



日本神経学会治療ガイドライン
頭痛治療ガイドライン

目次

I. 慢性頭痛治療ガイドライン作成の対象とした頭痛の種類

II. 片頭痛 Migraine

はじめに

片頭痛急性期治療

急性期治療薬の総括とお勧め度

片頭痛予防療法

予防療法薬の総括とお勧め度

結 語

III. 緊張型頭痛 Tension-type headache

はじめに

鎮痛薬および NSAIDs・カフェイン・抗うつ薬

抗不安薬・筋弛緩薬・スマトリプタン・その他

緊張型頭痛治療の総括と勧告

IV. 群発頭痛 Cluster headache

はじめに

群発頭痛の治療

その他の群発頭痛様頭痛

V. 付記：薬剤長期乱用に伴う頭痛 Drug-induced Headaches

はじめに

原因薬剤からの離脱

まとめ

I. 慢性頭痛治療ガイドライン作成の対象とした頭痛の種類

慢性頭痛のうち、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛とした。作成対象とした理由は以下の通りである。片頭痛は本邦では人口の約 8% 存在し、緊張型頭痛に次いで多い疾患である。片頭痛治療は、本邦でも 2000 年 4 月より、スマトリプタン皮下注射が、2001 年 8 月 31 日よりスマトリプタンとゾルミトリプタン、2002 年 7 月 5 日エレトリプタンの経口薬が臨床に供され、新時代を迎えた。トリプタン系薬剤は片頭痛治療において、画期的な薬剤であるが、ほかにもエルゴタミン製剤や NSAIDs のように有用というエビデンスを有する薬剤があり、治療のガイドライン作成が必要と考えられた。緊張型頭痛については、その病像のスペクトラムは広く、治療法が神経内科医の間でも一定のコンセンサスを得られない疾患といえる。緊張型頭痛の治療のエビデンスは少ないが、慢性頭痛で最も頻度が多い疾患であるため、治療ガイドラインの作成を試みた。群発頭痛は緊張型頭痛、片頭痛に次いで多い慢性頭痛である。群発頭痛の治療もトリプタン系薬剤の登場により様変わりしたと考えられ、現時点での治療ガイドラインの必要な疾患であると考えた。また群発頭痛関連疾患として Chronic paroxysmal hemicrania, Episodic paroxysmal hemicrania, SUNCT 症候群, Hemicrania continua, Hypnic headache を含めることにした。

薬剤長期乱用による頭痛は本邦でも頭痛診療で最も重要な課題の一つであり、ガイドラインに付記として組み込むことにした。

II. 片頭痛 Migraine

1. はじめに

片頭痛は頭痛発作を繰り返す疾患で本邦では人口の 8.4 %が罹患している 1)。頭痛発作は 4 ～ 72 時間続き、片側性、拍動性で頭痛により日常生活の活動性に影響し（中等度以上の頭痛）、階段の昇降など日常的な運動で頭痛が悪化する。悪心・嘔吐・羞明（光過敏）・音過敏などを伴う。片頭痛患者の治療方針を立てるためには、第一に正確な片頭痛の診断が必要である。適切な問診と内科的、神経学的診察により診断を行うが、必要に応じて画像検査、髄液検査などの補助検査を実施する。診断には国際頭痛学会の診断基準 2) が用いられる。片頭痛は表 3 のように細分類されており、前兆を伴わない片頭痛と前兆を伴う片頭痛が代表的である。それぞれの診断基準を表 4、表 5 に示した。国際頭痛学会の診断基準を用いることにより、診断の標準化と各種治療法の研究成果の比較が可能となる。

片頭痛発作は繰り返しおこるため、患者の社会生活、家庭生活に種々の悪影響を及ぼしている。患者のニーズに合った治療法を、科学的エビデンスに基づき合理的に選択する必要がある。片頭痛の薬物療法には頭痛発作時に使用する急性期治療（頓挫療法）と頭痛発作の頻度や程度を減少させ、急性期治療薬の効果を高めるために使用される予防療法がある。

表 3. 片頭痛の細分類

1. 片頭痛 (Migraine)

1.1 前兆を伴わない片頭痛 (Migraine without aura)

1.2 前兆を伴う片頭痛 (Migraine with aura)

1.3 眼筋麻痺性片頭痛

- 1.4 網膜片頭痛
- 1.5 小児期周期性症候群（片頭痛との関連が示唆されるもの）
- 1.6 片頭痛の合併症
- 1.7 上記に分類に属さない片頭痛

表 4. 前兆を伴わない片頭痛（Migraine without aura）の診断基準

- A. B-D を満足する頭痛発作が 5 回以上ある
- B. 頭痛の持続時間は 4-72 時間
- C. 以下の 4 項目のうち少なくとも 2 項目を満たす

片側性頭痛

拍動性

中等度から高度の頭痛（日常生活を阻害する）

階段の昇降あるいは類似の日常運動により頭痛が悪化する

- D. 頭痛発作中に少なくとも下記の 1 項目

悪心及び／又は嘔吐

光過敏及び音過敏

- E. 次のうち 1 項目を満たす.

病歴，身体所見・神経所見より頭痛分類 5-11（器質疾患による頭痛）を否定できる

病歴，身体所見・神経所見より頭痛分類 5-11（器質疾患による頭痛）が疑われるが，適切な検査により除外できる

器質疾患が存在するが，経過より片頭痛との関連が否定できる.

