davey G, Sedgwick P, Maier W, Visick G, Strachan DP, Anderson HR : Association between migraine and asthma : matched case-control study. *Br J Gen Pract* 2002 ; 52(482) : 723-727.
- 14) Sen P, Georgalas C, Papesch M : Co-morbidity of migraine and Ménière's disease—is there the link? *J Laryngol Otol* 2005 ; 119(6) : 455-460.
- 15) Ibekwe TS, Fasunla JA, Ibekwe PU, Obasikene GC, Onakoya PA, Nwaorgu OG : Migraine and Ménière's disease : two different phenomena with frequently observed concomitant occurrences. *J Natl Med Assoc* 2008 ; 100(3) : 334-338.
- 16) Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, Utley C, White L, Hafeez F : Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache* 2007 ; 47(7) : 1069-1078.
- 17) Nyholt DR, Gillespie NG, Merikangas KR, Treloar SA, Martin NG, Montgomery GW : Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet Epidemiol* 2009 ; 33(2) : 105-113.
- 18) Nilsson S, Edvinsson L, Malmberg B, Johansson B, Linde M : A relationship between migraine and biliary tract disorders : findings in two Swedish samples of elderly twins. *Acta Neurol Scand* 2010 ; 122(4) : 286-294.
- 19) Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE : Fibromyalgia and headache : an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2005 ; 24(6) : 595-601.
- 20) Ifergane G, Buskila D, Simiseshvly N, Zeev K, Cohen H : Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia* 2006 ; 26(4) : 451-456.
- 21) Ravindran MK, Zheng Y, Timbol C, Merck SJ, Baraniuk JN : Migraine headaches in chronic fatigue syndrome (CFS) : comparison of two prospective cross-sectional studies. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 30.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2012/1/3)
migraine and (comorbid or comorbidity) 934

慢性片頭痛とはどのような疾患か

推奨

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ならない。診断は、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)付録診断基準(2006)に準拠して行う。

グレード A

背景・目的

慢性片頭痛の診断や疫学的な特徴を明らかにする目的で文献検索を行った。

解説・エビデンス

慢性片頭痛の診断は下記の ICHD-II 付録診断基準(2006)に従って行う¹⁾。

A 1.5.1 慢性片頭痛(Appendix 1.5.1 Chronic migraine)

- A. 頭痛(緊張型または片頭痛あるいはその両方)が月に 15 日以上頻度で 3 か月以上続く。
 - B. 1.1 前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛発作を少なくとも 5 回は経験している患者に起こった頭痛。
 - C. 少なくとも 3 か月にわたり、次の C1 または C2 あるいはその両方を満たす頭痛が月に 8 日以上ある。すなわち、前兆のない片頭痛の痛みの特徴と随伴症状がある。
 - 1. 以下の(a)～(d)のうちの少なくとも 2 つを満たす。
 - (a)片側性
 - (b)拍動性
 - (c)痛みの程度は中程度または重度
 - (d)日常的な動作(歩行や階段昇降など)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける。
- そして、以下の(a)または(b)の少なくとも 1 つを満たす。

(a)悪心または嘔吐(あるいはその両方)

(b)光過敏および音過敏

2. 上記 C1 の頭痛発作に進展することが推定される場合にトリプタンまたはエルゴタミンによる治療により頭痛が軽減する。

D. 薬物乱用が存在せず、かつ、他の疾患によらない。

慢性片頭痛患者で認める頭痛は、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。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^{2,3)}。また、しばしば慢性片頭痛患者は急性期頭痛治療薬を多用していて、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求められている。

慢性片頭痛の患者の有病率は、採用する診断基準によって異なるが、1.4～2.2%ではないかと推定されている。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、QOL 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⁴⁾。片頭痛の慢性化の危険因子などについては別項を参照されたい〔CQ II-1-6-1：片頭痛の予後はどうか(片頭痛慢性化を含む)(100頁)〕。

●文献

- 1) Headache Classification Committee ; Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ : New appendix criteria for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006 ; 26(6) : 742-746.
- 2) Cady RK, Lipton RB, Hall C, Stewart WF, O'Quinn S, Gutterman D : Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers : results of the Spectrum Study. *Headache* 2000 ; 40(10) : 792-797.
- 3) Brennum J, Brinck T, Schriver L, Wanscher B, Sørensen PS, Tfelt-Hansen P, Olesen J : Sumatriptan has no clinically relevant effect in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Neurol* 1996 ; 3(1) : 23-28.
- 4) Manack AN, Buse DC, Lipton RB : Chronic migraine : epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep* 2011 ; 15(1) : 70-78.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2011/12/7)
chronic migraine 3108

片頭痛は脳梗塞の危険因子か

推奨

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。

グレード A

背景・目的

片頭痛と脳血管障害との関連については、以前から多くの分析疫学的研究が行われている。また、MRI を用いた横断研究では、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^{1,2)}。

解説・エビデンス

2005 年に報告された Etminan らによる 11 件の症例対照研究および 3 件のコホート研究のシステマティック・レビュー/メタアナリシスでは、虚血性脳卒中に対する相対危険度は、片頭痛全体で 2.16 (95%信頼区間：1.89~2.48)、前兆のある片頭痛で 2.27 (1.61~3.19)、前兆のない片頭痛で 1.83 (1.06~3.15)、経口避妊薬を使用している片頭痛患者で 8.72 (5.05~15.05)、45 歳未満の片頭痛患者(男性および女性)で 2.36 (1.92~2.90)、45 歳未満の女性片頭痛患者で 2.76 (2.17~3.52)と報告されている³⁾。2009 年の Schürks らによる 13 件の症例対照研究、10 件のコホート研究、2 件の横断研究のシステマティック・レビュー/メタアナリシスでは、虚血性脳卒中に対する相対危険度は、片頭痛全体で 1.73 (1.31~2.29)、前兆のある片頭痛で 2.16 (1.53~3.03)、前兆のない片頭痛で 1.23 (0.90~1.69)、女性片頭痛患者(前兆あり、なしを含む)では 2.08 (1.13~3.84)、男性片頭痛患者では 1.37 (0.89~2.11)、45 歳未満の片頭痛患者では 2.65 (1.41~4.97)、45 歳未満の女性片頭痛患者では 3.65 (2.21~6.04)、喫煙片頭痛患者では 9.03 (4.22~19.34)、経口避妊薬を使用している女性片頭痛患者では 7.02 (1.51~32.68)、片頭痛の一過性脳虚血発作に対する相対危険度は 2.34 (1.90~2.88)、出血性脳卒中に対する相対危険度は 1.18 (0.87~1.60)と報告されている⁴⁾。2010 年の

Spector らによる 13 件の症例対照研究および 8 件のコホート研究のメタアナリシスでは、虚血性脳卒中に関するオッズ比は片頭痛全体で 2.30(1.91~2.76), 前兆のある片頭痛で 2.51(1.52~4.14), 前兆のない片頭痛で 1.29(0.81~2.06), 片頭痛女性で 2.89(2.42~3.45)であった⁵⁾。

これらの研究の結果から、前兆のある片頭痛患者では虚血性脳卒中のリスクが³2 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³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 万人と絶対数がきわめて少なく⁶⁾、片頭痛が単独で脳血管障害の臨床的に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と考えられる。

●文献

- 1) Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ : Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004 ; 291 (4) : 427-434.
- 2) Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA : Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. Stroke 2006 ; 37(4) : 1109-1112.
- 3) Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A : Risk of ischaemic stroke in people with migraine : systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 2005 ; 330(7482) : 63.
- 4) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T : Migraine and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. BMJ 2009 ; 339 : b3914.
- 5) Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S : Migraine headache and ischemic stroke risk : an updated meta-analysis. Am J Med 2010 ; 123(7) : 612-624.
- 6) Bousser MG, Conard J, Kittner S, de Lignières B, MacGregor EA, Massiou H, Silberstein SD, Tzourio C : Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. Cephalalgia 2000 ; 20(3) : 155-156.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2011/9/14)
migraine and risk and (stroke or cerebrovascular or infarction or infarct or hemorrhage) 798

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

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。

グレード B

背景・目的

ホルモン避妊法は最も効果的な避妊法の1つであり、エストロゲンとプロゲステロゲン配合剤である結合型低用量経口避妊薬(以下 OC)、黄体ホルモン放出子宮内避妊システム、黄体ホルモン単独経口避妊薬(本邦未承認)などがある。このうちわが国で広く一般に使用されているものは OC である。

片頭痛は性成熟期女性では頻度が高く、避妊のほかにも婦人科および皮膚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文献の検索を行った。

解説・エビデンス

OC は通常視床下部-下垂体-卵巣内分泌系に作用し、卵胞の発育および排卵を抑制し、また子宮頸管粘液や子宮内膜にも影響を及ぼして避妊効果を発揮する。

通常 21~24 日間 OC を服用し、3~7 日間休薬期間を設けるかプラセボを内服する。この間に子宮内膜が脱落し、ほとんどの女性で消退出血が発来する。出血を望まない女性に対しては、休薬期間を設けず連続投与を行うことがある¹⁾。OC は配合されているホルモンの種類が製剤によって異なり、また一定量のホルモンを含有する 1 相性のものとホルモン量に変化する段階型のものがある。

頭痛は OC 投与中に最も多く認められる副作用の 1 つとして報告されている²⁾。OC 服用によってもととの頭痛の悪化や、頭痛の新規発症が起こることがあり³⁾、ICHD-II に外因性ホル

モン誘発頭痛およびエストロゲン離脱頭痛が定義されている。ただし頭痛の悪化や新規発症は多くの患者において OC 投与後初期に起こり、継続使用した場合にコントロール群と OC 投与群との間に頭痛に関して有意差はみられなかったと報告されている³⁾。

また OC 服用に伴う頭痛は、プラセボ投与期間か休薬期間でより起こりやすく、投与方法によっても頭痛に対する影響度が異なることが報告されている。休薬期間中の頭痛への対処として、OC を連続投与する方法⁴⁾や休薬期間中にエストロゲンを補充する方法⁵⁾などがある。

片頭痛に OC が及ぼす影響についてはこれまで多数の研究で検討されているが、観察期間や OC 投与と頭痛発症との時間的経過について明確でないものや、結合型経口避妊薬と黄体ホルモン単独経口避妊薬との区別がなされていない研究も含まれ、また症例対照研究が大半であるといった問題点が指摘されている。

大規模な横断研究では、OC 投与を受けている女性 13,944 人中片頭痛罹患率は約 18%で、OC 使用群と不使用群との比較では OR 1.4 (95%信頼区間：1.2～1.7)であった⁶⁾。前兆のない片頭痛患者において経口避妊薬を使用した群と使用していない群との間で検討した前向きコホート研究では OC が片頭痛に与えた影響は軽微であったと報告されている⁷⁾。

数件の後ろ向き研究では、OC 使用による片頭痛の頻度および重症度の悪化は前兆のない片頭痛患者では 24.1～34.8%，前兆のある片頭痛患者では 18.6～69.2%と報告されている⁸⁻¹¹⁾。

2009 年の 13 件の症例対照研究、10 件のコホート研究、2 件の横断研究のメタアナリシスでは、片頭痛患者(前兆あり・なしを含む)に OC を投与した場合の脳梗塞の相対的リスクは 7.02 (1.51～32.68)で、前兆のある片頭痛に OC とともに喫煙が加わると 10.0 (1.4～73.7)であると報告されている¹²⁾。現在 WHO の避妊法使用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)であり¹³⁾、英国の家族計画および生殖に関する健康管理部門(FPRHC)の作成した避妊薬使用の医学的適用基準(UKMEC)でも前兆のある片頭痛は分類 4(容認できない健康上のリスク)、5 年以上前の前兆のある片頭痛の既往は分類 3(利益を上回るリスク)に分類されている¹⁴⁾。わが国の 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。

前兆のある片頭痛患者への避妊法ではバリア避妊法のほか、わが国で使用できる方法としては、銅付加 IUD〔WHOMEC および UKMEC にて分類 1(使用制限なし)〕、レボノルゲストレル付加 IUD〔WHOMEC では継続使用で分類 3(利益を上回るリスク)に分類されているが、UKMEC では分類 2(リスクを上回る利益)として分類されている〕が挙げられる。前兆のない片頭痛患者に OC を投与する場合は喫煙・肥満の有無やその他虚血性発作の追加リスク因子がないか、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。頭痛の発作頻度や重症度の悪化、前兆や持続性頭痛の新規発症などがみられた場合は、OC の休止について検討する。また WHOMEC では、35 歳以上の継続投与は分類 4(容認できない健康上のリスク)であるが、UKMEC には年齢での区分は設けられておらず、継続投与は分類 3(利益を上回るリスク)とされている。避妊目的ではなく疾患の治療目的として片頭痛患者に OC を使用する場合には、症例ごとに慎重にリスクとベネフィットを考慮することが必要である。

●文献

- 1) 日本産科婦人科学会(編)：低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改訂版)。2005：69。
- 2) Rosenberg MJ, Waugh MS：Oral contraceptive discontinuation：a prospective evaluation of frequency and reasons. Am J Obstet Gynecol 1998；179(3 Pt 1)：577-582。

- 3) Loder EW, Buse DC, Golub JR : Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives : a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193(3 Pt 1) : 636-649.
- 4) Sulak P, Willis S, Kuehl T, Cottee A, Clark J : Headaches and Oral Contraceptives : impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache* 2007 ; 47(1) : 27-37.
- 5) Macgregor EA, Hackshaw A : Prevention of migraine in the pill-free interval of combined oral contraceptives : a double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogen supplements. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002 ; 28(1) : 27-31.
- 6) Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ : Oral contraceptives and increased headache prevalence : the Head-HUNT Study. *Neurology* 2006 ; 66(3) : 349-353.
- 7) Lieba-Samal D, Wöber C, Frantal S, Brannath W, Schmidt K, Schrolnberger C, Wöber-Bingöl C ; PAMINA study group : Headache, menstruation and combined oral contraceptives : a diary study in 184 women with migraine. *Eur J Pain* 2011 ; 15(8) : 852-857.
- 8) Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC : Migraine without aura and reproductive life events : a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993 ; 33(7) : 385-389.
- 9) Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M : Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995 ; 15(2) : 140-144.
- 10) Mueller L : Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs. *Headache* 2000 ; 40(3) : 189-193.
- 11) Machado RB, Pereira AP, Coelho GP, Neri L, Martins L, Luminoso D : Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. *Contraception* 2010 ; 81(3) : 202-208.
- 12) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T : Migraine and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009 ; 339 : b3914.
- 13) World Health Organization : Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd edition. 2004.
- 14) Healthcare : UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2009(UKMEC 2009).
<http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2011/1/11)
Oral contraceptives & headache 851
Contraceptive & headache 869
migraine & contraceptives 504
Migraine & oral contraceptives 494
Migraine & contraception 187
2.1 and stroke 149
- ・検索 DB : 医中誌 web
(片頭痛 TH or 片頭痛 AL) and (経口避妊剤 TH or ビル AL) 14
(頭痛 TH or 頭痛 AL) and (経口避妊剤 TH or ビル AL) 53

2. 急性期治療

CQ 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

推奨

片頭痛急性期の治療は、薬物療法が中心である。治療薬として①アセトアミノフェン、②非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、③エルゴタミン、④トリプタン、⑤制吐薬があり、片頭痛の重症度に応じた層別治療が推奨される。軽度～中等度の頭痛にはアスピリン、ナプロキセンなどのNSAIDsを使用する。次に中等度～重度の頭痛、または軽度～中等度の頭痛でも過去にNSAIDsの効果がなかった場合にはトリプタンが推奨される。また薬剤使用方法(タイミング、使用量、使用頻度)、妊娠中や授乳中の薬剤の対応、急性期発作中の患者指導と注意点についての説明が必要である。

グレードA

背景・目的

急性期の治療に求められることは、片頭痛発作を確実に速やかに消失させ、患者の機能を回復させることである。理想的な治療は、①痛みと随伴症状を迅速に消失、②効果が一定している、③再発がない、④薬剤の追加使用が不要、⑤副作用がない、⑥患者自身で使用可能である、⑦経済的である。このような条件を満たす急性期治療について、文献的な検討を行う。

解説・エビデンス

片頭痛急性期治療薬には、一般的に①アセトアミノフェン、②非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、③エルゴタミン、④トリプタン、⑤制吐薬がある。片頭痛発作重積や治療抵抗性片頭痛発作などの重症片頭痛に対しては⑥鎮静麻酔薬、⑦副腎皮質ステロイド(デキサメタゾン)などが使用されている(表1, 2)¹⁻⁹⁾。これらの薬剤をどのように選択し、使い分けるかについて“step-care”と“stratified-care”という考え方がある。“step-care”は最初は安全性が高く安価な薬剤を投与し、治療の効果がみられなかった場合にトリプタンなどのより高価な特異的治療を選択する方法である。一方“stratified-care”は片頭痛による支障の重症度に応じて治療薬を選択する方法である。ランダム化試験ではstratified-careの有効性が示され、片頭痛の重症度に応じた層別治療を推奨している¹⁰⁾。まず軽度～中等度の頭痛にはNSAIDsまたはNSAIDs+制吐薬を使用する。次に中等度

～重度の頭痛，または軽度～中等度の頭痛でも過去に NSAIDs の効果がなかった場合にはトリプタンが推奨されている．いずれの場合も制吐薬の併用は有用である．トリプタンは経口薬，点鼻液，皮下注射薬が日本で使用され，各種薬剤のなかから発作頻度，強さ，日常支障度の程度，随伴症状，患者の嗜好，過去の治療歴，既往歴などを考慮した薬剤を選択する．急性期治療薬を処方するうえで，患者にはいずれの薬剤も3か月を超える定期的乱用により薬物乱用頭痛をきたす可能性があることを説明し，注意を促す．また薬剤処方にあたり，禁忌となる状態や妊娠・授乳の有無を確認する．最後に急性発作時の患者指導として静かな暗い場所で休む，痛む箇所を冷却する，入浴を控えるなど，テーラーメイド的な患者個人に合った片頭痛発作時の生活指導をする（各種薬剤の詳細な使用方法については本ガイドラインの該当項目を参照のこと）．

●文献

- 1) Buse DC, Sollars CM, Steiner TJ, Jensen RH, Al Jumah MA, Lipton RB : Why HURT? A review of clinical instruments for headache management. *Curr Pain Headache Rep* 2012 ; 16(3): 237-254.
- 2) 竹島多賀夫 : 神経疾患治療の進歩 2010 年機能性疾患の治療の進歩(総説/特集). *神経治療学* 2011 ; 28(4): 391-394.
- 3) Goadsby PJ, Sprenger T : Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010 ; 9(3): 285-298.
- 4) Silberstein SD : Treatment recommendations for migraine. *Nat Clin Pract Neurol* 2008 ; 4(9): 482-489.
- 5) Martelletti P, Farinelli I, Steiner TJ ; Working Group for Specialist Education, WHO's Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide (Lifting The Burden) : Acute migraine in the Emergency Department : extending European principles of management. *Intern Emerg Med* 2008 ; 3(Suppl 1): S17-24.
- 6) Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, Valade D, Savi L, Lainez MJ, Diener HC, Martelletti P, Couturier EGM ; European, Headache Federation : Lifting The Burden : The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide ; World Health Organization : European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain* 2007 ; 8(suppl 1): S3-47.
- 7) Lantéri-Minet M : What do patients want from their acute migraine therapy? *Eur Neurol* 2005 ; 53(Suppl 1): 3-9.
- 8) Diener HC, Limmroth V, Fritsche G, Brune K, Pfaffenrath V, Kropp P, May Arne, Straube A, Evers S : Therapy of Migraine Attacks and Migraine Prophylaxis. Recommendations of the German Society for Neurology and the German Migraine and Headache Society. 2005.
<http://www.chf-org.org/Documents/Germany.pdf>
- 9) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会, 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 作田 学, 平田幸一, 鈴木則宏, 竹島多賀夫, 山根清美, 若田宣雄, 岩田 誠, 中島健二 : 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* 2002 ; 42(4): 330-362.
- 10) Lipton, RB, Stewart WF, Stone AM, Láinz MJ, Sawyer JP ; Disability in Strategies of Care Study group : Stratified care vs step care strategies for migraine : the Disability in Strategies of Care (DISC) Study : A randomized trial. *JAMA* 2000 ; 284(20): 2599-2605.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2012/2/10)
 migraine & management 2260
 migraine & management & acute 423
 migraine & management & acute & treatment 335
 migraine & management & acute & treatment & review 201
 migraine & management & acute & treatment & guideline 37
 migraine & management & acute & treatment & RCT 15

表 1 急性期治療エビデンスサマリ

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

(つづく)

表 1 つづき

| 薬剤 | エビデンスの質 | 科学的根拠 | 臨床的な印象 | 副作用 | 推奨グレード | 薬効のgroup | 推奨用量 |
|---------------------|---------|-------|--------|-------|--------|----------|-------------------|
| その他 | | | | | | | |
| トラマドール | III | + | — | 時々～頻繁 | C* | 4 | 100 mg/回・300 mg/日 |
| トラマドール・アセトアミノフェン配合薬 | III | + | — | 時々～頻繁 | C* | 4 | 1錠/回・4錠/日 |
| トラマドール筋注 | III | + | — | 時々～頻繁 | C* | 4 | — |
| マグネシウム製剤 | III | + | — | まれ | C* | 2 | — |

エビデンスの質

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

臨床的な印象

- 使用経験が少なく、現時点で評価困難
 + 何らかの効果あり：少数の患者で臨床的に有意な改善
 ++ 有効：ある程度の患者で臨床的に有意な改善
 +++ 著効：大部分の患者で臨床的に有意な改善

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

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

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

*保険適用外である。**()内用量は海外推奨量を示す。

本邦未発売は英語表記

表 2 急性期治療薬効群

| Group 1 (有効) | Group 2 (ある程度有効) | Group 3 (経験的に有効) | Group 4 (有効、副作用に注意) | Group 5 (無効) |
|--|--|---|---|-----------------|
| トリプタン スマトリプタン スマトリプタン点鼻 スマトリプタン注射 アンプル スマトリプタン自己注射 sumatriptan (suppositories) sumatriptan (subcutaneous) ゾルミトリプタン zolmitriptan (nasal spray) エレトリプタン リザトリプタン ナラトリプタン naratriptan (injection) almotriptan frovatriptan | 制吐薬 メトクロプラミド メトクロプラミド筋注 メトクロプラミド静注 ドンペリドン アセトアミノフェン・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 ギラルトプロフェン 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 プロポフォール静注 ジアゼパム筋注・静注 エルゴタミン エルゴタミン・カフェイン配合薬 エルゴタミン・カフェイン・ピリン系配合薬 ジヒドロエルゴタミン その他 トラマドール トラマドール・アセトアミノフェン配合薬 トラマドール筋注 | |

トリプタンはどのタイミングで使用すべきか

推奨

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。

グレード A

背景・目的

トリプタン使用に関しては、概ね片頭痛発作初期に使用することにより最大限の効果を得られることは、過去の文献や使用経験上明らかであるが、それについてのエビデンスを検証する。また、さらに発作の起きる前の予兆期や前兆期にトリプタンを使用することで、その効果がどのようなになるかを検証する。

解説・エビデンス

片頭痛発作時のトリプタン服用に関して、発作開始よりできるだけ早期の内服が効果的であるということはさまざまな研究報告より明らかである¹⁻⁹⁾。なかでも Act when Mild (AwM) study では、491名の片頭痛患者におけるRCTで、almotriptan 12.5 mg内服にて軽度で発作早期群と、中等度もしくは重度の群に分けて検討している。その結果から軽度の片頭痛時や発作から1時間以内のトリプタンの服用が最も効果的であるとしている。また、トリプタンの服用タイミングを逃すと、アロディニアを併発し、効果がきわめて悪くなる¹⁰⁻¹²⁾。

予兆期・前兆期におけるトリプタンの内服の有効性に関しては、報告が少なく、明確な結論を出すまでには至っていない。スマトリプタン皮下注射、ゾルミトリプタン経口錠、エレクトリプタン経口錠の使用は前兆期に効果がなかったという報告がある。頭痛が軽度のときにトリプタンを服用すべきとされるが、予兆との関連は不明な点が多く、前兆・予兆期の服用は効果が乏しいと推測される^{13, 14)}。

- 1) Schoenen J : When should triptans be taken during a migraine attack? *CNS Drugs* 2001 ; 15(8): 583-587.
- 2) Láinez M : Clinical benefits of early triptan therapy for migraine. *Cephalalgia* 2004 ; 24(Suppl 2): 24-30.
- 3) Moschiano F, D'Amico D, Allais G, Rigamonti A, Melzi P, Schieroni F, Bussone G : Early triptan intervention in migraine : an overview. *Neurol Sci* 2005 ; 26(Suppl 2): s108-110.
- 4) Rapoport AM : Acute treatment of headache. *J Headache Pain* 2006 ; 7(5): 355-359.
- 5) D'Amico D, Moschiano F, Bussone G : Early treatment of migraine attacks with triptans : a strategy to enhance outcomes and patient satisfaction? *Expert Rev Neurother* 2006 ; 6(7): 1087-1097.
- 6) Dodick DW : Applying the benefits of the AwM study in the clinic. *Cephalalgia* 2008 ; 28(Suppl 2): 42-49.
- 7) Gendolla A : Early treatment in migraine : how strong is the current evidence? *Cephalalgia* 2008 ; 28(Suppl 2): 28-35.
- 8) Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, Cunha L, Ivanoff N, Falques M, Fortea J : Early vs. non-early intervention in acute migraine —'Act when mild (AwM)'. A double-blind placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008 ; 28(4): 383-391.
- 9) Goadsby PJ : The 'Act when Mild' (AwM) study : a step forward in our understanding of early treatment in acute migraine. *Cephalalgia* 2008 ; 28(Suppl 2): 36-41.
- 10) Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC : Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. *Cephalalgia* 2008 ; 28(10): 1031-1038.
- 11) Díaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falqués M, Vila C : The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine : data from the "Act when Mild" study. *Int J Neurosci* 2011 ; 121(12): 655-661.
- 12) Cady R, Martin V, Mauskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F : Symptoms of cutaneous sensitivity pre-treatment and post-treatment : results from the rizatriptan TAME studies. *Cephalalgia* 2007 ; 27(9): 1055-1060.
- 13) Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R : Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. *Headache* 2009 ; 49(7): 1001-1004.
- 14) Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J : No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004 ; 11(10): 671-677.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/11/19)
 migraine & {triptan} & {early} 74 件
 migraine & {timing} & {trial} 11 件 or {randomized} 0 件
 migraine & {treatment} & {triptan} 515 件
 migraine & {treatment} & {triptan} & {preference} 22 件 or {comparison} 27 件
 migraine & {treatment} & {triptan} & {aura} 52 件

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。

解説・エビデンス

トリプタンは、選択的セロトニン受容体作動薬であるが、個々のトリプタンで薬理学的特性に差異があり(表 1)、効果も患者によって一定ではない。そこで、各種トリプタンの厳密な比較検討が必要である。また、その患者に対してのベストチョイスになりうる。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を比較検討した研究はない。現在、海外では7種類のトリプタンが使用されており、わが国では5種類(スマトリプタンのみ経口、点鼻、皮下注射薬あり)が使用可能となっている。表 1 に示すように薬理学的トリプタンの特性では、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、スマトリプタンの注射薬では 0.2 時間程度で T_{\max} に到達する(特に自己注射は 0.18 時間)。片頭痛発作重積症例やトリプタン内服のタイミングを逃してしまった症例などにはスマトリプタン注射薬は有効であり、また、悪心、嘔吐などによりトリプタン内服が困難な症例にはスマトリプタン点鼻薬が有用である。 $T_{1/2}$ (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。よって、片頭痛発作の再燃や月経時片頭痛の際には使用を考慮する。また、トリプタン使用経験上、患者により preference が存在するが、科学的エビデンスが明確な報告はいまだ少数例である¹⁻⁸⁾。

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) |
|----------------------|-----------|---------|-----------------------|-----------------------|
| スマトリプタン (イミグラン) | 錠 | 50 | 1.8 | 2.2 |
| | 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 [†] |
| エレクトリプタン (レルバックス) | 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
(各薬剤の薬物動態は、国内添付文書より作成)

●文献

- 1) Dowson AJ, Tepper SJ, Dahlöf C: Patient's preference for triptans and other medications as a tool for assessing the efficacy of acute treatments for migraine. J Headache Pain 2005; 6(3): 112-120.
- 2) Díez FI, Straube A, Zanchin G: Patient preference in migraine therapy. A randomized, open-label, crossover clinical trial of acute treatment of migraine with oral almotriptan and rizatriptan. J Neurol 2007; 254(2): 242-249.
- 3) Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB: Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia 2002; 22(8): 633-658.
- 4) Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ: Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001; 358(9294): 1668-1675.
- 5) Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, Tfelt-Hansen P, Zupping R, Diener HC, Sweet R: Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. Cephalalgia 2000; 20(1): 30-38.
- 6) Gerth WC, McCarroll KA, Santanello NC, Vandormael K, Zhang Q, Mannix LK: Patient satisfaction with rizatriptan versus other triptans: direct head-to-head comparisons. Int J Clin Pract 2001; 55(8): 552-556.
- 7) Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR: Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2003; 23(10): 942-952.
- 8) Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, Forster E, Haughie S: Eletriptan Steering Committee: Eletriptanvs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. Neurology 2002; 59(8): 1210-1217.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB: PubMed (2011/10/21)
migraine & {treatment} & {triptan} 515 件
& {preference} 22 件 OR {comparison} 27 件

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

推奨

片頭痛発作期の治療薬として、非経口トリプタンは片頭痛重症発作に有効である。特に、片頭痛が重度な発作により日常生活・社会生活に多大なる支障をきたしている場合、あるいは頻回の嘔吐などによって経口薬内服が困難なため、コントロールが難しい場合に注射薬、点鼻薬の適応となる。効果発現のスピードは注射薬が最も早く、次いで点鼻薬が早く、患者の用途に合わせて選択する。

グレード A (注射薬、点鼻薬)

背景・目的

片頭痛の急性期の特異的な治療薬として、選択的なセロトニン作動性薬剤であるトリプタンの非経口薬が開発された。非経口トリプタンの使用にあたり、注射薬、点鼻薬、坐薬、経皮薬(2013年3月において後者2剤、坐薬、経皮薬は日本未発売)の効果に差があり、その合理的な選択方法や効果に関するエビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

現在、わが国で使用可能な非経口トリプタンは、スマトリプタン注射薬、スマトリプタン点鼻薬の2剤型ある。海外ではナラトリプタン注射薬、ゾルミトリプタン点鼻薬、スマトリプタン経皮薬、スマトリプタン坐薬が使用されている¹⁻¹⁰⁾。

非経口トリプタンは片頭痛重症発作に有効で、特に重症発作により日常生活・社会生活に多大なる支障をきたしている場合、あるいは頻回の嘔吐などによって経口薬内服困難なためコントロールが難しい場合に有効である。特に、片頭痛重症発作により日常生活・社会生活に多大なる支障をきたしている場合や頻回の嘔吐、胃腸障害などによって経口薬の内服困難なためコントロールが難しい患者に注射薬、点鼻薬、経皮薬、坐薬の適応となる。それぞれの薬剤に対するRCTがあり、その有効性は明らかである¹⁻¹⁰⁾。ただし、近年使われ始めた経皮的薬剤については、まだ十分な知見は得られていない¹⁾(付録「スマトリプタン在宅自己注射ガイドライン」のCQも参照のこと)。

表 1 非経口トリプタンの薬物動態

| | 用量 | T _{max} (時間) | T _{1/2} (時間) |
|------------------|--------|-----------------------|-----------------------|
| スマトリプタン点鼻薬 | 20 mg | 1.3 | 1.87 |
| スマトリプタン皮下注 | 3 mg | 0.21 | 1.46 |
| スマトリプタン自己注 | 3 mg | 0.18 | 1.71 |
| sumatriptan 坐薬 | 25 mg | 1.5 | 1.8 |
| sumatriptan 経皮薬 | 120 mg | 1.7 | 2.9 |
| zolmitriptan 点鼻薬 | 2.5 mg | 2.7~3 | 2.82~2.9 |

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間, T_{1/2} : 消失半減期, sumatriptan 坐薬および経皮薬, zolmitriptan 点鼻薬は本邦未発売
 [各製剤の薬物動態は添付文書, 文献 5) より一部改変]

●文献

- 1) Rapoport AM, Freitag F, Pearlman SH : Innovative delivery systems for migraine : the clinical utility of a transdermal patch for the acute treatment of migraine. CNS drugs 2010 ; 24 (11) : 929-940.
- 2) Tfelt-Hansen P : Maximum effect of triptans in migraine? A comment. Cephalalgia 2008 ; 28 (7) : 767-768.
- 3) Linde M, Elam M, Lundblad L, Olausson H, Dahlöf CG : Sumatriptan (5-HT_{1B/1D}-agonist) causes a transient allodynia. Cephalalgia ; 24 (12) : 1057-1066.
- 4) Gladstone JP, Gawel M : Newer formulations of the triptans : advances in migraine management. Drugs 2003 ; 63 (21) : 2285-2305.
- 5) Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD : Zolmitriptan (Zomig) . Expert Rev Neurother 2004 ; 4 (1) : 33-41.
- 6) Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC : Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. Cephalalgia 2008 ; 28 (10) : 1031-1038.
- 7) Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M : Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs : a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. Headache 2006 ; 46 (2) : 212-222.
- 8) Winner P, Adelman J, Aurora S, Lener ME, Ames M : Efficacy and tolerability of sumatriptan injection for the treatment of morning migraine : two multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled studies in adults. Clin Ther 2006 ; 28 (10) : 1582-1591.
- 9) Wendt J, Cady R, Singer R, Peters K, Webster C, Kori S, Byrd S : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and tolerability of a 4-mg dose of subcutaneous sumatriptan for the treatment of acute migraine attacks in adults. Clin Ther 2006 ; 28 (4) : 517-526.
- 10) Tfelt-Hansen P : Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment : a systematic review based on number needed to treat. Cephalalgia 1998 ; 18 (8) : 532-538.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
 {Migraine & randomized controlled trial 1669}
 & sumatriptan 318
 & injection or subcutaneous 61}
 & nasal or spray 20
 & rectal 17
 & transdermal 4

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

推奨

脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛の急性期の対応は、片頭痛の急性期治療と同様に行う。しかしながらトリプタンおよびエルゴタミンの使用は現時点で積極的には勧められない。

グレード B

背景・目的

脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛は、頭蓋内血管の収縮が関与し、前兆もしくは随伴症状を起すとの考えもある。このような片頭痛に対する急性期の対応につき文献を検索した。

解説・エビデンス

脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛に特異的な急性期治療はなく、対症療法が主で、片頭痛の急性期治療と同様に対応する^{1,2)}。

しかしながらトリプタンおよびエルゴタミンの使用は禁忌とされており、積極的に支持することはできない。これは病態生理に関する仮説と薬理学的メカニズムおよびその実験結果からトリプタンによる血管収縮が臨床症状を悪化させると推測されていることによる。

症例のまとめで、脳底型片頭痛においてトリプタンが偶発的な使用により有効であった例も報告されている³⁾。また、片麻痺性片頭痛の患者に対し、トリプタンは安全かつ有効な治療であるとの後ろ向き調査の報告もあり⁴⁾、実際使用したことによって臨床的に重篤な有害事象が起こったという報告はない。したがって今後さらなるエビデンスの集積が必要である。

●文献

- 1) Kaniecki RG : Basilar-type migraine. Curr Pain Headache Rep 2009 ; 13(3) : 217-220.
- 2) Russell MB : Management of sporadic and familial hemiplegic migraine. Expert Rev Neurother 2010 ; 10(3) : 381-387.
- 3) Klapper J, Mathew N, Nett R : Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. Headache 2001 ; 41(10) : 981-984.
- 4) Arto V, Nissilä M, Wessman M, Palotie A, Färkkilä M, Kallela M : Treatment of hemiplegic migraine with triptans. Eur J Neurol 2007 ; 14(9) : 1053-1056.

● 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/8/27)
Basilar migraine 3732
& treatment 1430
acute 286

Hemiplegic migraine
& Management 21

Hemiplegic migraine 655
& treatment 153
acute 26

エルゴタミンはどう使うか

推奨

エルゴタミン/カフェイン配合薬は痛みが中等度～重度となった頭痛には効果は少ないが、トリプタンで頻回に頭痛再燃がみられる患者には使用価値がある。早期服用での効果はNSAIDsと同等もしくは劣っており、副作用として嘔吐があるため、使用は限られる。また、妊娠中・授乳中の使用は禁忌である。

グレード B

背景・目的

経口エルゴタミン/カフェイン配合薬(カフェルゴット)は長い間、片頭痛の特異的治療薬として使用されてきたが、悪心をきたすことが多く、また長期乱用による副作用の警告がなされてきた。トリプタンの登場以来、比較試験ではいずれもトリプタンに比し有効性が劣り、特異的治療としての役割は限られてきている。現在、わが国ではカフェルゴットは製造・販売が中止となり、エルゴタミンとしてはエルゴタミン/カフェイン/イソプロピルアンチピリン配合薬(クリアミン)およびジヒドロエルゴタミンのみが使用可能である。

解説・エビデンス

経口エルゴタミンまたはエルゴタミン/カフェイン配合薬(カフェルゴット)は30年以上にわたり、片頭痛発作急性期治療薬として使用されてきた。しかしプラセボを対照とした臨床試験は少なく、有効性も一定していない¹⁾。他剤とのRCT(注射薬を除く)はトリプタン(6件)²⁻⁵⁾、NSAIDs(6件)⁶⁻⁹⁾、アスピリン(2件)¹⁰⁾などが実施されている。トリプタンはエルゴタミンより改善効果が早く、随伴症状の改善も優れているが、スマトリプタンとの比較では、カフェルゴットのほうが48時間以内の再燃が少なかった²⁾。NSAIDsとの比較では、tolfenamic acidとは同等⁶⁾、ナプロキセン⁷⁾、ジクロフェナク、ケトプロフェン⁸⁾、pirprofen⁹⁾、アスピリンには劣り¹⁰⁾、副作用は同等もしくは嘔吐が多かった。痛みが中等度～重度となった時点でのエルゴタミン配合薬の経口投与は効果が少ない。早期服用で効果がみられる患者もいるが、効果がなかった場合、レスキュー薬

として 24 時間以内にトリプタンを使用できないため、使用の場は限られる。エルゴタミンは子宮収縮作用、血管収縮作用があるため妊娠中の連用は非常に危険であり、添付文書と米国 FDA では妊娠中は禁忌とされている。また、エルゴタミン/カフェイン/イソプロピルアンチピリン配合薬(クリアミン)は虎の門病院の薬剤催奇形危険度情報評価基準(0~5 点の 6 段階)で 2~3 点(連用では 3 点)と評価されている¹¹⁾。授乳中もエルゴタミンは禁忌である。

●文献

- 1) Dahlöf C : Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993 ; 13 (3) : 166-171.
- 2) The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group : A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. *Eur Neurol* 1991 ; 31 (5) : 314-322.
- 3) Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M ; Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group : Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003 ; 49 (1) : 20-29.
- 4) Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ ; Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group : Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine : a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002 ; 47 (2) : 99-107.
- 5) Láinez MJ, Galván J, Heras J, Vila C : Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007 ; 14 (3) : 269-275.
- 6) Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, Parantainen J : Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979 ; 2 (8138) : 326-328.
- 7) Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD : Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992 ; 32 (6) : 280-282.
- 8) Kangasniemi P, Kaaja R : Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. *J Intern Med* 1992 ; 231 (5) : 551-554.
- 9) Kinnunen E, Erkinjuntti T, Färkkilä M, Palomäki H, Porras J, Teirmaa H, Freudenthal Y, Andersson P : Placebo-controlled double-blind trial of pirprofen and an ergotamine tartrate compound in migraine attacks. *Cephalalgia* 1988 ; 8 (3) : 175-179.
- 10) Le Jeune C, Gómez JP, Pradalier A, Titus i Albareda F, Joffroy A, Liaño H, Henry P, Lainez JM, Geraud G : Comparative efficacy and safety of calcium carbasalate plus metoclopramide versus ergotamine tartrate plus caffeine in the treatment of acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999 ; 41 (1) : 37-43.
- 11) 林 昌洋, 佐藤孝道, 北川浩明(編) : 実践 妊娠と薬 : 10,000 例の相談事例とその情報. 第 2 版, じほう, pp385-389, 2010.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/11/4)
migraine and ergotamine and randomized and controlled 63

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

推奨

アセトアミノフェン単剤投与および NSAIDs 単剤投与は安全性が高く安価であり，軽度～中等度の片頭痛発作の第 1 選択薬として推奨される。しかし，トリプタンに比べて効果は限定的で，アセトアミノフェンや NSAIDs で効果のない片頭痛患者には，トリプタンの早期の投与を検討する。

グレード A

背景・目的

アセトアミノフェンは市販薬として多用されている薬剤の 1 つである。またアスピリンを含む非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) は処方薬，市販薬のいずれにも多用されている。片頭痛患者にアセトアミノフェン，NSAIDs は急性期の治療薬として有効性があるか否かを検証する。

解説・エビデンス

アセトアミノフェン，NSAIDs の単剤投与は安全性が高く安価であり，通院を必要としない軽度～中等度の片頭痛発作に効果がみられる。しかし片頭痛患者は市販薬の効果減弱や頭痛が重度の場合に医療機関を受診することから，その場合にはトリプタンの早期投与を検討する。それぞれのアセトアミノフェン，NSAIDs に対する多数の randomized controlled trial (RCT) や Cochrane review の報告があり，その有効性は明らかである (推奨グレード A)。

各薬剤の推奨グレードは効果の強さを表すものではなく，RCT 論文数により“エビデンスの質”が異なっている (116 頁，表 1 参照)。

I：アセトアミノフェン^{1,2)}，アスピリン³⁾，イブプロフェン⁴⁾，ジクロフェナク⁵⁾，ナプロキセン⁶⁾

II：エトドラク⁷⁾，ケトプロフェン⁸⁾，セレコキシブ⁹⁾，メフェナム酸¹⁰⁾

III：ロキソプロフェン，ザルトプロフェン，プラノプロフェン，ロルノキシカムなど

またその用量に関しても，近年アセトアミノフェン 600 mg, 1000 mg という海外の通常用量^{1,2)} がわが国でも使用されるようになってきている。その一方，アセトアミノフェンの肝障害，

NSAIDsの消化管出血、アセトアミノフェンやNSAIDsの乱用による頭痛などを引き起こすこともあるため、その用量、使用頻度、内服方法について十分な検討や患者指導が必要である。

アスピリン 1,000 mg は急性期片頭痛の効果的な治療でありメトクロプラミド 10 mg の追加は吐気と嘔吐を軽減させた³⁾。

イブプロフェン 200 mg、400 mg の両用量が³⁾、2 時間後の頭痛の程度を有意に減少させる。さらに閃輝暗点と耳鳴りは 400 mg の用量で効果を示した⁴⁾。

ジクロフェナク 50 mg は急性期の片頭痛発作、およびその随伴症状の軽減効果を認め、その副作用も軽微か治療可能なものであった⁵⁾。

ナプロキセン 750 mg はプラセボと比べ 2 時間後の頭痛改善率が有意に高かったが³⁾、中等度～重度の片頭痛治療では多くの有害事象を引き起こす場合があるため注意して使用する⁶⁾。急性期の片頭痛発作時に使用したパラセタモール(アセトアミノフェン) 1,000 mg、エトドラク 400 mg、800 mg の 3 群の比較では、各群でほぼ同等の治療効果を認めた⁷⁾。ケトプロフェン(75 mg、150 mg)とプラセボ、ゾルミトリブタン 2.5 mg の比較では、ケトプロフェンはゾルミトリブタンとほぼ同等の効果を示していた⁸⁾。NSAIDs 共通の副作用として消化器症状がみられることがあるが³⁾、COX-2 製剤(セレコキシブ)の使用により、消化器症状の軽減が期待できる⁹⁾。月経関連頭痛はプラセボと比べメフェナム酸 500 mg 単剤で治療効果を認めた¹⁰⁾。

そのほか、経験的にプロピオン酸系 NSAIDs(ロキソプロフェン、ザルトプロフェン、プラノプロフェン)やオキシカム系 NSAIDs(ロルノキシカム、メロキシカムなど)を、片頭痛発作に使用し効果の得られることもある。しかし RCT レベルの論文報告はない。

●文献

- 1) Derry S, Moore RA, McQuay HJ : Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; (11): CD008040.
- 2) Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M : Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. Arch Intern Med 2000 ; 160 (22) : 3486-3492.
- 3) Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ : Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; (4): CD008041.
- 4) Suthisang C, Poolsup N, Kittikuluth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P : Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment : systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother 2007 ; 41(11): 1782-1791.
- 5) Derry S, Rabbie R, Moore RA : Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 2 : CD008783.
- 6) Suthisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, Lertpipometha V, Tepwitukgid B : Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. Headache 2010 ; 50(5): 808-818.
- 7) Oztürk V, Ertas M, Baykan B, Sirin H, Ozge A : The Mig-Etol Study Group : Efficacy and Safety of 400 and 800 mg Etodolac vs. 1,000 mg Paracetamol in Acute Treatment of Migraine : A Randomized, Double-blind, Crossover, Multicenter, Phase III Clinical Trial. Pain Pract 2013 ; 13(3): 191-197.
- 8) Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG ; Bi-Profenid Migraine Study Group : Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine : a double-blind randomized clinical trial. Neurology 2002 ; 58(11):1660-1665.
- 9) Loo CY, Tan HJ, Teh HS, Raymond AA : Randomised, open label, controlled trial of celecoxib in the treatment of acute migraine. Singapore Med J 2007 ; 48(9): 834-839.
- 10) Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D : Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache : evidence-based review. Neurology 2008 ; 70(17): 1555-1563.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2013/1/25)
 Migraine & randomized controlled trial 1714
 Migraine & randomized controlled trial & NSAIDs 211
 Migraine & randomized controlled trial & aspirin 70
 Migraine & randomized controlled trial & acetaminophen 55

Migraine & randomized controlled trial & ibuprofen 34
Migraine & randomized controlled trial & naproxen 29
Migraine & randomized controlled trial & indomethacin 20
Migraine & randomized controlled trial & diclofenac 18
Migraine & randomized controlled trial & ketoprofen 6
Migraine & randomized controlled trial & mefenamic acid 3
Migraine & randomized controlled trial & celecoxib 1
Migraine & randomized controlled trial & etodolac 1

急性期治療において制吐薬の使用は有用か

推奨

制吐薬は片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐に効果があり、投与経路も経口・静注・筋注・坐薬など選択肢が多く、副作用も少ないことから積極的な併用が勧められる。特にトリプタン、エルゴタミン、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)などの併用薬として有用性がある。

グレード A, B

背景・目的

片頭痛急性期には悪心・嘔吐や消化管吸収遅延などがみられる。これらの随伴症状は頭痛とともに患者のQOLを悪化させる要因であり、また、急性期治療薬の服用や吸収にも影響を及ぼす。また、制吐薬単独で片頭痛を治療する試みもあり、片頭痛急性期における制吐薬のエビデンスを検索した。

解説・エビデンス

メトクロプラミドは静注¹⁾、プロクロルペラジンは静注、筋注、坐薬使用による経直腸投与にてプラセボとの比較試験で有効性が示されている²⁾。メトクロプラミド筋注は頭痛の改善はプラセボと差がなかったが、悪心を有意に改善した³⁾。ドンペリドンは発作前兆期に30 mg内服でプラセボに比して発作を有意に抑制したとの報告がある⁴⁾。制吐薬の比較試験では、静注ではプロクロルペラジン10 mgのほうがメトクロプラミド10 mgよりも有効⁵⁾であり、プロクロルペラジン10 mgとメトクロプラミド20 mg⁶⁾およびクロルプロマジン(0.1 mg/kg)とメトクロプラミド(0.1 mg/kg)はほぼ同等の有効性であった⁷⁾。筋注ではメトクロプラミド10 mgとプロクロルペラジン10 mgではプロクロルペラジンのほうが有効であったが、制吐薬単独では痛みに対する有効性が不十分という結果であった⁸⁾。スマトリプタン6 mg皮下注との比較ではプロクロルペラジン10 mg+ジフェンヒドラミン12.5 mg静注⁹⁾のほうが有効であり、メトクロプラミド20 mg静注¹⁰⁾は同等の有効性を示した。スマトリプタン6 mg筋注とクロルプロマジンの12.5~37.5 mg静注¹¹⁾とは同等の有効性を示した。しかし、わが国ではプロクロルペラジンおよびクロルプロマ

ジンの静注用注射薬は未販売である。

制吐薬併用療法では、スマトリブタン 50 mg 単独で治療効果が不十分であった片頭痛患者にメトクロプラミド 10 mg またはプラセボを加えそれぞれ一度ずつ中等度～重度片頭痛発作時に内服し、頭痛の程度を内服前と比較した。その結果メトクロプラミド併用では 16 人中 10 人(63%)に頭痛改善がみられたが、プラセボでは 5 人(31%)にすぎなかった。副作用はプラセボと差はなかった。トリブタン単独で効果不十分な片頭痛患者において、メトクロプラミド併用は有用であった¹²⁾。また制吐薬とエルゴタミン¹³⁾、アセトアミノフェン¹⁴⁾などの併用でも片頭痛急性期の頭痛の程度・消化器症状改善が示されている。

以上より制吐薬では第 1 選択としては、中枢性・末梢性制吐薬としてわが国で広く使われているメトクロプラミド静注が勧められる(推奨グレード A)。第 2 選択としてはわが国で入手可能な製剤を考慮して、クロプロルペラジン筋注が勧められるが(推奨グレード B)、いずれも単独使用では有効性に限りがあるため、そのほかの急性期治療薬に併用することが望ましい。

●文献

- 1) Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A : The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993 ; 22(2) : 191-195.
- 2) Jones EB, Gonzalez ER, Boggs JG, Grillo JA, Elswick RK Jr : Safety and efficacy of rectal prochlorperazine for the treatment of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994 ; 24(2) : 237-241.
- 3) Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A, Melgaard B, Veilis B : A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980 ; 43(4) : 369-371.
- 4) Amery WK, Waelkens J : Prevention of the last chance : an alternative pharmacologic treatment of migraine. *Headache* 1983 ; 23(1) : 37-38.
- 5) Coppola M, Yealy DM, Leibold RA : Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995 ; 26(5) : 541-546.
- 6) Friedman BW, Esses D, Solorzano C, Dua N, Greenwald P, Radulescu R, Chang E, Hochberg M, Campbell C, Aghera A, Valentin T, Paternoster J, Bijur P, Lipton RB, Gallagher EJ : A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med* 2008 ; 52(4) : 399-406.
- 7) Cameron JD, Lane PL, Speechley M : Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995 ; 2(7) : 597-602.
- 8) Jones J, Pack S, Chun E : Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 1996 ; 14(3) : 262-264.
- 9) Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, Moore TS, Gendron RT : A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010 ; 56(1) : 1-6.
- 10) Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, Gallagher EJ : A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005 ; 64(3) : 463-468.
- 11) Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S : Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Accid Emerg Med* 1997 ; 14(4) : 209-211.
- 12) Schulman EA, Dermott KF : Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003 ; 43(7) : 729-733.
- 13) Klapper JA, Stanton J : Current emergency treatment of severe migraine headaches. *Headache* 1993 ; 33(10) : 560-562.
- 14) MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K : Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993 ; 13(2) : 124-127.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2012/1/27)
{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 69051
& metoclopramide 289
& prochlorperazine 101
& domperidone 46
& chlorpromazine 71

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

推奨

急性発作期に副腎皮質ステロイド(デキサメタゾン)静注, マグネシウム静注, トラマドール筋注, トラマドール/アセトアミノフェン配合薬内服を使用することを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はなく, 第1選択薬とはならない。プロクロルペラジンの静注, 筋注, 坐薬, 合剤は文献的に推奨されるが, 片頭痛治療薬としての保険適用はない。

グレード B, C (プロクロルペラジン: B, デキサメタゾン, マグネシウム, トラマドールおよびトラマドール/アセトアミノフェン配合薬: C)

背景・目的

多くの治療薬が急性発作期に対する頓挫効果を期待され, 経験的に用いられてきた。作用機序がいまだ明らかなでないものも多いが, 一方で新たな薬剤の治療効果が明らかとなることにより, さらなる病態解明へつながる可能性もある。新たな EBM の確立が期待される領域であるなかから現在, 臨床医が使用する可能性のあるデキサメタゾン, マグネシウム, トラマドールなどを中心に検討した。

解説・エビデンス

副腎皮質ステロイド(デキサメタゾン)静注¹⁻⁵⁾は, RCT レベルで十分な根拠がなく, 近年の RCT では急性発作期治療において有意差のない報告もあり, 急性期の片頭痛治療の第1選択薬とはなりにくい。ただし, 数日間の片頭痛発作期の再発予防において標準治療に比べて有意差を認めた報告²⁾や再発頻度が減少する報告がある⁵⁾。また急性期治療にマグネシウム静注^{6,7)}を使用することを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はなく保険適用外である。

トラマドール筋注(トラマル注), トラマドールカプセル(トラマルカプセル), トラマドール/アセトアミノフェン配合薬内服(トラムセット配合錠)は有用であるが, 吐き気やめまいの副作用(特に注射薬)や, 複合鎮痛薬による薬物乱用頭痛の問題があり, 現時点で片頭痛の治療として第1選択

薬にならない。弱オピオイドであるトラマドールの急性期治療に関する報告がある。現在まで、トラマドール筋注とジクロフェナク筋注を比較した無作為盲検試験⁸⁾、トラマドール静注の無作為プラセボ比較試験⁹⁾、トラマドール/アセトアミノフェン配合薬の無作為二重盲検試験¹⁰⁾が行われ、その有用性が報告されている。しかし、吐き気やめまいなどの副作用、弱オピオイド、複合鎮痛薬による薬物乱用頭痛の問題などから、片頭痛への使用は虚血性心疾患などトリプタンが使用できない場合に限るべきとする意見もある¹¹⁾。また、三環系抗うつ薬やSSRIなどとの併用により、セロトニン症候群やけいれんを誘発する危険性が報告されており、片頭痛予防薬の使用に注意が必要である¹²⁾。

プロクロルペラジン(フェノチアジン系抗精神病薬)の静注、筋注、坐薬、合剤は海外の救急室ER(emergency room)での使用経験からエビデンスは確立してきた(エビデンスの質：I)。一方わが国においては術前・術後などの悪心・嘔吐に適用があり、頭痛に随伴する重度の嘔吐などへの使用が考えられる¹³⁻¹⁵⁾。同様に麻酔薬のプロポフォールでの効果を認めた報告も散見される¹⁶⁾が、わが国では片頭痛に対して保険未承認薬である。

今後、開発中の急性期治療薬として、CGRP 受容体拮抗薬、TRPV1 受容体拮抗薬やセロトニン受容体作動薬などの研究がなされている¹⁷⁾。

●文献

- 1) Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A : A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache* 2008 ; 48 (9) : 1286-1293.
- 2) Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH : Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache : meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008 ; 336 (7657) : 1359-1361.
- 3) Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S : Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008 ; 48 (3) : 333-340.
- 4) Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C, Corbo J, Chu J, Chew E, Cheung P, Fearon S, Paternoster J, Baccellieri A, Clark S, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ : Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007 ; 69 (22) : 2038-2044.
- 5) Kelly AM, Kerr D, Clooney M : Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phenothiazines on the rate of recurrent headache : a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2008 ; 25 (1) : 26-29.
- 6) Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C : A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia* 2005 ; 25 (3) : 199-204.
- 7) Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M : The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008 ; 21 (2) : 101-108.
- 8) Engindeniz Z, Demircan C, Karli N, Armagan E, Bulut M, Aydin T, Zarifoglu M : Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department : a prospective, randomised, double-blind study. *J Headache Pain* 2005 ; 6 (3) : 143-148.
- 9) Alemdar M, Pekdemir M, Selekler HM : Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults : a single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2007 ; 29 (7) : 1441-1447.
- 10) Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Kudrow DB, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher AC, Rosenthal NR : CAPSS-223 Investigators : Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain : findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005 ; 45 (10) : 1317-1327.
- 11) Katsarava Z, Limmroth V : Is a combination of tramadol and acetaminophen effective for the treatment of acute migraine pain? *Nat Clin Pract Neurol* 2006 ; 2 (7) : 360-361.
- 12) ヤンセンファーマ : ترامセット配合錠 添付文書.
http://www.janssen.co.jp/system/files/package_insert/TRC201210_0.pdf
- 13) Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, Moore TS, Gendron RT : A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010 ; 56 (1) : 1-6.
- 14) Trottier ED, Bailey B, Dauphin-Pierre S, Gravel J : Clinical outcomes of children treated with intravenous prochlorperazine for migraine in a pediatric emergency department. *J Emerg Med* 2010 ; 39 (2) : 166-173.
- 15) Sandrini G, Cerbo R, Del Bene E, Ferrari A, Genco S, Grazioli I, Martelletti P, Nappi G, Pinessi L, Sarchielli P, Tamburro P, Uslenghi C, Zanchin G : Efficacy of dosing and re-dosing of two oral fixed combinations of indomethacin, prochlorperazine and caffeine compared with oral sumatriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks : a double-blind, double-

- dummy, randomised, parallel group, multicentre study. Int J Clin Pract 2007 ; 61 (8): 1256-1269.
- 16) Krusz JC, Scott V, Belanger J : Intravenous propofol : unique effectiveness in treating intractable migraine. Headache 2000 ; 40 (3): 224-230.
- 17) Goadsby PJ, Sprenger T : Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. Lancet Neurol 2010 ; 9 (3): 285-298.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/26)
 - Migraine & randomized controlled trial 1668
 - Migraine & randomized controlled trial & steroid 43
 - Migraine & randomized controlled trial & dexamethasone 9
 - Migraine & randomized controlled trial & magnesium 19
 - Migraine & randomized controlled trial & prochlorperazine 24
 - Migraine & randomized controlled trial & tramadol 17

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

推奨

1. 二次性頭痛の除外
2. 補液(静脈ルート確保): 嘔吐による脱水の改善と, 治療薬による低血圧などの副作用に備える.
3. スマトリプタン 3 mg 皮下注: 24 時間以内の総投与量と頭痛再燃に注意する.
4. 制吐薬の静注または筋注: メトクロプラミド 10 mg 静注またはプロクロルペラジン 5 mg 筋注
5. デキサメタゾン静注

グレード B

背景・目的

片頭痛発作重積は「前兆のない片頭痛」をもつ患者において重度の頭痛が72時間を超えて続くものである(国際頭痛分類第2版:1.5.2). 重積状態に至らずとも重度の片頭痛発作を認める場合, 救急外来を受診することが多く, 強い頭痛と嘔吐のため, 特に病歴の聴取が困難な場合が多い. 初診時にはまず, くも膜下出血など危険度の高い二次性頭痛の検索を行い, 全身状態を確認したうえで治療を開始する.