表 5. 前兆を伴う片頭痛 (Migraine with aura) の診断基準

- A. B を満足する頭痛発作が 2 回以上ある
- B. 以下の 4 項目のうち少なくとも 3 項目を満たす。

大脳皮質-及び/又は脳幹の局所神経症候と考えられる完全可逆性の前兆がひとつ以上ある

少なくともひとつの前兆は 4 分以上にわたり進展する。2 種以上の前兆が連続して生じてもよい

いずれの前兆も 60 分以上持続することはない。ただし 2 種以上の前兆があるときは合計の前兆の時間が延長してもよい

頭痛は前兆後 60 分以内に生じる (頭痛は前兆の前、又は同時に始まってもよい)

- C. 表 2-E に同じ
-

2. 片頭痛急性期治療

片頭痛発作の頻度や頭痛の程度、日常生活への支障度は患者ごとに異なっており、個々の患者のニーズも異なる。しかしながら、概してすぐれた急性期治療法とは、1) 迅速な鎮痛効果発現と随伴症状の消失が得られ、2) 頭痛の再発がない治療法で、3) 患者自身で使用 (実施) 可能な方法であることが望ましい。また、治療により 4) 通常の日常生活が営める身体的状態に回復し、5) 薬剤の追加使用が不要であるほうがよい。さらには 6)

治療経費が有効性に見合っており、7) 副作用が無い治療法が理想的であると要約できる。

急性期治療のエビデンスの収集と解析の要約：

方法：2001年6月までにPubMedに登録された文献（1966年～2001年6月）から日本語又は英語で発表された論文で、片頭痛急性期治療を扱ったものを検索した。医中誌Webを用いて同様に日本語による文献も検索した。片頭痛に特異的な治療薬であるトリプタン、エルゴタミン、非特異的治療薬である非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）、制吐薬、及び、その他の薬剤についてエビデンスの要約を項目別に記述する。エビデンスの要約では原報どおりの用量を記載したが、本邦の片頭痛患者に投与する際に適切と考えられる用量については総括とお勧め度の項で述べる。

片頭痛に特異的な治療法

トリプタン系薬剤

スマトリプタン（sumatriptan）皮下投与：皮下投与はこれまでに20件のプラセボを対照とした試験が行われておりすべての試験でプラセボより有意に片頭痛を抑制した（Ib）3-22）。スマトリプタン6mgの皮下投与1～2時間後の頭痛寛解率は65～80%でプラセボより有意に優れている（Ib）。3mg投与12,22）では頭痛の寛解率は57-75%であった（Ib）。初回6mg投与1時間後に効果が不十分な場合にはスマトリプタン6mgを追加投与してもほとんど効果がない（Ib）14,20）。一方、スマトリプタンが奏効した片頭痛発作の再発の場合にはスマトリプタンの再投与が有効である（Ib）19）。前兆を伴う片頭痛において、前兆期にスマトリプタンを皮下投与しても前兆の時間、頭痛発現に有意な変化はなくプラセボと同等であった17）。スマトリプタン6mg皮下投与における副作用の発現率はプラセボより有意に高く、注射部位の疼痛・発赤、一過性の胸部不快感などが報告されている。

スマトリプタン経口投与：プラセボを用いた20の無作為二重盲検試験では、いずれもスマトリプタンがプラセボより有意に頭痛を改善した（Ib）23-42）。これらの試験の大部分は1回100mgのスマトリプタンを用いているが、7つの試験26,28,34,36,38,41,42）は50mg投与の効果を検討し有効と結論されている（Ib）。

ゾルミトリプタン (zolmitriptan) 経口投与：ゾルミトリプタンのプラセボ対照試験は 5 試験 (43-47) 行われており、いずれも投与後 2 時間、4 時間で有意に頭痛を改善した (Ib)。用量は 1 ~ 20mg で検討されており、2.5mg 又は 5mg が至適用量とされている。

エレトリプタン (eletriptan) 経口投与：エレトリプタンのプラセボ対照二重盲検試験ではプラセボより有意に頭痛を改善した (Ib) (47b)

経口トリプタンの比較：スマトリプタンとゾルミトリプタンを直接比較した試験 (48) では、スマトリプタン 50mg とゾルミトリプタン 2.5mg 又は 5mg の経口投与における片頭痛治療効果は同等と報告されている (Ib)。また、スマトリプタンに反応しない片頭痛患者 (non-responder) におけるオープン試験では non-responder の 45 % にゾルミトリプタンが有効 (2 時間後の頭痛消失率) であった (IIb) (49)。エレトリプタンとスマトリプタンを直接比較した試験ではエレトリプタン 20mg 経口投与 2 時間後の頭痛改善率はスマトリプタン 100mg と同等であった (Ib) (47b)。

トリプタン vs NSAIDs：スマトリプタン 100mg とアスピリン (aspirin) 900mg + メトクロプラミド (metochloramide) 10mg の比較 (50) ではスマトリプタンの方が、効果発現が早く、頭痛改善率も高かったと報告されているが (IIa)、スマトリプタン 100mg とリジンアセチルサリチレート (lysine acetylsalicylate) 1620mg (アスピリン 900mg 相当) + メトクロプラミド 10mg (LAS+MTC) の比較試験 (29) では、頭痛改善率は同等で (Ib)、LAS+MTC のほうが悪心は有意に少なかった。スマトリプタンとトルフェナム酸 (tolfenamic acid) (35) の比較 (Ib)、ジクロフェナク (diclofenac) の比較 (Ib) (39) では、ほぼ同等の頭痛改善率であったと報告されている。

トリプタン vs エルゴタミン製剤：スマトリプタンとエルゴタミン+カフェインの比較試験 (51) では、投与 2 時間後の頭痛改善率でみるとスマトリプタンが有意に優れていた (Ib)。

妊娠とトリプタン：妊婦におけるトリプタンの安全性は確立していないが、偶発的な妊婦

のトリプタン使用例の解析では胎児に対する重大な影響は確認できなかつたと報告されている (III) 52).

エルゴタミン製剤

酒石酸エルゴタミン (ergotamine tartrate) : 酒石酸エルゴタミン単剤の効果はプラセボに比較して優れているとの報告 (Ib) 53,54) と有意差がない (Ib) 55,56) とするものがある. エルゴタミンとカフェインの配合剤 (Cafergot) はプラセボより有効との試験 (Ib) 57,58) とプラセボと差がないとの報告 (IIa) 59) がある.

エルゴタミンと他の薬剤の比較 : エルゴタミン 1mg はアスピリン 500mg より有効との報告 (IIa) 60,61) と, 両者の効果は同等との試験結果 (Ib) 53) がある. エルゴタミン 2mg とケトプロフェン (ketoprofen) 100mg の比較では頭痛の程度, 悪心の改善度に有意差はなかつた (IIa) 56). エルゴタミン 2mg とナプロキセン (naproxen) 750mg (IIa) 62), あるいは 825mg (IIa) 59) の間には頭痛改善効果の有意な差はなかつた. エルゴタミン 1mg とトルフェナム酸 (tolfenamic acid) 200mg でも頭痛改善に有意差はなかつた (Ib) 53).

非特異的治療法

鎮痛薬および非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs)

アセトアミノフェン (acetaminophen) : アセトアミノフェン 1000mg 経口投与はプラセボに比較して有意に片頭痛を改善した (Ib) 63). 小児片頭痛患者における検討で 15mg/kg アセトアミノフェンはプラセボより有意に優れていた (Ib) 64).

アスピリン (aspirin, acetylsalicylic acid) : 1000mg⁶⁵⁾, 650mg⁶⁶⁾, 500 mg⁵³⁾ のアスピリンがプラセボより有意に片頭痛を改善した (Ib).

アセトアミノフェン+アスピリン+カフェイン (Excedrin) : OTC 薬として使用されている処方では, プラセボより有意にすぐれていることが示されている (Ib) 67).

ジクロフェナク (diclofenac) : ジクロフェナク・ナトリウム (diclofenac sodium) 50mg, 100mg

経口投与試験で、有意な頭痛改善効果が認められた (IIa) 68). ジクロフェナク・カリウム (diclofenac potassium) 50mg, 100mg による経口試験でもプラセボと比較して有意な効果が示されている (Ib) 39,69) . 本邦では市販されていないが、ジクロフェナク・ナトリウムの筋注による試験でもプラセボと比較して有意な効果が認められた (Ib) 70,71). 経口投与の場合 50mg と 100mg の用量による効果の差はわずかで、ほぼ同等とされている。

イブプロフェン (ibuprofen) : イブプロフェン 1200mg 又は 800mg (+用時追加 400mg) はプラセボと比較して有意に片頭痛を改善した (Ib) 72,73) . 小児においても 10mg/kg のイブプロフェンは有効であった 64). 吸収促進の目的で剤形を工夫したイブプロフェン-アルギニン (ibuprofen-arginine) 400mg はプラセボと比較して片頭痛を有意に改善した (Ib) 74).

ナプロキセン (naproxen) : 4 つのランダム化試験が行われており、プラセボより優れていると報告されている (Ib) 59,75-77)

トルフェナム酸 (tolfenamic acid) : 3 つのランダム化試験が行われており、200mg のトルフェナム酸はプラセボより優れていた (Ib) 35,53,78) .

メフェナム酸 (mefenamic acid) : 月経期の片頭痛 (menstrual migraine) において 1 件のランダム化試験が行われている。1500mg/日のメフェナム酸投与により、プラセボより有意な頭痛の改善を認めた (IIa) 79).

鎮痛薬・NSAIDs の効果比較 : トルフェナム酸はアセトアミノフェンより有意にすぐれていたが (Ib) 80), アスピリン 53) とは有意差がなかった (Ib).

アスピリンをはじめとする NSAIDs の長期投与時の副作用としては消化器症状がよく知られている。短期間の投与試験ではアスピリンは一般に副作用が少なく、他の NSAIDs は、胃部不快、悪心、嘔吐の出現割合が高い。エルゴタミンと比較すると、NSAIDs は一貫してエルゴタミン製剤より副作用発現率は低い。制吐薬を併用しても NSAIDs に関連する胃腸障害は減少しない。

制吐薬 antiemetics

メトクロプラミド (metoclopramide) : プラセボ対照を用いた静注試験は 3 報 (81-83) あり, 2 報 (82,83) で有効性が示されている (Ib). 筋注試験 (84,85) ではプラセボと有意差はなかった (Ib). また, 坐薬による経直腸投与 (85) でもプラセボと有意差はなかった (IIa). 筋注と坐薬の比較試験 (35) では投与経路による差はなく, 頭痛の改善には無効であったが, 悪心を有意に減少させたと報告されている.

ドンペリドン (domperidon) : 片頭痛前駆期にドンペリドン 30mg の内服はプラセボより有意に片頭痛発作を抑制し (III) (86), ドンペリドン 20mg と 40mg の比較では用量反応関係が認められた (IIa) (87).

制吐薬 vs NSAIDs : メトクロプラミド 10mg 静注はイブプロフェン 600mg 経口投与よりすぐれている (Ib) (82).

メトクロプラミド (metoclopramide) vs クロルプロマジン (chlorpromazine) : 無作為割付による静注比較では同等の効果があつた (Ib) (88).

メトクロプラミド (metoclopramide) vs プロクロルペラジン (prochlorperazine) : 静注投与試験ではプロクロルペラジンの方がすぐれていた (Ib) (81)が, 筋注投与の比較では有意差はなかった (Ib) (84).

その他の治療薬

カルシウム拮抗薬 : フルナリジン (flunarizine) の静脈投与, 舌下投与が片頭痛発作時治療に有効との報告 (Ib) (89-91) がある. 経口ニフェジピン (nifedipin) は有意な片頭痛頓挫効果を認めない (Ib) (92). また, ベラパミル (verapamil) 静注も片頭痛急性期治療にはプラセボと有意な差は認められなかった (III) (93).

プロクロルペラジン (prochlorperazine) : プラセボを用いた二重盲検試験は静注 (Ib) (81), 筋注 (Ib) (84), 及び坐薬による経直腸投与 (Ib) (94) の報告がありいずれも有効であった.