解説・エビデンス

片頭痛発作重積の大規模な研究や二重盲検試験はないが³, 経験的治療として, ジヒドロエルゴタミン¹⁾, ドロペリドール²⁾, コルチコステロイド³⁾, リドカイン¹⁾, バルプロ酸静注⁴⁾などが使用されてきた. 救急外来での急性期片頭痛治療としてはいくつかのRCTがある. メトクロプラミドは静注⁵⁾, プロクロルペラジンは静注, 筋注, 坐薬使用による経直腸投与でプラセボとの比較試験で有効性が示されている⁶⁾. スマトリプタン 6 mg 皮下注との比較ではプロクロルペラジン 10 mg+ジフェンヒドラミン 12.5 mg 静注⁷⁾のほうが有効であり, メトクロプラミド 20 mg 静注⁸⁾は同等の有効性を示した. スマトリプタン 6 mg 筋注とクロルプロマジンの 12.5~37.5 mg 静注⁹⁾とは同等の有効性を示した. しかし, わが国ではプロクロルペラジンおよびクロルプロマジンの静注用注射薬は未販売である. ドロペリドール 0.1 mg, 2.75 mg, 5.5 mg, 8.25 mg 筋注はプラ

セボとの比較で、2.75 mg、5.5 mg、8.25 mgにおいて、2時間後の頭痛改善率が有意に高率であった¹⁰⁾。ドロペリドール 2.5 mg 筋注はペチジン(1.5 mg/kg)筋注と同等の効果を示した¹¹⁾。ドロペリドールは副作用として、低血圧はなかったが、アカシジアや鎮静が起こることがあり、注意が必要である。まれではあるが、ドロペリドールで用量依存的にQTcの延長とtorsades de pointes出現の危険性があるため、米国FDAから黒枠警告(black-box warning)が出されている¹²⁾。ドロペリドールの使用は、他の薬剤が無効の場合のみに限定すべきである。欧米では重度の片頭痛急性期治療薬としてジヒドロエルゴタミンの注射薬の有効性が高く評価され、中等度～重度の頭痛に対するジヒドロエルゴタミン1 mgとスマトリプタン6 mg皮下注の効果が同等であるとのRCT¹³⁾があるが、頭痛再燃はスマトリプタンのほうが多いため、再燃がみられる患者では投与量が増える可能性がある。バルプロ酸500 mg静注(本邦未承認)はジヒドロエルゴタミン1 mg静注とメトクロプラミド10 mg静注の併用との比較では同等¹⁴⁾、プロクロルペラジン10 mg静注との比較ではプロクロルペラジンが有効¹⁵⁾であった。しかし、わが国ではジヒドロエルゴタミンおよびバルプロ酸の静注用注射薬は未販売である。ペチジンはプラセボと比較して有効性がみられる¹⁶⁾が、Friedmanらの11試験を対象としたメタアナリシスでは、ジヒドロエルゴタミンより効果はなく、制吐薬より効果がない傾向があり、非ステロイド性消炎鎮痛薬のketorolacと有意差はなかった¹⁷⁾。鎮静や回転性めまいなどの副作用と効果を照らし合わせると、使用時には熟考が必要である。デキサメタゾン10～24 mg静注による片頭痛の再発予防効果は有効¹⁸⁾・無効¹⁹⁻²²⁾の両方の報告がある。症例数は少ないがSinghらの7試験の742人を対象としたメタアナリシスでは、デキサメタゾンは片頭痛の再発予防に有効で、24～72時間後の相対的な危険度減少率は9.7%と報告している²³⁾。救急外来での急性期片頭痛治療のRCTでは重積状態の患者ではある程度の効果が示唆されているがプラセボとの有意差はみられない²⁰⁾。

以上より、片頭痛発作重積時には、二次性頭痛を除外しながら、静脈ラインの確保と補液を行い、わが国での使用可能な薬剤を考慮すると、スマトリプタンの皮下注と制吐薬のメトクロプラミド静注またはプロクロルペラジン筋注を行う。片頭痛の再発が懸念される場合には、デキサメタゾン静注を考慮する。

●文献

- 1) Jauslin P, Goadsby PJ, Lance JW : The hospital management of severe migrainous headache. *Headache* 1991 ; 31 (10) : 658-660.
- 2) Wang SJ, Silberstein SD, Young WB : Droperidol treatment of status migrainosus and refractory migraine. *Headache* 1997 ; 37 (6) : 377-382.
- 3) Saadah HA : Abortive migraine therapy in the office with dexamethasone and prochlorperazine. *Headache* 1994 ; 34 (6) : 366-370.
- 4) Norton J : Use of intravenous valproate sodium in status migraine. *Headache* 2000 ; 40 (9) : 755-757.
- 5) Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A : The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993 ; 22 (2) : 191-195.
- 6) Jones EB, Gonzalez ER, Boggs JG, Grillo JA, Elswick RK Jr : Safety and efficacy of rectal prochlorperazine for the treatment of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994 ; 24 (2) : 237-241.
- 7) Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, Moore TS, Gendron RT : A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010 ; 56 (1) : 1-6.
- 8) Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, Gallagher EJ : A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005 ; 64 (3) : 463-468.
- 9) Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S : Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Accid Emerg Med* 1997 ; 14 (4) : 209-211.
- 10) Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, Rothrock JF, Alam AS : Acute migraine treatment with droperidol : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003 ; 60 (2) : 315-321.
- 11) Richman PB, Allegra J, Eskin B, Doran J, Reischel U, Kaiafas C, Nashed AH : A randomized clinical trial to assess the effi-

- cacy of intramuscular droperidol for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 2002 ; 20(1): 39-42.
- 12) Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG : Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. *Am J Health Syst Pharm* 2007 ; 64(11): 1174-1186.
 - 13) Winner P, Ricalde O, Le Force B, Saper J, Margul B : A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996 ; 53(2): 180-184.
 - 14) Edwards KR, Norton J, Behnke M : Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. *Headache* 2001 ; 41(10): 976-980.
 - 15) Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh RH : Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headaches : a prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 2003 ; 41(6): 847-853.
 - 16) Cicek M, Karcioğlu O, Parlak I, Öztürk V, Duman O, Serinken M, Guryay M : Prospective, randomised, double blind, controlled comparison of metoclopramide and pethidine in the emergency treatment of acute primary vascular and tension type headache episodes. *Emerg Med J* 2004 ; 21(3): 323-326.
 - 17) Friedman BW, Kapoor A, Friedman MS, Hochberg ML, Rowe BH : The relative efficacy of meperidine for the treatment of acute migraine : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Emerg Med* 2008 ; 52(6): 705-713.
 - 18) Innes GD, Macphail I, Dillon EC, Metcalfe C, Gao M : Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine : a randomized clinical trial. *CJEM* 1999 ; 1(1): 26-33.
 - 19) Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S : Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008 ; 48(3): 333-340.
 - 20) Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C, Corbo J, Chu J, Chew E, Cheung P, Fearon S, Paternoster J, Baccellieri A, Clark S, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ : Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007 ; 69(22): 2038-2044.
 - 21) Donaldson D, Sundermann R, Jackson R, Bastani A : Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches : a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Emerg Med* 2008 ; 26(2): 124-130.
 - 22) Fiesseler FW, Shih R, Szucs P, Silverman ME, Eskin B, Clement M, Saxena R, Allegra J, Riggs RL, Majlesi N : Steroids for migraine headaches : a randomized double-blind, two-armed, placebo-controlled trial. *J Emerg Med* 2011 ; 40(4): 463-468.
 - 23) Singh A, Alter HJ, Zaia B : Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. *Acad Emerg Med* 2008 ; 15(12): 1223-1233.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2012/4/30)
- 1. "status migrainosus" 57
 - & treatment 49
 - & management 7
 - & randomized control trial 0
- 2. migraine & (refractory or intractable or "very severe") 496
 - & (treatment or management) 450
 - & (treatment or management) & randomized control trial 2
- 3. migraine & emergency 559
 - & randomized control trial 17
- ・ ハンドサーチにより 1 文献追加(文献 12)

妊娠中、授乳中の片頭痛治療(急性期・予防)はどうするか

推奨

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。

グレードB

背景・目的

片頭痛は妊娠可能年齢の女性に多く、妊娠中および授乳中の片頭痛治療をどのように行うかについては、患者からの問い合わせも多い。

妊娠・授乳中の片頭痛の特徴と、薬物療法を行ううえでの有用性と安全性について文献的検索を行った。

解説・エビデンス

妊娠初期から後期に至るにつれて片頭痛は軽減する傾向にあり、妊娠後期では60～80%の女性患者で片頭痛発作が軽減する¹⁻³⁾。前兆のある片頭痛は、前兆のない片頭痛に比べ軽減度が低いという報告がある⁴⁻⁶⁾。分娩後は1か月以内で半数以上の患者で片頭痛が再発する。授乳については母乳栄養と人工栄養で頭痛の頻度、程度とも差を認めないという報告もある³⁾が、母乳栄養のほうが片頭痛の再発を抑える可能性を示唆する報告があり¹⁾、少なくとも母乳栄養による悪化はないと考えられる。片頭痛患者では妊娠中の脳卒中や妊娠高血圧症候群などの合併症が増加するという報告が集積されつつあるが⁷⁻⁹⁾、症例対照研究が主であり大規模の前向き研究が待たれる。

一般論として妊娠中の薬物の危険度は、薬剤そのものの危険度と薬剤の使用時期が問題となる。最終月経初日～27日目までは無影響期のため、この期間に片頭痛治療薬を数回使用したとし

でも特に心配はない。妊娠初期、特に妊娠4週～11週末までは胎児の器官形成期のため、可能な限り薬剤の使用は控える。妊娠12週以降になると催奇形性の問題は発生しないが、胎児機能障害・胎児毒が問題となる。妊婦における片頭痛急性期発作の治療薬で安全性が確立したものはないが、経験的にはアセトアミノフェンが汎用されており、これまでに刊行された頭痛ガイドラインで推奨されている^{10,11)}。アスピリンは母体および新生児の出血傾向、NSAIDsは胎児の動脈管収縮・閉鎖などの報告があるため、特に妊娠後期には使用を控える¹²⁾。エルゴタミンには子宮収縮作用があり早産の危険性があるため、添付文書、米国FDAの勧告では禁忌となっている。制吐薬では、メトクロプラミドは「有益性投与」で、妊娠悪阻に対しわが国では比較的広く使用されており、児への悪影響はほぼ否定されている¹³⁾。ドンペリドンは動物実験にて催奇形性が報告されており、添付文書上も妊婦への投与は禁忌となっている。トリプタンの安全性については、市販後調査でスマトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタンの妊娠初期の使用で胎児奇形発生の危険性を増加させなかったと報告されている^{14,15)}。市販後調査以外ではスマトリプタンが妊娠中の使用については最も報告が多く、妊娠初期での使用が胎児奇形発生の危険性を増加させなかったとしている¹⁶⁾。その他のトリプタンについても、大規模なコホート研究で妊娠初期における使用が胎児奇形発生の危険性を大幅に増加させるものではなく、妊娠の転帰について重篤な影響を与えなかったと報告されている^{17,18)}。

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は常に注意が必要である。アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬およびアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)も妊娠中期後期では胎児循環障害が報告されている¹²⁾。カルシウム拮抗薬も妊娠初期は禁忌とされており、妊娠中に予防薬が必要な場合には、経験的に β 遮断薬、なかでもプロプラノロールが選択肢として挙げられている¹⁰⁾。

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。また、エレクトリプタン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ク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²¹⁾、「薬剤と母乳第14版」の薬剤リスク分類ではエレクトリプタンのみlevel 2(比較的安全)、その他のトリプタンはlevel 3(安全性は中等度)に分類されている²²⁾。添付文書上スマトリプタンは12時間、その他のトリプタンでは授乳回避と記載されている。その他の薬剤については個別に対応する必要があるが、専門書やインターネットのサイトなどを参考にすることが可能である^{12,22-24)}。わが国では、厚生労働省の事業の一環である国立成育医療研究センターの「妊娠と薬情報センター」によるサイト²⁵⁾などが利用できる。

●文献

- 1) Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, Nappi G : Course of migraine during pregnancy and postpartum : a prospective study. *Cephalalgia* 2003 ; 23(3) : 197-205.
- 2) Ertresvåg JM, Zwart JA, Helde G, Johnsen HJ, Bovim G : Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort. *Acta Neurol Scand* 2005 ; 111(4) : 233-237.
- 3) Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M : Headache and migraine during pregnancy and puerperium : the MIGRA-study. *J Headache Pain* 2011 ; 12(4) : 443-451.
- 4) Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G : Migraine with aura and reproductive life events : a case control study. *Cephalalgia* 2000 ; 20(8) : 701-707.
- 5) Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M : Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995 ; 15(2) : 140-144.

- 6) Rasmussen BK, Olesen J : Migraine with aura and migraine without aura : an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992 ; 12 (4) : 221-228.
- 7) Bushnell CD, Jamison M, James AH : Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases : US population based case-control study. *BMJ* 2009 ; 338 : b664.
- 8) Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi L, Ornati A, Benedetto C : Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy : a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2009 ; 29(3) : 286-292.
- 9) Williams MA, Peterlin BL, Gelaye B, Enquobahrie DA, Miller RS, Aurora SK : Trimester-specific blood pressure levels and hypertensive disorders among pregnant migraineurs. *Headache* 2011 ; 51(10) : 1468-1482.
- 10) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 55(6) : 754-762.
- 11) 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.
- 12) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : *Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 9th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2011.
- 13) Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A : The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009 ; 360(24) : 2528-2535.
- 14) GlaxoSmithKline : The Sumatriptan/Naratriptan/Treximet Pregnancy. Registry Interim Report. Kendle International Inc, Wilmington NC, 2011.
http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/SumNarTrex_InterimReport_2011.pdf
- 15) Fiore M, Shields KE, Santanello N, Goldberg MR : Exposure to rizatriptan during pregnancy : post-marketing experience up to 30 June 2004. *Cephalalgia* 2005 ; 25(9) : 685-688.
- 16) Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, Diamond ML, Spierings EL : Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002 ; 42(1) : 8-15.
- 17) Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H : Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes : results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 2010 ; 50(4) : 563-575.
- 18) Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P : Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine : a register study in Sweden. *Drug Saf* 2011 ; 34(8) : 691-703.
- 19) Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P, Duscì LJ, Paech M, Ilett KF : Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; 41(3) : 217-221.
- 20) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs : Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 ; 108(3) : 776-789.
- 21) Pfizer (Canada) : RELPAX (eletriptan hydrobromide-Product Monograph). p11, 2012.
http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/139
- 22) Hale TW : *mini Medications and Mothers' Milk*. 14th edition, Hale Publishing, Texas, 2010.
- 23) Lactmed (Drugs and Lactation Database).
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
- 24) The Hospital for Sick Children (SickKids) : MOTHERRISK.
<http://www.motherisk.org/women/index.jsp>
- 25) 国立成育医療研究センター : 妊娠と薬情報センター.
<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/8/11)
 1. Migraine
 2. 1 & {pregnancy} 626
 3. 1 & {lactation} or {breast feeding} 52
 4. 2 & treatment 352
 5. 3 & treatment 40
 6. 2 & prophylaxis 73
 7. 3 & prophylaxis 13
- ・ 検索 DB : 医中誌
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (妊娠/TH or 妊娠/AL) 45
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (授乳/TH or 授乳/AL) 13

月経時片頭痛の診断および治療

推奨

月経時片頭痛の診断は ICHD-II に準ずる。月経周期と発作の関連を明らかにするためには頭痛ダイアリーによる確認を要する(3回の月経周期を含む)。月経周期に関連して起こる前兆のない片頭痛発作は重度のものが多いため、急性期治療法としては過去の発作で NSAIDs の効果がない場合にはトリプタンが推奨される。予防薬は一般的な片頭痛予防療法に準ずるが、月経に関連して主に発作が起こる場合には、短期予防療法も選択肢の1つとして挙げられる。

グレード B

背景・目的

女性の片頭痛患者の約半数は、片頭痛発作が月経周期に関連して起こることを自覚している。頭痛ダイアリーを用いた調査でも、月経数日前から月経中にかけて、片頭痛発作が起こることが多い。また、この時期に起こる発作は、他の時期にみられる発作に比し、重度で持続時間が長く、治療抵抗性のことが多い。

解説・エビデンス

従来、月経に関連して起こる頭痛は menstrual migraine, premenstrual migraine, perimenstrual migraine など、さまざまな呼び方がなされ、発作の起こる時期に関して共通の定義もなされていなかった。ICHD-II では、付録として片頭痛を、A1.1 前兆のない片頭痛、A1.1.1 前兆のない純粋月経時片頭痛、A1.1.2 前兆のない月経関連片頭痛、A1.1.3 前兆のない非月経時片頭痛、に分類している^{1,2)}。

A1.1.1 前兆のない純粋月経時片頭痛は MacGregor らが提唱した基準³⁾に従い、発作は月経開始日(day 1)±2日(すなわち、月経開始2日前から月経3日目まで)のみに生じ、月経3周期中2周期以上で認め、その他の時期には認めないもので、A1.1.3 前兆のない月経関連片頭痛は A1.1.1 で定義した時期に加え、その他の時期にも発作を認めるものである。月経時片頭痛は他の時期の発作に比し、重症度が高く、持続時間が長い傾向がある^{4,5)}。

薬物治療は基本的には急性期治療、予防療法とも一般的な片頭痛治療と同様であるが³、発作が重度の場合が多い。急性期治療としては、トリプタンの治療効果を示す報告が多い。スマトリプタン 6 mg 皮下注射薬⁶および経口薬(50 mg, 100 mg)⁷、ゾルミトリプタン経口薬(1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg)^{8, 9}、リザトリプタン経口薬(10 mg)¹⁰、ナラトリプタン(2.5 mg)経口薬¹¹では、RCT にて月経関連片頭痛への効果を示す報告がある。1 報の月経関連片頭痛の治療に関するシステマティックレビュー+メタアナリシスによると、急性期治療ではスマトリプタン経口薬(50mg, 100mg)、初回月経時片頭痛発作から月経期間中メフェナム酸 500 mg を 8 時間ごと¹²、リザトリプタン経口薬(10 mg)が推奨グレード B である¹³。本邦未承認であるが³、スマトリプタン 85 mg+ナプロキセン 500 mg の経口合剤も、RCT にて月経困難症にも効果を認めている¹⁴。急性期治療のみでは効果不十分なものや発作の再発を認める患者、急性期治療薬の使用量が多い患者には予防療法を考慮する。月経周期が予測可能で月経に関連して発作が起こり、月経期間以外の発作回数が少ない場合には、月経開始数日前から月経終了までの短期間、トリプタン¹⁵や NSAIDs¹⁶を予防的に数日間服用する方法の有効性が検討されている。その他の短期予防療法として、ビタミン E¹⁷、マグネシウム¹⁸、植物性エストロゲン¹⁹などの報告もあり、ホルモン療法としては、エストラジオール投与の効果を示す RCT がある²⁰。先のシステマティックレビュー+メタアナリシスでは 1.5 mg/日の経皮エストラジオール、ナラトリプタン経口薬 1 mg を 2 回/日、frovatriptan 経口薬(本邦未承認)2.5 mg を 2 回/日が短期予防療法として推奨グレード B とされている。

●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) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類第 2 版(ICHG-II) . 日本頭痛学会誌 2004 ; 31(1): 13-188.
- 3) MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, Wilkinson M : Migraine and menstruation : a pilot study. Cephalalgia 1990 ; 10 (6) : 305-310.
- 4) MacGregor EA, Victor TW, Hu X, Xiang Q, Puenpatom RA, Chen W, Campbell JC : Characteristics of menstrual vs non-menstrual migraine : a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of anonrandomized menstrual migraine clinical trial. Headache 2010 ; 50(4): 528-538.
- 5) Pinkerman B, Holroyd K : Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. Cephalalgia 2010 ; 30(10): 1187-1194.
- 6) Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A : The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. The Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. Obstet Gynecol 1995 ; 86 (6) : 911-916.
- 7) Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M : Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. Obstet Gynecol 2003 ; 102(4): 835-842.
- 8) Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S, Mueller L, Smith T : Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine : a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2004 ; 44 (2): 120-130.
- 9) Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S : Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the acute treatment of menstrual migraine. CNS Drugs 2006 ; 20(12): 1019-1026.
- 10) Mannix LK, Loder E, Nett R, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F : Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine : two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. Cephalalgia 2007 ; 27(5): 414-421.
- 11) Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, Bidaut-Mazel C ; French Naraming Collaborative Study Group : Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. Eur J Neurol 2005 ; 12(10): 774-781.
- 12) Al-Waili NS : Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid : double-blind study with placebo. Eur J Med Res 2000 ; 5(4): 176-182.
- 13) Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D : Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache : evidence-based review. Neurology 2008 ; 70(17): 1555-1563.
- 14) Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, Derosier FJ, McDonald SA : Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen : two randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2009 ; 114(1): 106-113.
- 15) Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Putnam DG, Watson C, Jöbsis M, Batenhorst A, O'Quinn S : Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001 ; 41 (3): 248-256.

- 16) Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G : Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis : a double-blind placebo controlled study. Headache 1990 ; 30(11): 705-709.
- 17) Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A : The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. Med Sci Monit 2009 ; 15(1): CR16-19.
- 18) Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G : Magnesium prophylaxis of menstrual migraine : effects on intracellular magnesium. Headache 1991 ; 31(5): 298-301.
- 19) Burke BE, Olson RD, Cusack BJ : Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. Biomed Pharmacother 2002 ; 56(6): 283-288.
- 20) MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A : Prevention of menstrual attacks of migraine : a double-blind placebo-controlled crossover study. Neurology 2006 ; 67(12): 2159-2163.

● 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)

1. Menstrual migraine 629
2. 1 & treatment 396
3. 1 & prophylaxis 108
4. 1 & prevention 94

・ 検索 DB : 医中誌

(月経 TL or 月経 AL) and (片頭痛 TL or 片頭痛 AL) 63

3. 予防療法

CQ II-3-1

どのような患者に予防療法が必要か

推奨

片頭痛発作が月に2回以上あるいは6日以上ある患者では、予防療法の実施について検討してみることが勧められる。急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合、急性期治療薬が使用できない場合、永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な片頭痛には、予防療法を行うよう勧められる。

グレードB

背景・目的

片頭痛発作急性期治療のみでは、片頭痛による生活上の支障を十分に治療できない場合、予防療法が必要である。片頭痛予防療法の目的は①発作頻度、重症度と頭痛持続時間の軽減、②急性期治療の反応の改善、③生活機能の向上と生活への支障の軽減にある。

急性期治療薬の乱用は薬物乱用頭痛を誘発するので、急性期治療薬の過剰な使用がある場合も予防療法が必要である。

解説・エビデンス

予防療法には、古くから経験的に実施されているもの、RCTにより科学的なエビデンスが示されているものがある。予防療法薬の有効性および有用性は、発作回数、頭痛の重症度、頭痛持続時間の軽減の程度、生活機能の向上や生活への支障の軽減程度で評価される。評価方法には、頭痛日数や頭痛時間、急性期治療薬の使用量、QOLスケール、片頭痛重症度スケールなどが使用されており、科学的に評価することが可能で、プラセボとの有意差を統計学的に証明することができる。

しかしながら、どの程度の改善があれば十分であるかに関しては今後の研究が必要で、現時点ではエビデンスが不足している。

これまで刊行された片頭痛治療ガイドラインでは、ガイドラインが作成された時期にその国・その地域で使用可能な予防薬剤の科学的なエビデンスと使用経験をふまえて、専門家のコンセン

サスとして予防療法の適応について勧告を行っている。

1993年のイタリア頭痛学会のガイドライン¹⁾では、月2回以上の生活に支障をきたす頭痛発作があり、月に4日以上頭痛がある患者を対症療法で3か月経過をみて同様の頻度で片頭痛がある場合に予防療法を実施することを勧告している。

カナダのガイドライン²⁾では、片頭痛発作が重度でQOLが阻害され、月に3回以上発作があり、急性期治療薬では十分対処できない場合に予防療法を実施するよう勧めている。

デンマークのガイドライン³⁾では急性期療法のみでは治療効果が不十分で、月に2回以上、または遷延性の発作がある場合が予防療法適応であるとした。

米国頭痛コンソーシアムのガイドライン^{4,5)}では、個々の患者ニーズや他の片頭痛の性状を考慮して予防療法の適応を決めるべきで、急性期治療をしても生活の阻害がある場合、頻繁な頭痛発作、急性期治療が禁忌で、無効、または乱用がある場合、急性期治療による有害事象がある場合などを適応としている。また、急性期治療と予防治療の費用、患者の嗜好も勘案する必要がある。片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛または片頭痛性脳梗塞など、永続的な神経障害を起こしうるまれな片頭痛状況の存在する場合には、神経障害の予防のために、片頭痛の予防療法が適応になるとしている。

わが国では2002年に日本神経学会が頭痛治療ガイドライン⁶⁾を刊行しているが、このガイドラインでは予防療法の適応は、片頭痛発作の頻度が高く急性期治療だけでは十分に治療ができない場合、急性期治療が禁忌や副作用のために使用できない場合、頓挫薬無効の場合、および急性期治療薬の乱用がみられる場合に考慮し、また、医療経済として、予防療法をしたほうが安価な場合や、患者の希望も勘案して決めるべきであるとしている。また、片麻痺性片頭痛や、脳底型片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞など、重大な神経障害を起こすおそれのある特殊な片頭痛の場合も予防療法の適応であるとしている。

2002年に米国内科学会⁷⁾が刊行したガイドラインでは、生活に支障がある頭痛発作が月に2回(6日)以上、急性期治療が禁忌または無効で使用できない場合、週2回以上の頓挫薬の使用、片麻痺性片頭痛などのまれな片頭痛の場合、急性期治療の副作用、患者の嗜好、急性期治療と予防治療のコストなども考慮して予防療法の適応を決めるとしている。

フランスのガイドライン⁸⁾では、片頭痛発作の頻度や程度と片頭痛発作によるADL障害があるとき、3か月以上にわたり、毎月6～8回の急性期治療薬を使用している場合に予防療法の開始を勧めている。

台湾のガイドライン⁹⁾の予防療法適応は、月の頭痛発作が3,4回を超えると、急性期治療薬が無効か禁忌の場合、片麻痺性片頭痛や遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞などの特殊な片頭痛、日常生活に重篤な影響を及ぼす頭痛発作としている。

ヨーロッパ神経学会で、2009年に改訂されたガイドライン¹⁰⁾は、日常生活が高度に損なわれる場合、月あたりの発作が2回以上の場合、急性期治療薬に反応しない場合、前兆が頻回か、遷延するか、不快な場合に予防療法を勧めている。

米国のSilbersteinら¹¹⁾は、保険請求データベースの解析により、片頭痛患者に予防療法を実施すると、片頭痛急性期治療薬の使用や、医療機関の受診回数、脳CT、MRIなどの検査頻度を減少させることができ、医療経済の観点からも有用であると報告している。

また、片頭痛の併存症について研究が進んでいるが、高血圧など心血管系の疾患や抑うつ状態などの神経系疾患の併存症がある場合には、併存症の治療薬に片頭痛の予防効果もある薬剤を選択することが望まれる。

優れた急性期治療薬が開発されれば、予防療法の適応範囲は小さくなり、逆に副作用が少ない優れた予防療法が開発されれば、予防療法の適応範囲は広くなるものと考えられる。したがって、今後の急性期治療薬と予防治療薬の開発の進展により、予防療法の適応基準は変化するものと考えられる。現時点ではガイドライン作成班のコンセンサスとして推奨の適応が勧められる。

●文献

- 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). Funct Neurol 1993 ; 8 (6) : 441-446.
- 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G, Stirling D, Worthington I : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society. CMAJ 1997 ; 156 (9) : 1273-1287.
- 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. Cephalalgia 1998 ; 18 (1) : 9-22.
- 4) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000 ; 55 (6) : 754-762.
- 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting : Pharmacological Management for Prevention of Migraine. the American Academy of Neurology, 2000.
<http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gj0090.pdf>
- 6) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会, 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 作田 学, 平田幸一, 鈴木則宏, 竹島多賀夫, 山根清美, 若田宣雄, 岩田 誠, 中島健二 : 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 2002 ; 42 (4) 330-362.
- 7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C ; American Academy of Family Physicians ; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine : Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002 ; 137 (10) : 840-849.
- 8) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D ; French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC) : French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clin Ther 2004 ; 26 (8) : 1305-1318.
- 9) Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society : Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. Acta Neurol Taiwan 2008 ; 17 (2) : 132-148.
- 10) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS ; European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the drug treatment of migraine : revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009 ; 16 (9) : 968-981.
- 11) Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ : Migraine preventive medication reduces resource utilization. Headache 2003 ; 43 (3) : 171-178.

●検索式・参考にした二次資料

・片頭痛患者に予防療法を行った際の benefit (2012/5/30)
migraine
& prophylaxis 2631 件
& benefit 154 件
& QOL 9 件
& guideline 71 件
& efficacy 622 件
& preventive 756 件
& benefit 55 件
& QOL 8 件
& guideline 27 件
& efficacy 195 件

予防療法にはどのような薬剤があるか

推奨

片頭痛の予防療法に使用される薬剤には表 1 のような薬剤がある。

また、予防療法における有効性のエビデンスの強さと効果、有害事象のリスクなどから、片頭痛予防薬は表 2 のようにグループ分けすることができる。

グレード B

背景・目的

多くのガイドラインでエビデンスとコンセンサスに基づいて各種薬剤の評価がなされている。また、有効性と安全性のエビデンスおよびコンセンサスに基づいた薬効分類もなされている。

解説・エビデンス

これまでに刊行されたガイドライン¹⁻¹³⁾を参照し、本研究班のコンセンサスを加えて表 1(薬効別片頭痛予防薬の一覧)、表 2(薬剤グループ)を示した。

なお、日本での片頭痛予防薬として保険適用となっているのは、ロメリジン、バルプロ酸、プロプラノロール、ジヒドロエルゴタミンであり、ベラパミル、アミトリプチリンは 2013 年 3 月の時点で適用外使用となっている。

●文献

- 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). Funct Neurol 1993 ; 8(6): 441-446.
- 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G, Stirling D, Worthington I : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society. CMAJ 1997 ; 156(9): 1273-1287.
- 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. Cephalalgia 1998 ; 18(1): 9-22.
- 4) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache(an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000 ; 55(6): 754-762.
- 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting : Pharmacological Management for Prevention of Migraine. the American Academy of Neurol-

表 1 予防療法エビデンスサマリ

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

1) エビデンスの質

- A. 複数の RCT により一致した結果が得られている。
 B. RCT によるエビデンスがあるが不完全。
 C. RCT によるエビデンスはないが米国 MCH コンソーシアム/厚生労働省頭痛ガイドライン研究班によるコンセンサスが得られた。
 RCT: randomized controlled trials

2) 臨床的な印象

- 0 無効: 大部分の患者で改善なし。
 + 何らかの効果あり: 少数の患者で臨床的に有意な改善。
 ++ 有効: ある程度の患者で臨床的に有意な改善。
 +++ 著効: 大部分の患者で臨床的に有意な改善。

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

4) 表 2 を参照。

5) 推奨用量: わが国におけるエビデンスとコンセンサスによる。

*保険診療における片頭痛に対する適用外使用が認められている。

**保険適用外である。

表 2 予防薬剤薬効群

| Group 1 (有効) | Group 2 (ある程度有効) | Group 3 (経験的に有効) | Group 4 (有効、副作用に注意) | Group 5 (無効) |
|---|---|---|--|--|
| 抗てんかん薬 バルプロ酸 トピラマート β遮断薬 プロプラノロール timolol 抗うつ薬 アミトリプチリン | 抗てんかん薬 レベチラセタム ガバペンチン β遮断薬 メトプロロール アテノロール ナドロール 抗うつ薬 fluoxetine Ca拮抗薬 ロメリジン ペラバミル ARB/ACE 阻害薬 カンデサルタン リシノプリル その他 feverfew マグネシウム製剤 ビタミン B ₂ チザニジン A 型ボツリヌス毒素 | 抗うつ薬 フルボキサミン イミプラミン ノルトリプチリン パロキセチン スルピリド トラゾドン ミアンセリン デュロキセチン クロミプラミン Ca拮抗薬 ジルチアゼム ニカルジピン ARB/ACE 阻害薬 エナラプリル オルメサルタン | Ca拮抗薬 flunarizine その他 methysergide ジヒドロエルゴタミン melatonin オランザピン | 抗てんかん薬 クロナゼパム ラモトリギン カルバマゼピン Ca拮抗薬 ニフェジピン β遮断薬 アセプトロール 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 |

gy, 2000.

<http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf>

- 6) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会, 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 作田 学, 平田幸一, 鈴木則宏, 竹島多賀夫, 山根清美, 若田宣雄, 岩田 誠, 中島健二: 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 2002; 42(4): 330-362.
- 7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; American Society of Internal Medicine: Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002; 137(10): 840-849.
- 8) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D; French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC): French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clin Ther 2004; 26(8): 1305-1318.
- 9) Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society: Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. Acta Neurol Taiwan 2008; 17(2): 132-148.
- 10) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies: EFNS guideline on the drug treatment of migraine: revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009; 16(9): 968-981.
- 11) Gallai V, Sarchielli P: Diagnostic and therapeutic guidelines for migraine. Italian Society for the Study of Headaches (SISC). J Headache Pain 2001; 2(1): S125-129.
- 12) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society: Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012; 78(17): 1346-1353.
- 13) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society: Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012; 78(17): 1337-1345.

●検索式・参考にした二次資料

- ・片頭痛患者に予防療法を行った際の benefit(2012/5/30)
- migraine
- & prophylaxis 2631 件
- & benefit 154 件
- & QOL 9 件
- & guideline 71 件
- & efficacy 622 件
- & preventive 756 件
- & benefit 55 件
- & QOL 8 件
- & guideline 27 件
- & efficacy 195 件

複数の予防療法をどのように使い分けるか

推奨

予防療法の選択は、有効性に関して科学的なエビデンスがあり、有害事象が少ない薬剤を低用量から開始することが勧められる。有害事象がない限り、十分な臨床効果が得られる用量までゆっくり増量し、2～3 か月程度の期間をかけて効果を判定する。十分な用量まで増量し、十分な長さの観察期間をとっても効果が得られなければ他の薬剤に変更する。片頭痛以外の併存する疾患や身体的状況も勘案して薬剤を選択することが勧められる。

グレード B

背景・目的

急性期治療のみでは、不十分な場合に予防療法が選択される。予防療法の目的は①発作頻度、重症度と頭痛持続時間の軽減、②急性期治療の反応の改善により、③生活機能の向上と、生活への支障の軽減にあり、この目的を達成するために、最適な予防薬を科学的なエビデンスと個々の患者の身体状況やニーズに応じて選択する必要がある。

解説・エビデンス

これまでに刊行されたガイドライン¹⁻¹³⁾では、予防薬は安全性の高い薬剤を少量から開始することを勧めているが³⁾、予防薬の適応基準と同様、選択の基準に関しても明確なエビデンスは乏しい¹⁴⁾。

米国頭痛コンソーシアムガイドライン^{4,5)}では、予防薬の選択と使用に際して考慮する事項として、A. エビデンスに基づいた有効性が最も高いレベルにある薬物の投与から予防療法を始める、B. 最低用量から開始して、有害事象がない限り、十分な臨床効果が得られる用量までゆっくり増量する、C. 各薬剤の効果判定を十分に行う必要がある。通常、臨床効果を達成するまでに2～3 か月かかる可能性がある、D. 有害な薬物使用(たとえば急性期治療薬の乱用)を回避する、E. 長時間作用型の製剤は、コンプライアンスを改善する可能性がある、という項目を列挙している。

また、薬剤の選択には併存する医学的状態も考慮する。いくつかの併存症(comorbid)/共存

(coexisting)状態は、片頭痛患者において一般的にみられ、脳卒中、心筋梗塞、レイノー現象、てんかん、情緒障害および不安性疾患などの存在は、治療の機会と限界の双方に関与している。このような場合、A. 可能な限り、併存症と片頭痛の双方を治療できる薬を選択する、B. 片頭痛のために使用する治療薬は、併存疾患の禁忌でないものを選択する、C. 併存症の治療に使用される薬剤は片頭痛を悪化させないものを選択する、D. すべての薬物相互作用にも注意する、といったことが肝要である^{4,5)}。

また、妊婦または妊娠希望の女性に対する留意点として、予防的な薬物投与は、催奇形作用をもつ可能性があり、予防療法が不可欠の場合、胎児に対するリスクが最も低い薬剤を選択する^{4,5)}。

予防療法の評価には、頭痛の性状や持続の観察、急性期治療薬の使用量の監視が重要で、頭痛ダイアリーの記載がきわめて有用である。記録は詳細なほうが情報も多いが、単純な頭痛日数の記録だけでもかなり有用であるとされている^{1,10)}。予防療法の薬剤変更は、予防療法の効果を適切に評価したうえで実施する必要がある。

2012年最新の米国内科学会のガイドライン^{12,13)}では、片頭痛予防の有効性が確立されている薬剤として、divalproex sodium、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート、メトプロロール、プロプラノロール、timololを挙げた。さらに、月経に関連して起こる片頭痛の短期予防療法として、日本では未発売のトリプタンであるfrovatriptanを推奨している。また、非医薬品であるバターバー(西洋フキ)も片頭痛予防に有効としているが、肝毒性との関連が示唆され、日本では摂取を控えるよう厚生省から注意喚起がされている(2012年2月)。

2009年のEFNSガイドライン¹⁰⁾では、メトプロロール(50~200 mg/日)、プロプラノロール(40~240 mg/日)、flunarizine(5~10 mg/日)、バルプロ酸(500~1,800 mg/日)、トピラマート(25~100 mg/日)を第1選択に、アミトリプチリン(50~150 mg/日)、venlafaxine(75~150 mg/日)、ナプロキセン(2×250~500 mg/日)、petasites(2×75 mg/日)、ビソプロロール(5~10 mg/日)を第2選択としているが、NSAIDsの連日使用により薬物乱用頭痛を誘発する可能性があり、ナプロキセンを予防薬として長期に使用することには疑問が残る。

台湾⁹⁾では、片頭痛予防の第1選択に、プロプラノロール(20~160 mg/日)、第2選択にバルプロ酸(300~1,800 mg/日)、トピラマート(50~100 mg/日)、flunarizine(5~10 mg/日)、アミトリプチリン(10~75 mg/日)を推奨している。

わが国における実地診療においては、片頭痛予防薬としての保険適用の有無も考慮して決める必要がある。

●文献

- 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). Funct Neurol 1993; 8(6): 441-446.
- 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G, Stirling D, Worthington I: Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society. CMAJ 1997; 156(9): 1273-1287.
- 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. Cephalalgia 1998; 18(1): 9-22.
- 4) Silberstein SD: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache(an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 55(6): 754-762.
- 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM: Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine. the American Academy of Neurology, 2000.
<http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf>
- 6) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会, 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 作田 学, 平田幸一, 鈴木則宏, 竹島多賀夫, 山根清美, 若田宣雄, 岩田 誠, 中島健二: 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 2002 ; 42(4) 330-362.

- 7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C ; American Academy of Family physicians ; American Collage of Physicians ; American Society of Internal Medicine : Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002 ; 137(10): 840-849.
- 8) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D ; French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC) : French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clin Ther 2004 ; 26(8): 1305-1318.
- 9) Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society : Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. Acta Neurol Taiwan 2008 ; 17(2): 132-148.
- 10) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS ; European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the drug treatment of migraine : revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009 ; 16(9): 968-981.
- 11) Gallai V, Sarchielli P : Diagnostic and therapeutic guidelines for migraine. Italian Society for the Study of Headaches(SISC). J Headache Pain 2001 ; 2(1): S125-129.
- 12) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society : Evidence-based guideline update : NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012 ; 78(17): 1346-1353.
- 13) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society : Evidence-based guideline update : Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012 ; 78(17): 1337-1345.
- 14) Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ : Migraine prophylactic drugs : proof of efficacy, utilization and cost. Cephalalgia 1997 ; 17(2): 73-80.

● 検索式・参考にした二次資料

・片頭痛患者に予防療法を行った際の benefit(2012/5/30)
 migraine
 & prophylaxis 2631 件
 & benefit 154 件
 & QOL 9 件
 & guideline 71 件
 & efficacy 622 件
 & preventive 756 件
 & benefit 55 件
 & QOL 8 件
 & guideline 27 件
 & efficacy 195 件

予防療法はいつまで続ける必要があるのか

推奨

予防療法の効果判定には少なくとも2か月を要する。有害事象がなければ3～6か月は予防療法を継続し、片頭痛のコントロールが良好になれば予防療法薬を徐々に漸減し、可能であれば中止することが勧められる。

グレード B

背景・目的

急性期治療のみでは生活上の支障を十分に治療できない場合に予防療法が行われ、予防療法のゴールは①発作頻度、重症度と頭痛持続時間の軽減、②急性期治療の反応の改善、③生活機能の向上と生活への支障の軽減である。このゴールが達成された場合には予防薬の減量や中止が考慮される。

解説・エビデンス

予防療法の継続期間や漸減中止を考慮する目安は、予防療法を行う前の頭痛による障害の程度にもより、一律には決めることができないが、これまでに刊行されたガイドラインでは予防療法を最低3か月は継続し、頭痛が月に1～2回以下が2か月以上続くようになれば、漸減中止する¹⁾、頭痛頻度と程度が治療前の50%以下を目標に治療しこれが達成できれば数か月は継続しその後、徐々に減量²⁾、6～12か月の予防治療の後に継続の要否を判定³⁾、治療ゴールに到達し安定した後、漸減中止⁴⁻⁶⁾、予防療法が奏効すれば6か月～1年は継続し、その後、3～6か月以上かけて漸減し、発作の頻度が再び増加する場合は同じ治療を再開⁷⁾などの勧告がなされている。

片麻痺性片頭痛や、脳底型片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞など、重大な神経障害を起こすおそれのある特殊な片頭痛における予防療法を行っている場合の継続期間や中止時期に関するエビデンスは不足しているが、中止に関してはきわめて慎重に行うべきである。

●文献

- 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). *Funct Neurol* 1993 ; 8(6): 441-446.
- 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G, Striling D, Worthington I : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Canadian Headache Society. CMAJ* 1997 ; 156(9): 1273-1287.
- 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalalgia* 1998 ; 18(1): 9-22.
- 4) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 55(6): 754-762.
- 5) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会, 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 作田 学, 平田幸一, 鈴木則宏, 竹島多賀夫, 山根清美, 若田宣雄, 岩田 誠, 中島健二 : 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* 2002 ; 42(4) 330-362.
- 6) Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. *Acta Neurol Taiwan* 2008 ; 17(2): 132-148.
- 7) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D ; French Society for the Study for the Study of Migraine Headache (SFEMC) : French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004 ; 26(8): 1305-1318.

●検索式・参考にした二次資料

- ・片頭痛患者に予防療法を行った際の benefit(2012/5/30)
migraine
& prophylaxis 2631 件
& benefit 154 件
& QOL 9 件
& guideline 71 件
& efficacy 622 件
& preventive 756 件
& benefit 55 件
& QOL 8 件
& guideline 27 件
& efficacy 195 件

β 遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛の予防に有効か

推奨

β 遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛発作予防効果があり、20~30 mg/日程度から開始して、30~60 mg/日の用量が、QOLを阻害する片頭痛発作がある患者の第1選択薬の1つとして勧められる。

β 遮断薬は高血圧や冠動脈疾患合併例にも使用でき、かつこれらの合併症とともに治療できるという利点も有している。

グレードA

背景・目的

β 遮断薬は主に高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈治療薬として使用されるが¹、片頭痛予防薬としても古くから使用されてきた。

その作用機序、薬理学的根拠はいまだ明確でない点が多いが²、プロプラノロールのほか、メトプロロール、アテノロール、ナドロールなどの有効性が認められている。心不全や喘息、抑うつ状態など、 β 遮断薬が禁忌となる共存症がない限り積極的に使用でき、妊婦にも比較的安全に投与できる予防薬と考えられる。ただしプロプラノロールはリザトリプタンの血中濃度を上昇させるため、併用は禁忌であり、注意が必要である。

プロプラノロールは2013年3月に片頭痛予防薬として保険適用が認められた。

解説・エビデンス

代表的な β 遮断薬であるプロプラノロールは46以上の試験が行われており、プラセボと比較した臨床試験において片頭痛予防薬としての有用性が示され、また、メタアナリシスも行われている。Holroydらの53試験(2,403人)を対象としたメタアナリシス³⁾では、プロプラノロールの典型的な投与量は160 mg/日で、二重盲検試験でのプロプラノロール有効率は平均43.7%と、プラセボの14.3%より有意に高かった($p<0.001$)。頭痛ダイアリーを用いた評価では、プロプラノロールは片頭痛発作を44%減少させた。自覚的改善度や臨床的な有効性評価では、プロプラノロールにより65%が改善された。プラセボではいずれの評価法でも約14%の改善にとどまった。研究

により投与量が異なっているが、投与量と片頭痛予防効果の用量-反応関係は明確ではなかった。プロプラノロールの忍容性は良好である。

これらの結果より、プロプラノロールの片頭痛予防薬としての効果は確実といえる。メトプロロールは4件以上のプラセボ群と比較した臨床試験^{2,3)}で有用性が示されている。エビデンスはやや劣るが、プロプラノロールとはほぼ同等の予防効果があると考えられる。

timolol は3件の臨床試験⁴⁾があり、有用性が示されているが、わが国では点眼薬のみで内服薬は未発売である。

アテノロールは3件のプラセボとの比較試験⁵⁾にて有効性が示されている。ナドロールは2件以上のプラセボとの比較試験で有用性が示されている。また、ナドロールとプロプラノロールの比較試験(RCT)では⁶⁾、片頭痛患者48例にナドロール80 mg/日、160 mg/日、プロプラノロール160 mg/日を12週間服用させると、ナドロール80 mg/日群では頭痛回数が6.13回/月から2.74回/月に減少、ナドロール160 mg/日群では5.56回/月から2.93回/月、プロプラノロール群では7.42回/月から4.54回/月とすべての群で改善がみられたが、ナドロール80 mg/日群が最も高い改善効果を示した。neбивolol は1件のメトプロロールとのRCT⁷⁾でメトプロロールと同等の有用性が示されているが、わが国では未発売である。

以上より β 遮断薬はプロプラノロール、メトプロロール、timolol、アテノロール、ナドロールなどにおいて片頭痛予防効果が確実で、副作用も重篤なものは少なく、片頭痛予防治療薬として積極的に使用が推奨される薬剤である。

β 遮断薬のうち内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity : ISA)を有するアセブトロール⁸⁾、ピンドロール、アルプレノロール⁹⁾、オクスプレノロール¹⁰⁾などを用いた臨床試験が施行されているが、片頭痛予防効果はなかった。ISAを有する β 遮断薬には片頭痛予防効果が期待できないと考えられるが、その理由は不明である。

米国頭痛コンソーシアムのガイドライン¹¹⁻¹³⁾では、プロプラノロールは十分なエビデンスがあり、120~240 mg/日の用量での使用が推奨されている。2006年に刊行された慢性頭痛の診療ガイドラインでは、わが国での使用経験に基づき海外のエビデンスよりは低用量の20~60 mg/日が推奨された。この推奨に沿ってわが国での使用経験が蓄積し、2013年3月に片頭痛に対する保険適用が承認された。

また、これまでに刊行されたガイドラインでは、妊婦に予防療法を行わねばならない場合にはプロプラノロールをはじめとする β 遮断薬が比較的安全として記載されている。

プロプラノロールとリザトリプタンの主要代謝経路は、A型モノアミン酸化酵素による酸化的脱アミノ化であり、プロプラノロール投与中では、リザトリプタンの血中濃度が上昇し、作用が增强される可能性がある¹⁴⁾ので、併用は禁忌となっている。

●文献

- 1) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE : Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. Headache 1991 ; 31 (5) : 333-340.
- 2) Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Hedman C, Hultgren M, Vilming S, Olesen J : Classic migraine : effective prophylaxis with metoprolol. Cephalalgia 1987 ; 7 (4) : 231-238.
- 3) Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC : Metoprolol in the prophylaxis of migraine : parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. Headache 1988 ; 28 (1) : 15-23.
- 4) Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA : Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. JAMA 1984 ; 252 (18) : 2576-2580.
- 5) Johansson V, Nilsson LR, Widelius T, Jäverfalk T, Hellman P, Akesson JA, Olerud B, Gustafsson CL, Raak A, Sandahl G, et al : Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. Headache 1987 ; 27 (7) : 372-374.

- 6) Ryan RE Sr : Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. Am Heart J 1984 ; 108 (4 Pt 2): 1156-1159.
- 7) Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, Graf C, Brixius K : Nebivolol and metoprolol for treating migraine : an advance on beta-blocker treatment? Headache 2008 ; 48 (1): 118-125.
- 8) Nanda RN, Johnson RH, Gray J, Keogh HJ, Melville ID : A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. Headache 1978 ; 18 (1): 20-22.
- 9) Ekblom K : Alprenolol for migraine prophylaxis. Headache 1975 ; 15 (2): 129-132.
- 10) Ekblom K, Zetterman M : Oxprenolol in the treatment of migraine. Acta Neurol Scand 1977 ; 56 (2): 181-184.
- 11) Silberstein SD : Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000 ; 55 (6): 754-762.
- 12) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting : Pharmacological Management for Prevention of Migraine. the American Academy of Neurology, 2000.
<http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf>
- 13) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E : Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society : Evidence-based guideline update : pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012 ; 78 (17): 1337-1345.
- 14) 杏林製薬, エーザイ : マクサルト[®]錠 10 mg, マクサルト RPD[®]錠 10 mg 添付文書. 2009 年 6 月改訂 (第 7 版).
http://www.eisai.jp/medical/products/di/PI/PDF/MAX_T-DT_PI.pdf

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/13)
{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 68566 件
& propranolol 614 件
& metoprolol 146 件
& timolol 58 件
& pindolol 32 件
& nadolol 39 件
& nebivolol 17 件
& atenolol 101 件
& acebutolol 11 件
& alprenolol 7 件
& acebutolol 11 件
& bisoprolol 16 件
& practolol 7 件
& labetalol 33 件
& carteolol 4 件
& oxprenolol 10 件
& prindolol 32 件
→重複, 明らかに対象外の文献を除外して 447 件
抄録および本文を吟味し, 10 件を採択.
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 4 文献追加 (文献 11-14)

Ca拮抗薬(ロメリジン)は片頭痛の予防に有効か

推奨

月に2回以上の発作がある片頭痛患者にCa拮抗薬ロメリジンを10 mg/日経口投与すると、8週後には64%の患者で片頭痛発作の頻度、程度の軽減が期待できる。有害事象はプラセボと同程度で安全な薬剤として、片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして勧められる。

グレードB

背景・目的

Ca拮抗薬は主に降圧薬として広く使用されている薬剤群である。片頭痛予防薬としても以前より使用されてきた。flunarizineは海外で片頭痛予防薬として使用されているが、現在、わが国では使用できない。わが国では類似のジフェニルピペラジン系Ca拮抗薬として、ロメリジンが開発され、片頭痛予防の保険適用が承認され1999年より使用されている。各種Ca拮抗薬の片頭痛予防効果のエビデンスを検索する。

解説・エビデンス

これまでにCa拮抗薬の片頭痛予防に関する試験は、45件以上が報告されている。

Ca拮抗薬のなかではジフェニルピペラジン系のflunarizineのエビデンスの質が最も高く、6件以上のプラセボ対照ランダム化二重盲検(RCT)で有効性が示されている¹⁻⁷⁾。また、そのうち4報告を用いたメタアナリシスでも有効性が示されているが、わが国では、発売中止となった。類似化合物のロメリジンは、1つのオープン試験で有効⁸⁾、1つのプラセボ対照ランダム化二重盲検で有効性、有用性が示されている⁹⁾。また、ジメトチアジンを対照薬としたRCTでは、片頭痛予防効果はほぼ同等で、安全性においてロメリジンが優れていたと報告されている。flunarizineで問題となった、有害事象のパーキンソニズムや抑うつについて、ロメリジン使用に際して注意を要するが、臨床試験では有害事象はプラセボと同程度であったと報告されている。オープン試験ではあるが、ロメリジンは6か月の長期投与後も片頭痛発作の減少率が55.2%と高く、flunarizineでみられる副作用はなく安全であったことが報告されている¹⁰⁾。フェニルアルキルアミン系Ca

拮抗薬ベラパミルは、2つのプラセボ対照ランダム化二重盲検試験で^{11, 12)}有用性が示されている。ベラパミル 320 mg (4分服)を片頭痛患者に3か月投与すると、片頭痛頻度が月6.7回から3.8回に減少した¹¹⁾。ベラパミル 240 mgを8週間投与したクロスオーバー試験では、頭痛回数はプラセボ投与期間3.4回/月に対し、ベラパミル投与期間は2.8回/月と有意に減少し、急性期治療薬の使用も有意に減少した¹²⁾。2011(平成23)年9月28日付けの「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」の厚生労働省保険局医療課長通知(保医発0928第1号)により、片頭痛、群発頭痛に対する適応外使用が保険診療上認められた。ベンゾチアゼピン系のジルチアゼムは1つのオープン試験¹³⁾で有用性が示されている。ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬nimodipineは、プラセボ対照ランダム化二重盲検で有効¹⁴⁻¹⁶⁾、無効¹⁷⁻¹⁹⁾両方の報告がある。わが国では未発売で使用できない。同じくジヒドロピリジン系のニフェジピンは、片頭痛予防効果がないかごく弱い作用^{20, 21)}とされ、ニカルジピンは1試験のプラセボ対照ランダム化二重盲検²²⁾で有用性が示されている。

以上より、わが国では片頭痛予防効果の期待できるCa拮抗薬としては、試験数が少なくエビデンスとしてやや弱い³⁾が、わが国で約10年間の使用実績があり、保険適用をもつロメリジンの使用がまず勧められる。その次の選択肢としてはエビデンスがあり、保険による適応外使用が認められたベラパミルが勧められる。

●文献

- 1) Louis P : A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 1981 ; 21 (6) : 235-239.
- 2) al Deeb SM, Biary N, Bahou Y, al Jaber M, Khoja W : Flunarizine in migraine: a double-blind placebo-controlled study (in a Saudi population). *Headache* 1992 ; 32 (9) : 461-462.
- 3) Pini LA, Ferrari A, Guidetti G, Galetti G, Sternieri E : Influence of flunarizine on the altered electronystagmographic (ENG) recordings in migraine. *Cephalalgia* 1985 ; 5 (Suppl 2) : 173-175.
- 4) Sorensen PS, Hansen K, Olesen J : A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia* 1986 ; 6 (1) : 7-14.
- 5) Thomas M, Behari M, Ahuja GK : Flunarizine in migraine prophylaxis : an Indian trial. *Headache* 1991 ; 31 (9) : 613-615.
- 6) Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, Bostantjopoulou S : Flunarizine in the prevention of classical migraine : a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia* 1985 ; 5 (1) : 31-37.
- 7) Frenken CW, Nuijten ST : Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double-blind comparison with placebo. *Clin Neurol Neurosurg* 1984 ; 86 (1) : 17-20.
- 8) 後藤文男, 田代邦雄, 沓沢尚之, 他 : 片頭痛に対するKB-2796の臨床効果 初期第2相臨床試験. *薬理と治療* 1994 ; 22 (12) : 5031-5047.
- 9) 後藤文男, 田代邦雄, 沓沢尚之, 他 : KB-2796(塩酸ロメリジン)の片頭痛に対する臨床評価 後期第II相臨床試験. *臨床評価* 1995 ; 23 (1) : 13-37.
- 10) Imai N, Konishi T, Serizawa M, Okabe T : Do the effects of long-term lomerizine administration differ with age? *Intern Med* 2007 ; 46 (10) : 683-684.
- 11) Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ : Verapamil prophylaxis of migraine. A double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 1983 ; 250 (18) : 2500-2502.
- 12) Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW : Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology* 1984 ; 34 (7) : 973-976.
- 13) Smith R, Schwartz A : Diltiazem prophylaxis in refractory migraine. *N Engl J Med* 1984 ; 310 (20) : 1327-1328.
- 14) Stewart DJ, Gelston A, Hakim A : Effect of prophylactic administration of nimodipine in patients with migraine. *Headache* 1988 ; 28 (4) : 260-262.
- 15) Havanka-Kannianen H, Hokkanen E, Myllylä VV : Efficacy of nimodipine in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1985 ; 5 (1) : 39-43.
- 16) Gelmers HJ : Nimodipine, a new calcium antagonist, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983 ; 23 (3) : 106-109.
- 17) Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES) : European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of classic migraine (migraine with aura). *Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES)*. *Headache* 1989 ; 29 (10) : 639-642.
- 18) Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES) : European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). *Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES)*. *Headache* 1989 ; 29 (10) : 633-638.
- 19) Ansell E, Fazzone T, Festenstein R, Johnson ES, Thavapalan M, Wilkinson M, Wozniak I : Nimodipine in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1988 ; 8 (4) : 269-272.

- 20) Shukla R, Garg RK, Nag D, Ahuja RC : Nifedipine in migraine and tension headache : a randomised double blind crossover study. J Assoc Physicians India 1995 ; 43(11): 770-772.
- 21) McArthur JC, Marek K, Pestronk A, McArthur J, Peroutka SJ : Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine : a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. Neurology 1989 ; 39(2 Pt 1): 284-286.
- 22) Leandri M, Rigardo S, Schizzi R, Parodi CI : Migraine treatment with nifedipine. Cephalalgia 1990 ; 10(3): 111-116.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/12/13)
 {migraine} or {vascular headache} or {hemicrania} 68566
 & {calcium antagonists} or {Ca antagonists} 7587 件
 & flunarizine 337 件
 & diltiazem 103 件
 & nifedipine 293 件
 & verapamil 305 件
 & nimodipine 120 件
 & nicardipine 60 件
 & lomerizine 23 件
 & cinnarizine 66 件
 & dotarizine 7 件
 & amlodipine 115 件
 & azelnidipine 3 件
 & aranidipine 1 件
 & efonidipine 0 件
 & cilnidipine 1 件
 & nisoldipine 16 件
 & nitrendipine 53 件
 & barnidipine 4 件
 & felodipine 65 件
 & benidipine 1 件
 & manidipine 7 件
 & nilvadipine 6 件
 & cyclandelate 14 件

→重複および明らかに対象外を整理して論文 403 件の抄録を検討。

プラセボを用いた RCT, メタアナリシスを中心に重要な文献を採択したが, 薬剤によっては, オープン試験, 他のグループの薬剤と比較試験も採択した(22 件)。

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

推奨

リシノプリルとカンデサルタンは片頭痛の予防に有効である。高血圧の共存がある片頭痛患者への使用が推奨される。リシノプリルは5 mg/日程度から開始し、必要に応じ20 mg/日まで増量する。カンデサルタンは片頭痛の予防に8 mg/日の使用を推奨する。

グレード B

背景・目的

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、副作用の少ない降圧薬として広く使用されている。高血圧の治療のためにACE阻害薬を服用した患者において、片頭痛の頻度や程度が軽減するとの経験が蓄積され、いくつかの小規模なケースシリーズ研究の後、ACE阻害薬リシノプリルの無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験が行われ、片頭痛予防効果が示されている。また、ARB(カンデサルタン)でも無作為化試験が実施され有用性が示されている。片頭痛、高血圧症はいずれも有病率の高い疾患であり、両疾患を併せもつ患者は多い。ACE阻害薬、ARBは副作用が少なく忍容性に優れた薬剤群であり、片頭痛患者のQOLを改善する予防薬の1つとなりうる可能性が期待されている。

解説・エビデンス

1995年、国際頭痛学会の診断基準に合致する片頭痛患者17例においてACE阻害薬の片頭痛予防効果の検討が報告された¹⁾。対象は月2回以上の片頭痛発作がある18～59歳の中等症～重症の片頭痛患者で3か月～3年の間、ACE阻害薬を投与された。大部分の患者はエナラプリルで、一部の患者はリシノプリルを投与された。平均投与量は16.4 mg(10～25 mg)/日であった。10例で著効、6例で中等度の改善、1例で軽度改善が得られた。主要な副作用は咳嗽で、3例は咳嗽のために服薬中止、1例は咳嗽が認められたが薬剤を継続している。リシノプリル20 mg/日はRCTにより片頭痛予防効果が示されている²⁾。リシノプリル20 mg/日は、片頭痛患者の頭痛時間数、頭痛日数、片頭痛日数をプラセボと比較して各々20%(95%信頼区間:5～36%)、17%(5～30%)、

21% (9~34%) 減少させた。また、14 名 (14/60 = 23.3%) の被験者で、リシノプリルは片頭痛日数をプラセボ投与時の 50% 以下に減少させた。リシノプリルはそのほかに比較的によくデザインされた症例シリーズ研究¹⁾や患者データベース^{3,4)}を用いた研究があり、リシノプリル 5 mg/日はオープン試験であるがその有効性が示唆されている⁵⁾。エナラプリルにも、不十分ながらエビデンスがある^{1,6)}。その他の ACE 阻害薬には片頭痛に対する効果のエビデンスはない。ARB では、カンデサルタンの片頭痛予防効果が検討されている⁷⁾。プライマリーエンドポイントを頭痛日数とした 57 人の ITT (intention to treat) 解析で、12 週の平均頭痛日数がプラセボの 18.5 日に対し、カンデサルタン 16 mg/日では 13.6 日と有意に ($P = .001$) 減少した。また、プラセボと比較して 50% 以上改善したものをカンデサルタンレスポンドと定義すると、頭痛日数の評価で 18/57 (31.6%)、片頭痛日数の評価では 23/57 (40.4%) がレスポンドであった。他の ARB として、高血圧症を有する片頭痛患者におけるオルメサルタン 10~40 mg/日の片頭痛予防効果がオープン試験にて試され、その有用性と高い忍容性が示されている⁸⁾。テルミサルタン 80 mg/日の片頭痛予防効果が RCT により評価され、その有用性が示唆されているが、統計学的有意差が認められていない⁹⁾。

わが国では、ACE 阻害薬 (エナラプリル) による有効例の報告¹⁰⁾、ARB (カンデサルタン、テルミサルタン) の有効例などが報告¹¹⁻¹³⁾ されている。

以上より、片頭痛予防薬としては ACE 阻害薬ではリシノプリル、ARB ではカンデサルタンが勧められる。リシノプリルは 5 mg/日程度から開始し、片頭痛発作の減少が不十分であれば、段階的に 20 mg/日まで増量する。カンデサルタンは、海外のエビデンスは 16 mg/日であり、欧州神経学会の片頭痛治療ガイドライン¹⁴⁾では 16 mg/日の使用を第 3 選択肢として掲載している。わが国ではカンデサルタンは高血圧症に対し「4~8 mg/日を経口投与し、必要に応じ 12 mg まで増量する」とこととされている。わが国では 8 mg/日を用いたオープン試験の報告があり、わが国におけるカンデサルタンの使用経験と安全性を考慮し、片頭痛の予防に 8 mg の使用を推奨する。エナラプリル、オルメサルタンもエビデンスは強くないが有用である可能性が示唆されており、選択肢となりうる。ACE 阻害薬、ARB は高血圧治療薬としては高いエビデンスがある薬剤群であり、高血圧症を合併している片頭痛患者の治療薬としては積極的な使用が勧められ、用量は高血圧の治療用量を考慮する。高血圧のない片頭痛患者における ARB の有用性が示されているが、さらなるエビデンスの集積が必要である。

●文献

- 1) Bender WI : ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. *Headache* 1995 ; 35 (8) : 470-471.
- 2) Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G : Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) : randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001 ; 322 (7277) : 19-22.
- 3) Onder G, Pahor M, Gambassi G, Federici A, Savo A, Carbonin P, Bemabei R ; GIFA study : Association between ACE inhibitors use and headache caused by nitrates among hypertensive patients : results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *Cephalalgia* 2003 ; 23 (9) : 901-906.
- 4) Rahimtoola H, Buurma H, Tijssen CC, Leufkens HG, Egberts AC : Reduction in the therapeutic intensity of abortive migraine drug use during ACE inhibition therapy : a pilot study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 ; 13 (1) : 41-47.
- 5) Schuh-Hofer S, Flach U, Meisel A, Israel H, Reuter U, Arnold G : Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis-an open label study. *Eur J Neurol* 2007 ; 14 (6) : 701-703.
- 6) Camarda R, Monastero R, Mannino M, Camarda C : Enalapril prophylaxis for migraine with aura. *Headache* 2003 ; 43 (2) : 170.
- 7) Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G : Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; 289 (1) : 65-69.
- 8) Charles MD, Jotkowitz S, Byrd LH : Prevention of Migraine With Olmesartan in Patients With hypertension/prehypertension. *Headache* 2006 ; 46 (3) : 503-507.
- 9) Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, Davidai G : Telmisartan in migraine prophylaxis : a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2009 ; 29 (9) : 921-927.