クロルプロマジン (chlorpromazine hydrochloride) : プラセボを用いた静注投与試験の報告はない。筋注投与における頭痛の完全消失率は 47.4 %でプラセボの 23.5 %よりよかったが統計学的な有意差はなかった。クロルプロマジンと NSAID (ketorolac, 筋注) は同等の効果があった (Ib) 95)。

副腎皮質ステロイド : デキサメタゾン静注はプラセボより有意に片頭痛を抑制したと報告 96) されている (IIIb)。

マグネシウム : 硫酸マグネシウム静注が片頭痛発作時治療に有効と報告 97-101) されている (Ib)。

3. 急性期治療薬の総括とお勧め度

患者自身が行える治療として、軽症例では NSAIDs が勧められるが (お勧め度 B), 中等度以上の片頭痛発作では、虚血性心疾患や血管障害などの既往がなく、かつ、禁忌となる状況がなければ経口トリプタンの選択が勧められる (お勧め度 A)。いずれかのトリプタンが無効でも、他のトリプタンが有効なことがあるので無効例は他のトリプタンを試みるべきである。エルゴタミン製剤はトリプタン無効例など、投与すべき片頭痛患者は限られるが、片頭痛発作の初期に用いれば有効な薬剤である。トリプタン及びエルゴタミンは片頭痛に特異的な治療薬として分類されているが、治療的診断に用いるような特異性では無いので留意する必要がある。また、家族性片麻痺性片頭痛や、脳底型片頭痛、網膜片頭痛は適用外である。

メトクロプラミなどの制吐薬は単独の片頭痛治療薬としては、有効性は限られるが、片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐には効果がある。制吐薬は片頭痛急性期治療において積極的に併用されるべきで、特に NSAIDs, エルゴタミンの併用薬として有用性がある (お勧め度 A)。

医療機関、救急室における非経口ルートの治療選択としては、スマトリプタンの皮下注

射がすすめられる（お勧め度 A）。スマトリプタン無効例では NSAIDs の坐薬が勧められる。制吐薬を適宜併用するのがよい。ステロイドの有効性は十分証明されていないので、片頭痛重積など限られた状況のみで使用すべきで、通常の治療としてはすすめられない。

一般に、本邦における薬剤の至適用量は欧米と比較して少ない。アスピリンは欧米では 650-1000mg の使用が多いが、本邦では 330-660mg が勧められる。経口スマトリプタンは 50mg、ゾルミトリプタンは 2.5mg が初期用量として勧められ、患者により各々 2 倍まで投与できる。やむを得ず妊婦に片頭痛治療薬を投与する場合にはアセトアミノフェンが比較的危険が少ない。トリプタン系薬剤の妊婦における安全性は確立していないが、現在のところ重篤な障害は知られていない。

米国頭痛コンソーシアムによる片頭痛治療法のレビュー (102) に準じて、表 6 にエビデンスの要約を、表 7 に薬効のグループ分類を示した。

4. 片頭痛予防療法

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、及び急性期治療薬の濫用がみられる場合に考慮する。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。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、重大な神経障害をお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。

片頭痛予防療法のゴールは、1) 頭痛発作の軽減（発作頻度の減少、頭痛の程度の軽減、持続時間の短縮）、2) 急性期治療の効果の増強、3) 日常生活への影響を最小限にして活動性を改善することである。

片頭痛予防療法のエビデンスの収集と解析の要約：

方法：急性期治療法と同様に PubMed 及び医中誌データベースを用いて文献を検索した。

カルシウム拮抗薬、β遮断薬、エルゴタミン、抗てんかん薬、抗うつ薬、NSAIDs、その他に分けて記載する。本邦で片頭痛治療薬として健保適用が認められているものは、塩酸

ロメリジン，ジヒドロエルゴタミン，メシル酸ジメトチアジンなどに限られており，欧米でエビデンスが既に蓄積されている薬剤の大半は本邦では片頭痛治療薬としての健保適用は未承認である。

エビデンスの要約：

カルシウム拮抗薬：塩酸ロメリジン（lomerizine hydrochloride）は本邦で開発され，開発治験のためにプラセボ対照二重盲検試験が行われており，プラセボに比較して有意に頭痛発作頻度と程度を軽減した（Ib）103）。フルナリジンはプラセボを用いた試験（104-107）で片頭痛治療効果が示されているが（Ib），現在，本邦では使用できなくなっている。ベラパミル（verapamil）は2試験（IIa）108,109）で，ジルチアゼム（diltiazem）は1試験（IIa）110）で有用性が示されている。ニフェジピン（nifedipine）は片頭痛予防効果が無いかごく弱い作用である（Ib）111-113）。ニカルジピン（nicardipine）は1試験で有用性が示されている（III）114）。

β遮断薬：プロプラノロール（propranolol）は46以上の試験が行われており，120-240mg/日のプロプラノロール経口投与により片頭痛発作頻度は有意に減少し，頭痛の程度が軽くなった（Ib）115-127）。メトプロロール（metoprolol）に関しては15の試験が行われており3試験でプラセボに比較して有効性が示されており（IIa）128-130），プロプラノロール（131-134）やフルナリジン（135）とほぼ同等の効果があり（Ib），アセチルサリチル酸より優れていること（IIa）136）が示されている。この他，チモロール（timolol）（IIa）123,137,138），アテノロール（atenolol）（IIa）139,140），ナドロール（nadolol）（Ib）141-143）の有効性が示されている。概して内因性交感神経刺激作用（ISA）を有するβ遮断薬（acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol等）は片頭痛予防効果が乏しいと報告（144-148）されている。やむを得ず妊婦に予防療法を行わねばならない場合はプロプラノロールを始めとするβ遮断薬が比較的安全とされている（149）。

エルゴタミン製剤：ジヒドロエルゴタミン 10mg/日はプラセボ対照を用いた試験で有効性が示されている（Ib）150-152）。アミトリプチリン 75mg/日との1ヶ月間の比較試験では，片頭痛患者ではジヒドロエルゴタミンの方が優れていた（IIa）153）。

抗てんかん薬：バルプロ酸ナトリウム及び divalproex (valproate 及び valproic acid の合剤) は 500 ~ 2000mg/日の用量を用いた 5 つ以上の試験でプラセボより有効であることが示されている (Ib) 127,154-157)。バルプロ酸は難治性の片頭痛の治療に有効と報告されている (Ib) 158,159)。プロプラノロール (Ib) 127)、フルナリジン (Ib) 160)との比較では、いずれとも同等の効果であった。カルバマゼピンの片頭痛に対する有効性のエビデンスは乏しい (IIa) 161,162)。

抗うつ薬：三環系抗うつ薬、アミトリプチリンは片頭痛治療効果が示されている (Ib) 163-166)。特に緊張型頭痛を合併した片頭痛に対する効果がすぐれている (Ib) 167)。三環系抗うつ薬は耐用性が問題点で、抗コリン作用による副作用の頻度が高い。四環系抗うつ薬、ミアンセリンは 1 つの盲検試験で有用性が示されている (IIa) 168)。

SSRI ではフルボキサミン (fluvoxamine) はアミトリプチリンと同等の有効性が示唆 (IIa) 169)され、パロキセチン (paroxetine) は有効例 (IV) 170)が報告されているがエビデンスは現時点では不十分である。慢性頭痛における抗うつ薬の効果のメタアナリシス 171)では抗うつ薬はうつ状態が並存しているか否かにかかわらず慢性頭痛に有効で、アミトリプチリンの効果は確実と結論されている (Ia)。SSRI に関してはまだ試験が不十分で今後の検討が必要である。

NSAIDs：ナプロキセン (naproxen) はプラセボと比較して有意な片頭痛予防効果が認められる (Ib) 122,172-176)が、メタアナリシスではその効果の強さは中等度で、 β 遮断薬よりやや弱いと結論されている 177)。flurbiprofen (IIa) 178)、ケトプロフェン (IIb) 179)、ロルノキシカム (lornoxicam)、メフェナム酸 (IIa) 119)、トルフェナム酸 (Ib) 120,180)は、中等度の効果が期待できる。アスピリン (III) 181,182)、アスピリン+ ジピリダモール (IIb) 183)、fenopfen (IIa) 184)、インドメタシン (indomethacin) 185)に関しては効果は不明確である。

その他の薬剤：

α 2 刺激薬：クロニジン (clonidine) は多数の報告 (Ib) 186-193)があり、ある程度有効

と考えられる。

抗セロトニン薬：メシル酸ジメトチアジン。有効であるとするエビデンスは不十分である。

ACE 阻害薬：リシノプリル (lisinopril) 194)がプラセボより有意に片頭痛発作を抑制したとの報告がある (Ib)。

ホルモン製剤：エストロゲン，プロゲステロンの片頭痛に対する効果のデータは少ない。月経期の高用量エストロゲンは月経期に片頭痛発作が頻発する患者に有効 (IIa) 195,196) である。

フィーバーフュー (feverfew)：ハーブの一種であるフィーバーフューは 2 つの試験があり片頭痛予防効果が示されている (Ib) 197,198)。

リボフラビン (riboflavin)：リボフラビン高用量 (400mg) 投与が有効であったとの報告 (Ib) 199)がある。

マグネシウム：プラセボを用いた試験が 3 報あり，2 試験で有効 (Ib) 200,201)，1 試験で無効 (Ib) 202)と報告されている。

5. 予防療法薬の総括とお勧め度

片頭痛予防療法薬のエビデンスのサマリーを表 8 に，薬剤のグループ分類を表 9 に示した。予防療法を行うか否かは十分な問診により個々の患者のニーズを把握して決める必要がある。多くの予防薬は効果が発現するまでに数週間～数ヵ月の時間を要するので予防療法を適応する際には，患者に十分説明する必要がある。

予防療法を開始する際には，エビデンスがあり，副作用が少ない薬剤を低用量から始め

るべきである。本邦では、急性期治療薬としてのトリプタンの使用と予防療法薬の健保適用を考慮すると、予防薬の第 1 選択は塩酸ロメリジンが勧められる（お勧め度 B）。個々の患者における薬剤の効果判定は少なくとも 2 ヶ月の観察の後に行うべきである。また、服薬コンプライアンスを改善するために、長時間作用型の剤形を選択し、1 日の服用回数を少なくする工夫も大切である。

予防薬剤を選択する際には、患者の頭痛以外の病状についても考慮する。片頭痛患者において、脳血管障害、虚血性心疾患、てんかん、神経症、うつ病の合併はまれではないが、これらの病態・治療を考慮した薬剤選択を行うべきである。即ち、片頭痛以外の並存している疾患も同時に治療しうる薬剤の選択、これらの疾患に禁忌とならない薬剤の選択を行うべきであり、また、並存疾患の治療薬選択の際に片頭痛を悪化させない薬剤を選択すべきである。

片頭痛は女性の有病率が高いが、妊娠可能年齢の女性に予防療法を行う場合は、胎児に対するリスクが低い薬剤を選択すべきである。

6. 結語

片頭痛は有病率が高い疾患であり、片頭痛による個人の健康寿命の損失、労働不能となるため生産性が低下する要因として、本邦においても積極的に治療がなされるべき疾患である。頭痛治療に関するエビデンスは現在、まだ必ずしも十分に集積しているとはいえ、また、エビデンスがあっても本邦では健保適用がない薬剤が多く、治療の選択の幅は必ずしも豊富とはいえない現状であるが、状況は徐々に改善されつつあるのも事実である。本ガイドラインが、片頭痛患者の有効かつ効率的な治療にむすびつき、患者の生活の向上と社会の生産性の低下の抑制に貢献するものとなることを期待する。将来の課題として、科学的に本ガイドラインの有用性を検証する必要がある。