- 10) 古和久典, 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 荒木治子, 中島健二: ACE 阻害薬が片頭痛様発作予防に有効であった 1 例. 日本頭痛学会雑誌 2003; 30(1): 37-38.
- 11) Owada K: Efficacy of candesartan in the treatment of migraine in hypertensive patients. Hypertens Res 2004; 27(6): 441-446.
- 12) 岩崎泰雄, 池田 憲, 井口裕章, 市川靖充, 五十嵐修: 片頭痛に対するカンデサルタンの有効性について. 神経内科 2004; 60(2): 218.
- 13) 岩崎泰雄, 井口裕章, 池田 憲: 片頭痛に対するテルミサルタンの有用性—5 症例での検討. 神経内科 2006; 64(2): 186-188.
- 14) Members of the task force; Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS: EFNS guideline on the drug treatment of migraine—report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2006; 13(6): 560-572.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB: PubMed (2012/1/9)
 - Migraine & prophylaxis 2568
 - Migraine & (angiotensin-converting enzyme inhibitors) 41
 - Migraine & (angiotensin receptor blockers) 37
 - Migraine & losartan 2
 - Migraine & Valsartan 2
 - Migraine & candesartan 19
 - Migraine & telmisartan 2
 - Migraine & Irbesartan 1
 - Migraine & olmesartan 2
 - 11 件採択
- ・ 検索 DB: 医中誌 (2012/1/9)
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and 予防 /AL 451
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("Peptidyl-Dipeptidase A"/TH or ACE/AL) 154
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"/TH or ARB/AL) 97
 - 3 件採択

抗てんかん薬(バルプロ酸)は片頭痛の予防に有効か

推奨

月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者にバルプロ酸を経口投与すると、1か月あたりの発作回数を減少させることが期待できる(推奨グレードA)。成人の場合、バルプロ酸ナトリウム400～600 mg/日の内服が勧められる(推奨グレードA)。妊娠可能年齢の女性へ投与する場合には、副作用・催奇形性について説明のうえ、徐放薬を選択し、他の抗てんかん薬を併用しない(推奨グレードA)。妊娠中、および妊娠中の可能性のある女性には禁忌である。

グレードA

背景・目的

バルプロ酸は、脳内でグルタミン酸脱炭酸酵素の活性化とGABAアミノ基転移酵素阻害によりGABAレベルを増加させ、神経細胞の興奮性を抑制することから、片頭痛や難治性の慢性頭痛患者において検討がなされてきた。片頭痛には約20年の使用経験が蓄積されており、欧米では、 β 遮断薬、アミトリプチリンに並んで、片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして記載されている。わが国でも、2010年より片頭痛予防薬として保険適用となった。トピラマートも片頭痛予防薬として海外での評価が高い薬剤であるが、わが国では保険適用はない。

解説・エビデンス

バルプロ酸の片頭痛予防治療について前向き比較試験で評価した研究が³、バルプロ酸ナトリウム2件、divalproex sodium(バルプロ酸とバルプロ酸塩の1:1配合薬)4件で行われている。これらの結果から、Cochrane reviewでは、バルプロ酸が頭痛発作回数を減少させ、発作頻度が50%以上減少する患者数を増加させることを示している¹⁾。また、バルプロ酸は頭痛発作頻度を減少させるとともに、頭痛強度を軽減させ、発作持続時間を短縮させるとの報告がある^{2,3)}。一方、発作頻度は減少させるが、頭痛強度や発作持続時間は改善しないとの報告もある⁴⁾。バルプロ酸と他薬との比較においては、バルプロ酸はそれぞれflunarizine⁵⁾、プロプラノロール⁶⁾、トピラマート²⁾とほぼ同等の有効性が示されている。

海外では、European Federation of Neurological Science (EFNS)の片頭痛治療ガイドラインでレベル A で推奨されている⁷⁾。American Academy of Neurology の片頭痛ガイドラインではグレード A で推奨され⁸⁾、その適応は、①生活に支障がある頭痛発作が月に 2 回(6 日)以上、②急性期治療が禁忌または無効で使用できない場合、③週 2 回以上の頓服薬の使用、④片麻痺性片頭痛などのまれな片頭痛の場合と記されている。

海外で有効性が示された試験での用量は 400~2,000 mg/日であった⁹⁾。米国では、片頭痛予防に 500~1,000 mg/日の divalproex sodium の使用が承認されている。EFNS のガイドラインでは 500~1,800 mg/日が推奨されている⁷⁾。日本でのバルプロ酸の片頭痛予防の検討(オープン試験)では 800 mg/日の報告があり¹⁰⁾、症例報告も含めると 200~1,000 mg/日の報告がある。また、バルプロ酸の血中濃度が 50 μ g/mL 未満の群で、50 μ g/mL 以上の群より副作用が少なく、頭痛発作頻度、発作日数の有意な減少があり、片頭痛予防では 500~600 mg/日の低用量にしたほうがよいとする報告¹¹⁾や、低用量のバルプロ酸に反応しない片頭痛患者では投与量を増量しても効果が得られないという報告¹²⁾がある。以上から、バルプロ酸ナトリウムの推奨用量を 400~600 mg/日とした。これまでの血中濃度を検討した報告^{13, 14)}からも、血中は 50 μ g/mL 未満を目標とすることが勧められる。

日本人を対象としたバルプロ酸の使用実態調査での主な副作用は、傾眠、高アンモニア血症、浮動性めまい、肝機能障害、クレアチンホスホキナーゼ増加、貧血などであった¹⁵⁾。

バルプロ酸の妊娠可能年齢女性への投与は特に注意を要する。バルプロ酸と奇形の関連について、8つのコホート研究のまとめによると、バルプロ酸を服用していた 1,565 妊娠中 118 で奇形がみられ、未使用群、染色体異常群に比べ有意に高頻度であった¹⁶⁾。バルプロ酸は、1,000~1,500 mg/日を超えると催奇形率が高くなり¹⁷⁻²⁰⁾、用量・血中濃度依存的に催奇形率が増すと考えられる。さらに、抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、バルプロ酸)の単剤治療を受けていたてんかん患者の妊娠女性を対象とした前向き研究では、3 歳児の認知機能検査で、胎児期にバルプロ酸 1,000 mg/日以上を服用した群の児の IQ が、他の抗てんかん薬に比して有意に低かった²¹⁾。以上から、妊娠中のバルプロ酸服用は催奇形性と胎児の認知機能に影響を及ぼすと結論づけられた。2013 年 5 月 FDA は片頭痛予防薬としてのバルプロ酸投与はてんかん治療とは異なり、どのような利益より危険性のほうが高いとして、妊娠中および妊娠中の可能性のある患者には禁忌とした。妊娠可能年齢女性に投与する場合は、副作用、催奇形性について事前に説明を行い、血中濃度の上昇が緩やかな徐放薬を使用する。また、抗てんかん薬は多剤服用により催奇形性の頻度が高くなるため^{17, 18)}、他の抗てんかん薬との併用を控える。患者には月経期間・基礎体温のチェックを勧め、妊娠の可能性が疑われる場合には、バルプロ酸の服薬を中止して主治医と連絡をとるよう指導する。神経管閉鎖障害の発症リスク低減のため、葉酸 0.4 mg/日の摂取を促すことも重要である²²⁾。

その他の抗てんかん薬については、日本では保険適用なしである。

トピラマートは、片頭痛における RCT で予防効果の有効性が確認されている^{23, 24)}。プラセボとの比較の大規模な RCT では、月の発作頻度は、プラセボが 1.1 日減少したのに対し、トピラマート 100 mg/日で 2.1 日減少($p=0.008$)、200 mg/日で 2.4 日減少した($p<.001$)²⁴⁾。2012 年の米国内科学会のガイドライン²⁵⁾では、バルプロ酸と同様にグレード A に推奨されている。

ガバペンチンは、ガバペンチン 2,400 mg/日とプラセボの比較試験で、月の発作頻度が有意に減少したが、中軽度の傾眠や眩暈の副作用がみられた²⁶⁾。

一方、ラモトリギンは片頭痛に有効であったという報告は少なく、ラモトリギン 50 mg/日は、

プラセボと比較し、プライマリエンドポイントでの有効性が確認できなかった²⁷⁾。カルバマゼピン、クロナゼパムも、エビデンスに乏しく有効性が確認されていない。

●文献

- 1) Mulleners WM, Chronicle EP : Anticonvulsants in migraine prophylaxis : a Cochrane review. *Cephalalgia* 2008 ; 28 (6) : 585-597.
- 2) Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V : Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention : a randomized blinded crossover study. *Headache* 2006, 46 (4) : 642-648.
- 3) Hering R, Kuritzky A : Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine : a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992 ; 12 (2) : 81-84.
- 4) Jensen R, Brinck T, Olesen J : Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura : a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994 ; 44 (4) : 647-651.
- 5) Mitsikostas DD, Polychronidis I : Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis : a randomized, double-open, clinical trial. *Funct Neurol* 1997 ; 12 (5) : 267-276.
- 6) Kaniecki RG : A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997 ; 54 (9) : 1141-1145.
- 7) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS ; European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the drug treatment of migraine : revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 ; 16 (9) : 968-981.
- 8) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 55 (6) : 754-762.
- 9) Vikelis M, Rapoport AM : Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs* 2010 ; 24 (1) : 21-33.
- 10) 小穴勝麿, 竹前紀樹 : migraine に対する valproic acid の有効性とその評価. *日本頭痛学会誌* 2007 ; 34 (2) : 179-184.
- 11) Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhäupl KM, Arnold G : Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels : a prospective open-label study. *Headache* 2001 ; 41 (8) : 774-778.
- 12) Ghose K, Niven B : Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998 ; 20 (4) : 353-359.
- 13) Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, Saltarelli M : Safety and tolerability of divalproex sodium extended-release in the prophylaxis of migraine headaches : results of an open-label extension trial in adolescents. *Headache* 2009 ; 49 (1) : 36-44.
- 14) Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, Saltarelli MD : Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents : results of a stand-alone, long-term open-label safety study. *Headache* 2009 ; 49 (1) : 45-53.
- 15) 手塚里美, 中目暢彦, 佐藤房子, 笹本高司, 三倉美保, 後藤哲也 : 躁病および躁うつ病の躁状態の患者に対する sodium valproate の特別調査. *臨床精神薬理* 2008 ; 11 (10) : 1909-1920.
- 16) Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT ; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group : Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010 ; 362 (23) : 2185-2193.
- 17) Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J : Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005 ; 64 (11) : 1874-1878.
- 18) Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craing J : Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy : a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77 (2) : 193-198.
- 19) Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendes I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T : Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999 ; 33 (2-3) : 145-158.
- 20) Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ : Foetal malformations and seizure control : 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 (6) : 645-654.
- 21) Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW ; NEAD Study Group : Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009 ; 360 (16) : 1597-1605.
- 22) Yerby MA : Management issues for women with epilepsy : neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003 ; 61 (6 Suppl 2) : S23-26.
- 23) Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL : Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001 ; 41 (10) : 968-975.
- 24) Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D ; MIGR-002 Study Group : Topiramate for migraine prevention : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 (8) : 965-973.
- 25) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society : Evidence-based guideline update : pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 ; 78 (17) : 1337-1345.
- 26) Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klappper J, Ramadan N, Stacey B, Tepper S : Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001 ; 41 (2) : 119-128.
- 27) Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M : Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache* 2007 ; 47 (3) : 402-412.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2010/12/30)
(migraine) and ((preventive) or (prophylactic) or (prophylaxis)) and ((valproate) or (valproic acid)) 225 件
- ・ 検索 DB : PubMed (2011/1/23)
valproate
and migraine 349
and pregnancy and malformation 502
and pregnancy and malformation and polytherapy 48
and folic acid 134
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2006-2011) (2011/1/23)
バルプロ酸 と 片頭痛 68

抗うつ薬は片頭痛の予防に有用か

推奨

アミトリプチリンは片頭痛の予防に有効であり、2012年9月に片頭痛、緊張型頭痛に対する適用外使用が認められた。低用量(5~10 mg/日、就寝前)から開始して、効果を確認しながら漸増し、10~60 mg/日の投与が推奨される。

グレード A

背景・目的

慢性頭痛患者は抑うつ状態を併発することがあり、抗うつ薬の使用により抑うつ状態ばかりでなく頭痛も軽減することが知られている。また、抗うつ薬は抑うつ状態を伴わない片頭痛患者においても有用であると考えられている。片頭痛の病態にはセロトニンなどの神経伝達物質の関与が示唆されている。多くの抗うつ薬は、中枢神経系の神経細胞外のセロトニンやノルエピネフリンの濃度を高めることにより、抗うつ作用を発揮すると考えられている。抗うつ薬の片頭痛予防作用のメカニズムは不明であるが、古くから各国で使用されている。

解説・エビデンス

三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンが最もよく検討されており、また、実際に最も広く使用されている。アミトリプチリンには3件のプラセボを対照としたRCT¹⁻⁴⁾が行われている。頭痛インデックスおよび片頭痛発作頻度を指標として、50~150 mg/日、8週⁴⁾、50~100 mg/日、4週²⁾、30~60 mg/日、27週³⁾の用量と投与期間で一貫した効果が報告されており、メタアナリシス⁵⁾でも有用性が示されている。

アミトリプチリンとプロプラノロールの比較は2試験が行われている。アミトリプチリン 50~150 mg/日とプロプラノロール 80~240 mg/日が8週間の治療期間の評価ではほぼ同等の片頭痛予防効果を示した⁴⁾。アミトリプチリン 25~75 mg/日とプロプラノロール 60~160 mg/日を6か月以上にわたり比較検討した報告⁶⁾では、いずれも有効であるが、緊張型頭痛を合併している片頭痛患者では、プロプラノロールより、アミトリプチリンのほうが高い有効率を示した。わが国で

のアミトリプチリンの用量に関しては、これまでの経験をふまえて、5～10 mg/日からの使用が推奨されている。

アミトリプチリンや他の抗うつ薬の抗片頭痛作用が³、抗うつ作用を介したものか、独立した作用であるかについて明確な結論は得られていないが³、臨床的な抑うつ状態の並存の有無にかかわらず、アミトリプチリンの慢性頭痛予防効果は確実である⁵⁾。

クロミプラミンはプラセボを用いた2試験の報告があるが³、有用性は証明されていない。ノルトリプチリンはトピラマート⁷⁾あるいはプロプラノロール⁸⁾との併用にて有効性を示した報告はあるが、単独での片頭痛予防効果は証明されていない。イミプラミンはプラセボ対照臨床試験が行われていない。

四環系抗うつ薬のミアンセリンは1つのRCTがあり⁹⁾、ミアンセリン60 mg/日投与により頭痛の程度と頻度が観察期より有意に軽減したが、プラセボとの差は統計学的に有意ではなかった。トラゾドンは小児の片頭痛患者において有用性が示されている¹⁰⁾。マプロチリン、セチプチリンはエビデンスが皆無である。

SSRIではfluoxetineで3件のRCTが行われており¹¹⁾、2件で有用性が示されている。わが国で使用可能なフルボキサミンはアミトリプチリンと同等の有効性が示唆されているか¹²⁾、プラセボとの比較試験は実施されていない。パロキセチンは有効例の報告があるが³、エビデンスは不十分である。セルトラリンの有効性は示されていない。

SNRIでは、venlafaxine(本邦未発売)¹³⁾やわが国で使用可能なデュロキセチン¹⁴⁻¹⁶⁾の有用性を示唆する報告があるが³、いずれもプラセボ対照臨床試験は実施されていない。ミルナシプランの片頭痛予防効果を示した報告は見当たらない。SSRIおよびSNRIに関しては今後さらなる検討が必要である。

ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)であるミルタザピンの片頭痛予防効果を示唆する症例報告があるが^{17, 18)}、大規模臨床試験の報告はない。

その他、スルピリドは有用性を示唆するいくつかの報告があるが³、エビデンスは明確でない。

三環系抗うつ薬は、抗コリン作用による副作用(眠気、口渴など)がよく知られており、高頻度に発現するが低用量から用いることで副作用を軽減することができる³⁾。

●文献

- 1) Couch JR, Hassanein RS : Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979 ; 36(11) : 695-699.
- 2) Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R : Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. Neurology 1976 ; 26(2) : 121-127.
- 3) Gomersall JD, Stuart A : Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973 ; 36(4) : 684-690.
- 4) Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J : Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. Arch Neurol 1987 ; 44(5) : 486-489.
- 5) Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE : Treatment of chronic headache with antidepressants : a meta-analysis. Am J Med 2001 ; 111(1) : 54-63.
- 6) Mathew NT : Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. Headache 1981 ; 21(3) : 105-109.
- 7) Krymchantowski AV, da Cunha Jevoux C, Bigal ME : Topiramate plus nortriptyline in the preventive treatment of migraine : a controlled study for nonresponders. J Headache Pain 2012 ; 13(1) : 53-59.
- 8) Dominiques RB, Silva AL, Domingues SA, Aquino CC, Kuster GW : A double-blind randomized controlled trial of low doses of propranolol, nortriptyline, and the combination of propranolol and nortriptyline for preventive treatment of migraine. Arq Neuropsiquiatr 2009 ; 67(4) : 973-977.
- 9) Monro P, Swade C, Coppen A : Mianserin in the prophylaxis of migraine : a double-blind study. Acta Psychiatr Scand Suppl 1985 ; 320 : 98-103.
- 10) Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, Pettenazzo A, Baldin L, Bertoli S, Zacchello F : A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. Headache 1993 ; 33(1) : 36-39.

- 11) d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A : Fluoxetine for migraine prophylaxis : a double-blind trial. Headache 1999 ; 39(10): 716-719.
- 12) Bánk J : A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. Headache 1994 ; 34(8): 476-478.
- 13) Tarlaci S : Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. Clin Neuropharmacol 2009 ; 32(5): 254-258.
- 14) Taylor AP, Adelman JU, Freeman MC : Efficacy of duloxetine as a migraine preventive medication : possible predictors of response in a retrospective chart review. Headache 2007 ; 47(8): 1200-1203.
- 15) Volpe FM : An 8-week, open-label trial of duloxetine for comorbid major depressive disorder and chronic headache. J Clin Psychiatry 2008 ; 69(9): 1449-1454.
- 16) Artemenko AR, Kurenkov AL, Nikitin SS, Filatova EG : Duloxetine in the treatment of chronic migraine. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2010 ; 110(1): 49-54.
- 17) Brannon GE, Rolland PD, Gary JM : Use of mirtazapine as prophylactic treatment for migraine headache. Psychosomatics 2000 ; 41(2): 153-154.
- 18) Lévy E, Margolese HC : Migraine headache prophylaxis and treatment with low-dose mirtazapine. Int Clin Psychopharmacol 2003 ; 18(5): 301-303.

● 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2012/1/16)
 migraine and antidepressant 723
 migraine and antidepressant and {(randomized and controlled) or double-blind} 122
 migraine and amitriptyline and {(randomized and controlled) or double-blind} 44
 migraine and imipramine and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
 migraine and clomipramine and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
 migraine and nortriptyline and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
 migraine and trimipramine and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
 migraine and lofepramine and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
 migraine and amoxapine and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
 migraine and dosulepin and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
 migraine and mianserin and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
 migraine and maprotiline and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
 migraine and setipiline and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
 migraine and trazodone and {(randomized and controlled) or double-blind} 5
 migraine and SSRI and {(randomized and controlled) or double-blind} 34
 migraine and paroxetine and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
 migraine and fluvoxamine and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
 migraine and sertraline and {(randomized and controlled) or double-blind} 1
 migraine and SNRI and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
 migraine and milnacipran and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
 migraine and sulpiride and {(randomized and controlled) or double-blind} 1
 migraine and duloxetine 8
 migraine and mirtazapine 5

抗うつ薬(SSRI/SNRI)とトリプタンの併用は安全か

推奨

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。

グレード B

背景・目的

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。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、その安全性に関するエビデンスを解説する。

解説・エビデンス

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)をきたす。SSRI/SNRI、三環系抗うつ薬、MAO 阻害薬、炭酸リチウム、鎮痛薬、鎮咳薬、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¹⁾。診断基準として、Hunter Serotonin Toxicity Criteria²⁾や Sternbach criteria³⁾などが用いられる。

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を発症したとする 29 例の報告をもとに、両者の併用は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、注意喚起を促した⁴⁾。2008 年、Soldin らは、1991 年にトリプタンの使用開始以来、全世界で 1 億人以上がトリプタンを使用し、トリプタン単独使用によるセロトニン症候群は 11 例であったと報告した。また、1 年間の前向き調査で、スマトリプタン皮下注射を使用した 12,339 人のうち、SSRI を併用した 1,784 人を含めて、

セロトニン症候群を生じた例はなかったと報告した⁵⁾。

2010 年、米国頭痛学会は、FDA の勧告の根拠となった 29 例と Soldin らの報告の 11 例を再評価した。29 例中、Sternbach criteria を満たしたのは 10 例で、Hunter Serotonin Toxicity Criteria を満たした例はなかった。また、Soldin らの報告の 11 例についてはセロトニン症候群の診断根拠の詳細が記載されていなかった。以上から、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。また、トリプタンは 5-HT_{1B/1D/1F} 受容体との親和性が高く、5-HT_{1A} 受容体との親和性は低い。一方、動物モデルでは、セロトニン症候群に 5-HT_{2A} 受容体刺激が関与しており、これまで考えられていた 5-HT_{1A} 刺激との関連は懐疑的であることから、薬理学的観点からの見解についても述べている。

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、臨床医は使用に際し注意をはらう必要があると記載している⁶⁾。

●文献

- 1) 日本臨床精神神経薬理学会マニュアル委員会、日本病院薬剤師会、重篤副作用総合対策検討会：重篤副作用疾患別対応マニュアル セロトニン症候群。厚生労働省、2010。
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1003003.pdf>
- 2) Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM: The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM 2003; 96(9): 635-642.
- 3) Sternbach H: The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991; 148(6): 705-713.
- 4) Food and Drug Administration (FDA): Public Health Advisory-Combined Use of 5-Hydroxytryptamine Receptor Agonists (Triptans), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) or Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) May Result in Life-threatening Serotonin Syndrome. 2006.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm124349.htm>
- 5) Soldin OP, Tonning JM: Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network: Serotonin syndrome associated with triptan monotherapy. N Engl J Med 2008; 358(20): 2185-2186.
- 6) Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, Sun-Edelstein C, Tietjen GE: 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 2010; 50(6): 1089-1099.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB: PubMed (2011/12/21)
- {triptans} and {(SSRI) or (SNRI)} 397 件
- {triptans} and {(SSRI) or (SNRI)} and {serotonin syndrome} 40 件
- {triptans} and {serotonin syndrome} 2661 件
- {triptans} and {serotonin syndrome} and {migraine} 86 件

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

推奨

マグネシウム，ビタミン B₂，feverfew はある程度の片頭痛予防効果を期待することができる。これらの薬剤の副作用には重篤なものはみられず，また安価であることから片頭痛予防薬の選択肢として考慮してもよい。NSAIDs，ナプロキセンは，プラセボと比較して有意な片頭痛予防効果があるが，薬物乱用頭痛や依存の問題があることから，短期的な予防療法に限り使用すべきである。

グレード B，C（マグネシウム，ビタミン B₂，feverfew：B，NSAIDs の短期予防療法：C）

背景・目的

自然食品やサプリメントとして使用されているものに片頭痛予防効果が示唆されているものがあり，マグネシウム，ビタミン B₂ (riboflavin)，feverfew が代表的である。処方薬による予防療法を好まない片頭痛患者のなかに，これらのサプリメントの使用を好むものがある。また片頭痛急性期治療に使用される NSAIDs は，月経時片頭痛や月経関連片頭痛の短期的な予防治療にも使用されることが多い。それぞれの片頭痛予防効果について検索を行った。

解説・エビデンス

片頭痛患者の血清中マグネシウムや脳内のマグネシウム濃度が低下しているとの報告があり，片頭痛の予防にマグネシウムの補充が試みられている。片頭痛予防療法としてのマグネシウム経口投与による randomized control trial (RCT) は 5 報あり，4 報が有効¹⁻⁴⁾，1 報が無効であった⁵⁾。よって，マグネシウムは片頭痛予防に有効であると考えられる（推奨グレード B）。片頭痛急性期におけるマグネシウム経静脈投与の RCT は 3 報あり，2 g での試験で無効とする報告⁶⁾，1 g での試験で有効かつ安全性があるとする報告⁷⁾，2 g 投与により頭痛軽減の有用性は認められるが，メトクロプラミドおよびプラセボと比較し有意差は認められなかったとする報告がある⁸⁾。

ビタミン B₂ については片頭痛患者のミトコンドリア機能障害の仮説から，RCT による片頭痛予防効果が検討されている。片頭痛患者 55 人を対象に，ビタミン B₂ を 400 mg/日あるいはプラ

セボを3か月間内服した比較試験では、ビタミンB₂は片頭痛患者の頭痛頻度、頭痛日数の短縮において有意に減少がみられた⁹⁾。小児を対象にしたRCTは2件あり、200 mg/日および50 mg/日を用いた試験はともに有効性を示せなかった^{10, 11)}。ビタミンB₂は、効果が高く、忍容性も良く、低価格であることより主に成人の片頭痛予防に有望である(推奨グレードB)。同様にミトコンドリアの機能改善に有用なコエンザイムQ10を用いた1報のRCTでも有効性が報告されている¹²⁾。

feverfew はハーブの一種で、古くから片頭痛予防に効果があるとされてきた。RCTが3報あり、2報で有効^{13, 14)}、1報はITT解析に限り有効性を認めている¹⁵⁾。副作用はプラセボと同程度であり、用量による差はみられなかった(推奨グレードB)。feverfewのCO₂抽出物(MIG-99)を使用したRCTでもその有効性を認めている¹⁶⁾。

2004年に、これら3剤を合剤として服用し有効性を調べた報告がある¹⁷⁾。片頭痛患者49人に対してマグネシウム300 mg、ビタミンB₂400 mg、feverfew 100 mgの合剤と、ビタミンB₂25 mgを含有したプラセボを3か月間投与したところ、両群間では頭痛の頻度、程度に差はなかったが、内服前と比較すると両群において有意に頭痛改善がみられた。この結果よりマグネシウム、ビタミンB₂、feverfew合剤の効果はもとより、ビタミンB₂25 mgでの片頭痛予防効果が示された。マグネシウム、ビタミンB₂、feverfewは臨床試験数は多くはないが、片頭痛予防薬としての有効性が示されつつある。

NSAIDsなどの鎮痛薬では、ナプロキセンが5つ以上のRCTにおいてプラセボと比較して有意な片頭痛予防効果が示され、副作用は消化器系のものが多いとされているがプラセボと差はみられなかった^{18, 19)}。アスピリンは1,300 mg/日内服の有効性の結果が分かっている^{20, 21)}。選択的COX-2阻害薬ではrofecoxibが月経関連片頭痛の短期予防療法に有効であったとの報告があるが、エビデンスは不十分である²²⁾。わが国で使用されているロキソプロフェンやジクロフェナク、選択的COX-2阻害薬、メロキシカム、エトドラク、ナブメトン片頭痛予防にエビデンスがない。NSAIDsなどの鎮痛薬の一部には片頭痛予防効果がみられ、急性期治療だけでなく予防療法の選択肢として考慮しうるが、薬剤乱用頭痛の問題があり、長期的な予防療法としては適切ではない。月経時片頭痛に対する短期予防療法のRCTは1報あり、ナプロキセン500 mg、1日2回の投与を13日間3サイクル行い、プラセボと比較し有意に頭痛頻度や強度が減少したと報告している²³⁾。月経関連片頭痛に関するエビデンスは乏しく²⁴⁾、一般的に5~7日間投与することが検討されている。片頭痛発作重積に対するRCTの報告はないが、経験的に3~7日間投与することが多い。以上より、月経時片頭痛や月経関連片頭痛、片頭痛発作重積など短期的な予防療法に限り使用すべきである(推奨グレードC)。

●文献

- 1) Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G : Magnesium prophylaxis of menstrual migraine : effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991 ; 31 (5) : 298-301.
- 2) Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R : Prophylaxis of migraine with oral magnesium : results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996 ; 16 (4) : 257-63.
- 3) Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ : Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003 ; 43 (6) : 601-610.
- 4) Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M : The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008 ; 21 (2) : 101-108.
- 5) Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grottemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Göbel H, Fischer M : Magnesium in the prophylaxis of migraine : a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996 ; 16 (6) : 436-440.
- 6) Corbo J, Esses D, Bijur PE, Iannaccone R, Gallagher EJ : Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an

- adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 2001 ; 38 (6): 621-627.
- 7) Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topçuoğlu MA : Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 2001 ; 41 (2): 171-177.
 - 8) Cete Y, Dora B, Ertan C, Özdemir C, Oktay C : A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia* 2005 ; 25 (3): 199-204.
 - 9) Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M : Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis : A randomized controlled trial. *Neurology* 1998 ; 50 (2): 466-470.
 - 10) Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF : Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine : a preliminary placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010 ; 30 (12): 1426-1434.
 - 11) MacLennan SC, Wade FM, Forrest KML, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J : High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children : A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008 ; 23 (11): 1300-1304.
 - 12) Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti RM, Schoenen J : Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis : a randomized controlled trial. *Neurology* 2005 ; 64 (4): 713-715.
 - 13) Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, Hylands PJ : Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J (ClinResEd)* 1985 ; 291 (6495): 569-573.
 - 14) Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR : Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988 ; 2 (8604): 189-192.
 - 15) Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH ; Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis : a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002 ; 22 (7): 523-532.
 - 16) Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH : Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO2-extract (MIG-99) in migraine prevention : a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005 ; 25 (11): 1031-1041.
 - 17) Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R : A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis : a randomized trial. *Headache* 2004 ; 44 (9): 885-890.
 - 18) Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA : Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985 ; 35 (9): 1304-1310.
 - 19) Bellavance AJ, Meloche JP : A comparative study of naproxen sodium, pizotylene and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990 ; 30 (11): 710-715.
 - 20) Ryan RE Sr, Ryan RE Jr : Migraine prophylaxis : a new approach. *Laryngoscope* 1981 ; 91 (9 Pt 1): 1501-1506.
 - 21) O'Neill BP, Mann JD : Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet* 1978 ; 2 (8101): 1179-1181.
 - 22) Von Seggern RL, Mannix LK, Adelman JU : Rofecoxib in the prevention of perimenstrual migraine : an open-label pilot trial. *Headache* 2004 ; 44 (2): 160-165.
 - 23) Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G : Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis : a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990 ; 30 (11): 705-709.
 - 24) Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D : Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache : evidence-based review. *Neurology* 2008 ; 70 (17): 1555-1563.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2012/6/4)
- migraine OR vascular headache OR hemicrania 68389
- & magnesium 271
- & vitamin B 271
- & riboflavin 78
- & feverfew 75
- & naproxen 195
- & flurbiprofen 22
- & ketoprofen 41
- & tolfenamic acid 34
- & aspirin 735
- & fenoprofen 8
- & ibuprofen 228
- & indomethacin 575
- & lornoxicam 6
- & rofecoxib 30
- & meloxicam 3
- & etodolac 8
- & nabumetone 4
- & loxoprofen 7
- & diclofenac 102
- & mefenamic acid 31
- & tramadol 17
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2011/11/21)

(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Magnesium/TH or マグネシウム /AL) 21
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("Magnesium Sulfate"/TH or 硫酸マグネシウム /AL) 4
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Riboflavin/TH or ビタミン B2/AL) 11
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ナツシロギク/AL 4
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Aspirin/TH or アスピリン/AL) 61
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Indomethacin/TH or インドメタシン/AL) 20
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Ibuprofen/TH or イブプロフェン/AL) 43
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Rofecoxib/TH or rofecoxib/AL) 3
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Meloxicam/TH or Meloxicam/AL) 1
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Naproxen/TH or naproxen/AL) 12
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Ketoprofen/TH or ketoprofen/AL) 1
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Loxoprofen/TH or loxoprofen/AL) 18
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Diclofenac/TH or diclofenac/AL) 11
(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("Mefenamic Acid"/TH or メフェナム酸/AL) 5
flurbiprofen, tolfenamic acid, fenoprofen, lornoxicam, Etodolac Nabumetone, tramadol, tramadol-acetaminophen は 0

片頭痛のその他の予防療法は有効か

推奨

ジヒドロエルゴタミンは、以前より使用されている片頭痛予防薬であり、大規模研究も行われ有効性が示されているので予防薬として適切と考えられるが、現状では、トリプタンとの併用禁忌のために、予防薬の第1選択薬としてあまり使用されていない。また、melatoninの片頭痛予防効果は、有効であるとの報告が散見されるが、RCTでは有用性が示されていない。しかし、重篤な副作用はみられず、他の予防療法が無効な場合などに片頭痛予防薬として考慮してもよい。また、オランザピンに関しては、エビデンスが少ないが有効であるとの報告が散見され、副作用に注意しながら、他の予防療法が無効な場合などに考慮してもよい。

グレード B, C (ジヒドロエルゴタミン：B, melatonin, オランザピン：C)

背景・目的

ジヒドロエルゴタミンに関して、片頭痛発作予防効果につき大規模研究を中心に検索した。さらに、melatoninが以前より発作抑制効果があるという報告が散見されるため、有用につきエビデンス検索を行った。難治性頭痛に対して、抗精神病薬であるオランザピンが経験的に使用されることがある。そこで、オランザピンの予防効果についてもエビデンス検索を行った。また、バターバー(西洋フキ)の片頭痛発作予防効果についてもエビデンス検索を行った。

解説・エビデンス

ジヒドロエルゴタミンに関しては、いくつかのRCTが報告されているが、フランスで363名の片頭痛患者を対象に1か月のプラセボ投与後に5か月間ジヒドロエルゴタミンかプラセボを内服させる研究[PROMISE study：PROphylaxis of Migraine with SEglor (dihydroergotamine mesilate)]¹⁾が行われた¹⁾。その結果、ジヒドロエルゴタミン内服は片頭痛発作予防に有効で、生活改善できたと報告している。投与方法としては、1回1mgを1日3回投与する。さらにいくつかの臨床研究がなされているが、概ね片頭痛発作予防に効果的であったとの報告が散見される。しかし、わ

が国においては、小児の患者では使用されることもあるが、成人の患者では第1選択薬としては使用される頻度が少ない。

松果体より分泌される melatonin は、視床下部機能などに影響を与え、片頭痛病態に深く関与していることが知られている。片頭痛患者で、melatonin 分泌障害により CGRP 放出異常などが報告されており、作用機序的には片頭痛の予防薬の1つになる可能性は大いにある。また、melatonin 3 mg/日では、片頭痛発作予防効果がありとの報告があるが、片頭痛患者 48 名による RCT では、就寝 1 時間前に melatonin 2 mg 内服群では、プラセボ群と有意な差がなかったとの報告もある^{2,3)}。いずれにせよ、少数の検討例であり、今後大規模な RCT が必要と思われる。

臨床実地上で難治性の頭痛に対してオランザピンを使用するケースがあるが、オランザピンに関する文献はいまだ少なく、Silberstein らの報告が少数例ではあるが、有効性を示した報告である⁴⁾。50 例の難治性頭痛に対して少なくともオランザピンを 3 か月以上投与した場合に、オランザピン 5 mg/日もしくは 10 mg/日を内服することにより頭痛発作が著効したと報告している。よって、既存の予防薬では効果がない症例やうつ病、双極性障害などの精神疾患が共存している場合には、非常に有効であると報告している。しかし、副作用として体重増加が 38% の症例にみられ、意識障害や糖尿病などの患者には使用禁忌となっているので注意が必要である。

バターバー（西洋フキ）は、2 つの RCT が報告されている。293 名の片頭痛患者に対してバターバー（Petadolex）150 mg/日内服群が、Petadolex 100 mg/日内服群およびプラセボ投与群と比較して、内服後 3～4 か月で有意に発作回数を減少させた。また、50% 以上の患者で症状の改善を認めている。さらに、重篤な副作用は少なく、消化器症状（げっぷなど）が主なものである。なかには肝機能障害や悪性腫瘍の出現などが報告されている⁵⁻⁸⁾。

2012 年 1 月 27 日、英国 MHRA (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) が肝毒性を有するとのことで、バターバー（西洋フキ）を含む製品を使用しないように注意喚起を行っており、これに伴いわが国の厚生労働省もそれら製品の摂取を控えるように注意喚起を促している（2012 年 2 月 8 日）。

●文献

- 1) Pradalier A, Lantéri-Minet M, Géraud G, Allain H, Lucas C, Delgado A : The PROMISE study : PROphylaxis of migraine with SEglor(dihydroergotamine mesilate) in French primary care. CNS Drug 2004 ; 18(15): 1149-1163.
- 2) Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI : Prophylaxis of migraine with melatonin : A randomized controlled trial. Neurology 2010 ; 75(17): 1527-1532.
- 3) Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J : Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. Neurology 2004 ; 63(4): 757.
- 4) Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD : Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. Headache 2002 ; 42(6): 515-518.
- 5) Agosti R, Duke RK, Chrubasik JE, Chrubasik S : Effectiveness of Petasites hybridus preparation in the prophylaxis of migraine : a systematic review. Phytomedicine 2006 ; 13(9-10): 743-746.
- 6) Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A : Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology 2004 ; 63(12): 2240-2244.
- 7) Pothmann R, Danesch U : Migraine prevention in children and adolescents : results of an open study with a special butterbur root extract. Headache 2005 ; 45(3): 196-203.
- 8) Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U : The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine : reanalysis of efficacy criteria. Eur Neurol 2004 ; 51(2): 89-97.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/11/18)
 migraine & {melatonin} 61 件
 & {olanzapine} 5 件
 & {butterbur} 35 件
 & {dihydroergotamine} 391 件 & {prevention} 76 件
 & {prophylaxis} 88 件

ボツリヌス毒素 (botulinum neurotoxin : BoNT) は片頭痛の予防に有効か

推奨

A型ボツリヌス毒素は、慢性片頭痛に対する症状軽減効果が複数のプラセボを用いたランダム化無作為試験で証明されている。また、慢性片頭痛に対する症状軽減効果は、トピラマートと同等であることが複数の試験によって証明されている。一方、反復性片頭痛に対する効果は明確でない。したがって、慢性片頭痛に対して、他の治療が無効の場合には使用することを考慮してもよいと考えられる。ただしわが国では保険適用はない。

グレードA

背景

ボツリヌス毒素 (botulinum neurotoxin : BoNT) は、ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) によって産生される亜鉛依存性蛋白質分解酵素である。神経終末で受容体に結合して細胞内に取り込まれ、SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptor) 蛋白質を分解することで、エクソサイトーシス (exocytosis) を阻害する。その結果、神経伝達物質の分泌や細胞膜受容体の発現に影響を与えることで効果を発揮する。BoNT は A～G 型に分類され、片頭痛に臨床応用されているのは A 型 (BoNT-A) である。BoNT-A は、ジストニアの治療のみならず疼痛疾患や自律神経障害に対して効果が実証されている。BoNT-A がどのようにして、片頭痛に薬効を発揮するのかは不明な点が多いが、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の放出抑制や筋収縮抑制が関連するのではないかと推測されている¹⁾。

解説・エビデンス

A 型ボツリヌス毒素 (BoNT-A) は、Botox あるいは Dysport と呼ばれる製剤が世界的に発売されており、前者はわが国において、主にジストニアの治療に臨床使用されている。2000 年前後から、BoNT-A の発作性片頭痛に対する予防効果が、プラセボを用いたランダム化二重盲検試験によって検討されるようになった。主要評価項目としては、頭痛発作の回数のベースラインからの変化が設定されたが、プラセボに比較して明らかな差を認めなかったり²⁾、BoNT-A の 25 U が

75 U の効果を上回る³⁾といった解釈困難な結果が出たりしたことを踏まえ、Evers らは、BoNT-A の発作性片頭痛予防効果は不確実と結論した⁴⁾。しかし、最近の Dysport とプラセボを比較したランダム化二重盲検試験では、二次評価項目ではプラセボに比較して優位性が示されており⁵⁾、いくつかのオープンラベル試験で BoNT-A の有効性が報告されていることから、BoNT-A の発作性片頭痛に対する予防効果が完全に否定されたわけではないと思われる。

一方、北米では慢性連日性頭痛(CDH)や慢性片頭痛に対する BoNT-A の効果が注目されるようになった。Mathew らは、355 名の CDH 患者をプラセボ群と BoNT-A 治療群に無作為に割り付けて、180 日間にわたって治療効果を検討した⁶⁾。このとき、CDH 患者の大多数は慢性片頭痛患者であった。主要評価項目として掲げられた、30 日間における頭痛を認めない日のベースラインからの変化に関しては、BoNT-A 治療群とプラセボ群で変化はなかったが、頭痛回数が 50% 以下になった患者の割合などの二次評価項目では有意差が認められた。また、本研究の対象者のなかで予防治療を受けていない者のみを抽出して解析したところ、プラセボ群に比較して BoNT-A 治療群で多くの評価項目で有意差をもって頭痛症状改善が確認された⁷⁾。これを受けて、北米とヨーロッパの多施設が共同して PREEMPT(The Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy)と呼ばれる BoNT-A の慢性片頭痛に対する薬効を調べる Phase III 臨床研究が企画された。このうち、PREEMPT1 は北米で、PREEMPT2 はヨーロッパと北米で並行して行われた。この研究には、合計 1,384 名もの慢性片頭痛患者が参加し、BoNT-A 治療群では 155～195 U が投与された。二重盲検期間は比較的長い 24 週間が設定された。PREEMPT1 では、主要評価項目として設定された 28 日間における頭痛回数のベースラインからの変化に関しては、プラセボ群と BoNT-A 治療群で有意差が得られなかった⁸⁾。しかし、PREEMPT2 では、主要評価項目に掲げられた 28 日間における頭痛を認めた日数のベースラインからの変化に、両群間で有意差が確認された⁹⁾。PREEMPT1、2 をまとめた結果解析では、BoNT-A はプラセボ群に比較して有意に慢性片頭痛患者の症状軽減効果を認めると結論づけられている¹⁰⁾。また、慢性片頭痛の症状軽減効果に関しては、トピラマートと比較して同等の効果が報告されている^{11,12)}。なお、多くの臨床研究の結果から、BoNT-A は重篤な副作用発現は少なく、忍容性が高いと評価されている。PREEMPT の結果を受けて、欧米諸国では慢性片頭痛に対する BoNT-A の使用が認可されている。

●文献

- 1) Durham PL, Cady R: Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache* 2011; 51 (10): 1573-1577.
- 2) Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A: Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine — a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24(10): 838-843.
- 3) Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S: Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000; 40(6): 445-450.
- 4) Evers S, Rahmann A, Haase J, Husstedt IW: Treatment of headache with botulinum toxin A—a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002; 22(9): 699-710.
- 5) Chankrachang S, Arayawichanont A, Pongvarin N, Nidhinandana S, Boonkongchuen P, Towanabut S, Sithinamsuwan P, Kongsangdao S: Prophylactic botulinum type A toxin complex (Dysport®) for migraine without aura. *Headache* 2011; 51(1): 52-63.
- 6) Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C; BOTOX CDH Study Group: Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45(4): 293-307.
- 7) Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD; BOTOX CDH Study Group: Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005; 45(4): 315-324.
- 8) Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic

- Migraine Study Group : OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 2010 ; 30(7): 793-803.
- 9) Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF ; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group : OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010 ; 30(7): 804-814.
 - 10) Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF ; PREEMPT Chronic Migraine Study Group : OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010 ; 50(6): 921-936
 - 11) Mathew NT, Jaffri SF : A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine : a pilot study. Headache 2009 ; 49(10): 1466-1478.
 - 12) Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU : A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. Headache 2011 ; 51(1): 21-32.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
- Botulinum neurotoxin and migraine 198 文献

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

1. 診断

国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) の診断基準に準拠して診断する。

グレードA

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が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、片頭痛予防薬であるバルプロ酸やロメリジンなどを考慮してもよい。

グレードC

背景・目的

ICHD-II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、そのなか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。本項では、典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものの診断および治療意義についての論文を検索した。

解説・エビデンス

1. 診断

国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) による診断基準^{1, 2)}

- A. B～Dを満たす発作が2回以上ある
- B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があり、失語症状はあってもなくてもよいが運動麻痺(脱力)は伴わない
 - 1. 陽性徴候(きらきらした光・点・線など)および/または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の

視覚症状

2. 陽性徴候(チクチク感)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

C. 少なくとも以下の2項目を満たす

1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状(あるいはその両方)

2. 少なくとも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

3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内

4. 歩行または階段を昇るなどの日常的な動作により増悪しない

D. 前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に頭痛は生じない

E. その他の疾患によらない

2,110名を対象にした Framingham 研究では、頭痛発作を伴わない視覚性前兆は26名(1.23%)に認められ、そのなかで77%は50歳を超えてから発症し、42%は片頭痛の既往がなく、58%は一度も頭痛を伴ったことがなかった³⁾。100名の女性片頭痛患者および245名の健常女性を対象にした研究では、片頭痛患者における視覚性前兆のみで頭痛を伴わないものの有病率は37%、一般集団では13%であった⁴⁾。前兆のある片頭痛患者81名を10~20年観察した報告では、11%が頭痛発作を伴わない視覚性前兆へと変化した⁵⁾。よって、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人が多いといえる。

一過性脳虚血発作、再発性脳塞栓症、てんかん発作、網膜疾患などと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する必要がある。積極的に頭部MRI、MRA、脳波検査などを行うべきである。

2. 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らかなエビデンスはなく、Framingham 研究では、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報告している³⁾。一方、前兆のある片頭痛患者では脳梗塞が多いことが明らかにされており、脳梗塞のリスクを前兆の有無で片頭痛患者を層別化した8件の研究を対象としたメタ解析では、前兆のある片頭痛患者のリスクは2.16(1.53~3.03)と、前兆のない片頭痛患者のリスク1.23(0.90~2.11)と比較して有意に高いが、絶対数は非常に少ない⁶⁾。さらに、780名を対象にした集団ベースの横断研究では、前兆のある片頭痛患者は、深部白質病変はオッズ比12.4、脳梗塞はオッズ比3.4と有意に高かったが、認知機能低下とは関連がなかったと報告している⁷⁾。

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よい。これまでは症例報告が中心であり、予防療法としてバルプロ酸やガバペンチン、トピラマート、プロプラノロール、ロメリジンなどが使用されているが、日本では保険適用のあるバルプロ酸やロメリジンが推奨される⁸⁾。Gap junction 阻害薬である tonabersat による無作為二重盲検プラセボ対照交叉試験では、頭痛そのものの頻度は変化しないが、前兆の出現回数は12週間中平均3.2回から1回へと有意に減少しており、今後新たな治療選択肢となりうる可能性がある⁹⁾。トリプタンの前兆に

対する抑制効果は認められていないため、典型的の前兆のみで頭痛を伴わないものに対する投与の意義はない^{10, 11)}。

●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) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第2版(ICHG-Ⅱ)．日本頭痛学会誌 2004 ; 31(1): 13-188.
- 3) Wijman CA, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Beiser AS : Migrainous visual accompaniments are not rare in late life : the Framingham Study. Stroke 1998 ; 29(8): 1539-1543.
- 4) Mattsson P, Lundberg PO : Characteristics and prevalence of transient visual disturbances indicative of migraine visual aura. Cephalalgia 1999 ; 19(5): 479-484.
- 5) Cologno D, Torelli P, Manzoni GC : Migraine with aura : a review of 81 patients at 10-20 years' follow-up. Cephalalgia 1998 ; 18(10): 690-696.
- 6) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T : Migraine and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. BMJ 2009 ; 339 : b3914.
- 7) Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, Boussier MG, Dufouil C, Tzourio C : Headache, migraine, and structural brain lesions and function : population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. BMJ 2011 ; 342 : c7357.
- 8) Kunkel RS : Migraine aura without headache : benign, but a diagnosis of exclusion. Cleve Clin J Med 2005 ; 72(6): 529-534.
- 9) Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J : Effects of tonabersat on migraine with aura : a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. Lancet Neurol 2009 ; 8(8): 718-723.
- 10) Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P : Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. Neurology 1994 ; 44(9): 1587-1592.
- 11) Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J : No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol 2004 ; 11(10): 671-677.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2012/6/4)
Typical migraine aura without headache 228
Typical aura without headache 3665
& stroke 442
& brain infarction 114
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web(2012/6/4)
典型的の前兆のみで頭痛を伴わないもの 5
Typical migraine aura without headache 0

慢性片頭痛はどのように治療するか

推奨

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。

グレード B

背景・目的

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を制限し、薬物乱用頭痛への転化を抑制し、日常生活機能動作を改善させることにある¹⁾。近年、慢性化の病態生理、脳内で生じる器質的な変化について明らかにされつつある〔CQ II-1-6-1 片頭痛の予後はどうか(片頭痛慢性化を含む)100 頁参照〕。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、生活の質の低下がみられ、さらに、不安や抑うつ、医療機関への受診が多く²⁾、治療の重要性が増している。慢性片頭痛、慢性連日性頭痛に対する薬物治療(A 型ボツリヌス毒素は除く)について、特に double-blind placebo-controlled trial について文献検索を行った。

解説・エビデンス

1993 年以降 2011 年までの文献検索(英語)を行った。慢性片頭痛(CM)、慢性連日性頭痛(CDH)の予防療法の 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(GBP)、バルプロ酸(VPA)、トピラマート(TPM)、レベチラセタム(LEV)、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であった。

2003 年に GBP 2,400 mg/日を 6 週間投与する GBP プラセボのクロスオーバー試験³⁾では、治療期間あたりの非頭痛日数の割合が GBP で 9.1%多かった。副作用は GBP で 31%にみられ、主な副作用は、めまい、傾眠、失調、嘔気であった。

VPA 1,000 mg/日を 3 か月間投与した試験⁴⁾では、プラセボと比較し、CM の患者では最大の痛みスケール(Visual Analog Scale : VAS)と通常 VAS、頭痛頻度が有意に低下した。VPA の副作用は

まれであった。

エビデンスが多いのは TPM⁵⁻⁷⁾であり、TPM 約 100 mg/日を 3 か月間投与したところ、月の頭痛日数がプラセボに対し有意に減少した。しかし、高頻度の反復片頭痛が CDH への進展するのを TPM が抑制できるかどうかについては、プラセボと有意差はなかった。主な副作用は感覚障害、疲労、眩暈、嘔気であったが重篤な副作用はなかった。

LEV 3 g/日対プラセボの試験⁸⁾で、LEV で頭痛日数の減少は有意でなかったが、VAS が有意に改善したと報告された。

アミトリプチリンは 1976～79 年に行われた試験が 2011 年に報告された⁹⁾。アミトリプチリン (25～100 mg/日)投与で試験開始 8 週後と 16 週後に CDH で頭痛頻度の有意な減少がみられた。副作用はアミトリプチリンで口渇、便秘、尿閉、眩暈であった。

A2 アドレナリン受容体アゴニストであるチザニジン (平均 18 mg/日)対プラセボの試験¹⁰⁾では、頭痛日数、頭痛の強度、頭痛時間でチザニジンが有効であった。しかし、MIDAS ではチザニジンとプラセボの間に有意差がなかった。

以上より、わが国で CM、CDH 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 (片頭痛に対しては適用外処方) が考えられ、今までの経験を考慮してロメリジンも挙げられる。

●文献

- 1) D'Amico D : Pharmacological prophylaxis of chronic migraine : a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol Sci* 2010 ; 31 (Suppl 1): S23-28.
- 2) Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB : Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs-results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011 ; 31 (3): 301-315.
- 3) Spira PJ, Beran RG : Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group : Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache : a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003 ; 61 (12): 1753-1759.
- 4) Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F : The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008 ; 9 (1): 37-41.
- 5) Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, Cady R, Freitag F, Mathew N, Biondi DM, Ascher S, Olson WH, Hulihan J : Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: the topiramate INTREPID study. *Cephalalgia* 2011 ; 31 (1): 18-30.
- 6) Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J : Topiramate Chronic Migraine Study Group : Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007 ; 47 (2): 170-180.
- 7) Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ : TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group : Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007 ; 27 (7): 814-823.
- 8) Beran RG, Spira PJ : Levetiracetam in chronic daily headache : a double-blind, randomized placebo-controlled study. (The Australian KEPPRA Headache Trial[AUS-KHT]). *Cephalalgia* 2011 ; 31 (5): 530-536.
- 9) Couch JR : Amitriptyline Versus Placebo Study Group : Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011 ; 51 (1): 33-51.
- 10) Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR : Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine : a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002 ; 42 (6): 470-482.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed (2011/12/21)
 chronic daily headache treatment 17966
 & chronic migraine 1641
 & therapy 1468
 chronic daily headache double-blind placebo-controlled study 764

 chronic migraine & treatment 2029
 & therapy 1764
 & double-blind placebo-controlled study 47

III

緊張型頭痛

緊張型頭痛にはどのような分類があるか

推奨

緊張型頭痛の分類は 1962 年以降いくつかの分類が提唱されてきたが、2004 年に公開された国際頭痛学会分類 改訂 2 版 (ICHD-II 分類) に基づいて分類することが推奨される。

グレード A

背景・目的

診療・治療方針に関して基本的な指針となる診断分類は重要であることは議論を待たない。ICHD-II 分類は、単に分類学に基づいたものではなく、診断・治療についてあらゆる側面から科学的かつ実際に検討されたものである。

解説・エビデンス

緊張型頭痛 (tension-type headache : TTH) の分類は、2004 年に公表された国際頭痛分類第 2 版 (The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition : ICHD-II)¹⁾ に準じ定められている²⁾。

国際頭痛分類初版(1988)³⁾で採り入れられた反復性と慢性の区別はきわめて有用であり、ICHD-II では、反復性をさらに頻度により細分類し、それを病態生理の違いによると明確に述べた。かつての反復性緊張型頭痛 (episodic tension-type headache : ETTH) を、頭痛の頻度が月あたり 1 回未満 (<12 日/年) の稀発型 (2.1 infrequent episodic tension-type headache : IETTH) と、より頻度が高く持続の長い (<15 日/月) 頻発型 (2.2 frequent episodic tension-type headache : FETTH) に分類した。稀発型が個人に及ぼす影響はごくわずかなもので、ある意味では、日常生活のストレスに対する生理的な反応の範囲内と理解される。しかし、頻繁に罹患することにより、時として高価な薬剤や予防治療薬が必要となるほどの支障をきたすことがある。月あたり 15 回以上 (≥15 日/月) の慢性緊張型頭痛 (2.3 chronic tension-type headache : CTTH) に分類される頭痛は、生活の質 (QOL) を大きく低下させ、日常生活に高度の支障をきたし、重い個人的社会経済的費用負担を伴う。

以下に緊張型頭痛の項を抜粋してその分類を示す。国際頭痛学会分類改訂 3 版 (ICHD-III) が作

成過程にあるが、分類自体に大きな変更はない見込みである。

2. 緊張型頭痛

2.1 稀発反復性緊張型頭痛

2.1.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う稀発反復性緊張型頭痛

2.1.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない稀発反復性緊張型頭痛

2.2 頻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

2.2.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない頻発反復性緊張型頭痛

2.3 慢性緊張型頭痛

2.3.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う慢性緊張型頭痛

2.3.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない慢性緊張型頭痛

2.4 緊張型頭痛の疑い

2.4.1 稀発反復性緊張型頭痛の疑い

2.4.2 頻発反復性緊張型頭痛の疑い

2.4.3 慢性緊張型頭痛の疑い

●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) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会, 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 作田 学, 平田幸一, 鈴木則宏, 竹島多賀夫, 山根清美, 若田宣雄, 岩田 誠, 中島健二 : 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 2002 ; 42 (4): 330-362.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. of headache. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia 1988 ; 8 (Suppl 7): 1-96.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/14)
tension type headache 2458
& classification 519
& history 95
(ただしすべてで有用な文献なし)

緊張型頭痛はどのように診断するか

推奨

緊張型頭痛は、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の診断基準に準拠して診断する。

グレードA

背景・目的

診断基準には診断、治療についてあらゆる側面から科学的かつ実際に検討されたものである必要がある。他の疾患と同様に、このような必要条件を満たす診断基準に基づいて緊張型頭痛を診断する必要がある。ここでは、緊張型頭痛の診断のポイントと、ICHD-IIに示された診断基準を示す。

解説・エビデンス

以下に緊張型頭痛の診断基準(日本語版)を示す。

各緊張型頭痛は主にその発症頻度で診断される(A項)。そして以下の項目を満たすものである。

- B. 頭痛は30分～7日間持続する
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
 1. 両側性
 2. 性状は圧迫感または締め付け感(非拍動性)
 3. 強さは軽度～中等度
 4. 歩行や階段の昇降のような日常的な動作により増悪しない
- D. 以下の両方を満たす
 1. 悪心や嘔吐はない(食欲不振を伴うことはある)
 2. 光過敏や音過敏はあってもどちらか一方のみ
- E. その他の疾患によらない

A 項：

- 2.1 稀発反復性緊張型頭痛は、1 か月に 1 日未満(年間 12 日未満)の頻度で生じる頭痛
- 2.2 頻発反復性緊張型頭痛は、1 か月に 1 日以上、15 日未満(年間 12 日以上 180 日未満)の頻度で生じる頭痛
- 2.3 慢性緊張型頭痛は、1 か月に 15 日以上(年間 180 日以上)の頻度で生じる頭痛
- 2.4 緊張型頭痛の疑いは、緊張型頭痛の診断基準を 1 つだけ満たさず、かつ片頭痛でないものである。

一般臨床家からの意見では、片頭痛と緊張型頭痛は重症度や悪心・嘔吐、光・音過敏の有無などからは鑑別できない場合がしばしばあり、緊張型頭痛と片頭痛の移行型あるいは中間型とも考えられる頭痛の存在が問題となる^{1,2)}。また、慢性頭痛の診断は薬物乱用との問題も関連し鑑別が困難な場合も多く、この問題解決はなされたとはいえない(CQ Ⅲ-5, 199 頁参照)。

一方、国際頭痛分類初版(1988)³⁾の緊張型頭痛の基準では陰性所見が多く採用されているため、それ以外の頭痛も拾ってしまうという問題点も提起されてきたが、IHS 分類初版の欠点に鑑み、ICHD-II⁴⁾では慢性片頭痛と緊張型頭痛の疑いの項目を盛り込みこの問題をほぼ解決したと考えられる。診断の基準の骨子は片頭痛の診断の裏返しといってもよい。さらに、ICHD-II⁴⁾では反復性緊張型頭痛を、頭痛の頻度が月あたり 1 回未満の稀発型と頻発型にさらに細分している。稀発型が個人に及ぼす影響は比較的わずかなものであるため、医療関係者からあまり大きくは注目されていない。しかし、緊張型頭痛は頻繁に罹患することにより、時として高価な薬剤や予防治療薬が必要となるほどの支障をきたすことがある。また、慢性型に分類される頭痛は生活の質(QOL)を大きく低下させ、高度の障害を引き起こす深刻な疾患である。

ICHD-II 分類は、単に分類学に基づいたものではなく、渉猟可能なほぼすべてのエビデンスの高い論文を十分に吟味したものであり、これを診断に使用することについての、推奨度は高い。国際頭痛学会分類改訂 3 版(ICHD-Ⅲ)が作成過程にあるが、大きな変更はない見込みである。

●文献

- 1) Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftell F : Primary headaches : a convergence hypothesis. Headache 2002 ; 42 (3) : 204-216.
- 2) Manzoni GC, Torelli P : Headache screening and diagnosis. Neurol Sci 2004 ; 25(Suppl 3) : S255-257.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia 1988 ; 8(Suppl 7) : 1-96.
- 4) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004 ; 24(Suppl 1) : 9-160.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/12/14)
 tension type headache 2458
 & classification 519
 & history 95
 (ただしすべてで有用な文献なし)