文献

1. Sakai F, Igarashi H . Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; 17: 15-22
2. 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
3. Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia* 1999; 19: 581-588
4. Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, et al. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. The Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 911-916
5. Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, et al. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 464-469
6. Gross ML, Kay J, Turner AM, et al. Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self- injector. United Kingdom Study Group. *Headache* 1994; 34: 559-563
7. Russell MB, Holm-Thomsen OE, Rishoj NM, et al. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice. *Cephalalgia* 1994; 14: 291-296
8. Henry P, d'Allens H . Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis. French Migraine Network Bordeaux-Lyon-Grenoble. *Headache* 1993; 33: 432-435
9. Bousser MG, d'Allens H, Richard A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early- morning migraine: a placebo-controlled trial. Early-Morning Migraine Sumatriptan Study Group. *J Intern Med* 1993; 234: 211-216
10. Cady RK, Dexter J, Sargent JD, et al. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. *Neurology* 1993; 43: 1363-1368
11. Thomson AN, Arthur GP, Bergin PS, et al. Subcutaneous sumatriptan in acute treatment of migraine: a multicentre New Zealand trial . *N Z Med J* 1993; 106: 171-173

12. Mathew NT, Dexter J, Couch J, et al. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. US Sumatriptan Research Group. Arch Neurol 1992; 49: 1271-1276
13. Dahlof C, Edwards C, Toth A. Sumatriptan injection is superior to placebo in the acute treatment of migraine--with regard to both efficacy and general well-being. Cephalalgia 1992; 12: 214-220
14. Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, et al. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. JAMA 1991; 265: 2831-2835
15. The Sumatriptan Auto-Injector Study Group. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. Eur Neurol 1991; 31: 323-331
16. Ensink FB. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. Sumatriptan International Study Group. J Neurol 1991; 238 Suppl 1: S66-S69
17. Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. Neurology 1994; 44: 1587-1592
18. Cady RC, Ryan R, Jhingran P, et al. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 1998; 158: 1013-1018
19. Cull RE, Price WH, Dunbar A. The efficacy of subcutaneous sumatriptan in the treatment of recurrence of migraine headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 490-495
20. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. N Engl J Med 1991; 325 : 316-321
21. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Hansen EW, et al. Introduction of a novel self-injector for sumatriptan. A controlled clinical trial in general practice. Cephalalgia 1995; 15: 423-429
22. 坂井文彦, 福内靖男, 松本清, 他. SN-308 (Sumatriptan) 皮下注射液の第 III 相臨床試験片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 : 283-300
23. The Oral Sumatriptan Dose- Defining Study Group. Sumatriptan--an oral dose-defining study. Eur Neurol 1991; 31: 300-305
24. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1991;

31: 306-313

25. Nappi G, Sicuteri F, Byrne M, et al. Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1994; 241: 138-144
26. Cutler N, Mushet GR, Davis R, et al. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths . *Neurology* 1995; 45: S5-S9
27. Pini LA, Sternieri E, Fabbri L, et al. High efficacy and low frequency of headache recurrence after oral sumatriptan. The Oral Sumatriptan Italian Study Group. *J Int Med Res* 1995; 23: 96-105
28. Sargent J, Kirchner JR, Davis R, et al. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. *Neurology* 1995; 45: S10-S14
29. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346: 923-926
30. Jackson NC. A comparison of oral eletriptan (UK-116,044) (20-80 mg) and oral sumatriptan (100 mg) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 16: 368-369, 1996 (Abstract)
31. Scott RJ, Aitchison WR, Barker PR, et al. Oral sumatriptan in the acute treatment of migraine and migraine recurrence in general practice. *QJM* 1996; 89: 613-622
32. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, et al. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Arch Neurol* 1996; 53: 1132-1137
33. Carpay HA, Matthijsse P, Steinbuch M, et al. Oral and subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine: an open randomized cross-over study. *Cephalalgia* 1997; 17: 591-595
34. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Rizatriptan Protocol 046 Study Group. *Headache* 1998; 38: 737-747
35. Myllyla VV, Havanka H, Herrala L, et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache* 1998; 38: 201-207

36. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, et al. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998; 38: 184-190
37. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache* 1998; 38: 748-755
38. Savani N, Brautaset NJ, Reunanen M, et al. A double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of 50 mg sumatriptan tablets in the acute treatment of migraine. Sumatriptan Tablets S2CM07 Study Group. *Int J Clin Pract Suppl* 1999; 105: 7-15
39. The Diclofenac- K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999; 19: 232-240
40. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. *Neurology* 2000; 54: 156-163
41. 田崎義昭, 坂井文彦, 田代邦雄, 他. 片頭痛に対する SN-308 (スマトリプタン) 錠の臨床的検討 二重盲検交差比較法による用量設定試験. *臨床医薬* 1997 ; 13 : 5567-5594
42. 田崎義昭, 坂井文彦, 田代邦雄, 他. 片頭痛に対する SN-308 (スマトリプタン) 錠の臨床的有用性の検討 プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験. *臨床医薬* 1998 ; 14 : 147-164
43. Pascual J, Vega P, Diener HC, et al. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia* 2000; 20: 455-461
44. Dahlof C, Diener HC, Goadsby PJ, et al. Zolmitriptan, a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose-range finding study. *Eur J Neurol* 1998; 5: 535-543
45. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. *Neurology*