どの程度の緊張型頭痛患者が存在するのか またその危険因子や誘因・予後はどうか 本当の緊張型の数は

推奨

緊張型頭痛は一次性頭痛のなかで最も多い頭痛であるが、有病率は調査により大きく異なっている。正しい有病率を知るためには、適切な調査法の確立や診断上の問題点を整理する必要がある。緊張型頭痛の危険因子や誘因に確定したものはない。反復性緊張型頭痛の予後は大半の例で良好であるが、一部は慢性緊張型頭痛に移行して予後不良な例がある。

グレード B

背景・目的

緊張型頭痛は一次性頭痛のなかで最も多い頭痛であるが¹⁾、不明な点が最も多い頭痛でもある。危険因子や誘因・予後を知るとは緊張型頭痛の治療上重要である。

解説・エビデンス

国際頭痛学会(IHS)などと世界保健機関(WHO)が共同して行った“Lifting The Burden : The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide”において、Stovner らはそれまでの世界の頭痛疫学調査の結果をまとめて、世界人口での頭痛有病率を算定した¹⁾。これによると世界人口での緊張型頭痛の有病率は38%で、成人に限ると42%である。しかし、この試算に用いられた緊張型頭痛の成人の疫学調査は12のみで、片頭痛と比べるときわめて少なかった。また、各調査で示された有病率は、1年有病率では21.7~86.5%、生涯有病率では12.9~78%と、調査により大きな開きがあった。日本の疫学調査では、Takeshima ら²⁾の大山町での調査である1年有病率21.7%が、この試算に用いられている。Stovner らの報告以降もいくつかの疫学調査が行われているが、有病率にはやはり大きな差がある。ただし、緊張型頭痛が一次性頭痛のなかで最も有病率が高いこと、女性のほうが男性よりも有病率が高いことはほとんどの調査で共通している。教育歴や居住場所(都市部か郡部か)などで有病率の有意差を認める報告もあるが、調査により一定していない。有病率がヨーロッパで高く、アフリカでは低いことから、緯度と有病率の相関を強調する報告もある³⁾が、有病率の差は調査方法(対面、電話、アンケートなど)の違いによる要

素が大きいと考えられている¹⁾。正しい有病率の調査のためには、適切な調査方法を確定することに加え、慢性片頭痛と慢性緊張型頭痛の重複診断の問題や、変容型片頭痛と慢性緊張型頭痛の鑑別など診断上の問題を整理する必要があることも指摘されている⁴⁾。

緊張型頭痛の危険因子や誘因の研究は少なく、確立されたものはない。肥満、運動不足、喫煙がそれぞれ独立した危険因子であるとする報告もある⁵⁾。一方、肥満は片頭痛の反復発作性から慢性への進展にかかわる因子であるが、緊張型頭痛では異なるとする報告もある⁶⁾。

緊張型頭痛の有病率は加齢とともに低下するが、片頭痛のような顕著な減少はなく、多くはないが50歳以降に初発する例もあり、高齢者においても有病率は高く維持されている⁷⁾。反復性緊張型頭痛の予後はほとんどの例で良好であるが、一部は慢性緊張型頭痛に移行する。Lyngbergらは緊張型頭痛の予後不良因子として、最初から慢性であること、片頭痛との共存、未婚、睡眠障害共存を挙げている⁸⁾。

●文献

- 1) Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA : The global burden of headache : a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007 ; 27(3): 193-210.
- 2) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakimi K, Nakashima K : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44(1): 8-19.
- 3) Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND : The prevalence of headache may be related with the latitude : a possible role of Vitamin D insufficiency? *J Headache Pain* 2010 ; 11(4): 301-307.
- 4) Monteith TS, Sprenger T : Tension Type Headache in adolescence and childhood : Where Are We Now? *Curr Pain Headache Rep* 2010 ; 14(6): 424-430.
- 5) Robberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner LJ, Holmen TL, Zwart JA : An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. *Neurology* 2010 ; 75(8): 712-717.
- 6) Bigal ME, Lipton RB : Obesity and chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2008 ; 12(1): 56-61.
- 7) Crystal SC, Grosberg BM : Tension-type headache in the elderly. *Curr Pain Headache Rep* 2009 ; 13(6): 474-478.
- 8) Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R : Prognosis of migraine and tension-type headache : a population-based follow-up study. *Neurology* 2005 ; 65(4): 580-585.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/3/10)
tension type headache 2347
& prevalence 652
& risk factor 205
& prognosis 311

緊張型頭痛の病態はどのように理解されているのか

推奨

緊張型頭痛の病態や発症機序はいまだ不明である。しかし、稀発反復性緊張型頭痛、頻発反復性緊張型頭痛については末梢性疼痛メカニズムが役割を果たしているのに対し、慢性緊張型頭痛においては中枢性疼痛メカニズムがより重要な役割を果たしている可能性が高いことが明らかになりつつある。

グレード B

背景・目的

緊張型頭痛は一次性頭痛のなかで最も多い頭痛の1つである。しかし、その正確な発症機序はいまだ不明であり、その病態生理についても一次性頭痛のなかで最も研究が進んでいない疾患の1つである。

緊張型頭痛は以前は主として心因性のものともみなされていたが、国際頭痛分類初版(1988)公表以後、少なくとも緊張型頭痛の重症サブタイプに関しては、神経の病態基盤をもった異常を強く示唆する多数の研究が発表されてきた。ここでは、その緊張型頭痛の病態をエビデンスに基づいて概説する。

解説・エビデンス

1. 末梢性要素

頭蓋周囲筋の圧痛が緊張型頭痛で健常者より頻度が高いことが証明されている。しかも、圧痛の度合いが緊張型頭痛の頻度や強度と相関することも知られており¹⁾、女性でその傾向が強いと報告されている²⁾。一方、小児では頭蓋周囲頸部および肩の圧痛は正常であった³⁾。しかし、圧痛の度合いの評価は検者間により相違があり、客観的な評価はなかなか困難である。緊張型頭痛における圧痛評価は、TTS、筋硬度計により客観的になされることが証明されている⁴⁻⁶⁾。筋電図により緊張型頭痛の筋緊張評価がなされることも知られている⁴⁾。

慢性緊張型頭痛に対してボツリヌス毒素を投与した検討では、側頭筋における筋電図の改善は

得られたが、頭痛は改善しなかった⁷⁾。さらに慢性緊張型頭痛は健常者と比較し、安静・運動における僧帽筋の乳酸濃度にも差がないことが示され⁸⁾、僧帽筋の圧痛点における炎症性メディエーターの増加もみられていない⁹⁾。このため、慢性緊張型頭痛の病態には、頭蓋周囲筋の活動亢進、炎症、代謝障害は関与していないと推察されている¹⁰⁾。

2. 中枢性要素

慢性緊張型頭痛では運動負荷による僧帽筋の血流増加が乏しいことが示され、中枢神経系の過興奮による交感神経性血管収縮の関与も考えられているほか¹¹⁾、単純な電気刺激および2 Hzの反復刺激による検討で疼痛感度の増大が認められ、中枢神経系における疼痛制御機構の異常が指摘されている¹²⁾。

また、体内で一酸化窒素を発生させるニトログリセリンの投与により数時間後に典型的な緊張型頭痛が出現することが知られており¹³⁾、片頭痛と同様に慢性緊張型頭痛では一酸化窒素に対する中枢性過敏が示唆されている¹⁰⁾。さらに一酸化窒素を阻害するL-N(G)-塩酸メチルアルギニン投与により筋の圧痛が軽減し、臨床的に頭痛が緩和されることが証明されている^{14, 15)}。これは緊張型頭痛でも三叉神経の感作が中枢性要素であるという仮説を裏づけるものと考えられる¹³⁾。

正常者では三叉神経を求心路として刺激した際、脳幹脊髄三叉神経運動核に連絡する橋被蓋外側中間ニューロンによる筋収縮の抑制機構が存在することが知られているが、緊張型頭痛の一部においては、この中枢の筋収縮抑制機構が欠如していることが報告され^{15, 16)}、慢性緊張型頭痛では二次的な三叉神経系の侵害受容器が関与している可能性が指摘されている¹⁷⁾。

一方、反復性緊張型頭痛では、筋膜の求心性感覚神経の末梢感作が筋における感覚過敏の要因である可能性が指摘されている¹⁸⁾。

●文献

- 1) Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J : Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 1993 ; 52(2) : 193-199.
- 2) Buchgreitz L, Lyngberg A, Bendtsen L, Jensen R : Increased prevalence of tension-type headache over a 12-year period is related to increased pain sensitivity. A population study. *Cephalalgia* 2007 ; 27(2) : 145-152.
- 3) Anttila P, Metsähonkala L, Mikkelsen M, Aromaa M, Kautiainen H, Salminen J, Viander S, Jäppilä M, Sillanpää M : Muscle tenderness in pericranial and neck-shoulder region in children with headache. A controlled study. *Cephalalgia* 2002 ; 22(5) : 340-344.
- 4) Jensen R : Pathophysiological mechanisms of tension-type headache : a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia* 1999 ; 19(6) : 602-621.
- 5) Sakai F, Ebihara S, Akiyama M, Horikawa M : Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 1995 ; 118(Pt 2) : 523-531.
- 6) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J : Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache : relation to actual headache state. *Pain* 1999 ; 79(2-3) : 201-205.
- 7) Rollnik JD, Karst M, Fink M, Dengler R : Botulinum toxin type A and EMG : a key to the understanding of chronic tension-type headaches? *Headache* 2001 ; 41(10) : 985-989.
- 8) Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, Pedersen JF, Galbo H, Dalgaard P, Olesen J : In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache. *Brain* 2002 ; 125(Pt 2) : 320-326.
- 9) Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, Pedersen JF, Schiffer S, Galbo H, Olesen J : Tender points are not sites of ongoing inflammation — *in vivo* evidence in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2003 ; 23(2) : 109-116.
- 10) Fumal A, Schoenen J : Tension-type headache : current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008 ; 7(1) : 70-83.
- 11) Fernández-de-las-Peñas C, Bueno A, Ferrando J, Elliott JM, Cuadrado ML, Pareja JA : Magnetic resonance imaging study of the morphometry of cervical extensor muscles in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2007 ; 27(4) : 355-362.
- 12) Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Magerl W, Jensen R : Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2006 ; 26(8) : 940-948.
- 13) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J : Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 2000 ; 123(Pt 9) : 1830-1837.
- 14) Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olsen J : Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type

- headache : a randomised crossover trial. *Lancet* 1999 ; 353 (9149) : 287-289.
- 15) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Lassen LH, Sakai F, Olesen J : Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain* 1999 ; 122 (Pt 9) : 1629-1635.
 - 16) Schoenen J, Jamart B, Gerard P, Lenarduzzi P, Delwaide PJ : Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. *Neurology* 1987 ; 37 (12) : 1834-1836.
 - 17) Proietti-Cecchini A, Áfra J, Maertens de Noordhout A, Schoenen J : Modulation of pressure pain thresholds during isometric contraction in patients with chronic tension-type headache and/or generalized myofascial pain compared to healthy volunteers. *J Neurology* 1997 ; 48 : A258.
 - 18) Mørk H, Ashina M, Bendtsen L, Olesen J, Jensen R : Induction of prolonged tenderness in patients with tension-type headache by means of a new experimental model of myofascial pain. *Eur J Neurol* 2003 ; 10 (3) : 249-256.

● 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
tension type headache & pathophysiology 745

変容性片頭痛と緊張型頭痛の関連はどうか

推奨

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

背景・目的

変容性片頭痛は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)には記載されていないが、日常臨床において重要な頭痛である。変容性片頭痛と慢性緊張型頭痛の鑑別は困難な場合があるが、両者の区別は慢性頭痛の治療上重要である。

解説・エビデンス

Mathew らが提唱した変容性片頭痛¹⁾は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)には記載されていないが、日常の頭痛臨床では広く受け入れられている。若年時の片頭痛発作は頻度が少なく、程度は強いが、年齢を重ねるとともに発作頻度が増す一方で、頭痛の程度は軽症化して片頭痛の要素が減少するというパターンをとる患者はきわめて多い。変容性片頭痛の診断基準としては Silberstein and Lipton のものが一般的に用いられている^{2,3)}。この診断基準には“片頭痛の既往を有する”という項目が存在しているが、現在の頭痛については発作頻度と持続時間が規定されているのみである。したがって、過去に明確な片頭痛の基準を満たす頭痛があれば、現在の頭痛から片頭痛の要素が全く消失していても変容性片頭痛と診断できることになっている。すなわち変容性片頭痛の診断は頭痛発作を点としてとらえた診断ではなく、過去の頭痛既往を含んだ線としての診断である。

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)⁴⁾は個々の頭痛発作をそれぞれ診断するのが基本であるので、既往を加味した診断基準は ICHD-II になじまない。この点で、2004 年の ICHD-II における慢性片頭痛(chronic migraine)と変容性片頭痛とは異なる概念である²⁾。2004 年の慢性片頭痛の診断基準では個々の頭痛発作が片頭痛の特徴を示すことが求められており、Silberstein and Lipton の診断

基準を満たす変容性片頭痛患者は、現在の頭痛が片頭痛の要素を完全に失っていれば、慢性片頭痛とは診断されず、薬物乱用がなければ慢性緊張型頭痛と診断される可能性が高かった。しかし、2004 年基準における慢性片頭痛の診断基準を満たす患者はごくわずかしか存在しない、という批判を受けて国際頭痛学会は、2006 年に慢性片頭痛の診断基準を改訂した付録診断基準を発表した⁵⁾。この診断基準では、片頭痛の診断基準を満たす頭痛が月に 8 日以上あれば、そうでない頭痛が含まれていても慢性片頭痛の診断は可能となった。さらに、現在の頭痛が片頭痛の特徴を有していなくても片頭痛発作に進展することが推定される場合に、「トリプタンまたはエルゴタミンによる治療により頭痛が軽減する」ものも慢性片頭痛と診断できるという項目も追加された。この付録診断基準を用いると、薬物乱用のない変容性片頭痛のかかなりの部分が慢性片頭痛と診断されると考えられる。ただし、トリプタンあるいはエルゴタミンが無効であれば、慢性片頭痛には分類されないことから、依然として変容性片頭痛と慢性片頭痛とは同一のものではないと思われる。

結論として、頭痛を個々の発作として診断する場合においては慢性緊張型頭痛と変容性片頭痛の鑑別は困難であるが、既往を考慮すれば両者の区別は可能である⁶⁾。反復性緊張型頭痛から移行した慢性緊張型頭痛と、片頭痛の要素を失って慢性緊張型頭痛に類似している変容性片頭痛とでは治療方針は通常同一にはならないと考えられる。慢性緊張型頭痛の診断にあたっては変容性片頭痛も念頭におき、過去の頭痛歴をできるだけ問診で聞き取ることが必要であると思われる。

●文献

- 1) Mathew NT : Transformed migraine Cephalgia 1993 ; 13 (Suppl 12) : 78-83.
- 2) Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, Rapoport AM, Lipton RB : Chronic daily headache : correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. Headache 2004 ; 44 (7) : 684-691.
- 3) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT : Classification of daily and near-daily headaches : proposed revisions to the IHS criteria. Headache 1994 ; 34 (1) : 1-7.
- 4) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. Cephalgia 2004 ; 24 (Suppl 1) : 9-160.
- 5) Headache Classification Committee ; Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ : New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalgia 2006 ; 26 (6) : 742-746.
- 6) Manzoni GC, Torelli P : Chronic migraine and chronic tension-type headache : are they the same or different? Neurol Sci 2009 ; 30 (Suppl 1) : S81-84.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed (2011/3/10)
tension type headache 2347
& transformed migraine 84

緊張型頭痛の治療はどのように行うか

推奨

種々のタイプの緊張型頭痛が存在するが、日常生活に支障をきたす緊張型頭痛は治療すべきである。そのうち、頻発反復性緊張型頭痛と慢性緊張型頭痛は治療が必要である。治療法には急性期治療(頓挫療法)と予防治療があり、それぞれに薬物療法と非薬物療法がある。急性期治療では薬物乱用頭痛に注意をはらい、予防治療では副作用の出現に留意すべきである。

グレードA, C

背景・目的

緊張型頭痛は一次性頭痛のなかで最も多い頭痛の1つである。このなかで頻発型緊張型頭痛と慢性緊張型頭痛は日常生活への支障度の高い頭痛であり、従来から急性期治療と予防治療が用いられてきた。ここでは、その治療の必要性和選択肢についてエビデンスに基づいて解説する。

解説・エビデンス

ICHD-II分類¹⁾では、反復性緊張型頭痛を、頭痛の頻度が月あたり1回未満の稀発型と頻発型にさらに細分類することに決められた。稀発型や市販薬で改善するような緊張型頭痛は医療機関の受診は少ないが、患者自身の安心感のために受診することもある。一方、頭痛により日常生活が制限される場合や、頻度・重症度が増大している患者は治療すべきであり、さらに市販薬を必要以上に服用している症例は、薬物乱用頭痛や反跳頭痛を生じる可能性があるため適切な治療が必要である^{2,3)}(推奨グレードA)。

一般的に治療対象となるのは、頻発反復性緊張型頭痛と慢性緊張型頭痛である。慢性緊張型頭痛においては中枢性疼痛メカニズム(ストレス、抑うつ気分、中枢痛覚処理異常、中枢性感作)がより重要な役割を果たしているのに対し、稀発反復性緊張型頭痛については末梢性疼痛メカニズム(筋緊張、筋膜因子、末梢性感作)が役割を果たしている可能性が高い。中枢性には、三環系抗うつ薬、ストレスマネージメント、リラクセーション、鍼灸などが³⁾、末梢性にはリラクセーション、理学療法などが検討される⁴⁾(推奨グレードC)。

緊張型頭痛の治療法には急性期治療(頓挫療法)と予防治療があるが、それぞれに薬物療法と非薬物療法がある^{4,5)}(推奨グレードA)。

急性期治療における薬物療法では、常に治療困難をきたす薬物乱用頭痛を念頭におき、1週間で2～3日以上以上の使用は避けるべきである¹⁻³⁾(推奨グレードA)。

予防治療は、頻発反復性緊張型頭痛や急性期治療で改善が乏しい患者に考慮すべきである。特に月に2回以上認める頭痛患者は、その後指数的に頭痛は増加し⁶⁾、急性期治療の薬物療法頻用により予防治療の効果は減少するため、速やかに予防治療を検討すべきである²⁾。しかしながら、治療により稀発性の緊張型頭痛が、慢性緊張型頭痛への移行を防止または遅延されるかについては明確になっておらず²⁾、また、抗うつ薬は予防効果がないとするレビューも存在している⁷⁾。このため、副作用の側面からも効果が得られない場合は3か月(最大でも6か月)で投薬の続行、または中止を考慮すべきである^{4,5)}(推奨グレードA)。

一方、ストレスや精神的緊張は緊張型頭痛の危険因子であり^{8,9)}、うつや不安神経症は慢性頭痛へ移行する危険因子である¹⁰⁾。さらに、片頭痛や慢性緊張型頭痛患者は、非頭痛者より2～5倍、うつや不安神経症を合併しており¹¹⁻¹⁴⁾。このような精神疾患に対する治療も必要であろう(推奨グレードC)。

また、口・顎部の機能異常に対する治療は、非頭痛患者においても口・顎部の機能異常を有することがあるため、十分な検討はされていないが、緊張型頭痛の危険因子でもあり、治療を検討すべきであろう¹⁵⁻¹⁷⁾(推奨グレードC)。

このほか、運動不足やうつ向き姿勢も緊張型頭痛を引き起こす因子であり、基本的な治療法も検討すべきである(推奨グレードC)。

なお、頭痛の病型診断困難例や、治療効果が乏しい場合は専門医への紹介が望まれる²⁾。

●文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International headache Society : The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalgia 2004 ; 24(Suppl 1) : 9-160.
- 2) Loder E, Rizzoli P : Tension-type headache. BMJ 2008 ; 336(7635) : 88-92.
- 3) Dodick, D, Freitag F : Evidence-based understanding of medication-overuse headache : clinical implications. Headache 2006 ; 46(suppl 4) : S202-211.
- 4) Fumal A, Schoenen J : Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol 2008 ; 7(1) : 70-83.
- 5) Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J ; EFNS : EFNS guideline on the treatment of tension-type headache-report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010 ; 17(11) : 1318-1325.
- 6) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB : Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain 2003 ; 106(1-2) : 81-89.
- 7) Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW : Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults : a systematic review. Fam Pract 2010 ; 27(2) : 151-165.
- 8) Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC : Precipitating and aggravation factors of migraine versus tension-type headache. Headache 2001 ; 41(6) : 554-558.
- 9) Rasmussen BK : Migraine and tension-type headache in a general population : precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. Pain 1993 ; 53(1) : 65-72.
- 10) Smitherman TA, Rains JC, Penzien DB : Psychiatric comorbidities and migraine chronification. Curr Pain Headache Rep 2009 ; 13(4) : 326-331.
- 11) Breslau N : Psychiatric comorbidity in migraine. Cephalgia 1998 ; 18(Suppl 22) : 56-61.
- 12) Heckman BD, Holroyd KA : Tension-type headache and psychiatric comorbidity. Curr Pain Headache Rep 2006 ; 10(6) : 439-447.
- 13) Pompili M, Di Cosimo D, Innamorati M, Lester D, Tatarelli R, Martelletti P : Psychiatric comorbidity in patients with chronic daily headache and migraine : a selective overview including personality traits and suicide risk. J Headache Pain 2009 ; 10(4) : 283-290.
- 14) Saunders K, Merikangas K, Low NC, Von Korff M, Kessler RC : Impact of comorbidity on headache-related disability. Neurology 2008 ; 70(7) : 538-547.
- 15) Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Lous I, Olesen J : Prevalence of oromandibular dysfunction in a general population. J Orofac Pain 1993 ; 7(2) : 175-182.

- 16) Forsell H, Kirveskari P, Kangasniemi P : Changes in headache after treatment of mandibular dysfunction. Cephalalgia 1985 ; 5 (4): 229-236.
- 17) Schokker RP, Hansson TL, Ansink BJ : The results of treatment of the masticatory system of chronic headache patients. J Craniomandib Disord 1990 ; 4 (2): 126-130.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
 - tension headache & treatment 646
 - tension (type) headache & treatment 1215

緊張型頭痛の急性期(頭痛時, 頓服)治療にはどのような種類があり, どの程度有効か, またどのように使い分けるか

推奨

緊張型頭痛の急性期治療(頓挫療法)は, 薬物療法が中心である。治療薬の主体は鎮痛薬あるいは非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)で, その有効性が証明されている。治療薬の使い分けに関するエビデンスは少ないが, 治療困難をきたす薬物乱用頭痛を常に念頭におくことは重要である。具体的には, 1 週間のなかで 2~3 日以上の使用は避けることが大切である。

グレード A~C

背景・目的

緊張型頭痛は, 日常的に遭遇する機会の多い頭痛であり, 機能的頭痛に占める割合の頻度が最も高い疾患である。緊張型頭痛における急性期治療は, 種々の薬物療法が主体である。ただし, 急性期薬物療法では薬物乱用頭痛を引き起こすことのないよう注意することが重要である。

解説・エビデンス

急性期治療は鎮痛薬と非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)による薬物療法が主体となる¹⁻⁷⁾。鎮痛薬としてアセトアミノフェン, NSAIDs では, アスピリン, メフェナム酸, イブプロフェンなどが代表薬剤であり推奨されている(推奨グレード A)。ただし, 胃腸障害や造血障害の副作用が出現することもあるため, 投薬時には注意を促す必要がある。妊娠中の女性が緊張型頭痛を発症した場合の治療薬は, 安全性の面からアセトアミノフェンが選択される。

また, 急性期に有効であるとされているカフェイン配合剤の併用療法には速効性があるが依存性があるため, 薬物乱用頭痛を誘発する危険性⁸⁾があることを認識する必要がある。最近では, 反復性緊張型頭痛に対する選択的 COX-2 阻害薬の投与が治療効果をあげたとする報告⁹⁾もある。

代表的な薬物とその推奨グレードについて以下に示す。

1. 鎮痛薬・NSAIDs(推奨グレード A)

- ①アセトアミノフェン 500 mg
- ②アスピリン 500~1,000 mg

③イブプロフェン 200～800 mg

④ケトプロフェン 25 mg

⑤ナプロキセン 200～600 mg

⑥ジクロフェナク 12.5～50 mg

⑦ロキソプロフェン 60 mg

すべて頓用

2. カフェイン 65～200 mg 頓用(併用薬として有用)(推奨グレード B)

3. 選択的 COX-2 阻害薬(推奨グレード C)

●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) Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L : Pain perception studies in tension-type headache. Headache 2011 ; 51 (2) : 262-271.
- 3) Loder E, Rizzoli P : Tension-type headache. BMJ 2008 ; 336(7635) : 88-92.
- 4) Bendtsen L, Jensen R : Treating tension-type headache-an expert opinion. Expert Opin pharmacother 2011 ; 12 (7) : 1099-1109.
- 5) Fumal A, Schoenen J : Tension-type headache : current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008 ; 7 (1) : 70-83.
- 6) Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J ; EFN : EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010 ; 17(11) : 1318-1325.
- 7) Fumal A, Schoenen J : Tension-type headache : current research and clinical management. Lancet Neurol 2008 ; 7 (1) : 70-83.
- 8) Dodick D, Freitag F : Evidence-based understanding of medication-overuse headache : clinical implications. Headache 2006 ; 46(suppl 4) : S202-211.
- 9) Packman E, Packman B, Thurston H, Tseng L : Lumiracoxib is effective in the treatment of episodic tension-type headache. Headache 2005 ; 45(9) : 1163-1170.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/12/21)
tension headache & treatment 654
tension (type) headache & treatment 1208

緊張型頭痛の予防治療はどのように行うか

推奨

緊張型頭痛の予防治療は、薬物療法と非薬物療法に大別される。抗うつ薬を主体とした薬物療法と筋電図バイオフィードバック療法、理学療法、鍼灸治療、運動療法(頸・後頭部の筋をリラックスさせるような運動)、心理療法、認知行動療法(生活指導の導入など)を中心とした非薬物療法が行われている。また抗うつ薬を主体とした薬物療法の治療期間については3か月(最大6か月)を目安に判断し、投薬の続行あるいは中止を考慮する。これに対して、非薬物療法における治療継続期間についての明確なエビデンスはいまだ確立されていない。

グレードA~C

背景・目的

緊張型頭痛の予防治療には、薬物療法と非薬物療法がある。薬物療法は主として抗うつ薬による治療が中心に行われている。これに対し、非薬物療法は筋電図バイオフィードバック療法、理学療法、鍼灸治療、運動療法(頸・後頭部の筋をリラックスさせるような運動)、心理療法、生活指導の導入などの治療法の組み合わせにより、頭痛の軽減が試みられている。

解説・エビデンス

予防治療において、その対象となる緊張型頭痛の病型は反復性緊張型頭痛(特に頻発型)および慢性緊張型頭痛が中心をなす。反復性緊張型頭痛では頭頸部筋群の緊張亢進による疼痛誘発に加え、中枢性疼痛メカニズム^{1,2)}が関与しているために、心理的ストレスや感情障害などによる疼痛抑制機能不全が根底にあると推察されている。そういった観点から、現在エビデンスの高い治療法³⁻⁸⁾として、抗うつ薬による内服治療が施行される頻度が高く、とりわけアミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬による予防治療が推奨されている(推奨グレードB)。そのほか筋緊張緩和のためのチザニン、エペリゾンなどの筋弛緩薬の併用療法や副作用の頻度が低いという利点から、四環系抗うつ薬が治療薬として選択されることもある。

同様に慢性緊張型頭痛では、まず薬剤の過剰使用の有無を聴取し、認められる場合には中止ま

たは減量することを原則とする。また、慢性緊張型頭痛の薬物療法においても、筋弛緩薬や抗うつ薬の投与が主体となる。慢性緊張型頭痛は反復性緊張型頭痛からの移行が多いことから、特に三環系抗うつ薬のアミトリプチリンによる予防治療効果は高い。服薬に際しては5～10 mg/日の少量から開始し、30 mg/日程度までの増量は可能であるが、口乾・便秘などの副作用に注意することが必要である。そのうえ、慢性緊張型頭痛では頭痛自体がストレス要因となり、二次的にうつや不安を生じやすい。そして、これらの心理的要因がさらなる頭痛の増悪を生み出す要因となり、難治化する可能性もある。難治性頭痛に陥った場合は、心理的ストレスと頭痛との関連について患者に注意を促すと同時に、うつに対しては反復性緊張型頭痛治療と同様に、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬に加え、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI)、そしてNaSSA(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)を適宜選択して使用することが望ましい。また、特に不安を強く訴える患者については、抗不安薬の使用が治療に際しての即効性が高い。抗不安薬の効果については、稀発・頻発型緊張型頭痛144例を対象としたエチゾラムとメフェナム酸との併用療法によるRCT研究について報告されている。この結果によれば、エチゾラムの効能効果には有意差を生じなかったが、女性や若年者に使用したエチゾラム併用群で、頭痛、肩こりに対する治療効果が、エチゾラム非併用群に対して有意であったとしている⁹⁾。

最近、慢性緊張型頭痛のなかに精神疾患の身体症状として頭痛を認める症例もあることが判明し¹⁰⁾、その頻度は高いとされている。多くは身体化障害や疼痛性障害などの身体表現障害、大うつ病や気分変調症などの感情障害、パニック障害や全般性不安障害などの不安障害である。これは二次性頭痛であり(ICHD-II, A12. 精神疾患による頭痛)、心療内科あるいは精神科医師との併診による治療が望まれる。

従来から慢性緊張型頭痛に施行されていた大後頭神経に対するブロック注射の治療効果については、そのエビデンスのないことが判明した。さらにボツリヌス毒素の有効性についての検討¹¹⁻¹⁴⁾では、反復性緊張型頭痛に対する治療効果は否定的とされる報告もあるが、慢性緊張型頭痛において注射部位を限定し、比較的大用量を使用した場合にのみその治療効果を認めるとする報告もあり、ボツリヌス毒素を緊張型頭痛に対して治療選択した場合は、即効性の効果には期待がもてないことを認識しておく必要がある。そのほか、予防治療における非薬物療法として^{7, 15-17)}、筋電図バイオフィードバック療法(推奨グレードA)・頭痛体操(推奨グレードB)のほか、認知行動療法、頸部指圧、鍼灸、タイガーバーム、percutaneous electrical nerve stimulation (PENS)、催眠療法があるが、いずれも推奨グレードCである。

予防治療に使用される代表的な薬剤を以下に示す。

1. 抗うつ薬

1) 三環系抗うつ薬

- ①アミトリプチリン 5～75 mg/日(推奨グレードA)
- ②クロミプラミン 75～150 mg/日(推奨グレードB)

2) 四環系抗うつ薬(推奨グレードB)

- ①マプロチリン 75 mg/日
- ②ミアンセリン 30～60 mg/日

3) NaSSA

- ミルタザピン 30 mg/日(推奨グレードB)

4) その他

トピラマート(推奨グレードC)

2. 抗不安薬

①アルプラゾラム 0.4~1.2 mg/日(推奨グレードB)

②エチゾラム 0.5~1 mg/日(併用で推奨グレードB~C)

3. 筋弛緩薬

①チザニジン 3~6 mg/日(推奨グレードB)

②エペリゾン 150 mg/日(推奨グレードC)

●文献

- 1) Jensen R : Peripheral and central mechanisms in tension-type headache : an update. Cephalalgia 2003 ; 23(Suppl 1): 49-52.
- 2) Bendtsen L : Sensitization : its role in primary headache. Curr Opin Investig Drugs 2002 ; 3(3): 449-453.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International headache Society : The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004 ; 24(Suppl 1): 9-160.
- 4) Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S : Impairment inhibition in chronic tension-type headache. Pain 2005 ; 11(1-2): 215-223.
- 5) Mathew NT : Tension-type headache. Curr Neurol Neurosci Rep 2006 ; 6(2): 100-105.
- 6) Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache : current research and clinical management. Lancet Neurol 2008 ; 7(1): 70-83.
- 7) Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J ; EFNS : EFNS guideline on the treatment of tension-type headache-report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010 ; 17(11) : 1318-1325.
- 8) Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW : Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults : a systematic review. Fam Pract 2010 ; 27(2): 151-165.
- 9) Hirata K, Tatsumoto M, Araki N, Takeshima T, Igarashi H, Shibata K, Sakai F : Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. Intern Med 2007 ; 46(8): 467-472.
- 10) Heckman BD, Holroyd KA : Tension-type headache and psychiatric comorbidity. Curr Pain Headache Rep 2006 ; 10(6) : 439-447.
- 11) Evers E, Olesen J : Botulinum toxin in headache treatment : the end of the road? Cephalalgia 2006 ; 26(7): 769-771.
- 12) Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O : Tension headache : botulinum toxin paralyzes of temporal muscles. Headache 1994 ; 34(8): 458-462.
- 13) Schulte-Mattler WJ, Krack P ; BoNTTH Study Group : Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A : a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. Pain 2004 ; 109(1-2): 110-114.
- 14) Silberstein SD, Göbel H, Jensen R, Elkind AH, Degryse R, Walcott JM, Turkel C : Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache : a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. Cephalalgia 2006 ; 26(7): 790-800.
- 15) Arianne PV, Leonie D, Marjolein YB, Jan P, Bart WK : Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults? Are they beneficial? CNS Neurosci Ther 2009 ; 15(2): 183-205.
- 16) van Ettekenoven H, Lucas C : Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache : a randomized clinical trial. Cephalalgia 2006 ; 26(8): 983-991.
- 17) Hopton A, MacPherson H : Acupuncture for chronic pain: is acupuncture more than an effective placebo? A systematic review of pooled data from meta-analyses. Pain Pract 2010 ; 10(2): 94-102.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/12/21)
tension headache & treatment 654
tension (type) headache & treatment 1208

緊張型頭痛の治療法で薬物療法以外にどのようなものがあるか

推奨

緊張型頭痛の非薬物療法には、精神行動療法、理学療法、鍼灸、タイガーバームなどがあり、有用なものは治療法として推奨される価値がある。なかでも、精神行動療法の筋電図バイオフィードバックとリラクセーションの併用は推奨される。

グレード A~C

背景・目的

緊張型頭痛の非薬物療法には、精神行動療法、理学療法、鍼灸、タイガーバームなどがあり、有用なものは治療法として推奨される価値がある。ここでは緊張型頭痛に対する非薬物療法の有効性についてエビデンスに基づいて解説する。

解説・エビデンス

非薬物療法には以下のようなものがある。

- A. 精神行動療法(推奨グレード A, C)
 - ①筋電図バイオフィードバック(推奨グレード A)
 - ②認知行動療法(推奨グレード C)
 - ③リラクセーション(推奨グレード C)
 - ④催眠療法(推奨グレード C)
- B. 理学療法(推奨グレード C)
 - ①運動プログラム(exercise program)
 - *頭痛体操(推奨グレード B)
 - ②マッサージ・頸部指圧(massage)
 - ③超音波および電気刺激(ultrasound and electrical stimulation)
 - ④姿勢矯正(improvement of posture)
 - ⑤口・顎部の機能異常に対する治療(oromandibular treatment)

⑥温冷パック(hot and cold packs)

C. 鍼灸(推奨グレードC)

D. タイガーバーム(推奨グレードC)

精神行動療法(psycho-behavioural treatment)には、筋電図バイオフィードバック[electromyographic (EMG) biofeedback]、認知行動療法(cognitive-behavioural therapy)、リラクセーション(relaxation training)、催眠療法(hypnotherapy)がある。

筋電図バイオフィードバックは筋電図により筋の活動電位を提示し、患者に筋緊張を自覚させコントロールを促す方法であり、有効と考えられ、積極的にリラクセーションを併用することで、長期的な効果が得られやすい¹⁾。しかし、緊張型頭痛のサブタイプにより効果に差があるかどうかは不明である。

認知行動療法は患者にストレスと頭痛の関係について認識させる方法であり、種々のエクササイズが用いられている。有効性はあると思われるが、現時点では明確なエビデンスはない^{2,3)}。

リラクセーションは呼吸エクササイズや瞑想などを含むが、明確な有効性については結論がつかっていない²⁾。

催眠療法の有効性は不明である^{2,4)}。

理学療法の多くは明確な評価が困難であるが、運動プログラムは有効である可能性が示唆されており、コストの面からも推奨される⁵⁾。頭痛体操はエビデンスレベル4の専門家の意見・経験となるが、副作用が少ない点、コストの点からあえて、推奨グレードBとする。また、マッサージやリラクセーション、運動プログラムなどを併用することが効果的である^{6,7)}。他の治療も広く行われているが、有効性を明確に示した報告はない。このほか、脊椎整復もあるが、有効な効果は得られておらず、推奨されない。

鍼灸は3か月以内の短期有効性に加え、その後の長期間では、より効果があると推察されているが、より一層の検討が必要であろう^{8,9)}。

タイガーバームやハッカ油を額に塗布する方法は、プラセボよりも効果があると思われる¹⁰⁾。

●文献

- 1) Nestoriuc Y, Rief W, Martin A : Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache : efficacy, specificity, and treatment moderators. J Consult Clin Psychol 2008 ; 76(3) : 379-396.
- 2) Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW : Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults : are they beneficial? CNS Neurosci Ther 2009 ; 15(2) : 183-205.
- 3) Silver N : Headache(chronic tension-type). Am Fam Physician 2007 ; 76(1) : 114-116.
- 4) Kröner-Herwig B : Chronic pain syndromes and their treatment by psychological interventions. Curr Opin Psychiatry 2009 ; 22(2) : 200-204.
- 5) Friction J, Velly A, Ouyang W, Look JO : Does exercise therapy improve headache? a systematic review with meta-analysis. Curr Pain Headache Rep 2009 ; 13(6) : 413-419.
- 6) Torelli P, Jensen R, Olesen J : Physiotherapy for tension-type headache : a controlled study. Cephalgia 2004 ; 24(1) : 29-36.
- 7) van Eetkoven H, Lucas C : Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache : a randomized clinical trial. Cephalgia 2006 ; 26(8) : 983-991.
- 8) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR : Acupuncture for tension-type headache. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; (1) : CD007587.
- 9) Hopton A, MacPherson H : Acupuncture for chronic pain : is acupuncture more than an effective placebo? A systematic review of pooled data from meta-analyses. Pain Pract 2010 ; 10(2) : 94-102.
- 10) Fumal A, Schoenen J : Tension-type headache : current research and clinical management. Lancet Neurol 2008 ; 7(1) : 70-83.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
tension headache & treatment 646
tension (type) headache & treatment 1215

緊張型頭痛にボツリヌス療法は有効か

推奨

現時点では、botulinum toxin (BTX) の緊張型頭痛に対する有効性は、いまだ確立していない。BTX の副作用のほとんどはその過剰な薬理作用によるもので、重篤なものはない。このため、ほかの治療法が無効な慢性緊張型頭痛に対して症状の軽減を目的として用いてもよい治療法と考えられるが、即効性はない。また、わが国では保険適用はない。

グレード C

背景・目的

緊張型頭痛の発症機序には、いまだ不明な点が少なくないが、①末梢性の要因として、頭頸部組織の疼痛への過敏性、特に筋の緊張亢進、②中枢性の要因として、持続する末梢からの過剰な痛覚入力による、中枢の痛覚感受性の変化、特に痛覚閾値の低下や通常の痛覚入力の中枢での増幅などが想定され、なかでも慢性緊張型頭痛で起こりやすいとされている。

緊張型頭痛では、BTX の主要効果である筋緊張の低下による末梢性要因の改善が期待される。また、筋紡錘からの入力抑制による中枢性の要因の改善も考えられる。これらの効果は数か月間（多くは3〜4カ月）持続するため、即効性の効果よりも予防的治療としての有用性が期待できる。

緊張型頭痛における BTX の効果を評価する。

解説・エビデンス

1994 年 Zwart ら¹⁾が緊張型頭痛に対する BTX の効果について初めて報告して以来、数多くの報告がみられる。当初は open label study がほとんどであったが、最近ではランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (randomized, placebo-controlled study) が行われてきており²⁻⁷⁾、そのうちエビデンスレベル I に当たる報告は 2 編ある^{2,3)}。

112 名の慢性緊張型頭痛を対象とした報告では、治療前 6 週と治療後 12 週で比較した結果、実薬 (BTX 500 mouse unit) とプラセボ群に有意差は認められず²⁾、300 例の慢性緊張型頭痛を対象とした検討では、施行 60 日後の改善はプラセボと差がなく³⁾、むしろ 150 U を使用した群は頭痛日

数の減少がプラセボより少なかったと報告されている。しかしながら、90 日後には他の使用量群で頭痛が半減したと述べている。

他の報告では、12 週の期間内では症状の改善傾向を示唆しているが、有意な差は得られなかった^{4,5)}。しかし 240 日後という長期間の観察で頭痛が減少していた⁶⁾。

このような報告から欧米では、慢性緊張型頭痛に対する BTX の有効性は少なくとも短期投与では認められないと結論づけている⁸⁾。

しかしながら、ボツリヌス療法の有効性を検討するうえで問題となるのは、総投与量および投与部位の違いである。総投与量の増加に伴い有効性が得られるということではないが、投与方法では規定から投与部位を一定にしたもの(Fixed method)と、疼痛部位に投与する方法(Follow the pain method)がある。したがって、筋緊張型頭痛に対する BTX の有用性に関しては、今後対照症例、投与方法を一定にした比較試験が必要である。

なお、BTX による副作用は 2.5～25% に出現し、一過性か軽度の筋力低下であり、安全性については一定の容認が得られている⁸⁾。

●文献

- 1) Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O : Tension headache : botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* 1994 ; 34(8) : 458-462.
- 2) Schulte-Mattler WJ, Krack P ; BoNTTH Study Group : Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A : a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004 ; 109(1-2) : 110-114.
- 3) Silberstein SD, Göbel H, Jensen R, Elkind AH, Degryse R, Walcott JM, Turkel C : Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache : a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006 ; 26(7) : 790-800.
- 4) Ondo WG, Vuong KD, Derman HS : Botulinum toxin A for chronic daily headache : a randomized, placebo-controlled, parallel design study. *Cephalalgia* 2004 ; 24(1) : 60-65.
- 5) Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL : Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin : a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004 ; 24(8) : 675-680.
- 6) Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, Degryse RE, Turkel CC ; BoNTA-039 Study Group : Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005 ; 80(9) : 1126-1137.
- 7) Relja M, Telarović S : Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 2004 ; 251(suppl 1) : 112-14.
- 8) Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, Jabbari B, Kaufmann HC, Schurch B, Silberstein SD, Simpson DM ; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology : Assessment : Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review) : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008 ; 70(19) : 1707-1714.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/12/21)
 Headache & botulinum 379
 {tension type headache} & botulinum 114

IV

群発頭痛および
その他の三叉神経・
自律神経性頭痛

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛にはどのような分類・病型があるか

推奨

群発頭痛は、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)において、近縁疾患を含め「群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」に分類されている。また「群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」は群発頭痛、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(SUNCT)および三叉神経・自律神経性頭痛の疑いの4つのサブタイプに分類されている。

グレードA

背景・目的

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)^{1,2)}に基づき「群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」の病型を分類することを目的とする。

解説・エビデンス

群発頭痛およびその近縁疾患は、短時間、片側性の頭痛発作と結膜充血、流涙、鼻漏などの頭部副交感神経系の自律神経症状を伴うことが特徴である。これらの症候は、三叉神経-副交感神経反射の活性化によることが支持され、ICHD-IIでは、三叉神経・自律神経性頭痛(trigeminal autonomic cephalalgias: TACs)という概念が導入された(表1)。TACsには、3.1 群発頭痛、3.2 発作性片側頭痛、3.3 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 with conjunctival injection and tearing: SUNCT)、3.4 三叉神経・自律神経性頭痛の疑いのサブタイプがある。SUNCTは、ICHD-IIの付録に記載されたA3.3「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)」のサブフォームと考えられる。

表 1 「群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」の分類

| |
|---|
| 3.1 群発頭痛 (Cluster headache) |
| 3.1.1 反復性群発頭痛 (Episodic cluster headache) |
| 3.1.2 慢性群発頭痛 (Chronic cluster headache) |
| 3.2 発作性片側頭痛 (Paroxysmal hemicrania) |
| 3.2.1 反復性発作性片側頭痛 (Episodic paroxysmal hemicrania) |
| 3.2.2 慢性発作性片側頭痛 (Chronic paroxysmal hemicrania : CPH) |
| 3.3 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) |
| 3.4 三叉神経・自律神経性頭痛の疑い (Probable trigeminal autonomic cephalgia) |
| 3.4.1 群発頭痛の疑い (Probable cluster headache) |
| 3.4.2 発作性片側頭痛の疑い (Probable paroxysmal hemicrania) |
| 3.4.3 SUNCT の疑い (Probable SUNCT) |

●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) 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.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : 医中誌(2011/12/21)
群発頭痛 585 件
群発頭痛 and 分類 98 件
- ・ 検索 DB : PubMed(2011/12/21)
Cluster headache 2865 件
Cluster headache and classification 307 件

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛はどのように診断するか

推奨

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に準拠し診断する。

グレードA

背景・目的

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の「群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」に含まれている疾患についてそれぞれの診断基準を記載する。

解説・エビデンス

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)診断基準^{1, 2)}

3.1 群発頭痛

- 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^{注1)}
- 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^{注2)}
- E. その他の疾患によらない^{注3)}

- 注

1. 群発頭痛の経過中(ただし経過の 1/2 未満)に、発作の重症度が軽減するか、および/または持続時間が短縮または延長することがある。
2. 群発頭痛の経過中(ただし経過の 1/2 未満)に、発作頻度が低下する場合がある。
3. 病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類 5～12 を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時期的に一致しない。

3.1.1 反復性群発頭痛

- 診断基準

- A. 3.1「群発頭痛」の診断基準 A～E を満たす発作がある
- B. 7～365 日間続く群発期^{注1)}が、1 か月以上の寛解期をはさんで 2 回以上ある

- 注

1. 群発期は通常 2 週～3 か月間続く。

3.1.2 慢性群発頭痛

- 診断基準

- A. 3.1「群発頭痛」の診断基準 A～E を満たす発作がある
- B. 1 年を超えて発作が繰り返され、寛解期がないか、または寛解期があっても 1 か月未満である

3.2 発作性片側頭痛

- 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^{注1)}
- F. その他の疾患によらない^{注2)}

- 注

1. 効果不十分を避けるため、インドメタシンを用量 150 mg/日以上で経口または直腸投与、または 100 mg 以上を注射するが、維持用量はこれより低用量で十分な場合が多い。
2. 病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類 5～12 を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時期的に一致しない。

3.3 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)

- A. B～D を満たす発作が³ 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. その他の疾患によらない^{注 1)}

● 注

1. 病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類 5～12 を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時期的に一致しない。

3.4 三叉神経・自律神経性頭痛の疑い

- A. 三叉神経・自律神経性頭痛のいずれかのサブタイプの基準のうち、1 つだけ満たさない
- B. その他の疾患によらない

● 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) 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.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : 医中誌(2011/12/21)
群発頭痛 585 件
群発頭痛 and 診断基準 23 件
- ・ 検索 DB : PubMed(2011/12/21)
Cluster headache 2865 件
Cluster headache and classification 1469 件

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛にはどの程度の患者が存在するか、危険因子、増悪因子にはどのようなものが存在し、患者の予後はどうか

推奨

群発頭痛の有病率は10万人あたり56～401人程度と報告されており、片頭痛に比べその患者数は少ない。群発頭痛の発症年齢は通常20～40歳代である。男性における有病率は女性の3～7倍である。群発期には、発作は定期的に起こるほか、アルコール、ヒスタミンまたはニトログリセリンにより誘発される。

グレードB

背景・目的

群発頭痛は眼周囲から前頭部、側頭部にかけての激しい頭痛が数週～数か月の期間群発することが特徴で、夜間、睡眠中に頭痛発作が起こりやすく、男性に多いとされている。また群発頭痛は実際に診断がつくまでに長い時間がかかることが多く、その臨床的特徴を記載することは重要である。

解説・エビデンス

有病率調査は報告によりさまざまであり、10万人あたり56～401人である(表1)¹⁻⁹⁾。

これまでの検討では、男女比に関しては5～6.7:1で男性に多いと報告されている。しかし、Manzoniは群発頭痛の発症の時期を10年ごとに比較して、徐々に男性の優位性が低下してきていることを報告している¹⁰⁾(1960年以前の発症例では男女比6.2:1であるが、1990～1995年の発症例では3.5:1と減少してきている)。この報告では生活習慣の変化、特に喫煙との関連を報告している。このことについてはEkblomらも同様に発症年度が下るにつれて男女比が小さくなっていることを報告している¹¹⁾。

発症年齢としては20～40歳での発症が多い。わが国の報告¹²⁾では、平均発症年齢は男性29～40歳、女性が24～40歳と同様であった。

誘発および増悪因子としては、アルコール飲料、ニトログリセリン、ヒスタミンがあげられている。また群発頭痛では大酒家、ヘビースモーカーが多いと報告されている¹³⁾。

表 1 群発頭痛の有病率調査

| | 対象年齢 | 有病率人口 10 万人当たり (95%信頼区間) |
|--------------------------|-----------|-----------------------------|
| Sweden ¹⁾ | 18 歳 | 92 (42~174) |
| San Marino ²⁾ | 全年齢 | 69 (39~114) |
| USA ³⁾ | 全年齢 | 401 (262~588) |
| San Marino ⁴⁾ | 全年齢 | 56 (31~92) |
| Norway ⁵⁾ | 18~65 歳 | 381 (153~254) |
| Italy ⁶⁾ | 18~65 歳 | 200 (146~254) |
| Sweden ⁷⁾ | 全年齢 (双生児) | 151 (108~194) |
| Italy ⁸⁾ | 14 歳以上 | 279 (173~427) |
| Georgia ⁹⁾ | 18 歳以上 | 87 (記載なし~258) |

Sjöstrand らは 60 例の長期間フォローアップを行い、その 26.5%において、単一の群発期ですんでいることを報告している¹⁴⁾。またその報告のなかで、2 回目の群発頭痛発作は 3 年以内に 83%でみられるとしている。また 189 人を 10 年以上フォローした報告では、反復性群発頭痛と当初診断された症例の 13%が慢性群発頭痛へと移行し、慢性群発頭痛と当初診断された症例の 33%が反復性群発頭痛へと移行していた¹⁵⁾。

●文献

- 1) Ekbom K, Ahlborg B, Schéle R : Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache* 1978 ; 18 (1) : 9-19.
- 2) D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugesesi E : Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986 ; 6 (3) : 159-162.
- 3) Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, O'Fallon WM, Beard CM, Melton LJ 3rd, Guess HA : Incidence of cluster headaches : a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994 ; 44 (3 Pt 1) : 433-437.
- 4) Tonon C, Guttman S, Volpini M, Naccarato S, Cortelli P, D'Alessandro R : Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology* 2002 ; 58 (9) : 1407-1409.
- 5) Sjaastad O, Bakkevig LS : Cluster headache prevalence. Våg study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003 ; 23 (7) : 528-533.
- 6) Russell MB : Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurology* 2004 ; 3 (5) : 279-283.
- 7) Ekbom K, Svensson DA, Pedersen NL, Waldenlind E : Lifetime prevalence and concordance risk of cluster headache in the Swedish twin population. *Neurology* 2006 ; 67 (5) : 798-803.
- 8) Torelli P, Beghi E, Manzoni GC : Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology* 2005 ; 64 (3) : 469-474.
- 9) Katsarava Z, Dzagnidze A, Kukava M, Mirvelashvili E, Djibuti M, Janelidze M, Jensen R, Stovner LJ, Steiner TJ ; Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide ; Russian Linguistic Subcommittee of the International Headache Society : Prevalence of Cluster Headache in the Republic of Georgia : Results of a Population-Based Study and Methodological Considerations. *Cephalalgia* 2009 ; 29 (9) : 949-952.
- 10) Manzoni GC : Gender ratio of cluster headache over the years : a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998 ; 18 (3) : 138-142.
- 11) Ekbom K, Svensson DA, Traff H, Waldenlind E : Age at onset and sex ratio in cluster headache : observations over three decades. *Cephalalgia* 2002 ; 22 (2) : 94-100.
- 12) Imai N, Yagi N, Kuroda R, Konishi T, Serizawa M, Kobari M : Clinical profile of cluster headaches in Japan : Low prevalence of chronic cluster headache, and uncoupling of sense and behaviour of restlessness. *Cephalalgia* 2011 ; 31 (5) : 628-633.
- 13) Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Miceli G, Martucci N, Nappi G : Cluster headache-clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983 ; 3 (1) : 21-30.
- 14) Sjöstrand C, Waldenlind E and Ekbom K : A follow-up study of 60 patients after an assumed first period of cluster headache. *Cephalalgia* 2000 ; 20 (7) : 653-657.
- 15) Manzoni GC, Miceli G, Granella T, Tassorelli C, Zafferriani C, Cavallini A : Cluster headache-course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia* 1991 ; 11 (4) : 169-174.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/29)
Cluster headache 2614 件
and prevalence 297 件
and gender 38 件
and clinical findings 473 件
and prognosis 205 件

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛の病態はどのように理解されているのか

推奨

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛の病態生理に関しては、以下のように分類される。

1. 視床下部に generator としての起源を求める説
2. ニューロペプチドなどの変化より、三叉神経と血管との関係から説明しようとする説
3. 内頸動脈の周囲に起源を求める説
4. 三叉神経の過剰興奮が副交感神経の活性化を起こすとする説

グレード B

背景・目的

群発頭痛の病態として、内頸動脈の周囲に起源を求める説が出されるとともに、サーカディアンリズムの異常などから視床下部に起源を求める説など病態生理の解明が進んできた。さらに群発頭痛は、三叉神経の過剰興奮が副交感神経の活性化を起こす説である、三叉神経・自律神経性頭痛(trigeminal autonomic cephalalgias : TACs)のカテゴリーに含まれる。

解説・エビデンス

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛の病態生理に関しては、以下のように分類される。

1. 視床下部に generator としての起源を求める説

群発頭痛患者ではサーカディアンリズムに関係したメラトニンなどに変化がみられることより、サーカディアンリズムの中枢に変化が起こっている可能性が考えられる¹⁾。また、群発頭痛の頭痛発作時には後部の視床下部が活性化していることが、PET を用いた研究で証明された²⁾。また、MRI (T1 強調画像) を用い、voxel-based morphometry にて後視床下部灰白質の細胞密度が高いことも明らかにされている³⁾。また、群発頭痛患者の MR spectroscopy (MRS) の検討では、

ニューロンの障害を示す N-acetylaspartate (NAA) /クレアチニン比の低下を認めていることより、視床下部の器質的異常の存在が示唆されている^{4,5)}。群発頭痛患者では、視床下部外側野に散在する神経ペプチドであるオレキシン(ヒポクレチン)が群発頭痛の発症に関与する可能性があるとの報告もある^{6,7)}。

2. ニューロペプチドなどの変化より、三叉神経と血管との関係から説明しようとする説

群発頭痛患者の発作期には、頸静脈血中の calcitonin gene-related peptide (CGRP), vasoactive intestinal peptide (VIP)が増加したが³⁾, substance P (SP), neuropeptide Yは変化しなかった。また、酸素吸入およびスマトリプタン皮下注によって、増加した CGRP のレベルが正常者のレベルまで低下したことより、群発頭痛発作時に三叉神経血管系の活性化が生じていることが³⁾、実際の群発頭痛患者で証明された⁸⁾。さらに、群発頭痛患者の髄液中で一酸化窒素(NO)の代謝産物が間欠期に比し発作時に有意に上昇しており、間欠期においても健常者に比し群発頭痛患者で NO 代謝産物が上昇していた報告もある⁹⁾。このように三叉神経血管系におけるニューロペプチドの変化が群発頭痛で起きていると考えられる。

3. 内頸動脈の周囲に起源を求める説

多彩な自律神経症状を伴う疼痛発生機序の責任病巣としては現在のところ、以下の3つがある。

①海綿静脈洞説

海綿静脈洞内の内頸動脈が拡張することにより眼窩への血流が増加し、洞への還流静脈血流量が増えるが、一方、洞からの静脈血流出路は内頸動脈の拡張により狭くなり、その結果洞内での血液うっ滞が生じ片側眼周囲の疼痛と随伴症状が発現するという説である¹⁰⁾。

②海綿静脈洞近傍説

海綿静脈洞で集合する翼口蓋神経節由来の副交感神経線維、三叉神経由来の痛覚神経線維、上頸神経節由来の交感神経線維に何らかの興奮が生じると、自律神経症状に加え内頸動脈の拡張が生じるとする説である¹¹⁾。

③破裂孔近傍説

何らかの原因により側頭骨の頸動脈管内で内頸動脈が拡張し、圧迫機転により交感神経機能を抑制すると同時に、周囲の炎症を惹起し副交感神経系を刺激し群発頭痛特有の自律神経症状を呈するものと考えられる。特に大浅錐体神経(副交感神経)が内頸神経(頸部交感神経)と内頸動脈壁上で合流する部位には副交感神経系と感覚神経系のニューロトランスミッターを含有する小神経節(内頸神経節)の存在がヒトで確認されており、群発頭痛の発症機序に関与していることが推定される¹²⁾。

4. 三叉神経の過剰興奮が副交感神経の活性化を起こすとする説¹³⁾

群発頭痛は一側の激しい頭痛(三叉神経第1~2枝領域)とともに同側の Horner 徴候、流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの自律神経症状を呈することから、三叉神経・自律神経性頭痛(TACs)¹³⁾というカテゴリーに属する。三叉神経の過剰興奮が副交感神経活性化を起こす機序に関しては、三叉神経系の活動が高まり、この興奮が上唾液核に及ぶ結果、翼口蓋神経節から頭蓋内の大血管や涙腺・鼻粘膜にいたる副交感神経系が興奮し、流涙・鼻汁などの一連の自律神経症状を呈するものと考えられている¹³⁻¹⁵⁾。さらに Goadsby らは、ネコにおいて三叉神経節を刺激すると三叉神経

終末からの CGRP, SP, VIP などの放出が増加することや、群発頭痛や慢性発作性片側頭痛の頭痛発作の際に頸静脈血中の CGRP や VIP などのニューロペプチドが増加することを示している¹³⁾。さらにこれらの病態に加えて、中枢である視床下部が generator となって、群発頭痛発作を誘発し、随伴する自律神経症状をも誘発する可能性が考えられている¹⁴⁾。

5. その他

エストロゲンなどのホルモン異常により起こる報告¹⁶⁾、視床下部に存在するオレキシン(ヒポクレチン)受容体の遺伝子多型との関連¹⁷⁾、と遺伝的背景の検索も報告されているが、片頭痛に比べるといまだ明らかではない。

●文献

- 1) Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Frascini F, Bussone G : Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia* 1995 ; 15(3) : 224-229.
- 2) May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ : Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998 ; 352(9124) : 275-278.
- 3) May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ : Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999 ; 5(7) : 836-838.
- 4) Wang SJ, Lirng JF, Fuh JL, Chen JJ : Reduction in hypothalamic ¹H-MRS metabolite ratios in patients with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77(5) : 622-625.
- 5) Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, Magnifico F, Cortelli P, Montagna P, Barbiroli B : Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* 2006 ; 66(8) : 1264-1266.
- 6) Rainero I, Gallone S, Valfrè W, Ferrero M, Angilella G, Rivoiro C, Rubino E, De Martino P, Savi L, Ferrone M, Pinessi L : A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology* 2004 ; 63(7) : 1286-1288.
- 7) Holland P, Goadsby PJ : The hypothalamic orexinergic system : pain and primary headaches. *Headache* 2007 ; 47(6) : 951-962.
- 8) 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 (Pt 3) : 427-434.
- 9) Steinberg A, Wiklund NP, Brundin L, Rermahl AI : Levels of nitric oxide metabolites in cerebrospinal fluid in cluster headache. *Cephalalgia* 2010 ; 30(6) : 696-702.
- 10) Moskowitz MA : Cluster headache : evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus. *Headache* 1988 ; 28(9) : 584-586.
- 11) Hardebo JE : How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibers. *Headache* 1994 ; 34(3) : 125-131.
- 12) Suzuki N, Hardebo JE : Anatomical basis for a parasympathetic and sensory innervation of the intracranial segment of the internal carotid artery in man. Possible implication for vascular headache. *J Neurol Sci* 1991 ; 104(1) : 19-31.
- 13) Goadsby PJ, Lipton RB : A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997 ; 120(Pt 1) : 193-209.
- 14) May A : Cluster headache : pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005 ; 366(9488) : 843-855.
- 15) Drummond PD : Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 2006 ; 26(6) : 633-641.
- 16) Lieba-Samal D, Wöber C : Sex hormones and primary headaches other than migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011 ; 15(5) : 407-414.
- 17) Schürks M : Genetics of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2010 ; 14(2) : 132-139.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/12/29)
Cluster Headache
and Pathophysiology 922 件

群発頭痛急性期(発作期)治療薬にはどのような種類があり,どの程度の有効性か

推奨

1. トリプタンではスマトリプタン 3 mg 皮下注射(1日 6 mg まで)が勧められる(保険適用)。スマトリプタン点鼻液 20 mg/dose による鼻腔内投与およびゾルミトリプタン 5~10 mg の経口投与による有効性が報告されているがエビデンスは確立されておらず,わが国において保険適用外である。
2. 純酸素, フェイスマスク側管より 7 L/分で 15 分間吸入も有効とされている。
3. 海外ではソマトスタチンのアナログ, オクトレオチドの有効性が報告されているがわが国での臨床試験は未施行である。リドカイン, コカイン, エルゴタミン, 通常の鎮痛薬(非ステロイド系鎮痛薬)の効果は期待できない。

グレード A~C (1. トリプタン:スマトリプタン皮下注射; A, スマトリプタン点鼻液, ゾルミトリプタンの経口投与; B, 2. 酸素吸入; A, 3. ソマトスタチン, リドカイン, コカイン, エルゴタミン, 鎮痛薬; C)

背景・目的

トリプタンが開発されるまで,群発頭痛発作急性期に有効な治療法がなく,さまざまな治療法が経験に基づき行われていた。そこで,エビデンスに基づき群発頭痛急性期の治療法を整理しガイドラインを作成することを目的とする。

解説・エビデンス

1. トリプタン

海外では,スマトリプタン 6 mg の皮下投与は副作用も少なく,長期使用で有効性が減弱しないことが報告されている^{1,2)}。皮下投与後 15 分で 74%が頭痛減弱し,30 分で 77%が完全寛解を示したと報告され,わが国でも有効性が確立されている³⁻⁵⁾。なお海外においてもスマトリプタン 6 mg 以下の皮下投与が有効とする報告もある(6 mg 皮下注射で 98%, 3 mg 皮下注射で 74%, 2 mg 皮下注射で 89%の頭痛改善度)⁶⁾(推奨グレード A)。

点鼻液によるスマトリプタン鼻腔内投与(20 mg/dose)では二重盲検ランダム化比較試験にて30分以内に57%で頭痛減弱を認め、有効性が報告されているが⁷⁻⁹⁾わが国では保険適用外である(推奨グレードB)。

ゾルミトリプタンの経口投与の有効性が高いことが報告されているが¹⁰⁾、わが国で保険適用外である(推奨グレードB)。なお最近海外ではゾルミトリプタン点鼻液が開発され群発頭痛の発作急性期に用いられている。二重盲検ランダム化比較試験では、ゾルミトリプタン点鼻液5 mgおよび10 mgの投与はプラセボと比較し有意に頭痛を改善させたことが報告されている¹¹⁻¹³⁾。European Federation of Neurological Societies (EFNS, 欧州神経学会)による群発頭痛および他の三叉神経自律神経痛の治療ガイドラインではゾルミトリプタン点鼻液5および10 mg/doseは推奨グレードA/Bに位置づけられている¹⁴⁾。

2. 酸素吸入¹⁵⁾

純酸素吸入群と室内気の吸入群間の二重盲検ランダム化比較試験で、純酸素吸入群では約80%に改善がみられている。最近 high-flow 酸素(12 L/分)による二重盲検ランダム化比較試験では酸素吸入時78%において頭痛消失がみられ、室内気吸入時の20%と比較し有意に高値を示したことが報告されている(推奨グレードA)¹⁶⁾。

3. その他

リドカイン¹⁷⁾、コカイン、エルゴタミン¹⁸⁾、鎮痛薬(非ステロイド系鎮痛薬)などが報告されているが有効性は確認されていない(推奨グレードC)。以前ソマトスタチンの有効性が報告されたが¹⁹⁾、最近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との二重盲検ランダム化比較試験で有効性が報告されている²⁰⁾(推奨グレードC)。

●文献

- Göbel H, Linder V, Heinze A, Ribbat M, Deuschi G : Acute therapy for cluster headache with sumatriptan : findings of a one-year long-term study. *Neurology* 1998 ; 51 (3) : 908-911.
- Ekbom K, Krabbe A, Miceli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D, Micelli G : Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg) . Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. *Cephalalgia* 1995 ; 15 (3) : 230-236.
- Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D ; the sumatriptan Cluster Headache Study Group : Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache : a dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 1993 ; 88 (1) : 63-69.
- Sumatriptan Cluster Headache Study Group : Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Eng J Med* 1991 ; 325 (5) : 322-326.
- 坂井文彦, 福内靖男, 松本 清, 宮崎東洋, 中島健二, 大橋和史 : SN-308 (Sumatriptan)皮下注射液の第Ⅲ相臨床試験—群発頭痛患者を対象としたプラセボ注射液との二重盲検比較試験。 *臨床医薬* 2000 ; 16 (3) : 301-323.
- Gregor N, Schlesiger C, Akova-Oztürk E, Kraemer C, Husstedt IW, Evers S : Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache* 2005 ; 45 (8) : 1069-1072.
- van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, Ferrari MD, Goadsby PJ : Intranasal sumatriptan in cluster headache : randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003 ; 60 (4) : 630-633.
- Schuh-Hofer S, Reuter U, Kinze S, Einhaupl KM, Arnold G : Treatment of acute cluster headache with 20 mg sumatriptan nasal spray — an open pilot study. *J Neurol* 2002 ; 249 (1) : 94-99.
- Hardebo JE, Dahlöf C : Sumatriptan nasal spray (20 mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 1998 ; 18 (7) : 487-489.
- Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ : Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000 ; 54 (9) : 1832-1839.
- Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ : Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache : a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006 ; 63 (11) : 1537-1542.
- Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME : Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache : a double-blind study. *Neurology* 2007 ; 69 (9) : 821-826.
- Hedlund C, Rapoport AM, Dodick DW, Goadsby PJ : Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache :

- a meta-analysis of two studies. Headache 2009 ; 49 (9): 1315-1323.
- 14) May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ ; EFNS Task Force : EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol 2006 ; 13 (10): 1066-1077.
 - 15) Fogan L : Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen air inhalation. Arch Neurol 1985 ; 42 (4) : 362-363.
 - 16) Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ : High-flow oxygen for treatment of cluster headache : a randomized trial. JAMA 2009 ; 302 (22): 2451-2457.
 - 17) Robbins L : Intranasal lidocaine for cluster headache. Headache 1995 ; 35 (2): 83-84.
 - 18) Andersson PG, Jespersen LT : Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. Cephalalgia 1986 ; 6 (1): 51-54.
 - 19) Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F : Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. Pain 1984 ; 18 (4): 359-365.
 - 20) Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ : Subcutaneous octreotide in cluster headache : randomized placebo-controlled double-blind crossover study. Ann Neurol 2004 ; 56 (4): 488-494.

● 検索式・参考にした二次資料

“Cluster Headache/therapy” [MeSH] 875 件

“cluster” “headache” “acute” “treatment” 173 件

“cluster” “headache” “acute” “treatment, Limits Activated: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial” 30 件

群発頭痛発作期の予防療法にはどのような薬剤があり、どの程度有効か

推奨

1. 反復性群発頭痛の予防療法

- ①カルシウム拮抗薬では、海外でベラパミル 360 mg/日が予防効果を示すが心伝導遅延作用による徐脈や心不全の合併が問題となる。ロメリジンは、臨床試験の段階で若干の予防効果が期待されているが、保険適用外である(2013年3月現在)。
- ②酒石酸エルゴタミン(1~2 mg)の就寝前の予防内服は有効なこともある。
- ③シバマイド(カプサイシンと類似の構造をもつ)の点鼻は海外で有効と報告されているがわが国で臨床試験は未施行である。
- ④副腎皮質ステロイドについてエビデンスは明らかではないが効果があるとされている。
- ⑤トリプタン、メラトニンについての効果は明らかでない。

2. 慢性群発頭痛の予防療法

炭酸リチウム、バルプロ酸、ガバペンチン、トピラマート、divalproex sodium、バクロフェンなどの有効性が報告されているが効果について確立はされていない。

3. 薬物療法以外の療法

薬物療法無効例では、神経ブロック療法(三叉神経ブロック、星状神経節ブロック、翼口蓋神経節ブロック、大後頭神経ブロック)、三叉神経根切除、翼口蓋神経節切除が行われることがある。ガンマナイフ治療、脳深部刺激療法も行われているが効果は確立されていない。

グレード B, C [1. 反復性群発頭痛の予防療法：①ベラパミル：B(適用外使用が認められている)、ロメリジン：C、②酒石酸エルゴタミン：C、③シバマイド：C、④副腎皮質ステロイド(適用外使用が認められている)：B、⑤その他(トリプタン、メラトニン)：C、2. 慢性群発頭痛の予防療法：炭酸リチウム、バルプロ酸、ガバペンチン、トピラマート、divalproex sodium、バクロフェン：C、3. 薬物療法以外の療法：神経ブロック療法ほか：C]

背景・目的

群発頭痛の予防には有効な治療法が少ないため、エビデンスに基づきながら群発頭痛の予防治

療法を整理しガイドラインを作成することを目的とする。

解説・エビデンス

1. 反復性群発頭痛の予防

①カルシウム拮抗薬

海外でベラパミル 360 mg/日の予防効果が³、プラセボ対照二重盲検試験で確認されているが³心伝導遅延作用による徐脈や心不全の合併があり注意を要する¹⁾。なおベラパミルはわが国において 2011 年 9 月 28 日より片頭痛および群発頭痛での適用外使用が認められた(http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20110928_01.pdf) (推奨グレード B)。ロメリジンは、臨床治験の段階で若干の予防効果が期待されている (現在保険適用外) (推奨グレード C)。

②酒石酸エルゴタミン

酒石酸エルゴタミンの予防内服が有効な例も多いが³、厳密にプラセボとの二重盲検比較試験は行われていない (推奨グレード C)。

③シバマイド

カブサイシンと類似の構造をもつ物質で、7 日間のシバマイド点鼻液 [100 μ L of 0.025% シバマイド (25 μ g)] 連続使用は頭痛回数を減少させている²⁾ (推奨グレード C)。

④副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドについて最近メチルプレドニゾロンの大量静注療法が有効との報告もあるが二重盲検ランダム化比較試験は行われていない³⁾。またオープン試験において、メチルプレドニゾロン単剤投与はプレドニゾロン以上の効果をもたらす可能性は低いことも報告されている⁴⁾。プレドニゾロンは 40~60 mg/日またはデキサメタゾン 8 mg を投与するとの報告もあるが⁵⁾、2006 年 European Federation of Neurological Societies (EFNS, 欧州神経学会) のガイドラインでは 60~100 mg のプレドニンを少なくとも 5 日間 1 日 1 回投与し、その後 10 mg/日ずつ減量するプロトコールが勧められている⁶⁾。このガイドラインではステロイドについては適切な二重盲検ランダム化比較試験が行われていないがグレード A にランクされている⁶⁾。なおステロイドはわが国においても 2011 年 9 月 28 日群発頭痛での適用外使用が認められた (推奨グレード B)。

⑤その他

β 遮断薬は群発頭痛には無効のことが多く使用されない。トリプタンで、スマトリプタン 300 mg/日の予防内服は無効という結果に終わっている⁷⁾。最近ではエレクトリプタン (80 mg/日) が予防に有効との報告があるが二重盲検比較試験は行われていない⁸⁾。メラトニン 10 mg が有効の報告もあるが⁹⁾、最近の二重盲検比較試験ではプラセボとの差は認められていない¹⁰⁾ (推奨グレード C)。

2. 慢性群発頭痛の予防療法

炭酸リチウムは慢性群発頭痛の約 40% 程度に有効とされているが¹¹⁾、最近の報告ではその有効性が疑問視されている。バルプロ酸¹²⁾、ガバペンチン^{13, 14)}、トピラマート¹⁵⁾、バクロフェン¹⁶⁾、divalproex sodium¹⁷⁾ の有効性が報告されているが³、まだ二重盲検比較試験は行われておらず、効果の確立には至っていない (推奨グレード C)。

3. 薬物療法以外の療法

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¹⁸⁾，翼口蓋神経節ブロック¹⁹⁾などの神経ブロック療法や三叉神経根切除と翼口蓋神経節切除が行われることがある。ガンマナイフによる治療²⁰⁾や脳深部刺激療法も施行され^{21, 22)}一部の症例には効果を認めている。ガンマナイフに関しては最近では，効果に乏しく，副作用を高率に合併するため積極的に推奨することとはできないとする報告もある^{23, 24)}。さらに大後頭神経の電気刺激²⁵⁾やステロイド注入²⁶⁾なども一部の症例では効果が報告されている(推奨グレードC)。

●文献

- 1) Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Gazzi L, Attanasio A, Bussone G : Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache : double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000 ; 54(6) : 1382-1385.
- 2) Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, Bernstein JE : Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. *Arch Neurol* 2002 ; 59(6) : 990-994.
- 3) Mir P, Alberca R, Navarro A, Montes E, Martinez E, Franco E, Cayuela A, Lozano P : Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci* 2003 ; 24(5) : 318-321.
- 4) Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G : Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2005 ; 25(4) : 290-295.
- 5) Ekbohm K, Hardebo JE : Cluster headache : aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002 ; 62(1) : 61-69.
- 6) May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ : EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006 ; 13(10) : 1066-1077.
- 7) Monstad I, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A, Cole J, Pilgrim A, Shevlin P : Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995 ; 35(10) : 607-613.
- 8) Zebenholzer K, Wöber C, Vigl M, Wessely P : Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. *Headache* 2004 ; 44(4) : 361-364.
- 9) Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G : Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache : a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996 ; 16(7) : 494-496.
- 10) Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aubé M : Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache : a pilot study. *Headache* 2002 ; 42(8) : 787-792.
- 11) Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G : Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990 ; 30(7) : 411-417.
- 12) El Amrani M, Massiou H, Bousser MG : A negative trial of sodium valproate in cluster headache : methodological issues. *Cephalalgia* 2002 ; 22(3) : 205-208.
- 13) Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, Gottlieb A : Drug-resistant cluster headache responding to gabapentin : a pilot study. *Cephalalgia* 2001 ; 21(7) : 744-746.
- 14) Vuković V, Lovrenčić-Huzjan A, Budisić M, Demarin V : Gabapentin in the prophylaxis of cluster headache : an observational open label study. *Acta Clin Croat* 2009 ; 48(3) : 311-314.
- 15) Láinez MJ, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A : Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003 ; 43(7) : 784-789.
- 16) Hering-Hanit R, Gadoth N : The use of baclofen in cluster headache : *Curr Pain Headache Rep* 2001 ; 5(1) : 79-82.
- 17) Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG : Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc* 2002 ; 102(2) : 92-94.
- 18) Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD : Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002 ; 22(7) : 520-522.
- 19) Sanders M, Zuurmond WW : Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache : a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg* 1997 ; 87(6) : 876-880.
- 20) Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jennelle R : Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 1998 ; 38(1) : 3-9.
- 21) Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G : Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches : first reported series. *Neurosurgery* 2003 ; 52(5) : 1095-1099.
- 22) Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lantéri-Minet M : Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache : a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010 ; 11(1) : 23-31.
- 23) McClelland S 3rd, Tendulkar RD, Barnett GH, Neyman G, Suh JH : Long-term results of radiosurgery for refractory cluster headache. *Neurosurgery* 2006 ; 59(6) : 1258-1262.
- 24) Donner A, Tamura M, Valade D, Régis J : Trigeminal nerve radiosurgical treatment in intractable chronic cluster headache : unexpected high toxicity. *Neurosurgery* 2006 ; 59(6) : 1252-1257.
- 25) Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J : Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache : a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007 ; 6(4) : 314-321.
- 26) Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J : Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache : a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005 ; 118(1-2) : 92-96.

● 検索式・参考にした二次資料

“Cluster Headache/prevention and control” [MeSH] 95 件

Cluster Headache prevention treatment 180 件

“prevention” “cluster headache” Limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial 27 件

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

推奨

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 75 mg まで、直腸投与(坐薬)の場合は最高量 100 mg 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。

グレード A, C (インドメタシン：A, ベラパミル, NSAIDs, トピラマート：C)

背景・目的

発作性片側頭痛は、群発頭痛に類似した疼痛および随伴症状を示すが、発作持続時間は 2～30 分間と群発頭痛より短く、頭痛の発作頻度も高い。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。そこで、インドメタシンを含む発作性片側頭痛の治療薬について文献的検索を行う。

解説・エビデンス

国際頭痛分類第 2 版(ICHD-II)による発作性片側頭痛の診断基準¹⁾

- A. B～D を満たす発作が² 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³、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^{注1)}

F. その他の疾患によらない

上記のような診断基準が定められ、その中の「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」との記載があり、インドメタシンが絶対的な効果を示すことが明記されている(推奨グレードA)。2006年EFNSのガイドライン²⁾においても、発作性片側頭痛の治療について記載があり、インドメタシンは多数の報告³⁻⁶⁾から予防療法として最も有効とされている。さらに2008年の発作性片側頭痛患者31例に対しインドメタシンを投与した前向き研究においても全例有効であったことが報告されている⁷⁾。なおインドメタシンの投与量について、ICHD-IIの診断基準においては注1として「効果不十分を避けるため、インドメタシンを用量150 mg/日以上で経口または直腸投与、または100 mg以上を注射するが、維持用量はこれより低用量で十分な場合が多い」との記載がなされている。一方、わが国で使用可能なインドメタシンの投与量については国際頭痛分類第2版 新訂増補日本語版において次のように記載されている¹⁾。

「本邦ではインドメタシン経口薬の使用は最高量75 mgまで、直腸投与(坐薬)は最高量100 mgまでとされている。したがってインドメタシン有効頭痛の鑑別の場合、本邦では経口薬の使用は最高量75 mgまで、直腸投与(坐薬)は最高量100 mgまで使用して効果なければ、無効と判断してよいと考えられる」

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が有効とする報告⁸⁻¹²⁾があるがいずれも明確なエビデンスは確立されていない(推奨グレードC)。

●文献

- 1) 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。
- 2) May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ : EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006 ; 13(10) : 1066-1077.
- 3) Sjaastad O, Vincent M : Indomethacin responsive headache syndromes : chronic paroxysmal hemicrania and Hemicrania continua. How they were discovered and what we have learned since. *Funct Neurol* 2010 ; 25(1) : 49-55.
- 4) Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA : CPH and hemicranias continua : requirements of high indomethacin dosages : an ominous sign? *Headache* 1995 ; 35(6) : 363-367.
- 5) Sjaastad O, Apfelbaum R, Caskey W, Christoffersen B, Diamond S, Ghaham J, Green M, Hørven I, Lund-Roland, Medina J, Rogado S, Stein H : Chronic paroxysmal hemicrania (CPH). The clinical manifestations. A review. *Ups J Med Sci (Suppl)* 1980 ; 31 : 27-33.
- 6) Boes CJ, Dodick DW : Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania : a review of 74 patients. *Headache* 2002 ; 42(8) : 699-708.
- 7) Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ : Paroxysmal hemicrania : a prospective clinical study of 31 cases. *Brain*. 2008 ; 131(Pt 4) : 1142-1155.
- 8) Evers S, Husstedt IW : Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996 ; 36(7) : 429-432.
- 9) Shabbir N, McAbee G : Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache* 1994 ; 34(4) : 209-210.
- 10) Sjaastad O, Antonaci F : A piroxicam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Headache* 1995 ; 35(9) : 549-550.
- 11) Camarda C, Camarda R, Monastero R : Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua responding to topiramate : two case reports. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 ; 110(1) : 88-91.
- 12) Cohen AS, Goadsby PJ : Paroxysmal hemicrania responding to topiramate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78(1) : 96-97.

●検索式・参考にした二次資料

・検索DB：PubMed(2011/12/21)
Paroxysmal hemicrania & treatment & Clinical trial Results 14件

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

推奨

SUNCT および SUNA は有病率が低く、対照研究は行われていない。しかし、症例研究などからはラモトリギンが最も有効でそのほか、ガバペンチンやトピラマートが有効とされている。また、非常に強く日常生活に影響するような頭痛にはリドカインの静注も有効とする報告もある。

グレードC

IV

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛

背景・目的

SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing: 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) は一側性の痛みからなる短期持続性発作を特徴とし、頭痛側の流涙および眼の充血を伴う疾患である。一方、SUNA (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms: 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) は、結膜充血と流涙のどちらか一方を有していればよく、SUNCT は SUNA のサブタイプではないかと考えられている。SUNCT, SUNA の治療法について文献的検索を行うことを目的とする。

解説・エビデンス

欧米の頭痛診療ガイドラインにおいても SUNCT および SUNA の治療を記載しているものは少ない。2006 年 EFNS のガイドラインでは SUNCT についての記載があるが、「まれな疾患で症例数も少ないことから対照研究は行われていない」と述べられている¹⁾。そのなかで、ラモトリギンは症例報告からは最も有効とされ、ガバペンチンやトピラマートについても効果があるとされている。また、非常に強く日常生活に影響するような頭痛ではリドカインの静注も有効とする報告もある。さらに、SUNCT に対する治療を検討した小規模の前向き研究では、酸素吸入およびインドメタシン筋注は SUNCT の発作に対し全例で無効と報告されている²⁾。また、ラモトリギン(400 mg/日まで)は 68% の SUNCT, 25% の SUNA で有効、トピラマート(400 mg/日まで)は 52% の SUNCT で有効、ガバペンチン(3,600 mg/日まで)は 45% の SUNCT, 60% の SUNA で有効と

報告されている²⁾。

ラモトリギンに関しては, SUNCT に投与した症例報告をまとめた review が報告されている³⁾。投与量はさまざまであるが, 25 mg/日より開始し, その後 25 mg/週で漸増し維持量 125~200 mg/日で経過観察した 5 例では 3 例は完全寛解, 2 例は発作頻度が 80%以上減少したと報告されている⁴⁾。

ガバペンチンでは, 600 mg/日 分 2 で開始し, 1 週間経過観察し発作がある場合は 900 mg/日 分 3 まで増量した 8 例の検討では 5 例(62.5%)は頭痛が完全に消失し, 3 例でも持続時間, 頻度, 重症度は著しく改善したと報告されている⁵⁾。わが国ではガバペンチン 800 mg/日で頭痛発作と自律神経症状が消退した症例が報告されている⁶⁾。

リドカインについての前向き研究では, ラモトリギンとの併用で, 静脈投与または皮下注 2 g を生食 100 mL に溶解し, 6 mL/時(2 mg/分)で 5~14 日投与した場合, 14 例中 11 例で効果があったことが報告されている⁷⁾。

ゾニサミドについては, 100 mg/日より開始し内服 3 日目に 300 mg/日に増量し継続。その間発作が消失していたため, 漸減して中止したところ, 中止 3 日後に発作再発したため, 再開その後は発作が出現していない症例が報告されている⁸⁾。

薬物療法に加え脳深部刺激や三叉神経に対するガンマナイフ治療についても効果を認めた症例が報告されている^{9, 10)}。しかし, 三叉神経におけるガンマナイフ治療が効果を認めず, 無知覚性疼痛症や片側難聴, めまい, 平衡感覚障害などの副作用が出現した症例も報告されており, SUNCT では必ずしも三叉神経のガンマナイフによる治療が適しているわけではないことも示されている¹¹⁾。

●文献

- 1) May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ : EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol 2006 ; 13(10): 1066-1077.
- 2) Cohen AS : Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. Cephalalgia 2007 ; 27(7): 824-832.
- 3) Rosselli JL, Karpinski JP : The role of lamotrigine in the treatment of short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing syndrome. Ann Pharmacother 2011 ; 45(1): 108-113.
- 4) D'Andrea G, Granello F, Ghiotto N, Nappi G : Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. Neurology 2001 ; 57(9): 1723-1725.
- 5) Etemadifar M, Maghzi AH, Ghasemi M, Chitsaz A, Kaji Esfahani M : Efficacy of gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. Cephalalgia 2008 ; 28(12): 1339-1342.
- 6) 伊藤泰広, 今井和憲, 鈴木淳一郎, 西田 卓, 加藤隆士, 安田武司 : ガバペンチンが奏効した結膜充血と流涙をともなう短時間持続性片側神経痛様頭痛発作の 1 例. 臨床神経 2011 ; 51(4): 275-278.
- 7) Williams MH, Broadley SA : SUNCT and SUNA : clinical features and medical treatment. J Clin Neurosci 2008 ; 15(5): 526-534.
- 8) Ikawa M, Imai N, Manaka S : A case of SUNCT syndrome responsive to zonisamide. Cephalalgia 2011 ; 31(4): 501-503.
- 9) Bartsch T, Falk D, Knudsen K, Reese R, Raethjen J, Mehdorn H, Volkmann J, Deuschl G : Deep brain stimulation of the posterior hypothalamic area in intractable short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT). Cephalalgia 2011 ; 31(13): 1405-1408.
- 10) Effendi K, Jarjoura S, Mathieu D : SUNCT syndrome successfully treated by gamma knife radiosurgery : case report. Cephalalgia 2011 ; 31(7): 870-873.
- 11) Black DF, Dodick DW : Two cases of medically and surgically intractable SUNCT : a reason for caution and an argument for a central mechanism. Cephalalgia 2002 ; 22(3): 201-204.

●検索式・参考にした二次資料

Sunct and treatment Limits Activated: Clinical Trial Results 6 件
Sunct and treatment Limits Activated: meta analysis Results 1 件
sunct and radiosurgery Results 2 件

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛患者の健康寿命の阻害, QOL の阻害はどの程度か

推奨

群発頭痛患者において、頭痛発作期における日常生活の障害および経済的損失が報告されている。さらに群発頭痛患者における疼痛の程度および日常生活の障害は片頭痛患者と同程度またはそれ以上であると報告されている。

グレード B

IV

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛

背景・目的

群発頭痛患者の発作期において疼痛による日常生活の障害程度について文献的に検索し考察する。

解説・エビデンス

群発頭痛患者の日常生活における障害程度を調査するために、Short Form-36 (SF-36) や Migraine Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (MSQ 2.1) などが用いられている。SF-36 は健康関連 QOL (Quality of Life) を測定するため用いられる科学的尺度である。複数の質問項目が含まれており、これらに回答することで点数が計算され、8 つの健康概念が測定される。8 つの健康概念には、①身体機能、②日常役割機能(身体)、③体の痛み、④全体的健康感、⑤活力、⑥社会生活機能、⑦日常役割機能(精神)および⑧心の健康がある。MSQ は過去 4 週間に起こった頭痛発作に関係する日常生活あるいは社会生活に対する影響に関する質問をして、「全くない」から「常にある」までの 6 段階に分けその合計点数を QOL の障害の程度として評価するものである。

SF-36 のデータを群発頭痛患者 56 例、健常者 1,636 例で比較すると 6 項目において、健常者と有意差を認めた報告および SF-36 と MSQ 2.1 のデータを群発頭痛患者 35 例、健常者 62 例で比較し有意差を認めた報告がある^{1,2)}。さらに片頭痛患者と比較すると SF-36 のデータにおいて「体の痛み」および「社会生活機能」の項目で有意差を認めており、群発頭痛による日常生活の障害程度は片頭痛による日常生活の障害程度と同程度またはそれ以上であると報告されている²⁾。ま

た群発頭痛 13 名と片頭痛患者 79 名において SF-20 を用いた検討では群発頭痛患者では片頭痛に比して疼痛スコアが有意に高く、疼痛のため健康が損なわれ、社会的機能も低下していたことが報告されている³⁾。

群発頭痛患者の嗜好に関する検討では一般人口に比して喫煙歴やアルコール歴を有する率が有意に高いことが報告されており、群発頭痛患者における生活習慣上の問題も指摘されている⁴⁾。群発頭痛患者の経済的損失に関しては、慢性群発頭痛 72 名、反復性群発頭痛 107 名に対し、6 ヶ月間の観察期間中の健康保険使用による治療費(直接的損失)および頭痛が原因とする欠勤による所得損失(間接的損失)を調査した検討が報告されている。この結果 1 人あたりの直接・間接的経済的損失は平均 €5,963 と報告されている⁵⁾。

●文献

- 1) D'Amico D, Rigamonti A, Solari A, Leone M, Usai S, Grazzi L, Bussone G : Health-related quality of life in patients with cluster headache during active periods. *Cephalalgia* 2002 ; 22(10): 818-821.
- 2) Ertsey C, Manhalter N, Bozsik G, Afra J, Jelencsik I : Health-related and condition-specific quality of life in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2004 ; 24(3): 188-196.
- 3) Solomon GD, Skobieranda FG, Gragg LA : Does quality of life differ among headache diagnoses? Analysis using the medical outcomes study instrument. *Headache* 1994 ; 34(3): 143-147.
- 4) Manzoni GC : Cluster headache and lifestyle : remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia* 1999 ; 19(2): 88-94.
- 5) Gaul C, Finken J, Bierman J, Mostardt S, Diener HC, Müller O, Wasem J, Neumann A : Treatment costs and indirect costs of cluster headache : A health economics analysis. *Cephalalgia* 2011 ; 31(16): 1664-1672.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
(Cluster Headache) & (Quality of Life) 53 件
(Cluster Headache) & (burden) 18 件

V

その他の一次性頭痛

片頭痛，緊張型頭痛，群発頭痛以外の 一次性頭痛にはどのようなものがあるか

推奨

片頭痛，緊張型頭痛，群発頭痛以外の一次性頭痛は，国際頭痛分類第2版(ICHD-II)^{1,2)}では“その他の一次性頭痛 Other primary headache”としてまとめられている．一次性穿刺様頭痛，一次性咳嗽性頭痛，一次性労作性頭痛，性行為に伴う一次性頭痛，睡眠時頭痛，一次性雷鳴頭痛，持続性片側頭痛，新規発症持続性連日性頭痛に分類される．

グレードA

背景・目的

1988年国際頭痛学会の頭痛分類委員会(委員長，Jes Olesen)により公表された国際頭痛分類初版(IHS分類初版，1988)³⁾では，これらの頭痛は“Miscellaneous headaches unassociated with structural lesion：構造上の病変と関連しない種々雑多な頭痛”(初版では日本語版が公開されていないため担当者訳，以下同じ)としてまとめられた．

この頭痛はさらに，Idiopathic stabbing headache：特発性穿刺様頭痛，External compression headache：外的圧迫による頭痛，Cold stimulus headache：寒冷刺激による頭痛，Benign cough headache：良性咳嗽性頭痛，Benign exertional headache：良性労作性頭痛，Headache associated with sexual activity：性行為に伴う頭痛に分類された．Cold stimulus headacheは，さらに External application of a cold stimulus：寒冷刺激の外的曝露，Ingestion of a cold stimulus：寒冷刺激物の摂取に細分類された．Headache associated with sexual activityは，Dull type：鈍痛型，Explosive type：爆発型，Postural type：姿勢型のサブタイプに分類された．

国際頭痛分類初版の全面的な改訂に際し，日本頭痛学会(新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究(慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班)共訳による国際頭痛分類第2版日本語版が発表され，新たに“その他の一次性頭痛”として取り扱われることになった．

解説・エビデンス

頭痛の分類は2004年に発表された国際頭痛分類第2版(ICHD-II)²⁾に準拠して行われる．

ICHD-II では、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛以外の一次性頭痛は“その他の一次性頭痛”として以下の 8 項目に分類されている。すなわち、一次性穿刺様頭痛、一次性咳嗽性頭痛、一次性労作性頭痛、性行為に伴う一次性頭痛、睡眠時頭痛、一次性雷鳴頭痛、持続性片側頭痛、新規発症持続性連日性頭痛に分類される。性行為に伴う一次性頭痛は、さらにオルガスム前頭痛、オルガスム時頭痛に細分類される。

一次性穿刺様頭痛は、局所構造物または脳神経の器質性疾患が存在しない状態で自発的に起こる一過性かつ局所性の穿刺様頭痛である。

一次性咳嗽性頭痛は、頭蓋内疾患が存在しない状態で、咳または息みにより誘発される頭痛である。

一次性労作性頭痛は、運動(種類を問わない)によって誘発される頭痛で、重量挙げ選手頭痛などのサブフォームが知られている。

性行為に伴う一次性頭痛は、性行為によって誘発される頭痛で、通常、性的興奮が高まるにつれ、両側性の鈍痛として始まり、オルガスム時に突然増強するが、原因となる頭蓋内疾患は存在しない。

睡眠時頭痛は、患者を、必ず睡眠から覚醒させる鈍い頭痛発作である。

一次性雷鳴頭痛は、突発する重度の頭痛で、脳動脈瘤破裂時の頭痛に似る。

持続性片側頭痛は、持続性で、必ず片側性に起こり、インドメタシンが有効な頭痛である。

新規発症持続性連日性頭痛は、発症後非常に早期(最長 3 日以内)から、寛解することなく連日みられる頭痛である。痛みは、典型例では両側性で、その性質は圧迫感または締めつけ感を示し、程度は軽度～中等度である。光過敏、音過敏、または軽度悪心がある場合もある。

これらの頭痛の一部は症候性であり、MRI などの神経放射線学的検討およびその他の検査法による注意深い評価が必要となる。

●文献

- 1) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第 2 版(ICHD-II)。日本頭痛学会誌 2004；31(1)：13-188.
- 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：Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988；8(suppl 7)：1-96.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB：Ovid(2011/12/21)
Headache and Headache disorders 560
{Headache and Headache disorders} and Classification 87
- ・検索 DB：医中誌(2011/12/21)
頭痛 5576
頭痛 and 分類 166
頭痛 and 分類 and 診療ガイドライン 9

一次性穿刺様頭痛，一次性咳嗽性頭痛， 一次性労作性頭痛はどのように診断し， 治療するか

推奨

1. 診断

一次性穿刺様頭痛，一次性咳嗽性頭痛，一次性労作性頭痛は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の診断基準に準拠して診断する。

グレードA

2. 治療

これらの頭痛の治療に関するランダム化比較試験の報告はこれまでないが，いずれもインドメタシンが有効であることが多いとされる。インドメタシンの副作用として，長期間の使用による消化器系症状が問題であり，その他の治療薬の検討も行われているが，いずれも症例報告および少数例での検討である。

グレードC

背景・目的

一次性穿刺様頭痛，一次性咳嗽性頭痛，一次性労作性頭痛は，片頭痛，緊張型頭痛，群発頭痛以外の一次性頭痛に含まれるまれな疾患である。目的は，これらの疾患の診断および治療に関するこれまでの報告について検索することである。

解説・エビデンス

1. 診断

1) 一次性穿刺様頭痛^{1, 2)}

- A. 穿刺様頭痛が単回または連続して起こり，次のB～Dを満たす
- B. 専らまたは主として，三叉神経の第1枝領域(眼窩，側頭部，および頭頂部)に生ずる
- C. 穿刺様頭痛の持続時間は数秒以内，不規則な頻度(1日あたり1回から多数)で再発する
- D. 随伴症状がない
- E. その他の疾患によらない

2) 一次性咳嗽性頭痛^{1, 2)}

- A. B および C を満たす頭痛
- B. 突発性に起こり、1 秒～30 分間持続する
- C. 咳、息み、ヴァルサルヴァ手技(Valsalva manoeuvre)のいずれか(あるいはそれらの組み合わせ)に伴ってのみ誘発される
- D. その他の疾患によらない

3) 一次性労作性頭痛^{1, 2)}

- A. B および C を満たす拍動性頭痛
- B. 5 分～48 時間持続する
- C. 身体的な労作中または労作後にのみ誘発されて起こる
- D. その他の疾患によらない

2. 治療

1) 一次性穿刺様頭痛

複数の非対照試験でインドメタシンが有効であったと報告されているが^{3, 4)}、効果が不十分、または全く効果が認められなかったという報告もある。Mathew は 5 症例に対して 50 mg のインドメタシンを 1 日 3 回投与し、アスピリンおよび偽薬と比較したところ、1 週間の平均頭痛回数は劇的に減少したと報告している⁵⁾。一方、Pareja らは 38 例の臨床的特徴を検討した論文の中で、インドメタシン 75 mg/日で 15 日間治療を受けた 17 例中 6 例(35%)が完全寛解、5 例(29%)が部分寛解を認めたが、6 例(35%)が治療抵抗性であったと報告した⁶⁾。インドメタシン以外の治療薬としては、ニフェジピン徐放錠 90 mg/日が有効であった 71 歳女性例⁷⁾、メラトニンを 3 mg/日から漸増する治療戦略を推奨した 3 症例⁸⁾、ガバペンチン 400 mg/日が奏効した若年発症 4 症例⁹⁾、COX-2 阻害薬であるセレコキシブが有効であった 3 症例¹⁰⁾のケースレポートがある。

2) 一次性咳嗽性頭痛

この頭痛の治療には通常インドメタシンが有効である。Mathew は 2 例の患者で二重盲検試験を行い、インドメタシン 150 mg/日の有効性を確立した⁵⁾。16 例の患者に対してインドメタシン 50～200 mg/日(平均 78 mg)で治療した Raskin の報告では、完全寛解 10 例、中等度改善 4 例、無効 2 例であった¹¹⁾。さらに Pascual の 13 例の報告では、インドメタシン 75 mg/日で治療を受けた患者のうち 6 例で治療効果が認められており¹²⁾、対症的にはインドメタシンが最も有効とされている¹³⁾。その他の治療薬として、Calandre らはプロプラノロール 120 mg/日有効例およびメチセルジド有効例を報告している¹⁴⁾。1 例報告の中で、Mateo らはナプロキセンを 12 時間ごとに 550 mg 服用させたところある程度の効果を認めたと報告した¹⁵⁾。Wang はアセタゾラミドを治療に使用し、その有用性につき検討した。インドメタシンが有効の 5 症例を対象に、アセタゾラミド 125 mg 分 3 で治療を開始し、最大効果が得られるまで漸増、最大 2,000 mg/日服用させた。その結果、完全有効 2 例、有効傾向 2 例、無効 1 例であった¹⁶⁾。また、Raskin は 14 例の患者に対して 40 mL の髄液穿刺を施行し、6 例に効果を認めたと報告している。すなわち、3 例では処置後直ちに、他の 3 例は 2 日以上かけて効果を認めた¹¹⁾。

3) 一次性労作性頭痛

この頭痛の予防療法の選択肢として古くからインドメタシンがある。Diamond は 15 例の患者に対してインドメタシン 1 日 25 mg から治療を開始し、最高 150 mg まで漸増させその効果を検討した。そして、13 例(87%)が有効であり、頭痛がコントロールされた後インドメタシンを中止したところ 1 例を除いた 12 例において 7 日以内に頭痛が再発したと報告した¹⁷⁾。その他の治療薬として、Pascual は 16 例を検討し、酒石酸エルゴタミンを労作開始直前に服用した 4 例では自覚的に効果が認められ、その予防効果が期待された。プロプラノロールも予防薬として 5 例に投与され、そのうち 3 例では発作が不規則に認められ、1 例では明らかに治療に反応した。他の 1 例は無効であったが、インドメタシンで改善した¹²⁾。プロプラノロールはわが国においても予防治療薬として有用性が報告されている¹⁸⁾。また、フルナリジンが 2 例に投与され、1 例で効果を認めた¹²⁾。

●文献

- 1) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第 2 版(ICH[®]-II)。日本頭痛学会誌 2004；31(1)：13-188.
- 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) Dodick DW：Indomethacin-responsive headache syndromes. Curr Pain Headache Rep 2004；8(1)：19-26.
- 4) Fuh JL, Kuo KH, Wang SJ：Primary stabbing headache in a headache clinic. Cephalalgia 2007；27(9)：1005-1009.
- 5) Mathew NT：Indomethacin responsive headache syndromes. Headache 1981；21(4)：147-150.
- 6) Pareja JA, Ruiz J, de Isla C, al-Sabbah H, Espejo J：Idiopathic stabbing headache(jabs and jolts syndrome). Cephalalgia 1996；16(2)：93-96.
- 7) Jacome DE：Exploding head syndrome and idiopathic stabbing headache relieved by nifedipine. Cephalalgia 2001；21(5)：617-618.
- 8) Rozen TD：Melatonin as treatment for idiopathic stabbing headache. Neurology 2003；61(6)：865-866.
- 9) França MC Jr, Costa AL, Maciel JA Jr：Gabapentin-responsive idiopathic stabbing headache. Cephalalgia 2004；24(11)：993-996.
- 10) Piovesan EJ, Zukerman E, Kowacs PA, Werneck LC：COX-2 inhibitor for the treatment of idiopathic stabbing headache secondary to cerebrovascular diseases. Cephalalgia 2002；22(3)：197-200.
- 11) Raskin NH：The cough headache syndrome：treatment. Neurology 1995；45(9)：1784.
- 12) Pascual J, Iglesias F, Oterino A, Vázquez-Barquero A, Berciano J：Cough, exertional, and sexual headaches：an analysis of 72 benign and symptomatic cases. Neurology 1996；46(6)：1520-1524.
- 13) Chen PK, Fuh JL, Wang, SJ：Cough headache：a study of 83 consecutive patients. Cephalalgia 2009；29(10)：1079-1085.
- 14) Calandre L, Hernandez-Lain A, Lopez-Valdes E：Benign Valsalva's maneuver-related headache：an MRI study of six cases. Headache 1996；36(4)：251-253.
- 15) Mateo I, Pascual J：Coexistence of chronic paroxysmal hemicrania and benign cough headache. Headache 1999；39(6)：437-438.
- 16) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR：Benign cough headache is responsive to acetazolamide. Neurology 2000；55(1)：149-150.
- 17) Diamond S：Prolonged benign exertional headache：its clinical characteristics and response to indomethacin. Headache 1982；22(3)：96-98.
- 18) 池田 憲，川瀬祐士，高澤隆紀，吉井康裕，川辺清一，岩崎泰雄：Propranolol hydrochloride による一次性労作性頭痛の予防効果—indomethacin との比較。神経治療学 2008；25(5)：605-608.

●検索式・参考にした二次資料

1. 診断
・検索 DB：PubMed(2012/1/30)
{Headache and Headache disorders} and Classification 170
2. 治療
・検索 DB：PubMed(2012/1/30)
{Stabbing headache} 60
{Primary cough headache} or {Benign cough headache} or {Valsalva manoeuvre headache} 119
{Exertional headache} 68

性行為に伴う一次性頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

1. 診断

性行為に伴う一次性頭痛は、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に準拠して診断する。性行為によって誘発される頭痛であり、頭部画像検査や髄液検査で頭蓋内疾患を除外する。

グレードA

2. 治療

性行為に伴う一次性頭痛の治療にあたっては、患者やパートナーの疾患に対する理解が必要である。インドメタシン、トリプタン、プロプラノロールなどによる薬物治療が有効な場合がある。

グレードC

背景・目的

これまで性行為に伴う一次性頭痛は、頭痛クリニックにおける統計ではまれとされてきたが、潜在的な患者数は少なくないと考えられ本疾患に対する適切な対応が必要である。

解説・エビデンス

1. 診断

性行為に伴う一次性頭痛の診断基準¹⁾

- オルガスム前頭痛
 - A. 頸または頸部(あるいはその両方)の筋収縮の自覚を伴う頭頸部の鈍痛で、Bを満たす
 - B. 性行為中に起こり、性的興奮で増強する
 - C. その他の疾患によらない
- オルガスム時頭痛
 - A. 突発性で重度(爆発性)の頭痛で、Bを満たす
 - B. オルガスム時に起こる

C. その他の疾患によらない

初発時には、くも膜下出血、内頸動脈や椎骨動脈の解離を必ず除外する必要がある。その他鑑別診断として頭蓋内出血、硬膜下血腫、未破裂動脈瘤、脳静脈洞血栓、アーノルド・キアリ I 奇形、後頭蓋窩の腫瘍、頭蓋内圧亢進、頭蓋内圧低下、頸髄疾患などが挙げられる²⁾。reversible cerebral vasoconstriction syndrome(RCVS)の報告もあり画像検査の必要性が強調されている³⁾。頭痛クリニックの調査によれば頭痛患者の0.2~1.3%を占めるとされ⁴⁾、近年の症例対照研究では有病率は0.9%とする報告がある⁵⁾。羞恥心から詳細が明らかにされず診断がなされていない症例があり潜在的な患者数は少なくないと考えられる。男性は女性に比べ3~4倍多く、発症年齢には20歳代前半と40歳前後に2つのピークがみられる^{4,6)}。国際頭痛分類初版における1型と2型は、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)ではそれぞれ鈍痛型のオルガスム前頭痛(約20%)と、爆発型のオルガスム時頭痛(約80%)に相当する。3型である体位性の頭痛は髄液漏出によって起こるためICHD-IIでは特発性低髄液圧性頭痛にコード化されている。発症機序は十分には明らかにされていないが、オルガスム前頭痛では緊張型頭痛や頸部を中心とする筋収縮が発症に関連しており⁷⁾、オルガスム時頭痛では急激な血圧上昇や心拍数の増加に伴う頭蓋内圧亢進が関与しているものと考えられている²⁾。患者の性行為中の血圧は著しく上昇しており、代謝性の脳血管自動調節能の障害が存在するものと推測されている⁸⁾。頭痛は両側性で後頭部に多く、痛みは数分続く場合や数時間あるいは1日持続することもあるとされ、強い頭痛は始めの5~15分であることが多い。頭痛の持続時間はオルガスム前頭痛よりオルガスム時頭痛のほうがより長い。頭痛は通常のパートナーとの性交で認められ自慰行為においても出現する。片頭痛、緊張型頭痛、一次性労作性頭痛が併存することが指摘されている^{2,6)}。

2. 治療

治療にあたっては、患者やパートナーの疾患に対する理解が必要である⁹⁾。オルガスム前頭痛では性行為の中断により頭痛発作が治まることが多い。頭痛が完全に消失するまで性行為を控えるよう指導する⁴⁾。インドメタシン(50~100 mg)の性交前1~2時間の投与⁴⁾やトリプタン(ナラトリプタンなど)の有用性、エルゴタミン、ベンゾジアゼピン系薬物による治療が報告されている^{10,11)}。頭痛の持続時間が長い症例では、プロプラノロール、メトプロロール、ジルチアゼムの予防的投与が試みられている^{2,7)}。大後頭神経へのステロイドおよび局所麻酔薬を併用したブロック注射の有用性を示す報告がある¹²⁾。予後は比較的良好で発作性に起こり寛解していくタイプが多いが、25%では慢性の経過を示すことがある⁹⁾。

●文献

- 1) 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．
- 2) Turner IM, Harding TM : Headache and sexual activity : A review. Headache 2008 ; 48(8) : 1254-1256.
- 3) Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ : Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. Cephalalgia 2010 ; 30(11) : 1329-1335.
- 4) Frese A, Eikermann A, Frese K, Schwaag S, Husstedt IW, Evers S : Headache associated with sexual activity : demography, clinical features, and comorbidity. Neurology 2003 ; 61(6) : 796-800.
- 5) Biehl K, Evers S, Frese A : Comorbidity of migraine and headache associated with sexual activity. Cephalalgia 2007 ; 27(11) : 1271-1273.
- 6) Pascual J, González-Mandly A, Martín R, Oterino A : Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity : a prospective etiological and clinical study. J Headache Pain 2008 ; 9(5) : 259-266.

- 7) Pascual J, Iglesias F, Oterino A, Vázquez-Barquero A, Berciano J : Cough, exertional, and sexual headaches : an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology* 1996 ; 46(6): 1520-1524.
- 8) Evers S, Schmidt O, Frese A, Husstedt IW, Ringelstein EB : The cerebral hemodynamics of headache associated with sexual activity. *Pain* 2003 ; 102(1-2): 73-78.
- 9) Frese A, Rahmann A, Gregor N, Biehl K, Husstedt I W, Evers S : Headache associated with sexual activity : prognosis and treatment options. *Cephalalgia* 2007 ; 27(11): 1265-1270.
- 10) Porter M, Jankovic J : Benign coital cephalalgia. Differential diagnosis and treatment. *Arch Neurol* 1981 ; 38(11): 710-712.
- 11) Johns DR. Benign sexual headache within family. *Arch Neurol* 1986 ; 43(11): 1158-1160.
- 12) Selekler M, Kutlu A, Dundar G : Orgasmic headache responsive to greater occipital nerve blockade. *Headache* 2009 ; 49(1): 130-131.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/12/5)
Headache
& {Sexual activity} 134
& {Migraine} 27
Sexual Headache 649
& {Migraine} 474
& {Treatment} 21
- ・ 検索 DB : PubMed(2011/11/11)
Sexual headache 340
& {Migraine} & {Treatment} 9
- ・ 検索 DB : 医中誌(2011/11/11)
Sexual headache 5

睡眠時頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

1. 診断

睡眠時頭痛は、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に準拠して診断する。

グレードA

2. 治療

カフェインは急性期治療薬としてだけでなく予防治療薬としても用いられる。予防治療薬としてその他、リチウムが用いられることが多い。

グレードC

背景・目的

睡眠時頭痛はまれな頭痛であるが、これまでの報告は170例以上にのぼる。1988年にRaskinによって報告され、睡眠時に起こるため「目覚まし頭痛」ともいわれ、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)でその他の一次性頭痛の1つとして分類されたが病態は十分には明らかにされていない。

解説・エビデンス

1. 診断

睡眠時頭痛の診断基準¹⁾

- A. B～Dを満たす鈍い頭痛
- B. 睡眠中にのみ起こり、覚醒をきたす
- C. 次の特徴のうち少なくとも2項目を満たす
 - 1. 1か月当たり15回を超えて起こる
 - 2. 覚醒後15分以上持続する
 - 3. 初発年齢は50歳以上
- D. 自律神経症状がなく、悪心、光過敏、または音過敏のうち2つ以上を示さない
- E. その他の疾患によらない

睡眠時頭痛はまれな頭痛で、頭痛患者の0.07～0.35%と推測されている^{2,3)}。男女比は1:1.2～1:1.7と女性に多く、発症年齢は平均60歳前後で比較的高齢者に多い⁴⁻⁸⁾が小児での報告もある³⁾。わが国でも少数例が報告されている⁹⁾。頭痛の程度は典型的には軽度～中等度で両側性の鈍痛であるが、1/3は拍動性で、重度の痛みである。持続時間は15～180分(平均80分)で、6時間続くこともある。発作頻度は一晩に1～2回で、1か月の平均頭痛回数は23回である。患者は夜間に頭痛で目を覚ますと、読書をしたり、テレビを見たり、飲食をしたり、部屋の中を歩き回ったりといった行動をとるのが特徴であるが、群発頭痛でみられる興奮や落ち着きのなさは違う⁵⁻⁸⁾。睡眠ポリグラフィの検討では、頭痛はREM睡眠期に出現する¹⁰⁻¹³⁾とされていたが、近年の研究では関連性を否定する報告がある^{7,14)}。MRIのvoxel-based morphometry (VBM)を用いた研究では、後部視床下部の灰白質の減少が報告されている¹⁵⁾。頭痛に加え時間生物学的な異常が特徴的な臨床像は、視床下部下垂体系における三叉神経の疼痛の感覚と睡眠リズムの障害を示すものと考えられる。画像診断によって後頭蓋窩の腫瘍、橋梗塞、下垂体腫瘍などの二次性頭痛を鑑別することが重要である。そのほか鑑別診断として、群発頭痛、三叉神経・自律神経性頭痛、持続性片側頭痛などが挙げられる。

2. 治療

カフェインは急性期治療薬としてだけでなく予防治療薬としても用いられる^{3,16,17)}。コーヒー、カップ1杯を痛みで目が覚めたときやあらかじめ就寝時に飲むことによって効果を得られる。発作予防薬としてリチウムの効果があることが多く、トピラマート、インドメタシン、メラトニン、アミトリプチリンなどを用いた治療も報告されている。自然寛解するものや治療により寛解に至るが再発する例もある。

●文献

- 1) 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，20007。
- 2) Dodick W, Mosek AC, Campbell JK : The hypnic("alarm clock") headache syndrome. *Cephalalgia* 1998 ; 18(3): 152-156.
- 3) Lanteri-Minet M, Donnet A : Hypnic headache. *Curr Pain Headache Rep* 2010 ; 14(4): 309-315.
- 4) Ghiotto N, Sances G, Di Lorenzo G, Trucco M, Loi M, Sandrini G, Nappi G : Report of eight new cases of hypnic headache and mini-review of the literature. *Funct Neurol* 2002 ; 17(4): 211-219.
- 5) Evers S, Goadsby PJ : Hypnic headache : clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003 ; 60(6): 905-909.
- 6) Donnet A, Lanteri-Minet M : A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia* 2009 ; 29 : 928-934.
- 7) Liang JF, Fuh JL, Yu HY, Hsu CY, Wang SJ : Clinical features, polysomnography and outcome in patients with hypnic headache. *Cephalalgia* 2008 ; 28(3): 209-215.
- 8) Holle D, Naegel S, Krebs S, Katsarava Z, Diener HC, Gaul C, Obermann M : Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia* 2010 ; 30(12): 1435-1442.
- 9) 福原葉子，竹島多賀夫，石崎公郁子，齋岡直人，中島健二：睡眠時頭痛(hypnic headache)の本邦3症例。臨床神経学 2006 ; 46(2): 148-153.
- 10) Dodick DW : Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache* 2000 ; 40(9): 748-752.
- 11) Pinessi L, Rainero I, Cicolin A, Zibetti M, Gentile S, Mutani R : Hypnic headache syndrome : association of the attacks with REM sleep. *Cephalalgia* 2003 ; 23(2): 150-154.
- 12) Manni R, Sances G, Terzaghi M, Ghiotto N, Nappi G : Hypnic headache : PSG evidence of both REM- and NREM-related attacks. *Neurology* 2004 ; 62(8): 1411-1413.
- 13) De Simone R, Marano E, Ranieri A, Bonavita V : Hypnic headache : an update. *Neurol Sci* 2006 ; 27(Suppl 2): S144-148.
- 14) Holle D, Wessendorf TE, Zaremba S, Naegel S, Diener HC, Katsarava Z, Gaul C, Obermann M : Serial polysomnography in hypnic headache. *Cephalalgia* 2011 ; 31(3): 286-290.
- 15) Holle D, Naegel S, Krebs S, Gaul C, Gizewski E, Diener HC, Katsarava Z, Obermann M : Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache. *Ann Neurol* 2011 ; 69(3): 533-539.
- 16) Diener HC, Obermann M, Holle D : Hypnic headache : Clinical course and treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2012 ; 14(1): 15-26.
- 17) Lisotto C, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Nappi G : Focus on therapy of hypnic headache. *J Headache Pain* 2010 ; 11(4): 349-354.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/31)
Hypnic headache 118
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2011/11/30)
Hypnic headache 4

一次性雷鳴頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

1. 診断

一次性雷鳴頭痛は国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) に準拠して診断する。

グレードA

2. 治療

二次性に雷鳴頭痛を起こしうる疾患の鑑別が最も重要で、確立された治療法は明らかでない。

グレードC

V

その他の
一次性頭痛

背景・目的

雷鳴頭痛は多彩な二次性頭痛を除外することが第一であり、専門医による的確な診断ならびに治療が重要である。

解説・エビデンス

1. 診断

一次性雷鳴頭痛の診断基準¹⁾

- A. B および C を満たす重度の頭痛
- B. 以下の特徴を両方満たす
 - 1. 突然に出現し、1分未満で痛みの強さがピークに達する
 - 2. 1時間～10日間持続する
- C. 発症後の数週または数か月にわたって、定期的な再発はない
- D. その他の疾患によらない

診断には二次性に雷鳴頭痛を起こしうる疾患の鑑別が最も重要で、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血²⁾、未破裂嚢状脳動脈瘤^{3, 4)}、頸動脈または椎骨動脈の解離⁵⁾、脳内出血⁶⁾、脳梗塞⁷⁾、脳静

脈洞血栓症⁸⁾、下垂体卒中⁹⁾は必ず否定しなければならない。また、中枢性神経系血管炎、第三脳室コロイド嚢胞、低髄液圧、急性副鼻腔炎(特に気圧障害)、後斜台部の血腫、一次性咳嗽性頭痛、一次性労作性頭痛、性行為に伴う一次性頭痛¹⁰⁾、入浴関連頭痛(bath-related headache)¹¹⁾も鑑別として挙げられる。さらに近年では、reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS)^{12, 13)}も二次性雷鳴頭痛を起こす原因として注目されている。くも膜下出血、解離性動脈瘤、下垂体卒中の頭痛の診断については頭痛一般に関するCQを参照されたい。

一次性電鳴頭痛は成人女性に多く発症することが知られ、器質性原因疾患のすべてが否定された場合に限り診断する。治療は基礎疾患に準じて行い、一次性の場合の治療法は確立されていない。また、頭蓋内血管の血管緊張の調節を司る求心性の交感神経系の破綻により、急激な血管収縮や血管緊張の変化が生じ頭痛が起こるものと推測されているが¹⁰⁾が、病態は不明な点が多い。

2. 治療

nimodipineの有効性を示す報告¹⁴⁾があるが、確立されたものはない。

●文献

- 1) 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，20007。
- 2) Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, et al : Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1994 ; 25(11): 2315-2328.
- 3) Wijedicks EF, Kerkhoff H, van Gijn J : Long-term follow-up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachnoid haemorrhage. Lancet 1988 ; 2(8602): 68-70.
- 4) Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, Fink ME : The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. Arch Neurol 1993 ; 50(3): 265-268.
- 5) Silbert PL, Mokri B, Schievink WI : Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. Neurology 1995 ; 45(8): 1517-1522.
- 6) Melo TP, Pinto AN, Ferro JM : Headache in intracerebral hematomas. Neurology 1996 ; 47(2): 494-500.
- 7) Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg P : Headache in acute cerebrovascular disease. Neurology 1986 ; 36(11): 1445-1450.
- 8) de Bruijn SF, Stam J, Kappelle LJ : Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. Lancet 1996 ; 348(9042): 1623-1625.
- 9) da Motta LA, de Mello PA, de Lacerda CM, Neto AP, da Motta LD, Filho MF : Pituitary apoplexy. Clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. J Neurosurg Sci 1999 ; 43(1): 25-36.
- 10) Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW : Thunderclap headache. Lancet Neurol 2006 ; 5(7): 621-631.
- 11) Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA, Chen SP, Lirng JF : Bath-related thunderclap headache: a study of 21 consecutive patients. Cephalalgia 2008 ; 28(5): 524-530.
- 12) Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, Calabrese LH : Reversible cerebral vasoconstriction syndromes : analysis of 139 cases. Arch Neurol 2011 ; 68(8): 1005-1012.
- 13) Valença MM, Andrade-Valença LP, Bordini CA, Speciali JG : Thunderclap headache attributed to reversible cerebral vasoconstriction : view and review. J Headache Pain 2008 ; 9(5): 277-288.
- 14) Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Chang FC, Wang SJ : Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy : spectra of the same disorder? Neurology 2006 ; 67(12): 2164-2169.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2011/12/5)
thunderclap headache 215
- ・検索 DB : 医中誌
雷鳴頭痛 948

持続性片側頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

1. 診断

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に準拠して診断する。

グレードA

2. 治療

インドメタシンにより完全寛解する。

グレードA

背景・目的

持続性片側頭痛はまれな疾患で^{1,2)}、1984年にSjaastadらによって初めて報告され、現在までの報告例は150例以上に及ぶ³⁻¹¹⁾。自律神経症状を伴い、インドメタシンが著効するといった特徴があるが³、病態、臨床像、治療、予後などについては十分に明らかにされていない。

解説・エビデンス

1. 診断

持続性片側頭痛の診断基準^{1,2)}

- A. B～Dを満たす頭痛が3か月を超えて続く
- 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

まれな疾患でありこれまでの報告は症例集積研究が中心である³⁻¹¹⁾。要約すると、男女比は約1:2と女性に多く、平均発症年齢は30歳代であり、頭痛は片側性で反対側に移動しない軽度～中等度の持続性の痛みである。痛みの部位は前頭部、側頭部、眼窩部、後頭部に多い。時に頭痛の増悪がみられ、強度の頭痛のため日常生活に著しい支障をきたす。増悪時に同側の自律神経症状がみられ流涙や結膜充血が多い。片頭痛にみられる随伴症状を伴うこともある。痛みは慢性に持続することが特徴であり、いったん寛解し再発を繰り返す場合もその後慢性型に移行することが多い。インドメタシンにより完全に寛解する。日本人での報告も認められるが、ごく少数例である^{12, 13)}。一方で、痛みが対側に移行する症例、インドメタシンが無効の症例、自律神経症状を欠く症例、ICHD-IIの診断基準以外の自律神経症状を呈する症例の存在も報告されている。PETにて対側後部視床下部や同側背側尾側橋の活性化がみられたとする報告はあるが、明らかな病態機序は不明である¹⁴⁾。同様にインドメタシンが著効し自律神経症状を伴う発作性片側頭痛と共通の病態を有すると考えられている^{8, 10)}。

鑑別診断として、片側限局性の慢性片頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、頸原性頭痛、三叉神経・自律神経性頭痛、慢性外傷後頭痛、動脈解離による頭痛、脳幹梗塞による頭痛などがあげられる。

なお、ICHD-III(beta)では、持続性片側頭痛は三叉神経・自律神経性頭痛(TACs)の1つとして分類される予定である。

2. 治療

治療量のインドメタシンで完全寛解する。わが国では経口薬の使用量は最高量75 mg/日まで、直腸投与は最高量100 mg/日までとされている²⁾。一方、海外では25～75 mg/日で開始し、効果がないときは徐々に増量、有効量は50～300 mg/日と報告されている^{3-7, 10)}。長期にわたる内服治療が必要であるが、めまいや消化器系の副作用などが問題になる。胃腸障害を軽減するために開発されたプロドラッグであるインドメタシンファルネシルは、経験的に有効な場合がある。そのほか多くの鎮痛薬が無効であり、イブプロフェン、ナプロキセン、アスピリンなどが試されているが、一定の結果は得られていない⁵⁾。眼窩上神経あるいは大後頭神経ブロックが圧痛を有する症例で有効であった報告もある¹⁵⁾。また、6名を対象にした後頭神経刺激療法の交差試験が報告され良好な結果が得られているが、一般的に確立されたものではない¹⁶⁾。

●文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. Cephalgia 2004 ; 24 (Suppl 1) : 9-160.
- 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第2版(ICHD-II)。日本頭痛学会誌。2004 ; 31 (1) : 13-188.
- 3) Newman LC, Lipton RB, Solomon S : Hemispheric pain : ten new cases and a review of the literature. Neurology 1994 ; 44 (11) : 2111-2114.
- 4) Peres MF, Silberstein SD, Nahmias S, Shechter AL, Youssef I, Rozen TD, Young WB : Hemispheric pain is not that rare. Neurology 2001 ; 57 (6) : 948-951.
- 5) Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ : Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemispheric pain. Drugs 2003 ; 63 (16) : 1637-1677.
- 6) Trucco M, Mainardi F, Maggioni F, Badino R, Zanchin G : Chronic paroxysmal hemispheric pain, hemispheric pain and

SUNCT syndrome in association with other pathologies : a review. Cephalgia 2004 ; 24(3): 173-184.