1997; 49: 1210-1218

46. Schoenen J, Sawyer J. Zolmitriptan (Zomig, 311C90), a novel dual central and peripheral 5HT_{1B/1D} agonist: an overview of efficacy. *Cephalalgia* 1997; 17 Suppl 18: 28-40
47. Visser WH, Klein KB, Cox RC, et al. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT_{1D} receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. *Neurology* 1996; 46: 522-526
- 47b. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. *Neurology* 2000; 54: 156-163.
48. Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, et al. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol* 2001; 8: 237-245
49. Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, et al. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache* 2000; 40: 464-465
50. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992; 32: 177-184
51. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 314-322
52. O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, et al. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 7-12
53. Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, et al. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979; 2: 326-328
54. Behan PO. Isometheptene compound in the treatment of vascular headache. *Practitioner* 1978; 221: 937-939
55. Waters WE. A randomized controlled trial of ergotamine tartrate. *Br J Prev Soc Med* 1970; 24: 65
56. Kangasniemi P, Kaaja R. Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. *J Intern Med* 1992; 231: 551-554

57. Ryan RE. Double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of ergostine-caffeine, ergotamine-caffeine, and placebo in migraine headache. *Headache* 1970; 9: 212-220
58. Friedman AP, Di Serio FJ, Hwang DS. Symptomatic relief of migraine: multicenter comparison of Cafergot P-B, Cafergot, and placebo. *Clin Ther* 1989; 11: 170-182
59. Sargent JD, Baumel B, Peters K, et al. Aborting a migraine attack: naproxen sodium v ergotamine plus caffeine. *Headache* 1988; 28: 263-266
60. Hakkarainen H, Gustafsson B, Stockman O. A comparative trial of ergotamine tartrate, acetyl salicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attacks. *Headache* 1978; 18: 35-39
61. Hakkarainen H, Quiding H, Stockman O. Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine. A comparative trial with acetylsalicylic acid, ergotamine tartrate, and a dextropropoxyphene compound. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 590-595
62. Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992; 32: 280-282
63. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, et al. 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: 3486-3492
64. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107
65. Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, et al. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994; 14: 156-161
66. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalalgia* 1984; 4: 107-111
67. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr., et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55: 210-217
68. Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, et al. Effectiveness of oral diclofenac in the acute

treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1991; 11: 59-63

69. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 117-123

70. Del Bene E, Poggioni M, Garagiola U, et al. Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a crossover clinical trial. *J Int Med Res* 1987; 15: 44-48

71. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, et al. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache* 1992; 32: 98-100

72. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992; 12: 169-171

73. Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989; 29: 507-509

74. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, et al. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 145-150

75. Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, et al. Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1989; 9: 29-32

76. Nestvold K. Naproxen and naproxen sodium in acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1986; 6 Suppl 4: 81-84

77. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 5-10

78. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, et al. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1984; 4: 253-263

79. Al Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. *Eur J Med Res* 2000; 5: 176-182

80. Larsen BH, Christiansen LV, Andersen B, et al. Randomized double-blind comparison of tolfenamic acid and paracetamol in migraine. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 464-467

81. 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: 541-546

82. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of

migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 191-195

83. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, et al. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 1083-1087

84. 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: 262-264

85. Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A, et al. A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 369-371

86. Amery WK, Waelkens J. Prevention of the last chance: an alternative pharmacologic treatment of migraine. *Headache* 1983; 23: 37-38

87. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984; 4: 85-90

88. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 597-602

89. Pfaffenrath V, Oestreich W, Haase W. Flunarizine (10 and 20 mg) i.v. versus placebo in the treatment of acute migraine attacks: a multi-centre double-blind study. *Cephalalgia* 1990; 10: 77-81

90. Soyka D, Taneri Z, Oestreich W, et al. Flunarizine i.v. in the acute treatment of common or classical migraine attacks--a placebo-controlled double blind trial. *Headache* 1989; 29: 21-27

91. Takeshima T, Nishikawa S, Takahashi K. Sublingual administration of flunarizine for acute migraine: will flunarizine take the place of ergotamine? *Headache* 1988; 28: 602-606

92. Hoffert MJ, Scholz MJ, Kanter R. A double-blind controlled study of nifedipine as an abortive treatment in acute attacks of migraine with aura. *Cephalalgia* 1992; 12: 323-324

93. Molaie M, Olson CM , Koch J. The effect of intravenous verapamil on acute migraine headache. *Headache* 1987; 27: 51-53

94. Jones EB, Gonzalez ER, Boggs JG, et al. Safety and efficacy of rectal prochlorperazine for the treatment of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 237-241

95. Shrestha M, Singh R, Moreden J, et al. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of

acute migraine without aura. A prospective, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 1996; 156: 1725-1728

96. Klapper J, Stanton J. The emergency treatment of acute migraine headache; a comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone, and placebo. Cephalalgia 1991; 11(suppl 11): 159-160

97. Demirkaya S, Vural O, Dora B, et al. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. Headache 2001; 41: 171-177

98. Ginder S, Oatman B, Pollack M. A prospective study of i.v. magnesium and i.v. prochlorperazine in the treatment of headaches. J Emerg Med 2000; 18: 311-315

99. 金浩澤, 島津邦男, 島津智一, 他. 片頭痛発作に対する SO₄-Mg 静注療法の効果. 日本頭痛学会誌 2000 ; 27 : 13-15

100. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Intravenous magnesium sulphate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study. Clin Sci (Colch) 1995; 89: 633-636

101. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. Headache 1996; 36: 154-160

102. 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: 754-762

103. 後藤文男, 田代邦雄, 杓沢尚之, 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 : 13-37

104. Thomas M, Behari M, Ahuja GK. Flunarizine in migraine prophylaxis: an Indian trial. Headache 1991; 31: 613-615

105. Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, et al. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo- controlled evaluation. Cephalalgia 1985; 5: 31-37

106. Frenken CW, Nuijten ST. Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double-blind comparison with placebo. Clin Neurol Neurosurg 1984; 86: 17-20

107. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. Headache 1981; 21: 235-239

108. Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ. Verapamil prophylaxis of migraine. A