- 7) Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O : Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the 'indotest'. Headache 1998 ; 38(2): 122-128.
- 8) Goadsby PJ, Lipton, RB : A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. Brain 1997 ; 120(Pt 1): 193-209.
- 9) Pareja JA, Vincent M, Antonaci F, Sjaastad O : Hemicrania continua : diagnostic criteria and nosologic status. Cephalgia 2001 ; 21(9): 874-877.
- 10) Cittadini E, Goadsby PJ : Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. Brain 2010 ; 133(Pt 7): 1973-1986.
- 11) Marmura MJ, Silberstein SD, Gupta M : Hemicrania continua : who responds to indomethacin? Cephalgia 2009 ; 29(3): 300-307.
- 12) 石崎公郁子, 竹島多賀夫, 井尻珠美, 福原葉子, 中島健二 : Hemicrania continua の 1 例 本邦第 1 例. 臨床神経 2002 ; 42(8): 754-756.
- 13) 斎藤義朗, 間中信也, 木村清次 : 群発頭痛の経過中に持続性片側頭痛(hemicrania continua)に移行した 1 例. 臨床神経 2005 ; 45(3): 250-252.
- 14) Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ : Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. Headache 2004 ; 44(8): 747-761.
- 15) Guerrero ÁL, Herrero-Velázquez S, Peñas ML, Mulero P, Pedraza MI, Cortijo E, Fernández R : Peripheral nerve blocks : a therapeutic alternative for hemicrania continua. Cephalgia 2012 ; 32(6): 505-508.
- 16) Burns B, Watkins L, Goadsby PJ : Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device : long-term follow-up of a crossover study. Lancet Neurol 2008 ; 7(11): 1001-1012.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2012/6/4)
Hemicrania continua 254
& Indomethacin 138
Indomethacin farnesil 13
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web(2012/6/4)
Hemicrania continua 9
持続性片側頭痛 5

新規発症持続性連日性頭痛は どのように診断し治療するか

推奨

1. 診断

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に準拠して診断する。

グレードA

2. 治療

治療に関して明確な基準はなく、明らかに効果のある治療法もない。自然に寛解するタイプと、積極的治療法に抵抗性を示す難治性のタイプがある。

グレードC

背景・目的

新規発症持続性連日性頭痛(new daily persistent headache : NDPH)は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に新しく採用された疾患概念である。しかし、頭痛の性状、治療効果、予後など詳しいことは不明である。診断する際に頭痛の発症様式が大切であり、二次性のものを除外することが重要であると考えられている。

解説・エビデンス

1. 診断

新規発症持続性連日性頭痛の診断基準^{1, 2)}

- A. B～Dを満たす頭痛が3か月を超えて続く
- B. 頭痛が、発症時または発症後、3日未満から寛解することなく、連日みられる
- C. 次の痛みの特徴のうち少なくとも2項目を満たす
 - 1. 両側性
 - 2. 圧迫感または締めつけ感(非拍動性)
 - 3. 程度は軽度～中等度
 - 4. 歩行または階段を昇るなどの日常的な動作により増悪しない

D. 以下の両方を満たす

1. 光過敏, 音過敏, 軽度悪心は, あっても 1 項目のみ
2. 中等度または重度の悪心, 嘔吐のいずれもない

E. その他の疾患によらない

比較的にまれな頭痛であり, これまでの報告は症例集積研究が中心である³⁻⁵⁾. 日本人でも少数ながら報告されている^{4,6)}. 要約すると, 男女比はやや女性に多く, 平均発症年齢は 30 歳代であり, 頭痛発症日を明確に覚えていることが多い. 緊張型頭痛の性質を有する 경우가多いが³⁾, 嘔気や光・音過敏といった片頭痛の特徴が認められる場合もある. 寛解する場合, 再発と寛解を繰り返す場合, 慢性に経過する場合があるが³⁾, 多くは慢性の経過をたどる. Robbins らは頭痛の性状により 2 群に分類し, 片頭痛様の頭痛を有する患者群は女性に多く不安障害あるいはうつ病の既往が多いこと, 緊張型頭痛様の頭痛を有するものは頭痛発症日をより正確に覚えていることが多いことを報告しており, 片頭痛様の頭痛を呈する場合も少なくないことを強調している⁵⁾. 30~44 歳を対象としたノルウェーの集団ベースの横断研究では, 1 年間の有病率は 0.03% であると報告している⁷⁾. また, 小児や青年例では, 成人例と比較して薬物乱用が少なく, 感染症や外傷後などの二次性頭痛による場合が多いとされている^{8,9)}.

鑑別診断として, 慢性片頭痛, 慢性緊張型頭痛, 持続性片側頭痛, 低髄液圧による頭痛, 頭蓋内圧亢進性頭痛, 頭頸部外傷による頭痛, 感染症による頭痛などがあげられる. 慢性緊張型頭痛の症状と類似点が多いが³⁾, 反復性緊張型頭痛からの移行ではなく, 頭痛発症日から連日性で寛解期がない点が大きく異なる.

2. 治療

前向きプラセボ対照試験などの報告はなく, 治療法に関し明確な基準はない³⁻⁵⁾. 自然に寛解するタイプと, 積極的治療法に抵抗性を示す難治性のタイプがある. 現在まで, 緊張型頭痛や片頭痛などに準じて頓挫薬やガバペンチン, トピラマートなどの予防薬が試みられているが³⁾, 一定した結果は確認されていない.

●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) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会: 国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II). 日本頭痛学会誌 2004; 31(1): 13-188.
- 3) Li D, Rozen TD: The clinical characteristics of new daily persistent headache. Cephalalgia 2002; 22(1): 66-69.
- 4) Takase Y, Nakano M, Tatsumi C, Matsuyama T: Clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis of new daily persistent headache (NDPH): 30 cases in Japan. Cephalalgia 2004; 24(11): 955-959.
- 5) Robbins MS, Grosberg BM, Napchan U, Crystal SC, Lipton RB: Clinical and prognostic subforms of new daily-persistent headache. Neurology 2010; 74(17): 1358-1364.
- 6) 小畔美弥子, 立花久大, 横田正幸, 西村裕之, 澁谷直美, 川端啓太: 新規発症持続性連日性頭痛の臨床的検討. 日本頭痛学会誌 2009; 35(3): 71-75.
- 7) Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB: Prevalence of new daily persistent headache in the general population. The Akershus study of chronic headache. Cephalalgia 2009(11); 29: 1149-1155.
- 8) Mack KJ: What incites new daily persistent headache in children? Pediatr Neurol 2004; 31(2): 122-125.
- 9) Kung E, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME: New daily persistent headache in the paediatric population. Cephalalgia 2009; 29(1): 17-22.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB：PubMed(2012/6/4)
New daily persistent headache 144
- ・ 検索 DB：医中誌 Web(2012/6/4)
New daily persistent headache 7
新規発症連日性持続性頭痛 0

慢性連日性頭痛はどのように診断するか

推奨

慢性連日性頭痛は、Silberstein および Lipton ら^{1,2)}により提唱された頭痛分類で、1日に4時間以上の頭痛が1か月に15日間以上続くものと定義される。変容性片頭痛、慢性緊張型頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、持続性片側頭痛の4病型に分類するが、明確なエビデンスはない。国際頭痛分類第2版(ICHD-II)が確立された現在、ICHD-IIに準拠して各々の病型および薬物乱用頭痛を診断し、慢性連日性頭痛はさまざまな慢性頭痛を包括した名称として使用すべきである。

グレードC

V

その他の一次性頭痛

背景・目的

1988年に国際頭痛学会が診断基準を発表して以来、毎日のように頭痛が出現する症例をどのように診断、分類するのか議論が続いていた。慢性連日性頭痛はSilberstein および Lipton ら^{1,2)}により1994年に提唱された頭痛分類で、1日に4時間以上の頭痛が1か月に15日間以上続く頭痛とし4病型が定義された。2004年に発表された国際頭痛分類第2版(ICHD-II)³⁻⁶⁾では慢性連日性頭痛という病名は採用されていないが、毎日のようにある頭痛を包括して評価できる利便性から現在も使用されている。

解説・エビデンス

Silberstein および Lipton ら^{1,2)}は1994年に1日に4時間以上の頭痛が1か月に15日間以上続く頭痛を慢性連日性頭痛として以下の4病型に分類し診断基準を設けた。

1. 変容性片頭痛(transformed migraine : TM)
2. 慢性緊張型頭痛(chronic tension-type headache : CTTH)
3. 新規発症持続性連日性頭痛(new daily persistent headache : NDPH)
4. 持続性片側頭痛(hemicrania continua : HC)

現在ではこの分類が世界的に流布している。1日に4時間以上というのは群発頭痛などを除外するためである。頭痛の持続期間に関しては、現在まで1か月から1年以上とさまざまな文献が

あるが、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の慢性片頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、持続性片側頭痛の診断基準に準じ³⁻⁶⁾、3か月を超えて、とするのが一般的である⁷⁻⁹⁾。一般人口における慢性連日性頭痛の有病率は約3~4%と報告され、12~14歳を対象にした集団ベース研究での有病率は約1.5%である^{7,9-13)}。18歳以上の成人638名と13~17歳の青年170名を相対的に比較した研究では、成人では薬物乱用を伴う変容性片頭痛が有意に多い一方、青年では薬物乱用を伴わない変容性片頭痛や慢性緊張型頭痛が有意に多いと報告されている¹²⁾。12~14歳の小児122名を対象に8年間追跡した前向きコホート研究では、約1/4の患者で慢性連日性頭痛による日常生活への支障が継続して認められていた¹⁴⁾。

慢性連日性頭痛の病名はICHD-IIでは採用されず、変容性片頭痛は慢性片頭痛として、各々の病型は一次性頭痛の項目に、薬物乱用頭痛とは区別して分類されている。SilbersteinおよびLiptonらの診断基準と比較しICHD-IIおよび改訂版では厳格化されているが、薬物乱用により頭痛頻度が増加した変容性片頭痛は、ICHD-IIでは「片頭痛」+「薬物乱用頭痛」に、薬物乱用がないあるいは薬物乱用後も頭痛頻度が変わらない変容性片頭痛は、「慢性片頭痛」におおむね一致すると考える。同様に薬物乱用により頭痛頻度が増加した慢性緊張性頭痛も「緊張型頭痛」+「薬物乱用頭痛」に、薬物乱用がないあるいは薬物乱用後も頭痛頻度が変わらない慢性緊張型頭痛は「慢性緊張型頭痛」と考える。さらにICHD-IIでは、持続性片側頭痛は自律神経症状の存在を、新規発症連日性持続性頭痛は緊張型頭痛の要素を重要視している。ICHD-IIが確立された現在、慢性連日性頭痛の名称は用いず、ICHD-IIに準拠して診断することが推奨されるが、各々の頭痛を正確に分類することが困難な場合など、慢性連日性頭痛として包括して評価できる利便性から現在も使用されている。

●文献

- 1) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT : Classification of daily and near-daily headaches : proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994 ; 34(1) : 1-7.
- 2) Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M : Classification of daily and near-daily headaches : field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996 ; 47(8) : 871-875.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. *Cephalalgia* 2004 ; 8(suppl 1) : 9-160.
- 4) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類第2版(ICHD-II)。日本頭痛学会誌 2004 ; 31(1) : 13-188.
- 5) Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Steiner TJ : International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II) revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005 (6) : 25 : 460-465.
- 6) Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ : New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006 ; 26(6) : 742-746.
- 7) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB : Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003 ; 106(1-2) : 81-89.
- 8) Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ : Chronic daily headache in tertiary care population : correlation between the International Headache Society diagnostic criteria and proposed revisions for chronic daily headache. *Cephalalgia* 2002 ; 22(6) : 432-438.
- 9) Kavuk I, Yavuz A, Cetindere U, Agelink MW, Diener HC : Epidemiology of chronic daily headache. *Eur J Med Res* 2003 ; 8(6) : 236-240.
- 10) Lantéri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, Gaudin AF : Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003 ; 102(1-2) : 143-149.
- 11) Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD, Wang SJ : Chronic daily headache in Taipei, Taiwan : prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001 ; 21(10) : 980-986.
- 12) Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD : Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology* 2004 ; 63(5) : 843-847.
- 13) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD : Chronic daily headache in adolescents : prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006 ; 66(2) : 193-197.
- 14) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR : Chronic daily headache in adolescents : an 8-year follow-up study. *Neurology* 2009 ; 73(6) : 416-422.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2012/6/4)
Daily headache 4502
chronic daily headache 31338
& definition 224
& diagnostic criteria 2155
& prevalence 4655
& frequency 6238
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web(2012/6/4)
Chronic daily headache 14
慢性連日性頭痛 5329

VI

藥物乱用頭痛

薬物乱用頭痛はどのように診断するか

推奨

薬物乱用頭痛 (medication-overuse headache : MOH) は、国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) の付録として 2006 年に Cephalalgia に公表された A8.2 薬物乱用頭痛の診断基準 (国際頭痛分類第 2 版新訂増補日本語版, pp159-160) に準拠して行う。

グレード A

背景・目的

2004 年の国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II)¹⁾ に掲載された薬物乱用頭痛の診断基準は、2005 年²⁾ と 2006 年³⁾ に改訂版が発表された。その変遷と薬物乱用頭痛の診断基準が抱える問題点について述べる。

解説・エビデンス

2004 年に発表された薬物乱用頭痛 (MOH) の国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) の診断基準¹⁾ では、二次性頭痛の 8. 物質またはその離脱による頭痛のなかに含まれている。MOH は 1 か月に 15 日以上存在し、3 か月を超えて薬物を定期的に乱用しており、頭痛は薬物乱用のある間に出現もしくは著明に悪化し、乱用の中止後 2 か月以内に頭痛が消失または以前のパターンに戻る。サブフォームに、それぞれの薬物と特徴があげられ、エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、複合薬物は 3 か月を超えて 10 日以上、鎮痛薬は 15 日以上を摂取しているとした。

しかし、これは同年 3 月に開かれた国際頭痛セミナーで議論され、2005 年には、ICHD-II R1 として、頭痛の特徴が除去され、15 日以上の急性期治療薬の組み合わせによる頭痛のサブフォーム 8.2.6 が追加された²⁾。日本頭痛学会ではこれらの情報をいち早く取り入れて ICHD-II の日本語訳を公表したため、2005 年の改訂版 (R1) にほぼ準拠した内容となっている⁴⁾。

ICHD-II R1 では、「D. 乱用の中止後 2 か月以内に頭痛が消失または以前のパターンに戻る」の文は残された。そのため、乱用の中止後 2 か月以内に頭痛が消失またはパターンに戻る事が必須であり、診断には①原因薬物中止後 2 か月間の観察期間が必要、②それまでの期間は疑い病

名、③原因薬物中止により頭痛が改善して初めて MOH と診断されるが、その時点では MOH 自体は消失し、過去の病名となる、などの問題があった。そのため、2006 年の改訂⁴⁾では、この文が削除され、原因薬物中止前に MOH の診断が可能となった。

頭痛が頻発することにより薬物乱用に陥ったのか、薬物乱用により頭痛が出現・悪化したかの証明は困難である⁵⁾という問題点はあるものの、将来発表される ICHD-Ⅲでは、正式な基準として 2006 年 6 月に公表された付録診断基準が組み込まれる見込みである。

以下に診断基準を示す。

付録 A8.2 薬物乱用頭痛の診断基準

(Appendix 8.2 Medication overuse headache : Diagnostic criteria⁶⁾)

- A. 頭痛は 1 か月に 15 日以上存在する
- B. 8.2 のサブフォームで規定される 1 種類以上の急性期・対症的治療薬を 3 か月を超えて定期的に乱用している
 - 1. 3 か月を超えて、定期的に 1 か月に 10 日以上エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、または複合鎮痛薬を使用している
 - 2. 単一成分の鎮痛薬、あるいは、単一では乱用に該当しないエルゴタミン、トリプタン、鎮痛薬、オピオイドのいずれかの組み合わせで合計月に 15 日以上の頻度で 3 か月を超えて使用している
- C. 頭痛は薬物乱用により発現したか、著明に悪化している

●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) Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Steiner TJ : The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-Ⅱ)— revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. Cephalalgia 2005 ; 25(6) : 460-465.
- 3) Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ : New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine Cephalalgia 2006 ; 26(6) : 742-746.
- 4) 五十嵐久佳, 間中信也 : 国際頭痛分類第 2 版第 1 回改訂版 (ICHD-Ⅱ R1) における「8.2 薬物乱用頭痛」診断基準の改正点—日本語版国際頭痛分類第 2 版との相違点. 日本頭痛学会誌. 2006 ; 33(1) : 26-29.
- 5) Sun-Edelstein C, Bigal ME, Rapoport AM : Chronic migraine and medication overuse headache : clarifying the current International Headache Society classification criteria. Cephalalgia 2009 ; 29(4) : 445-452.
- 6) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 坂井文彦, 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会 : 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. 日本頭痛学会誌 2007 ; 34(2) : 192-193.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/12/21)
 - Medication overuse 825
 - Medication overuse headache 529
 - & criteria 141
 - & diagnosis 267
- ・ 検索 DB : 医中誌(2011/12/21)
 - 薬物乱用頭痛 115
 - & 診断基準 9

薬物乱用頭痛の患者はどれくらいいるか

推奨

諸外国での一般人口における薬物乱用頭痛の1年間有病率は約1～2%であり、女性が約70%を占める。頭痛外来や頭痛センターでの薬物乱用頭痛の占める割合はヨーロッパでは最高30%、米国では50%以上である。

グレード A

背景・目的

わが国での一般人口における薬物乱用頭痛の1年間有病率の疫学調査はない。諸外国の薬物乱用頭痛の有病率についてまとめる。

解説・エビデンス

ヨーロッパにおける頭痛の有病率をまとめた調査では、49の研究で20万5,000人のデータから成人の54%で頭痛があり、一般人口あたりの薬物乱用頭痛(MOH)の有病率は1～2%であった¹⁾。ブラジル1,631名の面接調査では、疑いを含めたMOHの数は23名であり、有病率は1.4%であった²⁾。台湾の高齢者(65歳以上)を対象とした集団(1,533人)で、MOHの有病率は約1%であった³⁾。諸外国間の一般人口あたりの有病率に大きな差はみられなかった。

MOHの性差については、女性が占める割合は、デンマークで73%⁴⁾、スペインで93%⁵⁾、米国で76%⁶⁾と男性に比べ圧倒的に女性に多かった。また、MOHの平均年齢はそれぞれ、48歳⁴⁾、56歳⁵⁾、42.8歳⁶⁾であった。頭痛外来や頭痛センターでのMOHの割合はヨーロッパでは30%以下、米国では50%以上⁷⁾、わが国での頭痛外来での報告では14.6%であり⁸⁾、頭痛専門外来ではMOHの診療が重要となる。トルコからの報告では、低所得、教育歴の低さは、MOHの危険因子になる可能性がある⁹⁾としている。

●文献

- 1) Stovner LJ, Andree C : Prevalence of headache in Europe : a review for the Eurolight project. J Headache Pain 2010 ; 11 (4) : 289-299.
- 2) da Silva A Jr, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gomez RS, Vasconcelos LP, Krymchantowski A, Moreira P, Teixeira AL : Chronic headache and comorbidities : a two-phase, population-based, cross-sectional study. Headache 2010 ; 50 (8) : 1306-1312.
- 3) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Liu CY, Hsu LC, Wang PN, Liu HC : Chronic daily headache in Chinese elderly : prevalence, risk factors, and biannual follow-up. Neurology 2000 ; 54 (2) : 314-319.
- 4) Zeeberg P, Olesen J, Jensen R : Probable medication-overuse headache : the effect of a 2-month drug-free period. Neurology 2006 ; 66 (12) : 1894-1898.
- 5) Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J : Chronic daily headache with analgesic overuse : epidemiology and impact on quality of life. Neurology 2004 ; 62 (8) : 1338-1342.
- 6) Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB : Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia 2004 ; 24 (6) : 483-490.
- 7) Evers S, Marziniak M : Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol 2010 ; 9 (4) : 391-401.
- 8) Igarashi H : A headache clinic for 5 years in an urban city of Japan. Cephalalgia 2011 ; 31 : 157.
- 9) Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, Emre U, Sumer M : Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. Headache 2005 ; 45 (1) : 25-31.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
Medication-overuse headache 529
& epidemiology 157
& prevalence 176
Drug-induced headache 347
& epidemiology 26
& prevalence 33

薬物乱用頭痛の治療法と予後はどうか

推奨

薬物乱用頭痛の治療の原則は、①原因薬物の中止、②薬物中止後に起こる頭痛への対処、③予防薬投与の3つであるが、確立された治療法はない。離脱方法は外来、重症の場合は入院で原因薬物の即時中止が勧められる。単純な薬物乱用頭痛では適切な助言のみでも改善が見込まれるが、重症な場合には入院を要する場合もある。予後は、約3割が再発する。離脱後も患者に適切な助言を与え、頭痛ダイアリーを用いてトリプタン、エルゴタミン、鎮痛薬の使用頻度を確認することが重要である。

グレード B

背景・目的

薬物乱用頭痛は、頭痛頻度が多く治療が重要であるにもかかわらず、RCTはなく、よってエビデンスレベルは低い。確立された治療法はないが、研究は蓄積されつつあり、治療法と予後について述べる。

解説・エビデンス

薬物乱用頭痛(MOH)の原因薬物からの離脱方法について、即時中止か漸減中止かを直接比較した前向き研究はない。日本での臨床報告では、漸減中止は、即時中止と比べMOHの再発例が多かった^{1,2)}。

離脱をどこで行うかについて、入院か、外来かを比較した非盲検前向き無作為化試験では、離脱から2年後の有効率に差がなかった³⁾。以上のことから、離脱方法は、外来での即時中止が最もよいと思われる。重症な薬物乱用頭痛で退薬症状が心配される際や精神的経過観察をより必要とされる症例では、入院での離脱も考慮する。

ICHD-II⁴⁾では急性期頭痛治療薬乱用中止後の反跳頭痛は起因薬剤最終服用後48時間以内に出現し、中止後7日以内に消失する、と定義されている。反跳頭痛は原因薬物がトリプタンの場合はエルゴタミンやNSAIDsに比し短期間に改善するとの報告がある⁵⁾。反跳頭痛の治療として

は、トリプタン、ナプロキセン、プロクロルペラジン、ステロイドなどの報告があるが⁵、いずれも症例数が少なくオープン試験である。経口プレドニゾロン6日間投与による二重盲検試験が行われているが(1日60mgから開始し、2日ごとに20mgずつ漸減)、プラセボとの有意差はみられなかった⁶。重症の場合は入院のうえ、補液、制吐薬、鎮静薬、ステロイドによる治療を考慮する⁷。

予防薬を早期に導入することにより、もとの月の頭痛日数より、3か月で7.2日、12か月で10.3日、頭痛日数を減らす効果⁸があることから、原因薬物中止時、もしくは中止前から予防薬を導入することが推奨される。MOH患者の元来の頭痛は片頭痛が多いため、予防薬としては、バルプロ酸、ロメリジン、プロプラノロール、アミトリプチリン(保険適用外使用が認められた)、トピラマート(保険適用外)などが考えられる。

MOHの治療薬としてRCTのエビデンスがあるのはトピラマートである。米国では、プラセボ群(n=153)とトピラマート(n=153)投与群の比較では、プラセボ群は離脱後-4.1日の頭痛日数の変化に対し、トピラマート群では-5.6日の変化と有意に頭痛日数が改善した⁹。EUでは、プラセボ(n=32)-0.2日の変化に対し、トピラマート(n=27)は-3.5日と頭痛日数の減少がみられた¹⁰。またアミトリプチリンも、プラセボ(トリヘキシフェニジル)を対照とした二重盲検比較試験でアミトリプチリン投与群の有意な頭痛頻度減少¹¹や、原因薬剤中止のみで効果がみられなかった症例にアミトリプチリンを投与し、36%で頭痛日数が減少したとの報告¹²より、MOHの治療に有効であると考えられる。

離脱治療後の再発率は約30(14~41)%¹³であり、離脱後も、頭痛ダイアリーなどを用いた定期的な薬物摂取の状況の確認、患者教育が重要である。

MOHの予後不良因子には、片頭痛の罹病期間が長い、離脱後に片頭痛発作が多い、離脱治療後の複合鎮痛薬服用、薬物摂取回数が多い、アルコール、喫煙、再び前の薬物を服用する、などがあげられる^{13,14}。

●文献

- 1) Imai N, Kitamura E, Konishi T, Suzuki Y, Serizawa M, Okabe T : Clinical features of probable medication-overuse headache : a retrospective study in Japan. *Cephalalgia* 2007 ; 27(9) : 1020-1023.
- 2) 高瀬 靖, 岸上仁, 中野美佐, 巽千賀夫 : 鎮痛薬の高度な乱用による頭痛の長期予後. *臨床神経学* 2005 ; 45(9) : 629-633.
- 3) Créac'h C, Frappe P, Cancade M, Laurent B, Peyron R, Demarquay G, Navez M : In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. *Cephalalgia* 2011 ; 31(11) : 1189-1198.
- 4) Headache Classification Subcommittee of the International Headache society : The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. *Cephalalgia* 2004 ; 24(suppl 1) : 9-160.
- 5) Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V : Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001 ; 57(9) : 1694-1698.
- 6) Bøe MG, Mygland A, Salvesen R : Prednisolone does not reduce withdrawal headache : a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007 ; 69(1) : 26-31.
- 7) Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gionco M : Gruppo Neurologico Ospedaliero Interregionale per lo Studio delle Cefalee (Neurological Hospital Interregional Group for the Study of Headaches) : Medication overuse headache : withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache* 2010 ; 50(6) : 989-997.
- 8) Hagen K, Stovner LJ : A randomized controlled trial on medication-overuse headache : outcome after 1 and 4 years. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011 ; (191) : 38-43.
- 9) Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J : Topiramate Chronic Migraine Study Group : Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007 ; 47(2) : 170-180.
- 10) Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ : TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) study Group : Topiramate reduces headache days in chronic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007 ; 27(7) : 814-823.
- 11) Descombes S, Brefel-Courbon C, Thalamez C, Albucher JF, Rascol O, Montastruc JL, Senard JM : Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache : a double-blind comparative pilot study. *Headache* 2001 ; 41(2) : 178-182.
- 12) Linton-Dahlöf P, Linde M, Dahlöf C : Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication : a retrospective study. *Cephalalgia* 2000 ; 20(7) : 658-662.
- 13) Evers S, Jensen R : European Federation of Neurological Societies : Treatment of medication overuse headache-guideline of

- the EFNS headache panel. Eur J Neurol 2011 ; 18(9): 1115-1121.
- 14) Sances G, Ghiotto N, Galli F, Guaschino E, Rezzani C, Guidetti V, Nappi G : Risk factors in medication-overuse headache : a 1-year follow-up study (care II protocol). Cephalalgia 2010 ; 30(3): 329-336.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
 - Medication overuse 825
 - Medication overuse headache 529
 - & withdrawal 118
 - & advice 4
 - & risk factor 69
 - & detoxification 29
 - & treatment 395
 - & prognosis 96
 - & outcome 100
 - Drug-induced headache 347
 - & treatment 280
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2011/12/21)
 - 薬物乱用頭痛 115
 - & 治療 97

VII

小児の頭痛

小児にはどのような頭痛が多いか

推奨

小児の一次性頭痛の代表的なものは片頭痛と緊張型頭痛である。小児の片頭痛の有病率は、世界各国の人口統計基盤の調査で 3.8～13.5%，学校(学生数)基盤の調査で 1.7～21.3%，緊張型頭痛はそれぞれ 17.4%，0.7～27.6%である。日本人小児では片頭痛の有病率は中学生で 4.8% (男 3.3%，女 6.5%)，高校生で 15.6% (男 13.7%，女 17.5%)，緊張型頭痛の有病率は高校生で 26.8% (男 23.0%，女 30.6%) というデータがある。

グレード B

背景・目的

これまでの小児の頭痛有病率の報告の大多数は片頭痛についてであったが、2005 年以降片頭痛以外の頭痛についても報告している研究が増えてきた。その多くは国際頭痛分類初版(IHS, 1988 年)および国際頭痛分類第 2 版(ICHD-II, 2004 年)の診断基準に基づく有病率で、人口統計を基盤にしたもの、学校の学生数を基盤にしたもの、頭痛外来など外来患者数を基盤にしたものがある。日本のデータは文献 19, 23)のみで、今後さらなる研究の集積が期待される。

解説・エビデンス

参考文献の統計基盤は表 1～3 のとおりである(番号は文献番号)。

A. 人口統計基盤(表 1)¹⁻⁷⁾, B. 学校(学生数)基盤(表 2)⁸⁻²⁵⁾, C. (外来)患者数基盤(表 3)²⁶⁻²⁹⁾.
各論文の統計基盤の対象人数と年齢、国は以下のとおりである。

- 1) Review: 50 の引用文献, 20 歳以下
- 2) Review: 片頭痛では 36,000 人(小児, 若年),
緊張型頭痛では 25,000 人(小児と若年)
- 3) 30,636 人(3～17 歳)(セルビア)
- 4) 1,679 人(11～18 歳)(ナイジェリア)
- 5) 1,856 人(5～11 歳)(ブラジル)

表 1 人口統計基盤の小児頭痛有病率

| 著者 | 発行年 | 国名 | 年齢(歳) | 片頭痛有病率(%) | | | 緊張型頭痛有病率(%) | | |
|-------------------------|------|--------|-------|-----------|-----|------|-------------|------|------|
| | | | | 男児 | 女児 | 総数 | 男児 | 女児 | 総数 |
| Knezevic-Pogancev et al | 2010 | セルビア | 3～17 | 8.0 | 9.6 | 8.6 | | | — |
| Ofofwe et al | 2010 | ナイジェリア | 3～7 | 4.2 | 3.6 | 3.9 | | | — |
| Arruda et al | 2010 | ブラジル | 11～18 | | | 13.5 | | | — |
| Russell et al* | 2010 | ブラジル | 5～12 | 3.9 | 3.6 | 3.8 | 17.0 | 17.7 | 17.4 |
| | 2006 | デンマーク | 12～14 | 7.0 | 8.2 | 7.6 | 78.6 | 84.5 | 79.5 |
| Abu-Arafeh et al | 2010 | review | 3～19 | 6.0 | 9.7 | 7.7 | | | — |
| Stovner et al | 2010 | review | 5～21 | 5.6 | 8.2 | 8.3 | 10.9 | 16.1 | 14.0 |

*12～41歳の33,764人の大規模な双子の研究の思春期(12～14歳)のデータのため、平均から除く。

表 2 学校(学生数)基盤の小児頭痛有病率

| 著者 | 発行年 | 国名 | 年齢(歳) | 片頭痛有病率(%) | | | 緊張型頭痛有病率(%) | | |
|-------------------|------|--------|-------|---------------------------|------|------|-------------|------|------|
| | | | | 男児 | 女児 | 総数 | 男児 | 女児 | 総数 |
| Alp et al | 2010 | トルコ | 11～18 | | | 14.3 | 4.4 | 4.2 | 8.6 |
| *疑いも含めた片頭痛 | | | | 23.0 | 29.5 | 25.5 | | | |
| Visudtibhan et al | 2010 | タイ | 12～14 | | | 12.1 | | | 0.7 |
| Fuh et al | 2010 | 台湾 | 13～15 | | | 12.2 | | | 27.6 |
| Gupta et al | 2009 | インド | 16～18 | | | 17.2 | | | 11.0 |
| Işik et al | 2009 | トルコ | 5～10 | | | 3.4 | | | — |
| Unalp et al | 2006 | トルコ | 14～18 | | | 21.3 | | | 5.1 |
| Visudtibhan et al | 2007 | タイ | 12～15 | 11.7 | 16.2 | 13.8 | | | — |
| Akyol et al | 2007 | トルコ | 9～17 | 7.8 | 11.7 | 9.7 | | | — |
| Fendrich et al | 2007 | ドイツ | 12～15 | 4.4 | 9.3 | 6.9 | 19.1 | 21.2 | 20.2 |
| Ando et al | 2007 | 日本 | 12～15 | 3.3 | 6.5 | 4.8 | | | — |
| Milovanović et al | 2007 | セルビア | 7～12 | 2.1 | 4.6 | 3.3 | 0.9 | 1.7 | 1.3 |
| Ayatollahi et al | 2006 | イラン | 6～13 | | | 1.7 | 5.5 | | — |
| Karli et al | 2006 | トルコ | 12～17 | | | 14.5 | | | — |
| Suzuki et al | 2005 | 日本 | 16～18 | 13.7 | 17.5 | 15.6 | 23.0 | 30.6 | 26.8 |
| Wang et al | 2005 | 台湾 | 13～15 | | | 5.9 | | | 6.3 |
| Bugdayci et al | 2005 | トルコ | 8～16 | | | 10.4 | | | 24.7 |
| Lewis | 2007 | review | | 就学前 3%、小学校 4～11%、高校 8～23% | | | | | |

表 3 外来患者数基盤の小児頭痛有病率

| 著者 | 発行年 | 国名 | 年齢(歳) | 片頭痛有病率(%) | 緊張型頭痛有病率(%) |
|------------------|------|------|-------|-----------|-------------|
| Karli et al | 2010 | トルコ | 12～17 | 57.5 | 27.6 |
| Ruangsuwan et al | 2007 | タイ | 3～16 | 35.2 | 12.5 |
| Chan et al | 2006 | 香港 | ≤18 | 5.6 | 24.2 |
| Raieli et al | 2005 | イタリア | ≤6 | 35.2 | 18.0 |
| 平均 | | | | 33.4 | 20.6 |

- 6) 1,994 人(5～12 歳)(ブラジル)
- 7) 2,114 人(12～14 歳)(デンマーク)
- 8) Review: 13 の引用文献
- 9) 1,385 人(11～18 歳)(トルコ)
- 10) 953 人(平均 13.2 歳)(タイ)
- 11) 3,963 人(13～15 歳)(台湾)
- 12) 2,235 人(第 9～12 学年)(インド)
- 13) 2,669 人(平均 8.2±2.4 歳)(トルコ)
- 14) 2,384 人(14～18 歳)(トルコ)

- 15) 1,789 人(12~15 歳)(タイ)
- 16) 76,333 人(9~17 歳)(トルコ)
- 17) 3,324 人(12~15 歳)(ドイツ)
- 18) 不明, 9 つの地方の 8 つの学校をランダムに選定(トルコ)
- 19) 6,472 人(12~15 歳)(日本)
- 20) 1,259 人(7~12 歳)(セルビア)
- 21) 2,226 人(6~13 歳)(イラン)
- 22) 1,270 人(12~14 歳), 1,117 人(15~17 歳)(トルコ)
- 23) 2,462 人(高校生)(日本)
- 24) 13,426 人(13~15 歳)(台湾)
- 25) 5,777 人(第 2~5 学年)(トルコ)
- 26) 87 人(12~17 歳, 学校で面接後選択)(トルコ)
- 27) 375 人(タイ)
- 28) 124 人(18 歳以下)(香港)
- 29) 105 人(6 歳以下)(イタリア)

●文献

- 1) Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C : Prevalence of headache and migraine in children and adolescents : a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010 ; 52(12): 1088-1097.
- 2) Stovner LJ, Andree C : Prevalence of headache in Europe : a review of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010 ; 11 (4) : 289-299.
- 3) Knezevic-Pogancev M, Jovic N, Katanic D, Mikov A, Stojadinovic : Migraine in children-migraine syndrome in children of Vojvodina. *Med Arh* 2010 ; 64(6): 348-353.
- 4) Ofovwle GE, Ofili AN : Prevalence and impact of headache and migraine among secondary school students in Nigeria. *Headache* 2010 ; 50(10): 1570-1575.
- 5) Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME : Migraine, tension-type headache, and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood : a population-based study. *Postgrad Med* 2010 ; 122(5): 18-26.
- 6) Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME : Primary headaches in childhood : a population-based study. *Cephalalgia* 2010 ; 30(9): 1056-1064.
- 7) Russell MB, Levi N, Saltyte-Benth J, Fenger K, Eur J : Tension-type headache in adolescents and adults : a population based study of 33,764 twins. *Eur J Epidemiol* 2006 ; 21 (2): 153-160.
- 8) Lewis DW : Pediatric migraine. *Pediatr Rev* 2007 ; 28(2): 43-53.
- 9) Alp R, Alp SI, Palanci Y, Sur H, Boru UT, Orze A, Yapici Z : Use of the International Classification of Headache Disorders, Second Edition, criteria in the diagnosis of primary headache in schoolchildren : epidemiology study from eastern Turkey. *Cephalalgia* 2010 ; 30(7): 868-877.
- 10) Visudtibhan A, Boonsopa C, Thampratankul L, Nuntnarumit P, Okaschareon C, Khongkhatithum C, Chiemchanya S, Visudhiphan P : Headache in junior high school students : types & characteristics in Thai children. *J Med Assoc Thai* 2010 ; 93(5): 550-557.
- 11) Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Liao YC, Chen SP, Yang CY : Headache disability among adolescents : a student population-based study. *Headache* 2010 ; 50(2): 210-218.
- 12) Gupta R, Bhatia MS, Dahiya D, Sharma S, Sapra R, Semalti K, Dua RP : Recurrent headache in Indian adolescents. *Indian J Pediatr* 2009 ; 76(7): 733-737.
- 13) İşik U, Topuzoğlu A, Ay P, Ersu RH, Arman AR, Onsüz MF, Karavuş M, Dağlı E : The prevalence of headache and its association with socioeconomic status among schoolchildren in Istanbul, Turkey. *Headache* 2009 ; 49(5): 697-703.
- 14) Unalp A, Dirik E, Kurul S : Prevalence and characteristics of recurrent headaches in Turkish adolescents. *Pediatr Neurol* 2006 ; 34(2): 110-115.
- 15) Visudtibhan A, Siripornpanich V, Khongkhatithum C, Chiemchanya S, Sirijunpen S, Ruangkanchanasetr S, Visudhiphan P : Migraine in Thai children : prevalence in junior high school students. *J Child Neurol* 2007 22(9): 1117-1120.
- 16) Akyol A, Kiyiloglu N, Aydin I, Erturk A, Kaya E, Telli E, Akyildiz U : Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. *Cephalalgia* 2007 ; 27(7): 781-787.
- 17) Fendrich K, Vennemann M, Pfaffenrath V, Evers S, May A, Berger K, Hoffmann W : Headache prevalence among adolescents — the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2007 ; 27(4): 347-354.
- 18) Isik U, Ersu RH, Ay P, Save D, Arman AR, Karakoc F, Dagli E : Prevalence of headache and its association with sleep disorders in children. *Pediatr Neurol* 2007 ; 36(3): 146-151.
- 19) Ando N, Fujimoto S, Ishikawa T, Teramoto J, Kobayashi S, Hattori A, Togari H : Prevalence and features of migraine in

- Japanese junior high school students aged 12–15 yr. *Brain Dev* 2007 ; 29(8): 482–485.
- 20) Milovanović M, Jarebinski M, Martinović Z : Prevalence of primary headaches in children from Belgrade, Serbia. *Eur J Paediatr Neurol* 2007 ; 11(3): 136–141.
 - 21) Ayatollahi SM, Khosravi A : Prevalence of migraine and tension-type headache in primary-school children in Shiraz. *East Mediterr Health J* 2006 ; 12(6): 809–817.
 - 22) Karli N, Akiş N, Zarifoğlu M, Akgöz S, Irgil E, Ayvacioğlu U, Calışır N, Haran N, Akdoğan O : Headache prevalence in adolescents aged 12 to 17 : a student-based epidemiological study in Bursa. *Headache* 2006 ; 46(4): 649–655.
 - 23) Suzuki S, Hirata K, Tatsumoto M : The prevalence and character of primary headache in Japanese high school Students. *Rinsho Shinkeigaku* 2005 ; 45(10): 717–723.
 - 24) Wang SJ, Fuh JL, Juang KD, Lu SR : Rising prevalence of migraine in Taiwanese adolescents aged 13–15 years. *Cephalalgia* 2005 ; 25(6): 433–438.
 - 25) Bugdayci R, Ozge A, Sasmaz T, Kurt AO, Kalegasi H, Karakelle A, Tezcan H, Siva A : Prevalence and factors affecting headache in Turkish schoolchildren. *Pediatr Int* 2005 ; 47(3): 316–322.
 - 26) Karli N, Bican A, Zarifoğlu M : Course of adolescent headache : 4-year annual face-to-face follow-up study. *J Headache Pain* 2010 ; 11(4): 327–334.
 - 27) Ruangsawan S, Sriudomkajorn S : 375 childhood primary headache : clinical features, the agreement between clinical diagnosis and diagnoses using the international classification of headache disorders in Thai children. *J Med Assoc Thai* 2007 ; 90(7): 1309–1316.
 - 28) Chan TY, Wong V : Recurrent headache in chinese children : any agreement between clinician diagnosis and symptom-based diagnoses using the International Classification of Headache Disorders (Second Edition) ? *J Child Neurol* 2006 ; 21(2): 132–138.
 - 29) Raieli V, Eliseo M, Pandolfi E, La Vecchia M, La Franca G, Puma D, Ragusa D : Recurrent and chronic headaches in children below 6 years of age. *J Headache Pain* 2005 ; 6(3):135–142.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/10/12) ()内は文献数
- #6 Search #4 or #5 Limits : Humans, English, Japanese, All Child : 0-18 years, Publication Date from 2005 to 2011 (476)
- #5 Search headache disorders/epidemiology Limits : Humans, English, Japanese, All Child : 0-18 years, Publication Date from 2005 to 2011 (429)
- #4 Search Headache Disorders/classification Limits : Humans, English, Japanese, All Child : 0-18 years, Publication Date from 2005 to 2011 (87)
- #3 Search Headache Disorders/classification Limits : Humans, English, Japanese, All Child : 0-18 years (241)
- #2 Search Headache Disorders/classification (866)
- #1 Search Headache Disorders

小児の片頭痛はどのように診断するか

推奨

片頭痛，緊張型頭痛に代表される小児の一次性頭痛は，国際頭痛分類第2版(ICHD-II)を用い診断する。

グレードA

背景・目的

小児の片頭痛の診断基準は，Vahlquist の基準が主に使用されていたが，国際頭痛分類初版(IHS 分類 1988)が公表されてからは，本分類の診断基準が使用されるようになった。しかし本分類は成人を中心に作成されており，片頭痛の持続時間や頭痛の部位について，そのまま小児へ適用することへの問題点を指摘する報告が散見されていた。これらを反映して，国際頭痛分類第2版(ICHD-II)^{1),2)}では，小児の片頭痛診断基準として，成人と異なる点が加筆された。

解説・エビデンス

小児にみられる主な片頭痛は，国際頭痛分類第2版(ICHD-II)によると，「1.1 前兆のない片頭痛」と「1.2 前兆のある片頭痛」である。1.2 は成人と共通で小児についての特記事項はないのでここには記さない。1.1 の診断基準を示す。しかし，小児では成人の診断基準と異なる側面がみられるので注1～3で示す。

1.1 前兆のない片頭痛(Migraine without aura)

- A. B～D を満たす頭痛発作が5回以上ある
- B. 頭痛の持続時間は4～72時間^{注1)}
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
 - 1. 片側性^{注2)}
 - 2. 拍動性
 - 3. 中等度～重度の頭痛

4. 日常的な動作(歩行や階段昇降などの)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
- D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1. 悪心または嘔吐(あるいはその両方)
 2. 光過敏および音過敏^{注3)}
- E. その他の疾患によらない

• 注

1. 小児で1~72時間としてもよいかもしれない
2. 年少児の片頭痛は両側性(前頭側頭部)であることが多い。成人にみられる片側性の頭痛パターンは思春期の終わりか成人期の初めに現れるのが通例である。片頭痛は通常、前頭側頭部に発生する。小児における後頭部痛は、片側性か両側性かを問わず稀であり、診断上の注意が必要である。後頭部痛の場合は、器質性疾患によるものが多いと考えられる。
3. 年少児の光過敏および音過敏は、行動から推測できるものと思われる。

付録(Appendix)において、基準Dのみ、1. 悪心、2. 嘔吐、3. 光過敏、4. 音過敏、5. 臭過敏のうち少なくとも2項目が該当するとした、代替診断基準が記載された。この代替基準は理解・適用いずれも容易であるとみられるが、十分な妥当性は確認されていない²⁾。

ICHD-IIでは、さらに「1.3 小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの)」が加わった。小児周期性症候群は、周期性嘔吐症、腹部片頭痛、小児良性発作性めまいに分類された。

1.3.1 周期性嘔吐症(Cyclical vomiting)

- A. BおよびCを満たす発作が5回以上ある
- B. 1時間~5日間続く、強い悪心と嘔吐の周期性発作(個々の患者で毎回同様の発作)
- C. 発作中嘔吐は少なくとも4回/1時間の頻度で1時間以上続く
- D. 発作間欠期には無症状
- E. その他の疾患によらない^{注1)}

• 注

1. 特に病歴および身体所見は、胃腸疾患の徴候を示さないことが特徴。

• コメント

周期性嘔吐症は、小児期にみられる反復発作性の疾患であり、自然寛解(self-limiting)する。発作間欠期は全く正常である。国際頭痛分類初版(IHS分類1988)では、周期性嘔吐症が小児周期性症候群として含まれていなかった。本症候群の臨床像は、片頭痛に関連して認められる臨床像に類似する。また、過去数年間にわたる多数の研究から、周期性嘔吐症は片頭痛に関連した疾患であることが示唆されている。

1.3.2 腹部片頭痛(Abdominal migraine)

- A. B~Dを満たす発作が5回以上ある
- B. 1~72時間持続する腹痛発作(未治療もしくは治療が無効の場合)
- C. 腹痛は次の特徴をすべて満たす
1. 正中部、臍周囲もしくは局在性に乏しい

2. 鈍痛もしくは漠然とした腹痛(just sore)
 3. 中等度～重度の痛み
- D. 腹痛中以下の少なくとも 2 項目を満たす
1. 食欲不振
 2. 悪心
 3. 嘔吐
 4. 顔面蒼白
- E. その他の疾患によらない^{注1)}
- 注
 1. 特徴的なこととして、病歴および身体所見が胃腸疾患または腎疾患の徴候を示さないか、またはそれらの疾患を適切な検査により否定できる。
 - コメント

正常な日常的活動を妨げるほど重度の痛みである。小児は食欲不振と悪心の区別ができないことがある。顔面蒼白には眼の下^{くま}の隈を伴うことが多い。少数の患者では顔面紅潮が主たる血管運動現象として出現する。腹部片頭痛を有する大部分の小児は、後年になって片頭痛を発症する。

1.3.3 小児良性発作性めまい(Benign paroxysmal vertigo of childhood)

- A. B を満たす発作が 5 回以上ある
 - B. 前触れなく生じ数分～数時間で自然軽快する、頻回・重度の回転めまい発作^{注1)}
 - C. 発作間欠期には神経所見および聴力・平衡機能は正常
 - D. 脳波所見は正常
- 注
 1. 眼振または嘔吐を伴うことが多い。片側性拍動性頭痛がめまい発作の際に生じることがある。

付録(Appendix)

A1.3.4 小児交代性片麻痺

- A. 片麻痺の再発性発作が、体の左右いずれかの側に交代性にみられる
 - B. 生後 18 か月までに発症
 - C. 片麻痺発作と関連して、あるいは独立して、緊張性発作、ジストニー姿勢、舞蹈病アテトーゼ様運動、眼振、その他の眼球運動異常、自律神経障害などのその他の発作性現象が少なくとも 1 つ起こる
 - D. 精神障害または神経障害、あるいはその両方の証拠
 - E. その他の疾患によらない
- コメント

この疾患は均一なものではなく、神経変性疾患も含まれる。片頭痛との関連は、臨床的根拠によって示唆される。この疾患はてんかんのまれな型である可能性も否定できない。

A1.3.5 良性発作性斜頸

- A. 年少の小児でみられる反復発作で、次の特徴をすべて有し、基準 B を満たす
 1. 頭部が片側に傾いており(常に同じ側とは限らない)、若干の回旋を伴う場合と伴わない場合が

ある

2. 数分～数日間持続する
 3. 自然寛解し、毎月再発する傾向がある
- B. 発作中、以下の症状または徴候、あるいはその両方が1つ以上みられる
1. 顔面蒼白
 2. 易刺激性
 3. 倦怠感
 4. 嘔吐
 5. 運動失調^{注1)}
- C. 発作時以外の神経所見は正常
- D. その他の疾患によらない

●注

1. 運動失調は、患者年齢グループ中、年長の小児のほうが多くみられる。

●コメント

小児の頭部は発作中に中立位に復することもある。抵抗性がみられることもあるが、最終的には回復可能である。A1.3.5「良性発作性斜頸」は、1.3.3「小児良性発作性めまい」、または1.2「前兆のある片頭痛」(特に1.2.6「脳底型片頭痛」)に移行することもある。これらの知見は、患者日誌、系統的問診、長期データ収集によってさらに妥当性を確認する必要がある。鑑別診断には、胃食道逆流、特発性捻転ジストロフィー、および複雑部分発作などが含まれるが、後頭蓋窩および頭頸接合部の先天性または後天性病変が斜頸をきたしうるため、同部位には特に注意を払う必要がある。

ICHD-IIでは、小児片頭痛の診断基準として、持続時間が1時間からでよいことと、頭痛部位が前頭・側頭部であれば両側でもよいことが追記された。このICHD-IIの使用により小児片頭痛の診断精度が上がったとする報告が散見される³⁻⁶⁾。しかし、まだ片頭痛診断の感度については、73.9%、53%(前兆のない片頭痛)、71.0%(前兆のある片頭痛)で、満足できるものではないという指摘がある^{3,4)}。随伴症状については、光過敏と音過敏を基準として独立させる修正案は現時点では有用でないと指摘している⁶⁾。

●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) 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会(訳): 国際頭痛分類第2版, 新訂増補日本語版. 医学書院, 2007.
- 3) Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Gladstein J, Yonker M, Lewis D, Pearlman E, Linder SL, Rothner AD, Powers SW : Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. Headache 2005 ; 45(10): 1288-1297.
- 4) Lima MM, Padula NA, Santos LC, Oliveira LD, Agapejev S, Padovani C : Critical analysis of the international classification of headache disorders diagnostic criteria (ICHD I-1988) and (ICHD II-2004), for migraine in children and adolescents. Cephalalgia 2005 ; 25(11): 1042-1047.
- 5) Ando N, Fujimoto S, Ishikawa T, Teramoto J, Kobayashi S, Hattori A, Togari H : Prevalence and features of migraine in Japanese junior high school students aged 12-15 yr. Brain Dev 2007 ; 29(8): 482-485.
- 6) Rossi LN, Vajani S, Cortinovis I, Spreafico F, Menegazzo L : Analysis of the International Classification of Headache Disorders for diagnosis of migraine and tension-type headache in children. Dev Med Child Neurol 2008 ; 50(4): 305-310.

● 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/10/7)
migraine & children 2679 件
& diagnosis 1538 件 & ICHD 39 件
& ICHD-2 17 件

pediatric migraine 737 件
& ICHD 18 件
& diagnosis 494 件

cyclical vomiting 61 件
& diagnosis 32 件
cyclic vomiting 394 件
& diagnosis 190 件

abdominal migraine 17167 件 & children 2298 件
& diagnosis 1322 件
& criteria 378 件

benign paroxysmal vertigo & children 100 件
& diagnosis 78 件
& criteria 9 件

・ 検索 DB : 医中誌 (2011/10/7)
小児 & 頭痛 1491 件
& 片頭痛 276 件
& 二次性 13 件
& 診断 1061 件
& 分類 80 件

小児の二次性頭痛には どのようなものが多いか

推奨

小児の二次性頭痛は、感染症による頭痛が多く、次いで頭部外傷である。頭痛外来における二次性頭痛の頻度は少ない。小児救急外来における頭痛は、ウイルス性疾患、副鼻腔炎など神経疾患以外の感染症が多く、次いで頭部外傷である。中枢神経疾患で重篤なものはわずかであるが、リスク要因がある際には、頭部 CT または MRI 検査を施行する。

グレード B

背景・目的

小児における二次性頭痛の有病率の報告は少ない。一般小児科医、小児神経専門医、小児救急科医にかかわらず、二次性頭痛を適切に診断することは、一次性頭痛(片頭痛、緊張型頭痛)の正確な診断の意味からも重要である。

解説・エビデンス

人口統計を基盤にした地域社会の小児 2,165 名(5~15 歳)における頭痛有病率では、二次性頭痛は 42.9%で、感染症 30.9%、外傷 5.1%、特別な病気 2.3%、視力障害 1.3%であった¹⁾。

大学病院における頭痛外来の 437 名(3~19 歳)中、二次性頭痛は 26 名(6%)にみられた。その内訳は、国際頭痛分類初版(1988)の 5) 頭部外傷に伴う頭痛 9 名、6) 血管障害に伴う頭痛 1 名、7) 非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛 1 名、9) 頭部以外の感染症に伴う頭痛 8 名、11) 頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいは他の顔面・頭蓋組織に起因する頭痛あるいは顔面痛 7 名であった²⁾。

国際頭痛分類第 2 版(ICHD-II)を用いた大学病院小児頭痛外来 243 名の検討では、6) 血管障害に伴う頭痛 3 名、7) 非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛 1 名、8) 物質またはその離脱による頭痛 1 名、11) 頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいは他の顔面・頭蓋組織に起因する頭痛あるいは顔面痛 4 名、12) 精神疾患による頭痛 2 名、分類不能が 17 名であった³⁾。

一般病院小児科外来の慢性反復性頭痛 478 名(2~15 歳)中、二次性頭痛は 13 名(3%)であった。

表 1 二次性頭痛の原因

| | Burton ⁵⁾ (1997) | Lewis ⁶⁾ (2000) | Kan ⁷⁾ (2000) | Scagni ⁸⁾ (2008) | Lateef ⁹⁾ (2009) | Conicella ¹⁰⁾ (2008) |
|------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 年齢 人数 | 2～18 歳 288 名 | 2～18 歳 150 名 | 0～18 歳 130 名 | 0～16 歳 526 名 | 2～5 歳 364 名 | 2～18 歳 432 名 |
| 二次性頭痛の割合 | | | | 42.0 | 84.3 | 55.0 |
| ウイルス性疾患 | 39.2 | 39.0 | 28.5 | 38.0 | 61.0 | 14.8 |
| 副鼻腔炎 | 16.0 | 9.0 | | | | 16.7 |
| 頭部外傷 | 6.6 | 20.0 | | —* | 13.0 | 8.7 |
| 溶連菌咽頭炎 | 4.9 | 9.0 | | | | |
| ウイルス性髄膜炎 | 5.2 | 9.0 | 2.3 | 0.4 | 1.1** | 2.5 |
| VPシャントトラブル | 0.3 | 2.0 | 11.5 | 0.4 | 3.8 | 1.8 |
| 脳腫瘍 | | 2.6 | | 0.4 | 1.9 | 1.1 |
| 痙攣後 | | 1.3 | | 0.9 | 0.5 | |
| 脳血管障害 | | | | 0.5 | 0.3*** | |

数値は頭痛全体に対する割合(%)

*: 頭部外傷による頭痛, 細菌性髄膜炎による頭痛はデータから除外

** : 細菌性髄膜炎またはウイルス性髄膜炎

*** : 脳梗塞または ADEM

IHS 分類(1988)の病型は, 6) 血管障害に伴う頭痛 3 名(頭蓋内出血, モヤモヤ病, レニン産生腫瘍による高血圧, 各 1 名), 7) 非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛 6 名(頭蓋内腫瘍 3 名, 高髄液圧水頭症 1 名, 他の頭蓋内疾患に伴う頭痛 2 名)であった。また, 11) 顔面・頭蓋組織に起因する頭痛あるいは顔面痛は 4 名(頭蓋骨の好酸球性肉芽腫 1 名, 遠視性乱視 1 名, 急性副鼻腔炎 2 名)であった⁴⁾。

小児救急外来における二次性頭痛について, 計 6 論文みつけた⁵⁻¹⁰⁾。二次性頭痛のなかで最も頻度が多いものは, ウイルス性疾患を代表とする感染症による頭痛で, 頻度は 14.8～61.0%⁵⁻¹⁰⁾であった。次いで, 頭頸部外傷による頭痛が 6.6～20.0%^{5, 6, 9, 10)}に, 副鼻腔炎による頭痛が 9.0～16.7%^{5, 6, 10)}にみられた。ウイルス性髄膜炎による頭痛は 0.4～9.0%⁵⁻¹⁰⁾で, VP シャントトラブルによる頭痛は 0.3～11.5%⁵⁻¹⁰⁾であった。脳腫瘍による頭痛は 0.4～2.6%であった^{6, 8, 9, 10)}。年齢別の報告はみられなかったが, 特に 2～5 歳の幼児における二次性頭痛では, 約 7 割が感染症による頭痛であった⁹⁾(表 1)。

病因の説明のつかない最近始まった頭痛や, 基礎疾患のあるものは, 頭部 CT が施行されるべきである⁷⁾。一方で頭痛を主訴に受診した, 神経学的異常所見のない, 心配となる既往歴のない幼児において, 頭部 CT 検査は, 診断・速やかな治療介入にほとんど寄与せず⁹⁾。また, 本人や親の希望, 頭痛の性質の変化によって画像検査した場合, 外科的治療を要する症例はなかった¹¹⁾。

●文献

- 1) Abu-Arefeh I, Russell G : Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. BMJ 1994 ; 309(6957): 765-769.
- 2) Wöber-Bingöl C, Wöber C, Karwautz A, Vesely C, Wagner-Ennsgraber C, Amminger GP, Zebenholzer K, Geldner J, Baisher W, Schuch B : Diagnosis of headache in childhood and adolescence : a study in 437 patients. Cephalalgia 1995 ; 15 (1): 13-21.
- 3) 安藤直樹, 岡西 徹, 小林 悟, 服部文子, 藤本伸治, 石川達也, 戸蒔 創 : 当院頭痛外来を受診した小児頭痛の分類と特徴. 日本頭痛学会誌 2010 ; 37(1): 6-8.
- 4) 藤田光江, 磯部規子, 藤原順子, 柴崎佳代子, 中原千恵子, 土田昌宏, 榎本貴夫 : 小児慢性反復性頭痛の研究 : 一般小児科から他科へ依頼する頭痛. 日本小児科学会誌 2001 ; 105(5): 576-583.
- 5) Burton LJ, Quinn B, Pratt-Cheney JL, Pourani M : Headache etiology in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care 1997 ; 13(1): 1-4.
- 6) Lewis DW, Qureshi F : Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency department. Headache 2000 ; 40(3): 200-203.
- 7) Kan L, Nagelberg J, Maytal J : Headaches in a pediatric emergency department : etiology, imaging, and treatment. Headache 2000 ; 40(1): 25-29.
- 8) Scagni P, Pagliero R : Headache in an Italian pediatric emergency department. J Headache Pain 2008 ; 9(2): 83-87.

- 9) Lateef TM, Grewal M, McClintock W, Chamberlain J, Kaulas H, Nelson KB : Headache in young children in the emergency department : use of computed tomography. *Pediatrics* 2009 ; 124 (1) : e12-17.
- 10) Conicella E, Raucci U, Vanacore N, Vigeveno F, Reale A, Pirozzi N, Valeriani M : The child with headache in a pediatric emergency department. *Headache* 2008 ; 48 (7) : 1005-1011.
- 11) Rho YI, Chung HJ, Suh ES, Lee KH, Eun BL, Nam SO, Kim WS, Eun SH, Kim YO : The role of neuroimaging in children and adolescents with recurrent headaches—multicenter study. *Headache* 2011 ; 51 (3) : 403-408.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/10/7)
 Headache & Children (6566 件)
 & Secondary (392 件)
 & emergency (277 件)
 & infection (770 件) & emergency (39 件)
 & meningitis (343 件) & emergency (30 件)
 & head trauma (277 件) & emergency (61 件)
 & brain tumor (561 件) & emergency (17 件)
 & brain hematoma (73 件) & emergency (13 件)
 & brain hemorrhage (317 件) & emergency (30 件)
 & VP shunt (13 件) & emergency (1 件)

 Secondary headache (2895 件)
 & prevalence (412 件)
 & children (393 件) & epidemiology (99 件)
 & children (393 件) & prevalence (107 件)
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2011/10/7)
 小児 & 頭痛 1491 件
 & 片頭痛 276 件
 & 二次性 13 件
 & 診断 1061 件
 & 分類 80 件

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

推奨

小児片頭痛の急性期治療の第1選択薬として、イブプロフェンとアセトアミノフェンが効果的で安全、かつ経済的な薬剤であり、イブプロフェンは最良の鎮痛作用を示す。トリプタンでは、小児片頭痛にスマトリプタン点鼻薬が有効かつ安全な薬剤であり、錠剤ではリザトリプタンが有効かつ安全である。いずれの薬剤も、頭痛が始まったらできるだけ早く、十分量使用することが勧められる。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

背景・目的

片頭痛は小児においても、生活支障度が高い場合は、薬物治療が必要となる。小児片頭痛の急性期治療薬として、イブプロフェンとアセトアミノフェンが優れた薬剤であるかを検討した。また、トリプタンが小児に有効で、許容される薬剤であるかを検討した。小児片頭痛においても、強い頻回の頭痛をもつ小児に対しては予防薬が考慮されるべきであり、予防薬の種類と効果、安全性を調査した。

解説・エビデンス

小児片頭痛においては、第1に頭痛の誘因を知り、避けること、また規則的な睡眠、食事、運動、バイオフィードバック、ストレス治療などの非薬物療法・生体行動療法(biobehavioral treatment)が勧められる¹⁾。

1. 急性期治療薬

小児片頭痛の急性期治療薬は、イブプロフェンとアセトアミノフェンが有効かつ安全であり¹⁻³⁾、十分量を、頭痛開始後できるだけ早期に使用することが推奨される^{1,2)}。トリプタンで有効とされるのは、スマトリプタン点鼻薬とゾルミトリプタン点鼻薬(わが国では未発売)、錠剤のリザ

トリプタンと almotriptan(わが国では未発売)である¹⁾。スマトリプタン点鼻薬は、3つのRCTで有効かつ安全とされた²⁾。推奨は12歳以上であるが、6歳以上で使用したRCTでも、苦味以外の副作用はなかった^{1,2)}。わが国でのスマトリプタン点鼻薬の小規模の調査では、12～17歳の片頭痛20人の75%に有効であったが³⁾($p=0.002$)、副作用の苦味などを理由に、今後の処方を希望するものは55%に留まった⁴⁾。経口トリプタンではリザトリプタンのRCTで、6～17歳の片頭痛小児96人において、体重20～39 kgで5 mg、40 kg以上で10 mgを投与したRCTがある⁵⁾。本RCTでは、2時間後のプライマリーエンドポイントの有効率は最初の内服で74%、2回目の内服で73%と、プラセボ36%に比し、有意に有効であり($p<0.001$)、重篤な有害事象はみられなかった。12～17歳の大規模な多施設の思春期片頭痛850人の調査では、ゾルミトリプタン錠はプラセボに比し有意な有効性を示せず、調査法の検討と、高いプラセボ効果が指摘された⁶⁾。一方、欧州のある頭痛外来における6～18歳の片頭痛小児29人のゾルミトリプタン錠のRCTでは、有効率は62%で、プラセボ28%に比し有意に高かった($p<0.05$)³⁾。エレトリプタンの多施設からの12～17歳の片頭痛380人のRCTでは、プラセボに比し、有意な有効性は示せなかったが、内服24時間の頭痛の再発の減少については、プラセボより有意に優っていた($p=0.028$)⁷⁾。

2. 予防薬

10歳以下で肥満が問題でない小児には、シプロヘプタジンの就寝前2～4 mg 1回投与が安全で簡単である¹⁾。増量可であるが、多くの場合、4～8 mg/日以上に増量すると、眠気を訴える。けいれんの既往のある小児や、発熱時にはけいれんを誘発することがあるので、注意が必要である。アミトリプチリンはRCTで評価されていないが、最も広く使用されている薬剤である^{1,2)}。5～10 mgを就寝前から開始し、徐々に1 mg/kg/日に増量する。2004年の小児片頭痛の治療指針²⁾公表以降、抗てんかん薬のトピラマートはRCTでよい結果がえられ、推奨される薬剤であることが明らかになった。多施設RCTで、12～17歳の思春期片頭痛32人に26週間、トピラマート50 mg/日、100 mg/日、200 mg/日無作為に投与し、頭痛の1か月の頻度に対する有効率は、それぞれ46%($p=0.07$)、63%($p=0.02$)、65%($p=0.04$)で、プラセボ(16%)に比し有意に頻度は減少した⁸⁾。また大学病院小児科外来のRCTでは、トピラマート100 mg/日投与群は、プラセボに比し、1か月の頭痛頻度は有意に減少し($p=0.025$)、頭痛による学校の欠席も有意に減少した($p=0.002$)⁹⁾。他の多施設RCTでは、トピラマート100 mg/日投与群は、プラセボに比し、1か月の片頭痛発作率と片頭痛日数が有意に減少したが、50 mg/日では有意差はみられなかった¹⁰⁾。いずれの調査でも重篤な有害事象は認められなかったが、トピラマート群に体重減少、集中力低下、眠気、めまい感がみられた。トピラマートは15～25 mgを就寝前1回から開始し、徐々に1回50 mgを1日2回内服に増量することが勧められている¹⁾。

バルプロ酸(divalproex sodium)について、1つの12～17歳の片頭痛予防についてのRCTがみなかった¹¹⁾。バルプロ酸は、250 mg/日、500 mg/日、1,000 mg/日投与群とプラセボ群の間に片頭痛予防効果の有意差は認められなかったが、十分許容される薬剤であった。1施設の非盲検臨床試験では、4か月のバルプロ酸治療後、頭痛が50%減少したのは78.5%、頭痛が75%減少したのは14.2%で、9.5%では頭痛が消失した¹²⁾。レベチラセタムの2つの非盲検臨床試験で、本剤は小児片頭痛の予防にいくらか有効で、予防薬の候補に入るとされる。ゾニサミドの1つの小規模の非盲検臨床試験で、本剤は頭痛頻度の減少を示した¹⁾。

●文献

- 1) Lewis DW : Pediatric migraine. *Neurol Clin* 2009 ; 27(2) : 481-501.
- 2) Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S : American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee ; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter : pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents : report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004 ; 63(12) : 2215-2224.
- 3) Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlmann G, Debus O, Husstedt IW, Frese A : Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006 ; 67(3) : 497-499.
- 4) 藤田光江 : 小児片頭痛治療薬 スマトリプタン点鼻薬の有効性について. *日本頭痛学会誌* 2009 ; 35(3) : 67-70.
- 5) Ahonen K, Hämäläinen ML, Eerola M, Hoppu K : A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006 ; 67(7) : 1135-1140.
- 6) Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J : Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment : high placebo responses in adolescents. *Headache* 2006 ; 46(1) : 101-109.
- 7) Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V : Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents : results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007 ; 47(4) : 511-518.
- 8) Winner P, Gendolla A, Stayer C, Wang S, Yuen E, Battisti WP, Nye JS : Topiramate for migraine prevention in adolescents : a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006 ; 46(10) : 1503-1510.
- 9) Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M : Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine : a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007 ; 22(7) : 829-835.
- 10) Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, Kurland CL, Nye J, Yuen E, Eerdekens M, Ford L : Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009 ; 123(3) : 924-934.
- 11) Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, Saltarelli M : Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2008 ; 48(7) : 1012-1025.
- 12) Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG : The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000 ; 40(8) : 672-676.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/11/17)
 - Migraine treatment 13921
 - & children 1602 & adolescents 2376
 - & children adolescents 1002
 - OR analgesics 236 OR triptan 23 OR acetaminophen 31 OR ibuprofen 28
 - OR preventive 60 OR prophylactic 106 OR antiepileptic 145
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2011/11/17)
 - 片頭痛 治療(会議録を除く) 1832
 - & 小児 189 OR 思春期 11
 - & 小児 思春期 9

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

推奨

小児の慢性連日性頭痛(CDH)の有病率は、人口統計を基盤とした調査では、5～12歳で1.68%、12～14歳で1.5%、12～17歳で3.5%であった。頭痛センターのCDHの有病率は、6～18歳で、5.9～38.0%とばらつきがあった。CDHの診断基準は、月15日以上は必須で、頭痛持続期間は人口統計では1か月間のものが2件あったが、頭痛センターの集計はすべて3か月以上と規定していた。1日の頭痛持続時間は、診断基準に入れていないものも多かった。小児CDH治療についてのRCTはなく、今後の課題である。

グレード B, C (有病率, 診断: B, 治療 C)

背景・目的

頭痛専門外来には、慢性連日性頭痛(chronic daily headache: CDH)で生活に支障をきたしている小児・思春期学童がしばしば受診する。この年齢のCDHも鎮痛薬は効きづらく、治療に難渋することが多い。実際に、小児・思春期CDHはどのくらいあるのか、またその診断と治療はどのように進めていくのか、人口統計を基盤とした研究、各頭痛専門外来での集計からの有病率、および適切な診断および治療について調査する。

解説・エビデンス

1. 小児CDHの有病率(国際頭痛分類第2版: ICHD-IIを使用)

1) 人口統計を基盤とした有病率と頭痛のタイプ

12～17歳の小児CDHの有病率は3.5%、頭痛のサブタイプは慢性片頭痛(chronic migraine: CM)20.9%、慢性緊張型頭痛(chronic tension-type headache: CTTH)2.8%であった。76.3%は、CM、CTTHと診断できなかったが、このうち27.5%は薬物乱用頭痛(medication-overuse headache: MOH)の診断基準を満たした。12～17歳の小児のCMの有病率は、MOHのないもの0.79%、MOHを含むもの1.75%であり、男児より女児に高かった(米国)¹⁾。5～12歳の小児CDHの有病率は、1.68%(女児2.09%、男児1.33%)で有意に女児に高かった(ブラジル)²⁾。12～14歳の小児CDH

の有病率は1.5%で、女児2.4%、男児0.8%で有意に女児に高かった。CDH中CMが6.6%、CTTHが65.5%でCTTHが有意に多かった。20%に薬物乱用の疑いがあった(台湾)³⁾。CDHは、小学生も、中学生以上も女児に多く、中学生以上の思春期では薬物乱用またはその疑いが20%以上みられた。

2) 小児の頭痛センター、頭痛外来の有病率と頭痛のタイプ

外来受診の頭痛小児のCDH有病率は、24%(平均年齢11.8歳：女児70%)(日本)⁴⁾、31.7%(6～18歳：女児68.6%)(カナダ)⁵⁾、16.5%(平均年齢10.5歳：女児61.8%)(フランス)⁶⁾、総数記載なく有病率不明(平均年齢12.8歳：女児70%)(米国)⁷⁾、5.9%(平均年齢13.5歳：女児69.6%)(イタリア)⁸⁾、38.0%(平均年齢10歳：女児59.5%)(オランダ)⁹⁾、18.9%(平均年齢11.2歳：女児62.7%)(イタリア)¹⁰⁾であり、5.9～38.0%と有病率にばらつきがあるが、女児に多いという共通点があった。

CDHのサブタイプは、CM6%^{5,9)}、10%⁷⁾、17.9%⁸⁾、50%⁶⁾、CTTH16%⁵⁾、22%⁹⁾、30%⁷⁾、34%(IHS)¹⁰⁾、64.3%⁸⁾、CMとCTTHの共存47%(IHS)¹⁰⁾、53%⁵⁾であった。また、不登校を伴うものでは、CM5%、CTTH46%、CMとCTTHの共存50%⁴⁾であった。鎮痛薬乱用は、22.8%⁹⁾、52.9%⁶⁾、60%(CMの疑い36%、CTTH24%)⁷⁾にみられ、乱用はないとの報告^{4,8)}のほか、慢性化の要因でなかったとの記載¹⁰⁾もあった。

2. 小児CDHの診断

CDHの診断基準は、頻度として、月15日以上¹⁻¹⁰⁾、ICHD-IIの小児片頭痛の診断基準で8日以上¹⁾を満たすものであり、持続期間は、3か月以上持続³⁻¹⁰⁾、過去1か月間^{1,2)}の規定があった。持続時間については、4時間以上^{5,9)}、2時間以上³⁾、1時間以上⁴⁾、記載なし^{1,2,6-8,10)}とさまざまであった。頭痛タイプは、ICHD-II¹⁻⁹⁾、国際頭痛分類初版(IHS分類1988)¹⁰⁾で診断していた。小児CDHの診断に、新しい基準の提案があった¹¹⁾。

3. 小児CDHの支障度と共存症

1) CDHは小児において生活支障度が高く、配慮が必要である¹⁻¹⁰⁾。

2) 精神疾患の共存

精神疾患(不安障害^{4,5,7,10)}、気分障害^{5,7)}、適応障害⁴⁾、身体表現性障害^{4,5)}、睡眠障害^{9,10)}、ストレスの関与^{5,6)}、学校の欠席^{4,9)}がCDHに共存していた。

4. 小児CDHの治療

小児CDHの治療に関するRCTはない^{11,12)}。このため、小児頭痛専門家のreview2件^{11,12)}からの記載を示した。いずれも、CDHの回復には数か月以上要することが述べられている。

1) 非薬物療法¹¹⁾

臨床心理士によるリラクセーション、バイオフィードバック、気分障害・不安障害に対するカウンセリングなど、エアロビクスなどの運動(最初は1日10分から)が勧められる。CDHは環境要因が重要で、多くの小児は、夏休みは調子よく、学校が始まると悪化する。要因として、ストレス、寝不足、学校の明るい光、運動不足、リラクセスできる時間の減少、朝食を抜く傾向が関連する。学校の欠席は重要な問題であり、いったん休み出すと復帰困難となる。これらの小児では睡眠障害があることが多く、朝1時間目からの出席は難しく、このため、昼食前後の1～2時間の授業の出席などを考慮する。

2) 薬物療法¹⁾

CDH 薬物治療の目的は、片頭痛の頻度を減らすこと、1 日中続く頭痛に対しては重度を軽減することである。成人 CDH の RCT でエビデンスがある予防薬を以下に示した。

- ・ アミトリプチリン (成人 CDH の RCT で頭痛の頻度減少)
- ・ トピラマート (成人 CDH の RCT で頭痛の日数減少)
- ・ ガバペンチン (成人 CDH の RCT で頭痛のない日数増加)
- ・ バルプロ酸 (成人 CDH の RCT で頭痛の重度と頻度減少)

ただし、バルプロ酸は、体重増加、polycystic ovary syndrome の危険性、催奇形性の問題から思春期女子の使用には限界がある¹²⁾。

●文献

- 1) Lipton RB, Manack A, Ricci JA, Chee E, Turkel CC, Winner P : Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents : results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). Headache 2011 ; 51 (5): 693-706.
- 2) Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME : Frequent headaches in the preadolescent pediatric population : a population-based study. Neurology 2010 ; 74 (11): 903-908.
- 3) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD : Chronic daily headache in adolescents : prevalence, impact, and medication overuse. Neurology 2006 ; 66 (2): 193-197.
- 4) Fujita M, Fujiwara J, Maki T, Shibasaki K, Shigeta M, Nii J : Pediatric chronic daily headache associated with school phobia. Pediatr Int 2009 ; 51 (5): 621-625.
- 5) Seshia SS, Phillips DF, von Baeyer CL : Childhood chronic daily headache : a biopsychosocial perspective. Dev Med Child Neurol 2008 ; 50 (7): 541-545.
- 6) Cuvelier JC, Couttenier F, Joriot-Chekaf S, Vallée L : Chronic daily headache in French children and adolescents. Pediatr Neurol 2008 ; 38 (2): 93-98.
- 7) Pakalnis A, Butz C, Splaingard D, Kring D, Fong J : Emotional problems and prevalence of medication overuse in pediatric chronic daily headache J Child Neurol. 2007 ; 22 (12): 1356-1359.
- 8) Scalas C, Calistri L : Chronic daily headache in a paediatric headache centre. J Headache Pain 2005 ; 6 (4): 274-276.
- 9) Wiendels NJ, van der Geest MC, Neven AK, Ferrari MD, Laan LA : Chronic daily headache in children and adolescents. Headache 2005 ; 45 (6): 678-683.
- 10) Galli F, Patron L, Russo PM, Bruni O, Ferini-Strambi L, Guidetti V : Chronic daily headache in childhood and adolescence : clinical aspects and a 4-year follow-up. Cephalalgia 2004 ; 24 (11): 850-858.
- 11) Mack KJ : Management of chronic daily headache in children. Expert Rev Neurother 2010 ; 10 (9): 1479-1486.
- 12) Seshia SS, Wang SJ, Abu-Arafeh I, Hershey AD, Guidetti V, Winner P, Wöber-Bingöl C : Chronic daily headache in children and adolescents : a multi-faceted syndrome. Can J Neurol Sci 2010 ; 37 (6): 769-778.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/10/6)
Chronic daily headache 30373 件
& {Children} 4096 件
& {Children and adolescents} 2709 件 & {Prevalence} 815 件
OR {epidemiology} 719 件 OR {diagnosis} 1664 件 OR (treatment) 1357 件
OR {psychological factor} 375 件 OR {anxiety disorders} 154 件
OR {depression} 168 件 OR {mood disorders} 94 件
OR {somatoform disorders} 37 件 OR {phobia} 14 件
OR {conversion} 8 件
症例数が多く、ICHD-II の基準を使用している論文を選択した。
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2011/10/29)
慢性連日性頭痛 3135 件 (会議録を除く)
& 小児 259 件
& 小児 思春期 9 件
いずれも症例報告、解説のみで、良質な原著論文はなかった。

VIII

遺伝子

片頭痛は遺伝的素因があるか

推奨

片頭痛は家系内発症例が多く、連鎖解析や双子研究からも遺伝的素因の存在はほぼ確実であり、複数の遺伝子が関与して発症することが推測されている。しかし、まだ確実な原因遺伝子や疾患感受性遺伝子はみつかっていない。

グレード B

背景・目的

片頭痛の原因遺伝子や疾患感受性遺伝子の同定に向けて多くの研究がなされている。家族性片麻痺性片頭痛において、現在までに3つの原因遺伝子が判明したが³、一般の片頭痛における関与は否定的である。候補遺伝子アプローチによる関連解析も数多く、一部ではメタ解析が行われている。また、連鎖解析や大規模なゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS) が進められ、複数の染色体座位や遺伝子が報告されているが³、詳細な病態機序はいまだ不明である。

解説・エビデンス

片頭痛の家族内発症が多いことは以前から指摘されていたが³、それが遺伝的素因に基づくものであるのか、環境因子によるものであるのか、あるいは有病率が高いことによる単なる偶然であるのか議論の多いところであった。

近年の家系解析¹⁾や双生児研究^{2, 3)}などの結果、片頭痛は、複数の遺伝的素因と複数の環境因子が関与している多因子遺伝病であることが示唆された。前兆のない片頭痛では遺伝的素因と環境因子の関与が、前兆のある片頭痛では遺伝的素因がより強く関与すると報告されているが³、前兆の有無で差がなかったとの報告^{4, 5)}もある。

片頭痛の遺伝子研究は、前兆のある片頭痛の特殊型である家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine : FHM) の一部の家系で、原因遺伝子が報告⁶⁾されたことが端緒となり、現在までに *FHM1*、*FHM2*、*FHM3* が同定されている (詳細は、CQ VIII-4 の解説・エビデンス、299 頁参照)。いずれの遺伝子も細胞膜のチャネル機能に関与し、神経細胞の易興奮性と片頭痛の病態との関連性が

示唆され⁷⁾、片頭痛研究を大きく前進させる原動力となった。しかし、一般の片頭痛における FHM の原因遺伝子の関与については、関連解析などにおいて否定的な結果⁸⁾が得られている。

FHM ではない家族性片頭痛患者の K⁺チャンネルに着目した家系解析において、*KCNK18* 遺伝子の変異との有意な関連性が新たに報告されている⁹⁾。

片頭痛の疾患感受性遺伝子については、候補遺伝子アプローチにより、多数の報告や追試がなされているが、その結果は一致しないことが多い。一部でメタ解析が進められ、*ACE*¹⁰⁾、*MTHFR*^{10,11)}、*ESR-1*¹²⁾、*5-HTT*¹³⁾などで有意な関連性が報告されている。

連鎖解析では、複数の染色体座位が報告されているが、遺伝子は同定されていない。

GWAS では、*PRDM16*、*TRPM8*、*LRP1*などの関連が報告¹⁴⁾されているが、個々の遺伝因子の寄与率は高いとはいえず、詳細な病態機序もいまだ不明である。

●文献

- 1) Russell MB, Olesen J : Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995 ; 311 (7004) : 541-544.
- 2) Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB : Evidence of a genetic factor in migraine with aura : a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999 ; 45 (2) : 242-246.
- 3) Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J : Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 2002 ; 42 (5) : 332-336.
- 4) Nyholt DR, Gillespie NG, Heath AC, Merikangas KR, Duffy DL, Martin NG : Latent class and genetic analysis does not support migraine with aura and migraine without aura as separate entities. *Genet Epidemiol* 2004 ; 26 (3) : 231-244.
- 5) Ligthart L, Boomsma DI, Martin NG, Stubbe JH, Nyholt DR : Migraine with aura and migraine without aura are not distinct entities : further evidence from a large Dutch population study. *Twin Res Hum Genet* 2006 ; 9 (1) : 54-63.
- 6) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohnenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 ; 87 (3) : 543-552.
- 7) de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM : Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 2009 ; 126 (1) : 115-132.
- 8) Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M, Alakurtti K, Anttila V, Färkkilä M, Hämaläinen E, Kaprio J, Kaunisto MA, Heath AC, Montgomery GW, Göbel H, Todt U, Ferrari MD, Launer LJ, Frants RR, Terwindt GM, de Vries B, Verschuren WM, Brand J, Freilinger T, Pfaffenrath V, Straube A, Ballinger DG, Zhan Y, Daly MJ, Cox DR, Dichgans M, van den Maagdenberg AM, Kubisch C, Martin NG, Wessman M, Peltonen L, Palotie A : A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Hum Mol Genet* 2008 ; 17 (21) : 3318-3331.
- 9) Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, Boisvert K, Lafrenière F, McLaughlan S, Dubé MP, Marcinkiewicz MM, Ramagopalan S, Ansorge O, Brais B, Sequeiros J, Pereira-Monteiro JM, Griffiths LR, Tucker SJ, Ebers G, Rouleau GA : A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010 ; 16 (10) : 1157-1160.
- 10) Schürks M, Rist PM, Kurth T : MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine : a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2010 ; 50 (4) : 588-599.
- 11) Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S, Craddock N, Jones L, Korszun A, Owen M, Mente A, McGuffin P, Famer A : Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine : a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 66.
- 12) Schürks M, Rist PM, Kurth T : Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine : a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2010 ; 30 (11) : 1306-1328.
- 13) Liu H, Liu M, Wang Y, Wang XM, Qiu Y, Long JF, Zhang SP : Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine : a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2011 ; 305 (1-2) : 57-66.
- 14) Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Fendrich K, Völzke H, Ernst F, Griffiths LR, Buring JE, Kallela M, Freilinger T, Kubisch C, Ridker PM, Palotie A, Ferrari MD, Hoffmann W, Zee RY, Kurth T : Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011 ; 43 (7) : 695-698.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/10/07)
慢性頭痛の診療ガイドラインⅦ-1 と同様の検索式を用い、2004 年以降のみに絞り込みを行った
migraine
& association 877
& genetics 897
& polymorphisms 213

& (genetic factor OR genetic factors) 287
& genetic influence 44
& familial occurrence 239
& inheritance 59
& twin 48
& segregation 6
& adoption 3
& linkage 108

群発頭痛は遺伝的素因があるか

推奨

群発頭痛は有意に家族内発症例が多く、遺伝的素因が関与する可能性は高い。環境因子の存在や遺伝的異質性のため、原因遺伝子や疾患感受性遺伝子の同定までには至っていない。

グレード B

背景・目的

家族調査や双子研究などから、群発頭痛において遺伝的素因は関与するとの報告がなされているが、その遺伝形式など詳細はいまだ不明である。一部の遺伝子多型との関連も指摘されているが、群発頭痛の臨床的多様性やその有病率の低いことがさらなる解析を困難にしている。

解説・エビデンス

群発頭痛を対象とした遺伝疫学研究の報告をまとめると、群発頭痛患者の1親等に群発頭痛を有する確率は、一般より5~18倍高く、2親等の場合には1~3倍高くなることが示されており、群発頭痛が、環境因子のほかに遺伝的素因を有することを示唆している¹⁾。

群発頭痛の原因遺伝子や疾患感受性遺伝子に関する多数の検討が行われている。

群発頭痛の病態仮説の観点から注目されている、視床下部との関連性が深い生理活性ペプチドのオレキシン(ヒポクレチン)に関する検討では、hypocretin receptor 2 遺伝子(HCRTR2: MIM ID 602393)の1246G>A 変異[rs2653349]のGG多型が、群発頭痛で有意に多いという2報告²⁾と関連が認められなかった1報告³⁾があり、3報告のメタ解析では有意な関連性を示した⁴⁾。

alcohol dehydrogenase 4 遺伝子(ADH4: MIM ID 103740) exon 7 の925A>G 変異[rs1126671]は、群発頭痛でAA多型が2倍以上高頻度であることが報告⁵⁾されている。

治療との関連では、guanine nucleotide-binding protein β 3 遺伝子(GNB3: MIM ID 139130) 825C>T[rs5443]のCT多型は、CC多型に比べてトリプタンの有効性が3倍よいと報告⁶⁾されている。

これらの遺伝子が群発頭痛の原因遺伝子や疾患感受性遺伝子であることを確定するためには、

さらなる臨床遺伝学的知見の集積が必要である。

なお、群発頭痛を対象としたゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS) が[§]1 件行われているが[§]、有意なものは報告されていない[§]。

●文献

- 1) Russell MB : Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 (5) : 279-283.
- 2) Schürks M, Kurth T, Geissler I, Tessaan G, Diener HC, Roskopf D : Cluster headache is associated with the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene. *Neurology* 2006 ; 66 (12) : 1917-1919.
- 3) Baumber L, Sjöstrand C, Leone M, Harty H, Bussone G, Hilert J, Trembath RC, Russell MB : A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort. *Neurology* 2006 ; 66 (12) : 1888-1893.
- 4) Rainero I, Rubino E, Valfrè W, Gallone S, De Martino P, Zampella E, Pinessi L : Association between the G1246A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene and cluster headache : a meta-analysis. *J Headache Pain* 2007 ; 8 (3) : 152-156.
- 5) Rainero I, Rubino E, Gallone S, Fenoglio P, Negro E, De Martino P, Savi L, Pinessi L : Cluster headache is associated with the alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) gene. *Headache* 2010 ; 50 (1) : 92-98.
- 6) Schürks M, Kurth T, Stude P, Rimbach C, de Jesus J, Junjic M, Diener HC, Roskopf D : G protein beta3 polymorphism and triptan response in cluster headache. *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; 82 (4) : 396-401.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/10/11)
慢性頭痛の診療ガイドラインⅧ-2 と同様の検索式を用い、2004 年以降のみに絞り込みを行った。
cluster headache
& association 73
& genetics 60
& polymorphisms 14
& (genetic factor OR genetic factors) 21
& genetic influence 4
& familial occurrence 24
& inheritance 4
& twin 9
& segregation 0
& adoption 0
& linkage 7

緊張型頭痛は遺伝的素因があるか

推奨

緊張型頭痛の発症には、環境因子が強く関与しているものと考えられるが、一部の病型では遺伝的素因が存在する可能性はある。

グレードC

背景・目的

片頭痛、群発頭痛に比して、緊張型頭痛における遺伝的素因に関する研究は少なく、一部の双子研究に限られている。発症には主に環境因子が関与すると考えられているが、頻発反復性緊張型頭痛では遺伝的素因が関与するとの報告もある。

解説・エビデンス

デンマークの New Danish Twin Register を用いた 5,360 例による双子研究¹⁾では、反復発作性緊張型頭痛では一卵性と二卵性での一致率に有意な差はなく、遺伝因子はあったとしても確実に影響するものは存在しないと推察された。

その後、同 Register を用いて、11,199 例の片頭痛を有していない緊張型頭痛患者を対象とした検討²⁾では、頻発反復性緊張型頭痛では、一卵性で二卵性より有意に一致率が高かった。稀発反復性緊張型頭痛は、女性でのみ一卵性で二卵性より有意に一致率が高かったが、男性との相違はわずかであった。以上より、頻発反復性緊張型頭痛では遺伝的素因が関与するが、稀発反復性緊張型頭痛では環境因子が主であると結論づけている。なお、慢性緊張型頭痛に関しては結論に至らなかったとしている。

緊張型頭痛の遺伝的素因の有無を明らかにするためには、さらなる他地域や異なる人種を対象とした臨床遺伝学的知見の集積が必要である。

●文献

- 1) Ulrich V, Gervil M, Olesen J : The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology* 2004 ; 62 (11): 2065-2069.
- 2) Russell MB, Saltyte-Benth J, Levi N : Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? A population-based study of 11 199 twin pairs. *J Headache Pain* 2006 ; 7 (3): 119-126.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed (2011/10/11)
慢性頭痛の診療ガイドラインⅧ-3 と同様の検索式を用い、2004 年以降のみに絞り込みを行った
tension-type headache
& association 102
& genetics 30
& polymorphisms 11
& (genetic factor OR genetic factors) 27
& genetic influence 2
& familial occurrence 42
& inheritance 1
& twin 9
& segregation 0
& adoption 1
& linkage 2

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

推奨

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型および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

背景・目的

単一遺伝子異常により片頭痛をきたす遺伝性疾患が存在し、近年その原因遺伝子が同定されつつある。

解説・エビデンス

1. 単一遺伝子異常による家族性片頭痛

1. FHM1 (MIM ID 141500)

FHM1の原因遺伝子 *CACNA1A* は、19p13 に存在し、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル(voltage-gated calcium channel: VGCC) α_1 サブユニットである $Ca_v2.1$ をコードしている¹⁾。*CACNA1A* は、脊髄小脳失調症6型(spinocerebellar ataxia type 6: SCA6)、発作性失調症2型(episodic ataxia type 2: EA2)、進行性小脳失調症(progressive cerebellar ataxia: PCA)の原因遺伝子としても知られている。FHM1においては、意識障害、発熱、小脳失調など多彩な症状を合併することがある。変異のなかでは、T666M(666番目のスレオニンがメチオニンに置換された点変異)の頻度が高い。

2. FHM2 (MIM ID 602481)

FHM2の原因遺伝子の *ATP1A2* は、1q21-23 に存在し、ATP依存性ナトリウム/カリウムポンプ Na^+-K ATPase の α_2 サブユニットをコードしている²⁾。FHM1と異なり、FHM2の大部分の症例は純粋な片麻痺型片頭痛の臨床像を呈するが、小脳失調、てんかん、精神発達遅滞などを合併する症例も存在する。

3. FHM3 (MIM ID 609634)

FHM3 の原因遺伝子 *SCN1A* は、2q24 に存在し、電位依存性ナトリウムチャネル(voltage-gated sodium channel : VGSC)の α サブユニットである Nav1.1 をコードしている³⁾。*SCN1A* は、熱性痙攣を伴う全般性てんかん (generalized epilepsy febrile seizures plus : GEFS+)あるいは Dravet 症候群の原因遺伝子としても知られている。純粋な片麻痺型片頭痛以外に、てんかん、特徴的な一過性の視野障害 (elicited repetitive transient daily blindness : ERDB) を呈する症例の報告がある。

2. 片頭痛を合併する遺伝性疾患

1. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) (MIM ID 125310)

CADASIL の原因遺伝子は 19p13 に存在する *NOTCH3* である⁴⁾。CADASIL の患者の 20～40% に前兆のある片頭痛が合併する。30～50 歳で発症し、皮質下梗塞、一過性脳虚血発作を繰り返して、認知機能低下、精神症状、仮性球麻痺など多彩な症状をきたす、常染色体優性遺伝性疾患である。頭部 MRI 画像上、外包、側頭極白質に特徴的な T2 強調あるいは FLAIR の高信号を呈する。

2. RVCL (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy) (MIM ID 192315)

RVCL の原因遺伝子は 3p21 に存在する *TREX1* である⁵⁾。30～40 代に網膜血管異常に伴う進行性の視力障害で発症し、片頭痛に加えて、大脳白質の多発性梗塞による認知機能低下、痙攣、痙攣性麻痺、構音障害などの多彩な神経症状と、レイノー症状、腎障害、肝硬変などの全身症状を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。頭部 MRI 画像上、大脳皮質下白質に多発性の造影所見と周辺浮腫を認める。

3. 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary haemorrhagic telangiectasia : HHT)

これまで HHT1～4 の 4 遺伝子座位が報告されており、HHT1、2 の原因遺伝子が同定されているが、このうち HHT1 の患者の約 40% に片頭痛を合併する。HHT1 (MIM ID 187300) の原因遺伝子は 9q34 に存在する *ENG* である⁶⁾。HHT1 は、従来 Osler-Rendu-Weber 病といわれてきた常染色体優性遺伝性疾患であり、肺、脳、肝、脊髄の動静脈奇形、皮膚・粘膜・内臓の多発性毛細血管拡張と出血を特徴とする。

4. ミトコンドリア病

反復性嘔吐、頭痛、痙攣、脳卒中様症状を特徴とするミトコンドリア病の一病型である MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) あるいは、ミオクロヌス、小脳失調、ミオパチーを主症状とする MERRF (myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers) と片頭痛の合併が報告されている。MELAS の 80% はミトコンドリア遺伝子内のロイシン tRNA をコードしている *MTTL1* の A3243G 変異が原因である⁷⁾。電子伝達系複合体 1 のサブユニット 5 をコードしている ND5 の変異も知られている。一方、MERRF の原因遺伝子変異の大部分はミトコンドリア遺伝子内のリジン tRNA をコードしている *MTTK* の A8344G 変異である。

3. 家族性片頭痛と関連した他の遺伝子

候補遺伝子アプローチあるいは家系解析により、*EAAT1*⁸⁾、*SLC4A4*⁹⁾、*KCNK18*¹⁰⁾ などの遺伝子変異が家族性片頭痛家系において報告されている。これらの遺伝子が片頭痛の原因遺伝子であることを確定するためには、さらなる臨床遺伝学的知見の集積が必要である。

●文献

- 1) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 ; 87(3) : 543-552.
- 2) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G : Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ pump $\alpha 2$ subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003 ; 33(2) : 192-196.
- 3) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, van den Maagdenberg AM, Pusch M, Strom TM : Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005 ; 366(9483) : 371-377.
- 4) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E : Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996 ; 383(6602) : 707-710.
- 5) Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, Kavanagh D, Bertram P, Spitzer D, Liszewski MK, Barilla-Labarca ML, Terwindt GM, Kasai Y, McLellan M, Grand MG, Vanmolkot KR, de Vries B, Wan J, Kane MJ, Mamsa H, Schäfer R, Stam AH, Haan J, de Jong PT, Störkman CW, van Schooneveld MJ, Oosterhuis JA, Gschwendter A, Dichgans M, Kotschet KE, Hodgkinson S, Hardy TA, Delatycki MB, Hajj-Ali RA, Kothari PH, Nelson SF, Frants RR, Baloh RW, Ferrari MD, Atkinson JP : C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* 2007 ; 39(9) : 1068-1070.
- 6) McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, et al : Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994 ; 8(4) : 345-351.
- 7) Goto Y, Nonaka I, Horai S : A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990 ; 348(6302) : 651-653.
- 8) Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW : Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology* 2005 ; 65(4) : 529-534.
- 9) Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G : Defective membrane expression of the $\text{Na}^{+}-\text{HCO}_3^{-}$ cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107(36) : 15963-15968.
- 10) Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, Boisvert K, Lafrenière F, McLaughlan S, Dubé MP, Marcinkiewicz MM, Ramagopalan S, Ansoorge O, Brais B, Sequeiros J, Pereira-Monteiro JM, Griffiths LR, Tucker SJ, Ebers G, Rouleau GA : A dominant-negative mutation in the TREK1 potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010 ; 16(10) : 1157-1160.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2011/12/21)
Migraine & CACNA1A 253
Migraine & ATP1A2 115
Migraine & SCN1A 41
Migraine & Notch3 104
TREX1 68
Migraine & HHT 10
Migraine & MELAS 70
Migraine & MERRF 7
Migraine & genome-wide association study 29

片頭痛の遺伝子診断はできるか

推奨

家族性片麻痺性片頭痛においては、*CACNA1A*、*ATP1A2*、*SCN1A* の解析により遺伝子診断が可能な場合がある。孤発性片麻痺性片頭痛において原因遺伝子変異が同定されることはまれであるが、若年発症例では遺伝子診断が可能な場合がある。

ゲノムワイド関連解析などにより一般の片頭痛の疾患感受性遺伝子が同定されてきているが、個々の遺伝因子の寄与率は低く、遺伝診断には有用ではない。

グレード B

背景・目的

家族性片麻痺性片頭痛の原因遺伝子同定が進むにつれて、片麻痺性片頭痛の遺伝子診断が可能になってきている。一般の片頭痛においても、疾患感受性遺伝子が同定されてきている。

解説・エビデンス

一般に、遺伝子診断を行うにおいては、神経疾患の遺伝子診断のガイドライン(2009)に則り、十分な説明と、遺伝カウンセリングなどのサポートが必要である。また、片麻痺性片頭痛の原因遺伝子 *CACNA1A*、*ATP1A2*、*SCN1A*^{1,2)} は、いずれも比較的大きな遺伝子であるため、すべての症例について遺伝子診断を行うのは非効率的であり、疾患の頻度、発症年齢、随伴症状の有無など、遺伝疫学や臨床情報も考慮に入れたうえで、遺伝子診断の適応を検討することが望ましい。

片麻痺性片頭痛の原因遺伝子の中では、*CACNA1A*、*ATP1A2* の変異の頻度が高く、*SCN1A* の頻度は低い。したがって、遺伝子診断を行ううえでは、まず *CACNA1A* および *ATP1A2* の解析を行ったうえで、*SCN1A* の解析に進むのが望ましいと考えられる。

デンマークの全国民を対象とした大規模な疫学研究³⁾によると、全人口 520 万人に対し家族性片麻痺性片頭痛(FHM)が全部で 44 家系同定され、そのうち 43 家系に対して *CACNA1A* と *ATP1A2* の全エクソンおよび *SCN1A* の Q1489K 変異の変異解析を行ったところ、14%が変異陽性であった。*CACNA1A* と *ATP1A2* の頻度は同程度であった。*SCN1A* の変異は認められなかつ

た。一方、孤発性片麻痺性片頭痛(SHM)は105例同定され、そのうち100例に対して変異解析を行ったが、原因遺伝子変異を認めたのは2例であった⁴⁾。

このように、FHMは遺伝的異質性を有する疾患であり、依然として、遺伝子診断にて変異が同定されない家系が大多数を占めている。遺伝子診断のインフォームド・コンセントにおいては、この点について説明が必要である。

SHMではFHMの原因遺伝子変異を有する例はまれであるが、若年発症例に限定した場合、16歳以下の25症例中19症例(76%)に*de novo*変異が認められたという報告⁵⁾もあり、若年発症のSHMでは遺伝子診断は一定の意義をもつと考えられる。ただし、SHMにおいて同定されたアミノ酸置換が、本当に「原因遺伝子変異」であるかどうかは慎重な検討が必要である。

日本における片麻痺性片頭痛の大規模な遺伝疫学の研究はなされておらず、日本人の変異の頻度は明らかになっていない。2011年11月時点での日本人の遺伝子変異の報告はCACNA1AのT666M変異が2家系、S218L変異が1家系、ATP1A2のH916L変異が1家系である。

一般の片頭痛におけるFHMの原因遺伝子の関与については、連鎖解析、関連解析、あるいは直接塩基配列解析などにおいて否定的な結果⁶⁾が得られており、FHMの遺伝子解析の意義は乏しい。片頭痛の疾患感受性遺伝子については、候補遺伝子アプローチにより、MTHFR⁷⁾、5-HTT⁸⁾などの関連が示唆されており、大規模なゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study: GWAS)では、TRPM8、LRP1の関連が報告されている⁹⁾。しかし、個々の遺伝因子の寄与率は高々オッズ比1.3~1.5程度であり、片頭痛の遺伝因子を十分に説明しうるとはいえない。したがって、現在のところ遺伝子診断には有用でないと考えられる。

●文献

- 1) Russell MB, Ducros A : Sporadic and familial hemiplegic migraine : pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011 ; 10(5) : 457-470.
- 2) de Vries B, Frants R, Ferrari M, van den Maagdenberg A : Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 2009 ; 126(1) : 115-132.
- 3) Thomsen LL, Kirchmann M, Bjornsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, Petursson H, Stefansson M, Frigge ML, Kong A, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J : The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain* 2007 ; 130(Pt 2) : 346-356.
- 4) Thomsen LL, Oestergaard E, Bjornsson A, Stefansson H, Fasquel AC, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J : Screen for CACNA1A and ATP1A2 mutations in sporadic hemiplegic migraine patients. *Cephalalgia* 2008 ; 28(9) : 914-921.
- 5) Riant F, Ducros A, Ploton C, Barbance C, Depienne C, Tournier-Lasserre E : De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 2010 ; 75(11) : 967-972.
- 6) Noble-Topham SE, Dyment DA, Cader MZ, Ganapathy R, Brown J.D, Rice GPA, Ebers GC : Migraine with aura is not linked to the FHM gene CACNA1A or the chromosomal region, 19p13. *Neurology* 2002 ; 59(7) : 1099-1101.
- 7) Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S, Craddock N, Jones L, Korszun A, Owen M, Mente A, McGuffin P, Farmer A : Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine : a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 66.
- 8) Schurks M, Rist PM, Kurth T : 5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine : A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2010 ; 30(11) : 1296-1305.
- 9) Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Fendrich K, Völzke H, Ernst F, Griffiths LR, Buring JE, Kallela M, Freilinger T, Kubisch C, Ridker PM, Palotie A, Ferrari MD, Hoffmann W, Zee RY, Kurth T : Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011 ; 43(7) : 695-698.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/12/21)
hemiplegic migraine AND epidemiology 38
(hemiplegic migraine) AND Japanese 24
familial hemiplegic migraine AND sporadic 77
(common migraine) AND (CACNA1A OR ATP1A2 OR SCN1A) 206
(migraine) AND (susceptibility gene) 294
- ・ 日本神経学会(監修) : 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009, 医学書院, 2009

付録

スマトリプタン 在宅自己注射 ガイドライン

どのような頭痛患者にスマトリプタン在宅自己注射による治療を行うか (適応, 副作用, 使用禁忌)

推奨

スマトリプタン在宅自己注射の適応は片頭痛、群発頭痛と確定診断された患者である。群発頭痛は、即効性と利便性が増すため、スマトリプタンの在宅自己注射は最もよい適応といえる。片頭痛は、重度な発作により日常生活・社会生活に多大なる支障をきたしている場合、あるいは頻回の嘔吐などによって経口薬内服困難なためコントロールが難しい場合に適応となる。小児には安全性が確立されていない。高齢者には慎重に投与する。

主な副作用に、悪心、胸部不快感、動悸、注射部位出血、倦怠感、傾眠がある。

家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛の患者、心疾患・脳血管障害・末梢循環障害を既往にもつ患者、コントロールされていない高血圧の患者、重篤な肝障害を有する患者、MAO 阻害薬投与中もしくは投与中止後 2 週間以内の患者には投与しない。エルゴタミン・スマトリプタン以外のトリプタン内服中の患者にスマトリプタン自己注射を投与する場合には、それぞれ 24 時間以上の間隔をあけて使用するよう、患者に説明する。

グレード A

背景・目的

スマトリプタン皮下注射は群発頭痛発作に有効な治療手段であるが、夜間に発作が多いため、発作中に医療機関を受診することが困難であり、また頭痛持続時間が比較的短いことから、たとえ発作中に医療機関を受診しても、受診した時点で発作が改善していることも多い。また、重度の片頭痛発作時や、特に嘔吐を伴う場合には医療機関を受診することは困難である。重度発作時にスマトリプタン在宅自己注射は即効性・利便性の点で優れている。スマトリプタン在宅自己注射がどのような患者に安全に使えるかを検証する。

解説・エビデンス

群発頭痛発作は痛みが激烈であるが、持続時間が 15～180 分と片頭痛に比べ短いことから、即効性にすぐれ、発作時に直ちに対処できるスマトリプタン在宅自己注射は有効な治療手段となっ

ている。群発頭痛の確定診断にあたっては副鼻腔疾患、下垂体疾患などによる二次性頭痛との十分な鑑別が必要である。

片頭痛に対するスマトリブタン在宅自己注射については救急外来に運び込まれ注射剤で対処し効果があった患者など、きわめて重度の発作患者などが最もよい適応である。特に随伴症状である嘔吐を繰り返し、内服治療が困難な患者にはよい適応となる。ただしスマトリブタン在宅自己注射の適応を決める際には、従来の経口薬・他の併用薬などの十分な治療を実践し、さらに医療機関においてスマトリブタン注射剤の効果が確認されていることが望ましい。

わが国での7,000例の臨床経験による調査でスマトリブタン注射剤は、錠剤、点鼻と同様に高い有効性と安全性が確認されている¹⁾。スマトリブタン自己注射剤「イミグランキット皮下注3mg」の国内製造販売後調査において、片頭痛103例中92例(89.3%)、群発頭痛で60例中60例(100%)と高い有効性であった。副作用を認めた症例は173例中28例(16.2%)であり、主な副作用は悪心(3.5%)、胸部不快感(2.9%)、動悸(2.3%)、注射部位出血(1.7%)、倦怠感(1.7%)、傾眠(1.7%)であった。いずれも非重篤であり、高い有効性と安全性が確認されている²⁾。

小児でのスマトリブタン皮下注のケースコントロールスタディはない。片頭痛患者でのスマトリブタン皮下注のオープンスタディでは、64~78%に有効性がみられたが、約80%で副作用がみられた³⁾。小児では、症状把握の難しさや皮下注キットの操作困難が予想されるため、自己注射は用いないことが望ましい。

スマトリブタン投与後の心疾患発症の可能性について、スマトリブタンは血管作動性の薬剤であり、理論上は血管収縮をきたすことが予想される。注射後の胸部圧迫感と心電図変化の検討では、ST変化はみられなかった⁴⁾。トリブタンは冠動脈疾患のない患者への使用は、重篤な心血管イベントのリスクを高めないようだと報告されており⁵⁾、トリブタン投与後に血管イベントを起こした32例の文献的考察でも、トリブタンとの因果関係が明らかなものは少なかった⁶⁾。以上のことから、トリブタンにより心血管イベントや脳血管障害を起こすリスクは非常に稀と考えられているが、危険因子をもつ患者においては、慎重に適応を考えるべきである。

● 処方にあたっての留意点

- (ア)必ず、二次性頭痛を除外し、群発頭痛または片頭痛の確定診断を行う。
- (イ)患者自身が片頭痛・群発頭痛の判断ができる患者に限定して処方する。
- (ウ)在宅自己注射に関して十分に理解できる患者に処方する。
- (エ)原則として、すでに処方されている薬剤でコントロールされている患者については本治療法への変更の必要はない。
- (オ)片頭痛患者で経口薬や点鼻液の効果が十分ではない場合には、早期の薬剤使用タイミングを逸していることも考えられるので、スマトリブタン自己注射に変更する前に早期薬剤使用の指導を徹底する。
- (カ)スマトリブタン在宅自己注射は、その剤形の特性から、投与時の血中濃度の上昇が急であり、経口薬や点鼻液でみられなかった副作用が現れる可能性があることを念頭におき処方を検討する。
- (キ)「注射剤」に対して抵抗感や不安感がある患者には原則として処方しない。
- (ク)小児(18歳未満)・高齢者(65歳以上)に対しては、欧米の多くの国々では推奨できないと明記している。わが国では添付文書上、小児は「安全性は確立していない」、高齢者では「慎重投与」としているが、一段の慎重さが必要である。

●文献

- 1) 竹島多賀夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 清水俊彦, 石田篤子, 横森淳二, 永田 傳: スマトリプタン製剤(イミグラン®注射剤・錠剤・点鼻液)の片頭痛あるいは群発頭痛に対する市販後調査成績～使用成績調査7,000例の収集情報より～. 診断と治療 2006; 94(11): 2149-2168.
- 2) 清水俊彦, 坂井文彦, 田中亮子, 加藤睦子, 井尻章悟: 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(5): 770-784.
- 3) Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S : American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee : Practice Committee of the Child Neurology Society : Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents : report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2004 ; 63(12): 2215-2224.
- 4) Tomita M, Suzuki N, Igarashi H, Endo M, Sakai F : Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes. after subcutaneous sumatriptan injection. Intern Med 2002 ; 41(8): 622-625.
- 5) Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, Maassen VanDenBrink A, Loutfi H, Welch KM, Goadsby PJ, Hahn S, Hutchinson S, Matchar D, Silberstein S, Smith TR, Purdy RA, Sifers J ; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel : Consensus statement : Cardiovascular safety profile of triptans (5-HT_{1B/1D} agonists) in the acute treatment of migraine. Headache 2004 ; 44(5): 414-425.
- 6) Chalaupka FD : Acute myocardial infarction with sumatriptan : a case report and review of the literature. Headache 2009 ; 49(5): 762-764.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed
sumatriptan & injection 407, sumatriptan & injection & self 34
- ・ 検索 DB : 医中誌
スマトリプタン & 皮下注 94 件, スマトリプタン & 自己注 24 件

スマトリブタン在宅自己注射の導入と 患者説明をどのように行うか 処方量はどれくらいが適切か

推奨

スマトリブタン在宅自己注射の導入は、医師が自己注射を適切に使用することが可能と判断した患者に処方することで開始される。処方の際には、使用方法などの患者教育を十分に行う。患者への指導・説明は『イミグラン®キット皮下注 3 mg トレーニングセット』を使用する。また本剤を自己注射することにより発現する可能性のある副作用などについて十分説明する。さらに自己注射後何らかの異常が身体に生じた場合、すぐに医師の指示を仰ぐよう指導する。注射剤廃棄物の適切な処理方法などについても併せて指導する。

スマトリブタン自己注射は、有効率が高く、迅速な効果の発現を呈することから、他の治療法で十分な効果が得られない片頭痛、群発頭痛の患者への投与が推奨され、頓用薬剤としての適切な処方量に配慮する。

片頭痛における処方量は、1回当たり2キット(4アンプル)から5キット(10アンプル)を目安に処方する。しかし頻回の通院が困難な症例などもあり、その場合は発作の重度や頻度などを考慮して、その症例に適切と判断された量を処方することが可能である。

群発頭痛における処方量は、通常1回あたり7キット(14アンプル)を目安に処方する。

グレード A

背景・目的

スマトリブタン在宅自己注射剤を安全にかつ適正使用するためには、導入時に患者への指導・説明を正確にかつ十分に行うことが重要である。

片頭痛、群発頭痛患者においては、経口薬剤だけでは満足な効果が得られない症例があり、それらの患者に対する治療を目的として自己注射薬が投薬可能となった。その使用にあたっては、有効性、安全性を正確に予見し目的を果たすことが重要である。処方の際には、既存治療との併用になることを考え、健康保険の通例を配慮したうえでの処方量を決定した。

自己注射の導入と患者説明

スマトリプタン在宅自己注射の導入と患者説明に関する論文は少ない。スマトリプタンの皮下注キットに含まれているペン型注射器と以前のスマトリプタン用自己注射器の使いやすさについて比較した検討では、ペン型注射器を使用した患者の80%が非常に簡潔もしくは簡潔と回答している¹⁾。またすでに自己注射器を使用している患者に対して、ペン型注射器の説明には、75%の患者で5分以下と報告され、重度の片頭痛発作の際にも皮下注射を行うことが可能であると結論されている¹⁾。このようにスマトリプタン在宅自己注射は使いやすいものとされているが、導入にあたり使用方法などの患者教育を十分に行う必要がある。

1. 患者へのトレーニングセットを用いた説明の方法

スマトリプタン在宅自己注射剤の安全性および有効性を十分に理解し、本剤の使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師、または看護師が、患者または患者の看護にあたる者に対して、適正な指導・説明を行うこととする。

患者への指導・説明は『イミグラン®キット皮下注3mg トレーニングセット』を使用する²⁾。中に入っている「スタートマニュアル」に従い、「練習用使用説明書」をベースに行う。必要に応じ、「使用説明DVD」、「患者説明用ボード」を使用する。

患者の手技の習得度は、必ず「医療機関用トレーニングチェックシート」にて確認する。チーム医療のなかで行う場合は、本剤の自己注射を行う手順などについての説明を看護師が行い、最終的に使用できるかどうかの判断は、医師が行うなど、役割を決めて実施することにより、ダブルチェックが可能となり、かつ医師の負担を減らすことができる。

また、練習用キットを用い、患者本人が自分で練習するなどの時間をとることにより、患者の理解を深めるなど、工夫することが肝要である。

2. 導入トレーニングの方法

患者への導入トレーニングは、患者がスマトリプタン在宅自己注射剤の実施方法を十分に習得したと判断できるまで、来院時ごとあるいは入院時に繰り返し行うこととする。その必要回数は、患者の理解度によって異なる。また、患者が処方後実際に本剤を使用するまでに時間がかかる場合もあるので、処方時に渡すスターターパックを用い、自宅でも練習するよう患者を指導する。

3. 使用済みカートリッジパックの廃棄の方法

処方時に、必ず、患者に使用済みカートリッジパックの廃棄方法について指導すること。廃棄方法は、患者の住居がある自治体のルールによってそれぞれ異なるため、患者に自治体へ問い合わせるよう指導する。なお、問い合わせは、患者住居の最寄り自治体の廃棄物処理やりサイクルを取り扱う部署に問い合わせる。

廃棄方法は、以下の3通りが主なものである。

- i) 一般廃棄物(可燃物、あるいは埋め立て処分をする不燃物)として廃棄できる場合は、患者自身が自宅で廃棄
- ii) 一般廃棄物(同上)として廃棄できない場合は、処方した保険医療機関で回収して廃棄
- iii) 自治体に問い合わせても廃棄できるかわからない・確認できない場合は、処方した保険医

処方量について

片頭痛では、通常の発作は経口あるいは点鼻トリプタンで対応が可能な症例も多い。スマトリブタン自己注射は強度の嘔吐を随伴しているため服薬困難な場合や、夜間睡眠時に発作が開始し、強い痛みで目が覚めた場合や、経口薬や点鼻薬使用のタイミングが遅れて発作が重度となった場合に対象となることが多い。このため、適切な治療を受けている限り、自己注射の回数が増加することにはならないと予測される。片頭痛の発作頻度を調べた論文では1か月に1回程度発作を認める症例が52%と報告されている³⁾。1年間に1〜7日の頭痛発作を認める症例は前兆のある片頭痛で52.6%⁴⁾、前兆のない片頭痛で37.9%⁴⁾、または40%⁵⁾などと報告されている。したがって、処方量は連休を配慮し、1回当たり2キット(4アンプル)を目安として処方するのが適切と考えられる。しかし頻回の通院が困難な症例などもあるため推奨では2キット(4アンプル)〜5キット(10アンプル)までとした。しかし、さらに重度の発作が頻回に起こる症例などもある場合は、その症例に適切と判断された量を処方することも可能である。

群発頭痛の発作回数は、ICHD-IIの診断基準では、1回/2日〜8回/日と記載されている。発作頻度を検討した文献では、発作頻度の最多回数として4または5回/日と報告されている⁶⁾。また発作頻度としては1〜4回/日が多く平均回数は1.67回/日と記載されている⁷⁾。これらより、2回/日の発作回数を想定し、その他の頓用薬剤の処方日数に準拠して7日分までの処方を妥当と考ええると、7キット(14アンプル)を処方の上限の目安とするのが妥当であると考えられる。また、群発頭痛における群発期は平均8.6週間とする報告もあり⁶⁾、通常は1〜2か月間持続する症例が多いので、1か月当たり最大4回の処方が必要となる。

なお、患者へのスマトリブタン自己注射の説明書(図1)と確認書(図2)を掲載する。

- *イミグランキット皮下注3mgは、片頭痛・群発頭痛の発作が現れた時に“その場で注射”して治療することができるトリプタン製剤です。
- *イミグランキット皮下注3mgを処方するには、国際頭痛学会による片頭痛・群発頭痛診断基準により「前兆のない片頭痛」、「前兆のある片頭痛」、「群発頭痛」のいずれかであることの確定診断が必要です。
- *イミグランキット皮下注3mgは、適切に使用可能と医師が診断した患者さんに対してのみ処方されます。
- *イミグランキット皮下注3mgは、用量調節が不要でカートリッジパックに1回分の薬液が2本入っています。ペン型注入器とともにキャリーケースに収納でき持ち運びが便利です。

【作用】

1. 片頭痛・群発頭痛ともに、投与後10分以内に頭痛改善効果が示されています。(33症例)

| | | | |
|-----|------------|------|------------|
| 片頭痛 | 10分後→30.3% | 群発頭痛 | 10分後→63.6% |
| | 20分後→51.5% | | 20分後→78.8% |
| | 30分後→75.8% | | 30分後→93.9% |
| | 60分後→93.9% | | |
2. 片頭痛の各随伴症状(吐き気、嘔吐、光過敏、音過敏)は、投与後20〜60分で経時的に改善効果が示されています。
3. イミグランキット皮下注3mgの消失半減期は約2時間です。

【副作用】

1. 主なもの
 - 倦怠感、圧迫感(胸部、のどなど)、脱力感、眠気、吐き気、熱感、めまい、眼のちらつき、一過性の血圧上昇、頻脈、徐脈、動悸、しびれ、注射部位の痛み など
 - *眠気を催すことがあるので投与中は自動車の運転など危険を伴う機械操作はしないで下さい。
2. 重大な副作用
 - ①アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状(1%未満)
 - ・アレルギーのうちで特に症状の激しいもの、蕁麻疹、呼吸困難、下痢、低血圧などが起こり生命に危険をともなうもの。
 - ②不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状(1%未満)
 - ③てんかん様症状(稀)

図1 イミグランキット皮下注射3mg自己注射について

(つづく)

【用法・用量】

1. 片頭痛・群発頭痛の頭痛発作時に、1回3mgの皮下注射となります。1回に3mg、1日に6mgを超えないこと。
2. 片頭痛には、1回の頭痛発作において、初回投与で頭痛が軽減した場合には、24時間以内に起こった次の発作に対して追加投与することができます。2回めの投与は1時間の間隔をおいて下さい。
3. 群発頭痛には、1日2回の発作に投与することができます。2回めの投与は1時間の間隔をおいて下さい。
4. イミグラン製剤間の投与間隔

| 初回投与 | 追加投与 | 投与間隔 |
|----------------|-----------------------------|-------|
| イミグランキット皮下注3mg | イミグランキット皮下注3mg/錠50/点鼻液20 | 1時間以上 |
| イミグラン錠50 | イミグランキット皮下注3mg/注3/錠50/点鼻液20 | 2時間以上 |
| イミグラン点鼻液20 | イミグランキット皮下注3mg/注3/錠50/点鼻液20 | 2時間以上 |

5. イミグラン製剤と他のトリプタン製剤・エルゴタミン製剤との投与間隔

| 初回投与 | 追加投与 | 投与間隔 |
|----------------------|----------------------|--------|
| イミグラン製剤 | 他のトリプタン製剤またはエルゴタミン製剤 | 24時間以上 |
| 他のトリプタン製剤またはエルゴタミン製剤 | イミグラン製剤 | 24時間以上 |

6. イミグランキット皮下注3mgと併せて使用してはいけない薬剤

- ①エルゴタミン製剤…クリアミンA、クリアミンS、ジヒデルゴット、エルゴメトリンF、メテルギン
- ②トリプタン製剤…ゾーミグ、ゾーミグRM、レルパックス、マクサルト、マクサルトRPD、アマージ

【慎重に投与しなければならない方】

1. 虚血性心疾患の可能性のある方
2. てんかん発作の既往のある方、またはてんかん様発作発現をきたす危険因子のある方
3. 肝機能障害のある方
4. 高齢者
5. コントロールされている高血圧症の方
6. 脳血管障害の可能性のある方
7. スルホンアミド系薬剤に敏感な方…サルファ剤
8. 妊娠・妊娠の可能性のある方

【基本的注意事項】

1. 自己注射を処方するには、医師・看護師・ご自身が適切に使用可能と確認されるまで指導を受ける必要があります。
2. 処方を受けたご本人に、ご家族が注射を打つことができます。その場合はご家族も指導を受ける必要があります。
3. 処方されたご本人のみが使用することができます。他の方には使用しないで下さい。
4. 片頭痛・群発頭痛発作時のみに使用し、予防を目的として使用しないで下さい。
5. 片頭痛・群発頭痛以外のいつもと違う頭痛(二次性頭痛＝何か原因があってその症状として起こる頭痛)には使用しないで下さい。
 - ①突然の頭痛
 - ②今までに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
 - ⑤神経脱落症状がある頭痛(麻痺、歩行障害、言語障害、ものが見えにくい など)
 - ⑥発熱、炎症、けいれんのある頭痛 等
 - ・くも膜下出血、脳腫瘍、髄膜炎、脳出血、高血圧、副鼻腔炎 など
 - ・風邪や二日酔いなどによる頭痛もふくまれます。
6. 併用を注意すべき薬剤があります。他の薬剤を使用している場合や、新たに使用する場合は、必ず医師にお申し出下さい。
7. 自己注射後に何らかの異常があった時は、すぐに医療機関へ連絡して下さい。
8. 必ず使用説明書をお読み下さい。

【使用上の注意】

1. 皮下注射のみに使用し、静脈注射はしないで下さい。
2. 投与しても全く効果が認められない場合は、他の原因による頭痛の可能性があるのでそれ以上は投与しないで下さい。
3. 1回目の投与が空打ちの場合でも1回投与と考えイミグランキット皮下注3mgの追加投与は、1時間以上あけてからにしてください。
4. イミグラン皮下注の経験がなく医師が必要と判断し処方された場合、自己注射時にはショックなどを考えて救急時に対応できるように観察者が側にいることが望ましいです。
5. 専用のペン型注入器を使用して下さい。
6. 薬剤入りカートリッジパック上部の封シールがはがれている場合は、そのシリンジは使用しないで下さい。
7. イミグランキット皮下注3mgは滅菌済みのため、カートリッジパックから取り出した後は速やかに使用して下さい。
8. 使用済みのイミグランキット皮下注3mgを誤って再使用しないように注意して下さい。
9. イミグランキット皮下注3mgには、注射針がついているため誤刺や感染防止に注意し、医療機関の指示通りに安全な方法で破棄して下さい。
10. 使用期限を過ぎたものは使用しないで下さい。
11. 室温で保管して下さい。冷蔵庫には入れないで下さい。
12. 小児の手の届かない所に保管して下さい。
13. ご自分で自己注射を行うことが不安の場合は、診療時間内においで下さい。

図1 イミグランキット皮下注射3mg 自己注射について(つづき)

*いずれかに○をお付け下さい。

| 内容 | ご理解 |
|--|--------|
| 1. 自己注射についてご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 2. イミグランキット皮下注 3 mg 使用時の副作用の可能性(倦怠感、圧迫感、脱力感、吐き気、眠気、熱感、動悸、不整脈、狭心症、心筋梗塞、一過性の血圧上昇、眼のちらつき、めまいなど)についてご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 3. イミグランキット皮下注 3 mg の使用方法、および保管方法についてご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 4. イミグランキット皮下注 3 mg を使用するタイミングについてご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 5. 頭痛発作時の本剤の初回投与と追加投与についての投与間隔と、併用間隔をご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 6. 日頃から頭痛発作時の状況を意識し、発作時に焦らずに注射ができるように自己注射の使用法の練習をしておく必要があることをご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 7. カートリッジパックが処方された日と、使用期限を記録ノートに記入することをご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 8. キャリケース、ペン型注入器を受け取った日と、使用期限を記録ノートに記入することをご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 9. 使用済みのカートリッジパックを通院先の医療機関へ返却する必要があることをご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 10. イミグランキット皮下注 3 mg を処方するには、医師、看護師、ご自身が適切に使用可能と確認されるまで指導を受ける必要があることをご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 11. イミグランキット皮下注 3 mg は、処方されたご本人のみが使用することをご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 12. イミグランキット皮下注 3 mg の処方を受けたご本人にご家族が注射を打つことができます。その場合はご家族も指導を受ける必要があることをご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 13. イミグランキット皮下注 3 mg は、片頭痛・群発頭痛以外の頭痛(いつもと違う頭痛)には使用しないことをご理解いただけましたか？ | はい いいえ |
| 14. イミグランキット皮下注 3 mg は、片頭痛・群発頭痛発作時に使用する薬です。予防を目的として使用しないことをご理解いただけましたか？ | はい いいえ |

イミグランキット皮下注 3mg 自己注射 適正使用同意書

| 処方医師署名欄 | 患者署名欄 |
|---|--|
| <p>私はイミグランキット皮下注 3 mg を処方するために上記の内容について説明・指導いたしました。</p> <p>平成 年 月 日</p> <p>施設名</p> <p>医師署名</p> | <p>私はイミグランキット皮下注 3 mg 自己注射に関する説明・DVDなどを視聴し、さらに上記の説明・指導を受け、内容を理解いたしました。注意事項を守り自己の責任において本剤を適正に使用いたします。</p> <p>平成 年 月 日</p> <p>患者署名</p> <p>保護者氏名</p> |

*緊急対応時の連絡先

医療機関名

担当医

住所

TEL

FAX

*お急ぎの場合は、お近くの救急医療機関への受診をお願いいたします。

図2 イミグランキット皮下注 3 mg 自己注射—適正使用のための理解確認事項

在宅療養指導管理料の通則について

- (1) 在宅療養指導管理料は、当該指導管理が必要かつ適切であると医師が判断した患者について、患者または患者の看護にあたる者に対して、当該医師が療養上必要な事項について適正な注意および指導を行ったうえで、当該患者の医学管理を十分に行い、かつ、各在宅療養の方法、注意点、緊急時の措置に関する指導などを行い、併せて必要かつ十分な量の衛生材料または保険医療材料を支給した場合に算定すること。
- (2) 自己注射を行うときに必要な消毒用の材料(アルコール脱脂綿など)は、在宅療養指導管理料を算定する条件として、当該保険医療機関が、必要かつ十分な量の衛生材料を患者に支給すること。

●文献

- 1) Göbel H, Baar H, Beiküfner HD, Böhme K, Beckmann-Reinhold A : Practicability and acceptance of subcutaneous self-administration of the selective serotonin agonist sumatriptan. Headache 1998 ; 38(4): 267-269.
- 2) イミグラン®キット皮下注 3 mg 添付文書
- 3) Nikiforow R : Headache in a random sample of 200 persons : a clinical study of a population in northern Finland. Cephalalgia 1981 ; 1 (2): 99-107.
- 4) Rasmussen BK, Olesen J : Migraine with aura and migraine without aura : an epidemiological study. Cephalalgia 1992 ; 12 (4): 221-228.
- 5) Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J : Epidemiology of headache in a general population — a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991 ; 44(11): 1147-1157.
- 6) Bahra A, May A, Goadsby PJ : Cluster headache : a prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology 2002 ; 58(3): 354-361.
- 7) Russell D : Cluster headache : severity and temporal profiles of attacks and patient activity prior to and during attacks. Cephalalgia 1981 ; 1 (4): 209-216.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/22)
 - “sumatriptan” “self administration” Limits Activated : Clinical Trial 29 件
 - “migraine” “attack” “frequency” 431 件
 - “cluster headache” “attack” “frequency” 75 件

スマトリブタン在宅自己注射の初回投与時はどのように指導するか。また、緊急時(重篤な有害事象出現時)の対処法はどのようにするか

推奨

過去にスマトリブタン皮下注射を受けたことのない患者、および初めて在宅自己注射を行う患者は、医療機関への緊急時の連絡が可能となるよう、なるべく観察者がいる場所で注射するよう指導することが勧められる。スマトリブタン在宅自己注射を実施する際には、重篤な有害事象の出現に備え、あらかじめ、起こりうる有害事象の内容と医療機関へのアクセス法について患者指導を行うよう勧められる。

グレードA

背景・目的

スマトリブタン皮下注射の重篤な有害事象として、頻度はきわめて低いが、アナフィラキシーショックや心筋梗塞などが報告されている¹⁾。患者が初めてスマトリブタン在宅自己注射を行う場合には、手技や有害事象への不安感も想定されることから、初回使用時の望ましい方法につき検証する。また、二次性頭痛などに誤ってスマトリブタンを使用した場合など、緊急事態が発生する可能性がある。緊急事態(重篤な有害事象出現時)の対処法および、緊急事態を想定した事前の対策について検討し望ましい方法を提示する。

解説・エビデンス

海外ではスマトリブタン6 mg 皮下注射による重篤な有害事象として心筋梗塞、脳血管障害、アレルギー反応などの報告が散見されているが、発生頻度はアナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状1%未満、不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状1%未満である¹⁻³⁾。2000年にわが国で使用可能となったスマトリブタン3 mg 皮下注射については、重篤な副作用はきわめてまれである⁴⁾。スマトリブタン自己注射剤の国内臨床試験での副作用発現頻度は66例中11例(16.7%)であり、主なものは倦怠感4.5%、無力感3.0%、胸部不快感3.0%などであった⁵⁾。わが国での製造販売後調査成績によれば、副作用を認めた症例は173例中28例(16.2%)で、主なものとして悪心、胸部不快感、動悸などで、いずれも非重篤であった。173例

中、キット製剤処方前にスマトリプタン注射の経験のあった症例は片頭痛 110 例中 5 例、群発頭痛 63 例中 2 例のみであり、大多数は使用経験のない症例であった。スマトリプタン注射剤の使用経験がなくとも、重篤な副作用が発現するリスクは小さいことが示唆された^{6,7)}。適正使用評価では片頭痛群で 99.1%、群発頭痛群で 98.4%とともに高い適正使用率であった⁶⁾。Göbel らによるキット製剤の使いやすさの検討では、80%の患者が使いやすい、もしくは非常に使いやすいと評価しており⁸⁾、十分な説明と練習後の使用であれば、使用に際し操作上の問題は少ないと考えられる。

患者が初めてスマトリプタン自己注射を行う場合には、手技や有害事象への不安感も想定される。わが国で実施された在宅自己注射キットの臨床試験では、片頭痛患者においては 1 年以内に片頭痛発作に対しスマトリプタン注射を受けたことがある患者とし、群発頭痛患者は使用歴を問わず、十分な自己注射の指導と、模擬注射を実施した後に、在宅自己注射の RCT が行われた⁹⁾。

海外の自己注射キットの臨床試験は、スマトリプタンの使用経験がない患者に対し、十分な指導の後に在宅で臨床試験が実施されている^{9,10)}。アナフィラキシーショックや心筋梗塞など重篤な有害事象は初回投与時に発生するとは限らないので、常に注意が必要である。初回投与を在宅で行う際には、十分な指導を行ったのちに実施し、万一の事態に備えて観察者がいる状況で実施することが望ましい。注射手技や有害事象に対する不安が強い患者や、過去にアレルギー歴のある患者は、自己注射導入初期は医療機関に入院あるいは外来、救急室で医療者の観察下で実施することも選択肢の 1 つとして勧められる。

通常の片頭痛や群発頭痛とは異なる重度の頭痛は、くも膜下出血や脳内出血、脳梗塞など二次性頭痛の可能性があり、適切な処置が必要である。重大な有害事象が発生した場合、通常とは異なる二次性頭痛の可能性がある場合には医療機関を救急受診するように、あらかじめ患者に情報提供と指導を行っておく必要がある。

24 時間救急対応が可能な医療機関においては在宅自己注射の指導を行う際に、緊急事態が起こった場合には救急受診するように情報提供と指導を行い、当直医など救急対応する医師がスマトリプタン注射薬を在宅自己使用中である旨がわかるように診療録に記載しておく。クリニックや、患者の住居から遠方の医療機関など、夜間や緊急時に即時の対応が現実的でない医療機関において本剤を処方する際は、緊急時に受け入れ対応可能な医療機関と連携し、その旨患者に説明する。また、旅行中や勤務地などにて使用し、緊急事態が発生する可能性もあることから、緊急時に最寄りの医療機関を受診する場合の情報提供手段として担当医宛の紹介状や携帯カードを記載して患者にスマトリプタンキットとともに携帯させることが推奨される。

●文献

- 1) イミグランキット皮下注 3 mg 添付文書。2010 年 11 月改訂(第 3 版)。
- 2) Gawel MJ, Worthington I, Maggisano A: A systematic review of the use of triptans in acute migraine. Can J Neurol Sci 2001; 28(1): 30-41.
- 3) Dahlöf CG, Saiers J: Sumatriptan injection and tablets in clinical practice: results of a survey of 707 migraineurs. Headache 1998; 38(10): 756-763.
- 4) 竹島多賀夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 清水俊彦, 石田篤子, 横森淳二, 永田 博: 薬剤の臨床 スマトリプタン製剤(イミグラン注射剤・錠剤・点鼻液)の片頭痛あるいは群発頭痛に対する市販後調査成績 使用成績調査 7,000 例の収集情報より。診断と治療 2006; 94(11): 2149-2168.
- 5) 福内靖男, 寺本 純, 立岡良久, 山口三千夫, 渡邊美隆, 清水俊彦, 浦島 直, 西岡 宏, 岩崎 甫: イミグランキット皮下注 3 mg(スマトリプタンコハク酸塩)の片頭痛・群発頭痛に対する臨床評価 イミグランキット皮下注 3 mg の臨床使用経験。臨床医薬 2008; 24(9): 809-824.
- 6) 清水俊彦, 坂井文彦, 田中亮子, 加藤睦子, 井尻章悟: 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(5): 770-784.

- 7) O'Quinn S, Davis RL, Gutterman DL, Pait GD, Fox AW : Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for acute treatment of migraine. Cephalalgia 1999 ; 19 (4) : 223-231.
- 8) Göbel H, Baar H, Beiküfner HD, Böhme K, Beckmann-Reinhold A : Practicability and acceptance of subcutaneous self-administration of the selective serotonin agonist sumatriptan. Headache 1998 ; 38 (4) : 267-269.
- 9) Jensen K, Tfelt-Hansen P, Hansen EW, Krøis EH, Pedersen OS : Introduction of a novel self-injector for sumatriptan. A controlled clinical trial in general practice. Cephalalgia 1995 ; 15 (5) : 423-429.
- 10) Gross ML, Kay J, Turner AM, Hallett K, Cleal AL, Hassani H : Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self-injector. United Kingdom Study Group. Headache 1994 ; 34 (10) : 559-563.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/22)
Sumatriptan
& ({subcutaneous} OR {injection} OR {self}) 549 件
タイトル, 抄録から 83 件採択
抄録, 全文を吟味し 6 件採択
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2011/12/22)
スマトリプタン & 注射 127 件
タイトル, 抄録から 16 件採択
抄録, 全文を吟味し 3 件採択

付録

バルプロ酸による 片頭痛治療ガイドライン (暫定版)

はじめに

日本頭痛学会では、日本神経学会とともに厚生労働省に対してバルプロ酸ナトリウムの片頭痛への開発要望を行ってきたが、本件が2010年10月6日開催の「第5回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医学薬学上公知に該当すると判断され、2010年10月29日開催の「薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会」において了承された。これにより2010年10月29日より片頭痛に対してデパケン®が保険適用可能となった。

なお、今回の保険適用については、「公知申請への該当性に係る報告書」の内容について熟知し、個別の患者の状態に合わせた用法用量の調整等を行ったうえで適切かつ慎重にされるべきものであることが注意喚起されている。

さらに、以下の点について周知徹底が指示されている。

(1)当該医薬品の使用上の注意等を熟知し、治療内容や発生しうる副作用等に関する患者への事前説明と同意の取得に努めるべきであること。

(2)重篤な副作用を知った場合には、遅滞なく関係企業または厚生労働省に報告すべきものであること。当該適応外使用を行った場合、その症例の把握に努める。

そのような経緯から、「バルプロ酸による片頭痛治療」が有効に、かつ安全に実施されることが重要と考え、早急にガイドライン(暫定版)を作成するように坂井理事長から診療向上委員会で検討するように指示された。同時期に新規の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)が発足したのでガイドライン委員会と共同して本ガイドラインを作成することになった。

バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン(暫定版)委員会について

委員会の構成は委員長：山根清美、副委員長：荒木信夫、竹島多賀夫、委員：安藤直樹、五十嵐久佳、今村恵子、伊藤康男、加藤裕司、桑原健太郎、島津智一、土井光、藤田光江、藤木直人、渡邊由佳である。

ガイドラインの作成手順と内容

日本頭痛学会編集による「慢性頭痛の診療ガイドライン」に準拠し、エビデンスに基づいたガイドラインとして作成した。エビデンスが不十分な場合には、expert opinion によることも可とした。今回作成したガイドラインは暫定版であり、公開後、頭痛学会会員から寄せられる意見を改訂版に反映させることを基本的方針とした。

ガイドラインのクリニカル・クエスション(CQ)は以下の通りである。

CQ 1. バルプロ酸は片頭痛の予防に有効か

片頭痛の予防薬としてバルプロ酸は国際的なコンセンサスがあるか

CQ 2. バルプロ酸はどのような片頭痛患者に投与するのか

CQ 3. 片頭痛治療に用いるバルプロ酸の用量はどの程度か

バルプロ酸投与時の注意点は何か

CQ 4. 片頭痛治療におけるバルプロ酸血中濃度測定にはどのような意義があるのか

CQ 5. バルプロ酸は小児片頭痛の予防に有効でかつ安全か

おわりに

バルプロ酸による片頭痛発作予防治療についての有効性、安全性の検証が日本頭痛学会会員を中心に今後行われる必要がある。その検証作業を通じて、新たなエビデンスが見いだされることを期待するものである。

バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン(暫定版)執筆者を代表して

日本頭痛学会理事長 坂井文彦

ガイドライン委員会委員長 荒木信夫

バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン(暫定版)委員長 山根清美

バルプロ酸は片頭痛の予防に有効か 片頭痛の予防薬としてバルプロ酸は国際的な コンセンサスがあるか

推奨

月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者にバルプロ酸を経口投与すると、1か月あたりの発作回数を減少させることが期待できる。

欧米のガイドラインでもバルプロ酸は片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして推奨されている。

グレードA

背景・目的

バルプロ酸は脳内でグルタミン酸脱炭酸酵素の活性化とGABAアミノ基転移酵素阻害によりGABAレベルを増加させ、神経細胞の興奮性を抑制することから、片頭痛や難治性の慢性頭痛患者において検討がなされてきた。片頭痛には約20年の使用経験が蓄積されており、欧米では、 β 遮断薬、アミトリプチリンと並んで、片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして記載されている。

解説・エビデンス

バルプロ酸の片頭痛予防治療について前向き比較試験で評価した研究が、バルプロ酸ナトリウム2件、divalproex sodium(バルプロ酸とバルプロ酸塩の1:1配合剤)4件で行われている。コクランレビューでは、これら6件の結果を用いたシステマティックレビューを行い、バルプロ酸ナトリウム/divalproex sodiumが頭痛発作回数を減少させ、発作頻度が50%以上減少する患者数を増加させることを示している¹⁾。

また、Shaygannejadらは、バルプロ酸ナトリウム400mg/日を8週間内服することにより、頭痛発作頻度が月5.4回から4.0回に、頭痛強度がvisual analog scale(VAS)7.7から5.8に、頭痛持続時間が21.3時間から12.3時間に減少したと報告しており²⁾、バルプロ酸が頭痛発作頻度を減少させるとともに頭痛強度を軽減させ、発作持続時間を短縮させるとの報告^{2,3)}がある。一方、発作頻度は減少させるが頭痛強度や発作持続時間は改善しないとの報告もある⁴⁾。

バルプロ酸と他剤との比較においては、バルプロ酸はそれぞれflunarizine⁵⁾、プロプラノロール⁶⁾、

トピラマート²⁾とほぼ同等の有効性が示されている。

海外では、European Federation of Neurological Science (EFNS)の片頭痛治療ガイドラインでバルプロ酸 500～1,800 mg/日が片頭痛予防薬としてレベル A で推奨されている⁷⁾。また、American Academy of Neurology の片頭痛ガイドラインでもバルプロ酸はグレード A で推奨されており⁸⁾、バルプロ酸は片頭痛予防薬として国際的なコンセンサスが得られている。

●文献

- 1) Mulleners WM, Chronicle EP : Anticonvulsants in migraine prophylaxis : a Cochrane review. Cephalalgia 2008 ; 28 (6) : 585-597.
- 2) Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V : Comparison of the effect of topiramate and sodium valporate in migraine prevention : a randomized blinded crossover study. Headache 2006 ; 46 (4) : 642-648.
- 3) Hering R, Kuritzky A : Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine : a double-blind study versus placebo. Cephalalgia 1992 ; 12 (2) : 81-84.
- 4) Jensen R, Brinck T, Olesen J : Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura : a triple-blind, placebo-controlled crossover study. Neurology 1994 ; 44 (4) : 647-651.
- 5) Mitsikostas DD, Polychronidis I : Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis : a randomized, double-open, clinical trial. Funct Neurol 1997 ; 12 (5) : 267-276.
- 6) Kaniecki RG : A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. Arch Neurol 1997 ; 54 (9) : 1141-1145.
- 7) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS ; European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009 ; 16 (9) : 968-981.
- 8) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000 ; 55 (6) : 754-762.

●検索式

- ・ PubMed 検索 (2010/12/30)
(migraine) and ((preventive) or (prophylactic) or (prophylaxis)) and ((valproate) or (valproic acid)) 225 件

バルプロ酸はどのような片頭痛患者に投与するのか

推奨

バルプロ酸は、月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者の頭痛発作を減少させることが期待できる。また、急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合、急性期治療薬が禁忌か無効あるいは乱用がある場合、永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な片頭痛にはバルプロ酸予防療法を行うよう勧められる。

グレード A

背景・目的

バルプロ酸は片頭痛や難治性の慢性頭痛患者において検討がなされてきた。バルプロ酸はプラセボより有意に片頭痛を改善し、その臨床試験の結果は一貫して片頭痛の予防薬として有効であることを示している¹⁻⁵⁾。

バルプロ酸の予防療法の目的は、

- ①発作頻度、重症度と頭痛持続時間の軽減
- ②急性期治療の反応改善
- ③生活機能向上と、生活への支障の軽減、にある。

解説・エビデンス

罹病期間が2年以上で、4回/月以上の片頭痛発作のある片頭痛患者を対象にした試験¹⁾で、発作がバルプロ酸治療投与期で、プラセボ期より有意に少なくなった($p < 0.001$)。バルプロ酸は難治性の片頭痛の治療に特に有効との報告や^{6,7)}、他の片頭痛予防薬であるプロプラノロール³⁾、flunarizine⁸⁾と比較しても、ほぼ同等の有効性が示されている。米国内科学会のガイドラインや米国頭痛コンソーシアムガイドライン⁹⁾および American Academy of Neurology のガイドライン¹⁰⁾で、バルプロ酸は予防療法の第1選択の薬剤の1つに推奨されており、その適応は、

- ①生活に支障がある頭痛発作が月に2回(6日)以上、
- ②急性期治療が禁忌または無効で使用できない場合、

③週2回以上の頓服薬の使用,

④片麻痺性片頭痛などの稀な片頭痛,

の場合であり, その際, 急性期治療の副作用, 患者の嗜好, 急性期治療と予防治療のコストなども考慮して検討するよう推奨されている.

また, 特に, 共存症にてんかん, 躁病や双極性障害がある場合にはバルプロ酸が第1選択薬として推奨される^{11, 12)}.

●文献

- 1) Hering R, Kuritzky A : Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine : a double-blind study versus placebo. Cephalalgia 1992 ; 12(2) : 81-84.
- 2) Jensen R, Brinck T, Olesen J : Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura : A triple-blind, placebo-controlled crossover study. Neurology 1994 ; 44(4) : 647-651.
- 3) Kaniecki RG : A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. Arch Neurol 1997 ; 54(9) : 1141-1145.
- 4) Klapper J : Divalproex sodium in migraine prophylaxis : a dose-controlled study. Cephalalgia 1997 ; 17(2) : 103-108.
- 5) Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, Rapoport AM, Silber CJ, Deaton RL : Migraine prophylaxis with divalproex. Arch Neurol 1995 ; 52(3) : 281-286.
- 6) Erdemoglu AK, Ozbakir S : Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. Acta Neurol Scand 2000 ; 102(6) : 354-358.
- 7) Ghose K, Niven B : Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1998 ; 20(4) : 353-359.
- 8) Mitsikostas DD, Polychronidis I : Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis : a randomized, double-open, clinical trial. Funct Neurol 1997 ; 12(5) : 267-276.
- 9) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C : Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002 ; 137(10) : 840-849.
- 10) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000 ; 55(6) : 754-762.
- 11) Silberstein SD : Preventive migraine treatment. Neurol Clin 2009 ; 27(2) : 429-443.
- 12) Finocchi C, Villani V, Casucci G : Therapeutic strategies in migraine patients with mood and anxiety disorders : clinical evidence. Neurol Sci 2010 ; 31(suppl 1) : S95-98.

●検索式

・ PubMed 検索(2011/1/26)
 {migraine} 24041 件
 & {treat} 11630 件
 & {(preventive) or (prophylactic) or (prophylaxis)} 2888 件
 & {(valproate) or (valproic acid)} 210 件
 & {patient} 132 件

片頭痛治療に用いるバルプロ酸の用量はどの程度か. バルプロ酸投与時の注意点は何か

推奨

片頭痛予防には成人の場合、バルプロ酸ナトリウム 400～600 mg/日の内服が勧められる。

グレード B

妊娠中、および妊娠中の可能性のある女性には禁忌である。妊娠可能年齢の女性へ投与する場合、副作用・催奇形性について説明し、徐放錠を選択し他の抗てんかん薬を併用しない。妊娠の可能性を考え、月経期間、基礎体温のチェック、葉酸 0.4 mg/日の摂取を勧める。

グレード A

背景・目的

バルプロ酸には、日本で使用されているバルプロ酸ナトリウムと、諸外国で使用されている divalproex sodium (バルプロ酸とバルプロ酸 Na が 1 : 1 で配合された製剤、バルプロ酸の含有量としては、バルプロ酸ナトリウムとおおむね同量) などがある。

日本では、2010 年 10 月 29 日より片頭痛に対してデパケン®が保険適用可能となり、2011 年 9 月に正式に承認された。片頭痛は性成熟期の女性に多いため、治療中に妊娠する可能性も含め、副作用や使用上の注意点を熟知し、慎重に投与されることが重要であり、日本における安全かつ有効な用量を提案する必要がある。

解説・エビデンス

海外で実施された片頭痛予防に対する効果は、二重盲検並行群間比較試験、二重盲検クロスオーバー比較試験で有効性が示されており、その際の用量は 400～2,000 mg/日であった¹⁾。日本での片頭痛予防の検討(オープン試験)では小穴ら²⁾により、800 mg/日の報告があり、症例報告も含めると 200～1,000 mg/日の報告がある。米国では、片頭痛予防に 500～1,000 mg/日の divalproex sodium の使用が承認されている。欧州神経学会 (European Federation of Neurological Societies : EFNS) のガイドラインでは 500～1,800 mg/日³⁾が推奨されている。

また、用量と予防効果の関係については、バルプロ酸の血中濃度が $50 \mu\text{g/mL}$ 未満の群で、 $50 \mu\text{g/mL}$ 以上の群より副作用が少なく、頭痛発作頻度、発作日数の有意な減少があり、片頭痛予防では $500 \sim 600 \text{ mg/日}$ の低用量にしたほうがよいとする報告⁴⁾や、低用量のバルプロ酸に反応しない片頭痛患者では投与量を増量しても効果が得られない⁵⁾という報告があり、これらの点から、バルプロ酸ナトリウムの推奨用量を $400 \sim 600 \text{ mg/日}$ とした。

日本人を対象とした、躁病および双極性障害の躁状態の患者に対するバルプロ酸の使用実態調査⁶⁾での主な副作用は、傾眠、高アンモニア血症、浮動性めまい、肝機能障害、クレアチンホスホキナーゼ増加、貧血などであった。バルプロ酸投与時の特に重要な注意点は、妊娠可能年齢の女性への投与である。バルプロ酸と奇形の関連について、8つのコホート研究のまとめによると、バルプロ酸を服用していた1,565例の妊娠中、118例で奇形がみられ、未使用群に比べ有意に高頻度であった⁷⁾。またバルプロ酸は、 $1,000 \sim 1,500 \text{ mg/日}$ を超えると催奇形率が高くなり⁸⁻¹¹⁾、用量・血中濃度依存的に催奇形率が増すと考えられる。さらに、抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、バルプロ酸)の単剤治療を受けていたてんかん患者の妊娠女性を対象とした前向き研究では、3歳児の認知機能検査で、胎児期にバルプロ酸 $1,000 \text{ mg/日}$ 以上を服用した群の児のIQは、他の抗てんかん薬に比して有意に低かった¹²⁾。以上のことから、妊娠中のバルプロ酸服用は催奇形性と胎児の認知機能に影響を及ぼすと結論づけられた。2013年5月FDAは片頭痛予防薬としてのバルプロ酸投与はてんかん治療とは異なり、どのような利益より危険性のほうが高いとして、妊娠中および妊娠中の可能性のある患者には禁忌とした。妊娠可能年齢の女性に投与する場合は、副作用、催奇形性について事前に説明を行い、血中濃度の上昇が緩やかな徐放錠を使用する。また、抗てんかん薬は多剤服用により催奇形性の頻度が高くなるため^{8,9)}、他の抗てんかん薬の併用を控える。患者には月経期間・基礎体温のチェックを勧め、妊娠の可能性が疑われる場合には、バルプロ酸の服薬を中止して主治医と連絡をとるよう指導する。神経管閉鎖障害の発症リスク低減のため葉酸 0.4 mg/日 の摂取を促す¹³⁾ことも重要である。

●文献

- 1) Vikelis M, Rapoport AM : Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs* 2010 ; 24(1) : 21-33.
- 2) 小穴勝磨, 竹前紀樹 : migraine に対する valproic acid の有効性とその評価. *日本頭痛学会誌* 2007 ; 34(2) : 179-184.
- 3) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS : EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 ; 16(9) : 968-981.
- 4) Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhäupl KM, Arnold G : Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels : a prospective open-label study. *Headache* 2001 ; 41(8) : 774-778.
- 5) Ghose K, Niven B : Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998 ; 20(4) : 353-359.
- 6) 手塚里美, 中目暢彦, 佐藤房子, 笹本高司, 三倉美保, 後藤哲也 : 躁病および躁うつ病の躁状態の患者に対する sodium valproate の特別調査. *臨床精神薬理* 2008 ; 11(10) : 1909-1920.
- 7) Jentink J, Loane MA, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT : Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010 ; 362(23) : 2185-2193.
- 8) Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J : Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005 ; 64(11) : 1874-1878.
- 9) Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craing J : Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy : a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77(2) : 193-198.
- 10) Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendes I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T : Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999 ; 33(2-3) : 145-158.
- 11) Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ : Foetal malformations and seizure control : 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006 ; 13(6) : 645-654.
- 12) Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW : NEAD Study Group : Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009 ; 360(16) : 1597-1605.

- 13) Yerby MA : Management issues for women with epilepsy : neural tube defects and folic acid supplementation. Neurology 2003 ; 61 (6 Suppl 2): S23-26.

● 検索式・二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/1/23)
valproate
and migraine 349
and pregnancy and malformation 502
and pregnancy and malformation and polytherapy 48
and folic acid 134
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2006-2011) (2011/1/23)
バルプロ酸 と 片頭痛 68

片頭痛治療におけるバルプロ酸血中濃度測定にはどのような意義があるのか

推奨

片頭痛の発作予防のためのバルプロ酸内服療法において、血中濃度は $21\sim 50\ \mu\text{g/mL}$ が至適と考えられ、血中濃度を $50\ \mu\text{g/mL}$ 以上に上げてても効果は乏しいため、予防投与中はバルプロ酸血中濃度を定期的に測定し至適血中濃度を維持するように投与量を調節することが勧められる。

グレード B

背景・目的

バルプロ酸は片頭痛の予防に有効であることが報告されているが、吸収における個体差が大きく、血中濃度上昇により意識障害などの重篤な副作用を起こす。また、主にてんかん治療に用いられ、その有効血中濃度は $50\sim 100\ \mu\text{g/mL}$ とされているが、病態の異なる片頭痛に同様の至適血中濃度があてはまるとは言い難い。したがって、副作用を軽減させるためにも、片頭痛における適切な有効血中濃度を設定することが期待される。

解説・エビデンス

一般に、バルプロ酸は吸収における個人差が大きく、1日の血中濃度に幅があるため、ピークに達する時間を予測することが困難である。したがって、吸収に影響のないトラフ値を測定することが一般的である。血中濃度が $120\ \mu\text{g/mL}$ を超えてくると、血液凝固障害、傾眠、振戦、鎮静、攻撃性、高アンモニア血症、高血糖などが出現する。血中濃度を上昇させる薬剤として、片頭痛の予防薬であるアミトリプチリンや頭痛発作時に使用するサリチル酸系薬剤があり、長期にバルプロ酸と併用する場合には注意が必要である¹⁾。高齢者では、血漿アルブミンの減少のため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。

片頭痛では、バルプロ酸の血中濃度は $50\ \mu\text{g/mL}$ 以下に維持したほうが副作用が出現しにくく、かつ頭痛発作頻度、発作日数の有意な軽減が得られたので、片頭痛予防では低目の血中濃度を目標としたほうがよいとされる²⁾。また、低用量のバルプロ酸に反応しない片頭痛患者では投与量を増大しても効果は得られないと報告されている³⁾。さらに、12～17歳の片頭痛患者を対象とし

たバルプロ酸：バルプロ酸ナトリウムの1：1配合剤である divalproex sodium の投与を行った open-label extension trial では、平均血中濃度(SD)は 38.9(37.3) $\mu\text{g/mL}$ ⁴⁾、open-label multicenter study では、平均血中濃度(SD)は 44.8(35.5) $\mu\text{g/mL}$ ⁵⁾で有意な片頭痛発作の減少が認められている。したがって、これまでのエビデンスからは、血中濃度 21～50 $\mu\text{g/mL}$ を目標としてバルプロ酸ナトリウム徐放剤の内服が勧められる。

ラットを用いた実験では、バルプロ酸ナトリウム経口摂取直後にリザトリプタンやスマトリプタンを経口摂取した場合、バルプロ酸の血漿中の濃度がコントロール群と比較して有意に低下する^{6,7)}。したがって、ヒトにおいても、バルプロ酸とトリプタンの併用により、てんかんと片頭痛が共存する場合、トリプタンを使用したときにてんかん発作が起きやすくなる可能性が示唆される(片頭痛に関してはすでに発作が起ってトリプタンを使用しているので、一時的にバルプロ酸血中濃度が低下することはあまり問題にはならないと考える)。

●文献

- 1) デパケン、デパケン R、添付文書。
- 2) Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhäupl KM, Arnold G : Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels : a prospective open-label study. Headache 2001 ; 41 (8) : 774-778.
- 3) Ghose K, Niven B : Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1998 ; 20 (4) : 353-359.
- 4) Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, Saltarelli M : Safety and tolerability of divalproex sodium extended-release in the prophylaxis of migraine headaches : results of an open-label extension trial in adolescents. Headache 2009 ; 49 (1) : 36-44.
- 5) Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, Saltarelli MD : Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents : results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache 2009 ; 49 (1) : 45-53.
- 6) Hokama N, Hobara N, Kameya H, Ohshiro S, Hobara N, Sakanashi M : Investigation of low levels of plasma valproic acid concentration following simultaneous administration of sodium valproate and rizatriptan benzoate. J Pharm Pharmacol 2007 ; 59 (3) : 383-386.
- 7) Hobara N, Watanabe A, Kameya H, Hokama N, Ohshiro S, Hobara N, Sakanashi M : Effect of sumatriptan succinate, sumatriptan and succinic acid and on pharmacokinetics of valproic acid following oral administration of sodium valproate in rats. J Pharmacol Ther 2006 ; 34 (11) : 1157-1162.

●検索式

・ 検索 DB : PubMed (2010/12/26)
Migraine and Valproate 349

・ 検索 DB : 医中誌 Web (2010/12/26)
Migraine and Valproate 57

バルプロ酸は小児片頭痛の予防に有効でかつ安全か

推奨

小児片頭痛におけるバルプロ酸の投与は、生活支障度が高く他の薬剤が無効の場合、脳波上にてんかん波がある片頭痛（あるいはてんかん関連頭痛）に限定し、かつ慎重に行うことが勧められる。

グレード B

背景・目的

バルプロ酸は抗てんかん薬として小児にも使用されているが、肝機能障害や血球減少などの副作用が時にみられることから、使用開始前に血算やアンモニアを含む生化学検査を行い、開始後も定期的に採血を行うなどの慎重な対応がされている。また、妊娠女性における胎児の催奇形性のリスクがあるとの報告があり、思春期女子を含む小児の片頭痛予防薬として、バルプロ酸は第1選択にはならない。

解説・エビデンス

バルプロ酸内服療法は小児片頭痛の予防にプラセボと差がない¹⁾という報告やプロプラノロールと同等という報告もあるが²⁾、有効である報告も多い³⁻⁷⁾。

小児片頭痛の予防薬としての第1選択薬は、シプロヘプタジン、アミトリプチリン^{8,9)}、ロメリジンである（ただし、いずれの薬剤も妊娠中もしくは妊娠中の可能性のある女子に対しては避けるべきであるので妊娠の可能性については常に十分注意すべきである）。小児片頭痛にバルプロ酸が予防薬として使用される場合は次のⅠ、Ⅱのいずれかの場合に限られる。

Ⅰ. 生活支障度が高く、バルプロ酸以外の予防薬で効果がない場合

生活支障度が高いと考えられるのは

- 1) 回数は多くはないが毎回嘔吐を伴う、寝こんでしまうなどの強い頭痛
- 2) 回数が多い（月に10日以上鎮痛薬を必要とする）

II. 脳波上にてんかん波がある片頭痛(あるいはてんかん関連頭痛)

小児片頭痛にバルプロ酸を使用する場合には、内服開始前に血液検査(血算、生化学、アンモニアを含む)を行い、開始後2週間をめぐりに上記検査とバルプロ酸血中濃度を測定する。バルプロ酸による片頭痛発作の改善度を評価するために、頭痛ダイアリーの記載を勧め、次回外来通院を必ず約束し漫然と使用しない。思春期女子には妊娠中、妊娠した可能性が少しでもある場合には避けるべき薬であることを説明し、必要に応じて葉酸の併用内服を考慮する。

小児てんかんにおけるバルプロ酸の維持量は15~50 mg/kg、1回の増量幅は5~10 mg/kg、治療域の血中濃度は50~100 µg/mLとされているが^{§10)}、小児片頭痛においては、これよりも低用量で有効である可能性がある。

●文献

- 1) Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, Saltarelli M : Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2008 ; 48 (7) : 1012-1025.
- 2) Ashrafi MR, Shabani R, Zamani GR, Mahfeli F : Sodium Valproate versus Propranolol in paediatric migraine prophylaxis. Eur J Paediatr Neurol 2005 ; 9 (5) : 333-338.
- 3) Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG : The efficacy of divalproex sodium in prophylactic treatment of children with migraine. Headache 2000 ; 40 (8) : 672-676.
- 4) Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, Oksel F, Erermis S, Uyar M, Tutuncuoglu S : Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. Headache 2002 ; 42 (8) : 819-822.
- 5) Bidabadi E, Mashouf M : A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. Paediatr Drugs 2010 ; 12 (4) : 269-275.
- 6) Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, Saltarelli M : Safety and tolerability of divalproex sodium extended-release in the prophylaxis of migraine headaches : results of an open-label extension trial in adolescents. Headache 2009 ; 49 (1) : 36-44.
- 7) Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, Saltarelli MD : Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents : results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache 2009 ; 49 (1) : 45-53.
- 8) Lewis DW, Diamond S, Scott D, Jones V : Prophylactic treatment of pediatric migraine. Headache 2004 ; 44 (3) : 230-237.
- 9) Hershey AD, Powers SW, Bentti AL, Degrauw TJ : Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. Headache 2000 ; 40 (7) : 539-549.
- 10) 日本神経学会 監修 : てんかん治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010.

●検索式

- #1 migraine
- #2 valproic
- #3 valproic acid
- #4 #2 OR #3
- #5 #1 AND #2
- #6 #1 AND #2 Limits : All Infant : birth-23 months, All Child : 0-18 years, Newborn : birth-1 month, Infant : 1-23 months, Preschool Child : 2-5 years, Child : 6-12 years, Adolescent : 13-18 years
- #7 #1 AND #2 Limits : Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, All Infant : birth-23 months, All Child : 0-18 years, Newborn : birth-1 month, Infant : 1-23 months, Preschool Child : 2-5 years, Child : 6-12 years, Adolescent : 13-18 years

付録

プロプラノロールによる 片頭痛治療ガイドライン (暫定版)

はじめに

日本頭痛学会では、日本神経学会とともに厚生労働省に対してプロプラノロールの片頭痛への保険適用を要望してきたが、本件が2012年8月31日に開催された薬事・食品衛生審議会、医薬品第一部会において医学薬学上公知に該当するとの結論が得られた。これにより片頭痛に対するプロプラノロール(インデラル®)による治療が2012年8月31日より保険適用となった。

なお、今回の保険適用については、「公知申請への該当性に係る報告書」の内容について熟知し、個別の患者の状態に合わせた用法用量の調整等を行ったうえで適切かつ慎重にされるべきものであることが注意喚起されている。

さらに、以下の点について周知徹底が指示されている。

(1)当該医薬品の使用上の注意等を熟知し、治療内容や発生しうる副作用等に関する患者への事前説明と同意の取得に努めるべきであること。

(2)重篤な副作用を知った場合には、遅滞なく関係企業または厚生労働省に報告すべきものであること。当該適応外使用を行った場合、その症例の把握に努める。

そのような経緯から、「プロプラノロールによる片頭痛治療」が有効に、かつ安全に実施されることが重要と考え、早急にガイドライン(暫定版)を作成するように坂井理事長から診療向上委員会で検討するように指示された。

ガイドライン委員会について

ガイドライン作成にあたり、委員会が2012年9月に発足した。委員会の構成は委員長：山根清美、副委員長：竹島多賀夫、荒木信夫、委員：五十嵐久佳、菊井祥二、島津智一、藤木直人、評価委員：坂井文彦である。

ガイドラインの作成手順と内容

日本頭痛学会編集による「慢性頭痛の診療ガイドライン」に準拠し、エビデンスに基づいたガイドラインとして作成した。

ガイドラインは

CQ 1. プロプラノロールは片頭痛の予防に有効か、

また、片頭痛の予防薬としてプロプラノロールは国際的なコンセンサスがあるか

CQ 2. プロプラノロールはどのような片頭痛患者に投与するのか

CQ 3. 片頭痛治療に用いるプロプラノロールの用量はどの程度か

CQ 4. プロプラノロール投与時の注意点は何か（副作用，相互作用）

の4つの臨床的・クエスチョン(CQ)項目からなる。

おわりに

プロプラノロールによる片頭痛発作予防治療についての有効性，安全性の検証が日本頭痛学会会員を中心に今後行われる必要がある。その検証作業を通じて新たなエビデンスが見いだされることを期待するものである。

執筆者を代表して，平成 24 年 11 月 6 日

日本頭痛学会理事長 坂井文彦

プロプラノロールによる片頭痛治療ガイドライン（暫定版）委員長 山根清美

プロプラノロールは片頭痛の予防に有効か また、片頭痛の予防薬としてプロプラノロール は国際的なコンセンサスがあるか

推奨

月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者にプロプラノロールを経口投与すると、1カ月あたりの発作回数を減少させることが期待できる。欧米のガイドラインでもプロプラノロールは片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして推奨されている。

グレード A

背景・目的

プロプラノロールは β 遮断薬で、主に高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈の治療薬として使用されるが、片頭痛予防薬としても使用され、プラセボと比較した多くの良質の臨床試験で有用性が示され、メタアナリシスも行われている。作用機序、薬理学的根拠はまだまだ明確でない点が多いが、末梢血管や自律神経への β 遮断作用ばかりでなく、中枢における神経伝達に関与する可能性も示唆されている¹⁾。欧米では、同じく β 遮断薬のメトプロロール、抗てんかん薬のバルプロ酸、トピラマート、抗うつ薬のアミトリプチリンと並んで、片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして記載されている。

解説・エビデンス

プロプラノロールは46以上の試験が行われており、プラセボと比較した臨床試験において片頭痛予防薬としての有用性が示され、また、メタアナリシスも行われている。Holroydらの53試験(2,403人)を対象としたメタアナリシス²⁾では、プロプラノロールの典型的な投与量は160mg/日で、二重盲検試験でのプロプラノロール有効率は平均43.7%、プラセボの14.3%より有意に高かった($p<0.001$)。頭痛ダイアリーを用いた評価ではプロプラノロールは片頭痛発作を44%減少させた。自覚的改善度や臨床的な有効性評価ではプロプラノロールにより65%が改善された。プラセボではいずれの評価法でも約14%の改善にとどまった。研究により投与量が異なっているが、投与量と片頭痛予防効果の用量-反応関係は明確ではなかった。プロプラノロールの忍容性は良好である。プロプラノロールのほか、メトプロロール^{3,4)}、timolol⁵⁾、アテノロール⁶⁾、ナ

ドロール⁷⁾などにおいて片頭痛予防効果がみられる。理由は不明であるが、概して、内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity: ISA)を有する β 遮断薬は片頭痛予防効果が乏しい。

プロプラノロールと他剤との比較においては、プロプラノロールはそれぞれ flunarizine⁸⁾、バルプロ酸⁹⁾、トピラマート¹⁰⁾、アミトリプチリン¹¹⁾とほぼ同等の有効性が示されている。

海外では、European Federation of Neurological Science (EFNS)の片頭痛治療ガイドラインでプロプラノロール 40~240 mg/日が片頭痛予防薬としてレベル A で推奨されている¹²⁾。また、American Academy of Neurology の片頭痛ガイドラインでもプロプラノロールはグレード A で推奨されており^{13, 14)}、プロプラノロールは片頭痛予防薬として国際的なコンセンサスが得られている。

●文献

- 1) Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA : Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006 ; 59(4) : 652-661.
- 2) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE : Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. *Headache* 1991 ; 31(5) : 333-340.
- 3) Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Hedman C, Hultgren M, Vilming S, Olesen J : Classic migraine : effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia* 1987 ; 7(4) : 231-238.
- 4) Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC : Metoprolol in the prophylaxis of migraine : parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache* 1988 ; 28(1) : 15-23.
- 5) Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA : Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 1984 ; 252(18) : 2576-2580.
- 6) Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Javerfalk T, Hellman P, Akesson JA, Olerud B, Gustafsson CL, Raak A, Sandahl G, et al : Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987 ; 27(7) : 372-374.
- 7) Ryan RE Sr : Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. *Am Heart J* 1984 ; 108(4 Pt 2) : 1156-1159.
- 8) Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, De Beukelaar F : Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses : a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002 ; 22(3) : 209-221.
- 9) Kaniecki RG : A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997 ; 54(9) : 1141-1145.
- 10) Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, Neto W, Vijapurkar U, Doyle A, Jacobs D ; MIGR-003 Study Group : Topiramate in migraine prophylaxis — results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004 ; 251(8) : 943-950.
- 11) Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J : Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987 ; 44(5) : 486-489.
- 12) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS : European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 ; 16(9) : 968-981.
- 13) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 55(6) : 754-762.
- 14) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update : Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 ; 78(17) : 1337-1345.

●検索式

- ・ 検索 DB : PubMed(2012/8/31)
- 1. {migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 71380 件
 - & propranolol 633 件
 - & metoprolol 149 件
 - & timolol 62 件
 - & nadolol 41 件
 - & atenolol 102 件
- 2. {migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} & {propranolol}
 - & flunarizine 72 件
 - & valproate 61 件
 - & topiramate 63 件
 - & amitriptyline 84 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 3 文献追加(文献 12-14)

プロプラノロールはどのような片頭痛患者に投与するのか

推奨

片頭痛発作が月 2 回以上あり、急性期治療のみでは日常生活に支障がある場合、急性期治療薬が使用できない場合、永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な片頭痛には、プロプラノロールによる予防療法を行うよう勧められる。また、併存症に高血圧や冠動脈疾患、頻拍性不整脈がある場合は予防薬の第 1 選択薬として勧められる。

グレード A

背景・目的

プロプラノロールは、高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈などの治療薬の 1 つであるが³、片頭痛予防薬としても有用性が示されている。心不全や喘息などプロプラノロールが禁忌となる併存症がない限り使用でき、妊婦にも比較的安全に投与できる予防薬と考えられる。

解説・エビデンス

プロプラノロールは、片頭痛発作が月 2 回以上あり急性期治療のみでは日常生活に支障がある片頭痛に対して、プラセボと比較した臨床試験において片頭痛予防薬としての有用性が示されている¹⁾。欧米では、 β 遮断薬のメトプロロール、抗てんかん薬のバルプロ酸、トピラマート、抗うつ薬のアミトリプチリンと並んで、片頭痛予防薬の第 1 選択薬の 1 つとして記載されている²⁻⁹⁾。

米国頭痛コンソーシアムガイドライン³⁻⁵⁾では予防薬の選択において併存症に考慮するよう記載されている。いくつかの併存症は、片頭痛患者において存在し、治療の機会と限界の双方に関与しているため、併存症と片頭痛双方を治療でき、併存疾患に禁忌あるいは悪化させない薬剤を選択することが重要である。よって、プロプラノロールが治療薬として用いられる高血圧や冠動脈疾患、頻拍性不整脈併存例には片頭痛予防薬のなかでもプロプラノロールが第 1 選択薬として勧められる。一方、心不全や喘息など β 遮断薬が禁忌となる併存疾患がある場合は使用できない。また、プロプラノロールはリザトリプタンの血中濃度を上昇させるため併用は禁忌である。

そのほか、副作用として抑うつ状態が起こる可能性があるため注意を要する。

これまでのガイドラインにおいて、妊婦に予防療法を行わなければならない場合にはプロプラノロールをはじめとする β 遮断薬が比較的安全として記載されている²⁻¹²⁾。

バルプロ酸とプロプラノロールが小児に同等の有用性があったという研究報告¹³⁾もあるが、エビデンスが不十分であり、小児科領域ではプロプラノロールは海外のガイドラインで推奨されていない。

●文献

- 1) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE : Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. *Headache* 1991 ; 31 (5) : 333-340.
- 2) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E : Evidence-based guideline update : NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 ; 78 (17) : 1346-1353.
- 3) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E : Evidence-based guideline update : pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 ; 78 (17) : 1337-1345.
- 4) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 55 (6) : 754-762.
- 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-based guidelines for migraine headache : pharmacological management for prevention of migraine. Available at : <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf> (accessed 13 December 2011)
- 6) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC) . *Funct Neurol* 1993 ; 8 (6) : 441-446.
- 7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C : Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 (10) : 840-849.
- 8) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004 ; 26 (8) : 1305-1318.
- 9) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS ; European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 ; 16 (9) : 968-981.
- 10) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, et al : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society. *CMAJ* 1997 ; 156 (9) : 1273-1287.
- 11) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalalgia* 1998 ; 18 (1) : 9-22.
- 12) Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. *Acta Neurol Taiwan* 2008 ; 17 (2) : 132-148.
- 13) Bidabadi E, Mashouf M : A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2010 ; 12 (4) : 269-275.

●検索式

・ 検索 DB : PubMed (2012/9/10)
 migraine & propranolol 521 件
 & guideline 14 件
 & benefit 25 件
 & prophylaxis 258 件
 & preventive 44 件

片頭痛治療に用いるプロプラノロールの用量はどの程度か

推奨

成人にはプロプラノロール 20～30 mg/日より投与をはじめ、効果が不十分な場合には 60 mg/日まで漸増し、1 日 2 回あるいは 3 回に分割経口投与する。

グレード A

背景・目的

わが国では、2012 年 8 月 31 日より片頭痛に対して公知申請によりインデラル[®]が保険適用となり、今後使用頻度が増すものと考えられる。片頭痛予防療法に対するプロプラノロールの承認用量は、米国では 80～240 mg/日、英国では 80～160 mg/日であるのに対し、わが国の高血圧などの循環器系疾患に対する承認用量は 30～60 mg/日と低用量である。わが国における片頭痛予防療法に対するプロプラノロールの安全かつ有効な用量を提案する必要がある。

解説・エビデンス

プロプラノロールは主に高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈治療薬として使用されるが、片頭痛予防薬としても古くから使用されてきた。Holroyd らの 53 試験(2,403 人)を対象としたメタアナリシス¹⁾では、プロプラノロールの典型的な投与量は 160 mg/日で、二重盲検試験でのプロプラノロール有効率は平均 43.7%、プラセボの 14.3%より有意に高かった($p<0.001$)。頭痛ダイアリーを用いた評価ではプロプラノロールは片頭痛発作を 44%減少させた。自覚的改善度や臨床的な有効性評価ではプロプラノロールにより 65%が改善された。プラセボではいずれの評価法でも約 14%の改善にとどまった。研究により投与量が異なっているが、投与量と片頭痛予防効果の用量-反応関係は明確ではなかった。

海外では、European Federation of Neurological Science (EFNS)の片頭痛治療ガイドラインでプロプラノロール 40～240 mg/日が片頭痛予防薬としてレベル A で推奨されている²⁾。米国頭痛コンソーシアムのガイドライン³⁻⁵⁾では、120～240 mg/日の用量での使用が推奨されている。わが国では高血圧などの循環器系疾患に対して、プロプラノロール 30～60 mg/日の低用量で承認されていた経緯から、片頭痛予防療法に対して海外より低用量で使用され、オープン試験であるが、

有効かつ安全である報告がなされている⁶⁻⁸⁾。2006年に刊行された慢性頭痛の診療ガイドラインではエビデンスは乏しいが⁹⁾、わが国での使用経験に基づき、海外のエビデンスよりは低用量の20～60 mg/日の投与が推奨され、この推奨に沿ってわが国での使用経験が蓄積された^{9, 10)}。菊井らは16例の予防療法の必要なわが国の片頭痛患者に対して、プロプラノロール投与量20～40 mg/日（平均29.4±4.4 mg/日）で、投与1か月後より片頭痛日数が有意に減少し、片頭痛日数は2か月目で投与前の36.8%に減少し、6か月後にも効果が持続し、低用量プロプラノロールが片頭痛予防療法に有効であることを報告している¹⁰⁾。

●文献

- 1) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE : Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. *Headache* 1991 ; 31 (5) : 333-340.
- 2) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS ; European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 ; 16 (9) : 968-981.
- 3) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 55 (6) : 754-762.
- 4) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-based guidelines for migraine headache : pharmacological management for prevention of migraine. Available at : <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf> (accessed 13 December 2011)
- 5) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E : Evidence-based guideline update : Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 ; 78 (17) : 1337-1345.
- 6) 小野垣義男：プロプラノロール (Inderal[®]) 少量投与による片頭痛の予防。薬理と治療 1980 ; 8 (9) : 3497-3503.
- 7) 小沢英輔：片頭痛発作に対するプロプラノロールの予防効果。薬理と治療 1985 ; 13 (4) : 2489-2493.
- 8) 寺本 純：偏頭痛に対する propranolol (インデラル[®]) の使用経験。現代医療 1989 ; 21 (3) : 1001-1005.
- 9) 飯ヶ谷美峰, 薄井健介, 小池 愛, 五野由佳理, 井上 岳, 厚田幸一郎：片頭痛予防におけるプロプラノロールとカンデサルタンの比較研究。日本頭痛学会誌 2011 ; 38 (2) : 201.
- 10) 菊井祥二, 神吉理枝, 山下 晋, 西川和花, 竹島多賀夫：低用量プロプラノロールによる片頭痛予防療法の有用性。日本頭痛学会誌 2011 ; 38 (2) : 203.

●検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2012/8/31)
{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 71380 件
& propranolol 633 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 (12/8/31)
(片頭痛) & (プロプラノロール) 67 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 4 文献追加 (文献 3-5, 6)

プロプラノロール投与時の注意点は何か (副作用, 相互作用)

推奨

プロプラノロールは高血圧症, 狭心症, 不整脈の治療薬としてわが国では 1966 年から使用されており, 副作用については十分な集積データが存在する。また片頭痛予防薬としてもメタアナリシスを含んだ十分なデータがあり, 忍容性は良好とされている。相互作用についても同様であるが, 片頭痛予防薬として使用する場合には, リザトリプタンとの併用が禁忌であることに特に注意が必要である。

グレード A

背景・目的

片頭痛予防薬としての公知申請承認により, 片頭痛患者に対する処方が今後増加すると考えられる。片頭痛患者に対するプロプラノロールの投与に際して, 特に注意すべき副作用, 薬物相互作用について検討する。

解説・エビデンス

プロプラノロールはわが国では 1966 年に本態性高血圧症, 狭心症, 頻拍性不整脈の治療薬として販売が開始され, 副作用・薬物相互作用については, すでに十分なデータが集積されている¹⁾。また片頭痛予防薬としても海外では数十に及ぶ臨床試験が実施されており²⁾, メタアナリシスも行われている³⁾。Holroyd らの 2,403 名の患者を対象としたメタアナリシスでは, プロプラノロールの忍容性は良好とされており, 重篤な副作用は報告されていない。片頭痛予防薬としてプロプラノロールが使用される場合, 対象患者の年齢層は一般的に高血圧症や心疾患に使用される場合よりも低いと考えられ, また使用される用量も高血圧症や心疾患患者への用量を超えることはないと思われる(公知申請承認用量は 1 日量 60 mg まで)。したがって片頭痛患者に対する投与においては, わが国におけるこれまでの適用疾患で蓄積された副作用データに注意することで十分と考えられる。

プロプラノロールの添付文書には「重大な副作用」として, 心不全, 徐脈, 起立性低血圧, 気管支痙攣などが記載されており, 気管支喘息, 代謝性アシドーシス, 高度の徐脈, 房室・洞房ブロッ

ク、うっ血性心不全、低血圧症、重度の末梢循環障害、異型狭心症などの患者はプロプラノロール投与の禁忌とされている。したがってこれらの併存症を持つ患者に片頭痛予防薬を処方する場合は、プロプラノロール以外の薬剤を選択すべきである。

片頭痛予防薬でしばしば問題となる体重増加については、プロプラノロールにおいても出現することはあるが³、アミトリプチンやバルプロ酸と比べるときわめて低率であることが確認されている⁴。添付文書には体重増加は副作用として記載されていない。

プロプラノロールと薬物相互作用を有する多くの薬剤が報告されており、このうちチオリダジンとリザトリプタンの2剤が併用禁忌とされている。リザトリプタンは片頭痛の急性期治療薬であり、併用されることがないように十分な注意が必要である^{1,5}。プロプラノロールを反復内服中の健康成人が安息香酸リザトリプタンを単回服用した場合、非併用時と比較してリザトリプタンのAUCは1.67倍、 C_{max} は1.75倍となり⁶、リザトリプタンの効果が増強される可能性があるとされている。この相互作用のメカニズムは解明されていないが³、プロプラノロールがMAO-Aによるリザトリプタンの代謝を阻害する結果と推測されている。同様の現象はゾルミトリプタンにおいても確認されている⁷が³、リザトリプタンと比較してAUC、 C_{max} の変化が軽度であり、心血管系への影響にプロプラノロール内服の有無は関係しないため、ゾルミトリプタンはプロプラノロールの併用禁忌ではなく、用量の減量も不要とされている。スマトリプタンに関しては、同様の相互作用は認められていない⁸。

他に多くの薬剤がプロプラノロールとの併用注意とされており¹、この多くは循環器系疾患に使用されて相互に作用を増強する薬剤である。片頭痛予防薬として使用される可能性があるベラパミルなどのカルシウム拮抗薬、片頭痛急性期に使用される可能性があるエルゴタミンなどの麦角アルカロイド、インドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症薬も併用注意薬に含まれていることにも注意を払う必要がある。

●文献

- 1) インデラル錠 10 mg、インデラル錠 20 mg 添付文書。2012 年 5 月改訂(第 11 版)。
- 2) Limmroth V, Michel MC : The prevention of migraine : a critical review with special emphasis on β -adrenoceptor blockers. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52(3) : 237-243.
- 3) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE : Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. Headache 1991 ; 31(5) : 333-340.
- 4) Taylor FR : Weight change associated with the use of migraine-preventive medications. Clin Ther 2008 ; 30(6) : 1069-1080.
- 5) マクサルト錠 10 mg、マクサルト RPD 錠 10 mg 添付文書。2009 年 6 月改訂(第 7 版)。
- 6) Goldberg MR, Sciberras D, Smet MD, Lowry R, Tomasko L, Lee Y, Olah TV, Zhao J, Vyas KP, Halpin R, Kari PH, James I : Influence of β -adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT_{1B/1D} agonist : differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52(1) : 69-76.
- 7) Peck RW, Seaber EJ, Dixon R, Gillotin CG, Weatherley BC, Layton G, Posner J : The interaction between propranolol and the novel antimigraine agent zolmitriptan (311C90). Br J Clin Pharmacol 1997 ; 44(6) : 595-599.
- 8) Scott AK, Walley T, Breckenridge AM, Lacey LF, Fowler PA : Lack of an interaction between propranolol and sumatriptan. Br J Clin Pharmacol 1991 ; 32(5) : 581-584.

●検索式

・検索 DB : PubMed(2012/9/3)
 Migraine & propranolol & side effect 26 件
 Migraine & propranolol & interaction 19 件