- double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 1983; 250: 2500-2502
109. Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW. Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology* 1984; 34: 973-976
110. Smith R, Schwartz A. Diltiazem prophylaxis in refractory migraine. *N Engl J Med* 1984; 310: 1327-1328
111. Kahan A, Weber S, Amor B, et al. Nifedipine in the treatment of migraine in patients with Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983; 308: 1102-1103
112. McArthur JC, Marek K, Pestronk A, et al. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: a crossover, double- masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology* 1989; 39: 284-286
113. Shukla R, Garg RK , Nag D, et al. Nifedipine in migraine and tension headache: a randomised double blind crossover study. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 770-772
114. Romeu BJ. Nifedipine in the prevention of migraine headaches. *Clin Ther* 1992; 14: 672-677
115. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, et al. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurol India* 2000; 48: 223-226
116. al Qassab HK, Findley LJ. Comparison of propranolol LA 80 mg and propranolol LA 160 mg in migraine prophylaxis: a placebo controlled study. *Cephalalgia* 1993; 13: 128-131
117. Carroll JD, Reidy M, Savundra PA, et al. Long-acting propranolol in the prophylaxis of migraine: a comparative study of two doses. *Cephalalgia* 1990; 10: 101-105
118. Havanka-Kanniainen H, Hokkanen E, Myllyla VV. Long acting propranolol in the prophylaxis of migraine. Comparison of the daily doses of 80 mg and 160 mg. *Headache* 1988; 28: 607-611
119. Johnson RH, Hornabrook RW, Lambie DG. Comparison of mefenamic acid and propranolol with placebo in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 490-492
120. Mikkelsen B, Pedersen KK, Christiansen LV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 423-427
121. Ahuja GK, Verma AK. Propranolol in prophylaxis of migraine. *Indian J Med Res* 1985; 82: 263-265
122. Sargent J, Solbach P, Damasio H, et al. A comparison of naproxen sodium to propranolol

hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1985; 25: 320-324

123. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, et al. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 1-8

124. Forssman B, Henriksson KG, Johannsson V, et al. Propranolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1976; 16: 238-245

125. Borgesen SE, Nielsen JL, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. A clinical trial. *Acta Neurol Scand* 1974; 50: 651-656

126. Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. *Br Med J* 1974; 2: 699-701

127. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997; 54: 1141-1145

128. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, et al. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache* 1988; 28: 15-23

129. Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia* 1987; 7: 231-238

130. Langohr HD, Gerber WD, Koletzki E, et al. Clomipramine and metoprolol in migraine prophylaxis--a double-blind crossover study. *Headache* 1985; 25: 107-113

131. Gerber WD, Diener HC, Scholz E, et al. Responders and non-responders to metoprolol, propranolol and nifedipine treatment in migraine prophylaxis: a dose-range study based on time-series analysis. *Cephalalgia* 1991; 11: 37-45

132. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1984; 4: 91-96

133. Olsson JE, Behring HC, Forssman B, et al. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 160-168

134. Steardo L, Bonuso S, Di Stasio E, et al. Selective and non-selective beta-blockers: are both effective in prophylaxis of migraine? A clinical trial versus methysergide. *Acta Neurol (Napoli)* 1982; 4: 196-204

135. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine

prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991; 31: 650-657

136. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Schlake HP, et al. Acetylsalicylic acid vs. metoprolol in migraine prophylaxis--a double-blind cross-over study. *Headache* 1990; 30: 639-641

137. Standnes B. The prophylactic effect of timolol versus propranolol and placebo in common migraine: beta-blockers in migraine. *Cephalalgia* 1982; 2: 165-170

138. Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, et al. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 1984; 252: 2576-2580

139. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987; 27: 372-374

140. Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1983; 23: 188-190

141. Freitag FG, Diamond S. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *J Am Osteopath Assoc* 1984; 84: 343-347

142. Ryan RE, Sr. Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. *Am Heart J* 1984; 108: 1156-1159

143. Ryan RE, Sr., Ryan RE, Jr., Sudilovsky A. Nadolol: its use in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983; 23: 26-31

144. Ekbom K, Lundberg PO. Clinical trial of LB-46 (d, 1-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) indol. An adrenergic beta-receptor blocking agent in migraine prophylaxis. *Headache* 1972; 12: 15-17

145. Ekbom K. Alprenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1975; 15: 129-132

146. Ekbom K, Zetterman M. Oxprenolol in the treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 1977; 56: 181-184

147. Sjaastad O, Stensrud P. Clinical trial of a beta-receptor blocking agent (LB 46) in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1972; 48: 124-128

148. Nanda RN, Johnson RH, Gray J, et al. A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1978; 18: 20-22

149. Aube M. Migraine in pregnancy. *Neurology* 1999; 53 : S26-S28

150. Bousser MG, Chick J, Fuseau E, et al. Combined low-dose acetylsalicylic acid and

dihydroergotamine in migraine prophylaxis. A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 1988; 8: 187-192

151. Martucci N, Manna V, Mattesi P, et al. Ergot derivatives in the prophylaxis of migraine: a multicentric study with a timed-release dihydroergotamine formulation. *Cephalalgia* 1983; 3 Suppl 1: 151-155

152. Neuman M, Demarez JP, Harmey JL, et al. Prevention of migraine attacks through the use of dihydroergotamine. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986; 6: 11-13

153. Bonuso S, Di Stasio E, Barone P, et al. Timed-release dihydroergotamine in the prophylaxis of mixed headache. A study versus amitriptyline. *Cephalalgia* 1983; 3 Suppl 1: 175-178

154. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103-108

155. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52: 281-286

156. 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: 647-651

157. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992; 12: 81-84

158. Ghose K, Niven B. Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998; 20: 353-359

159. Erdemoglu AK, Ozbakir S. Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 354-358

160. Mitsikostas DD, Polychronidis I. Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, clinical trial. *Funct Neurol* 1997; 12: 267-276

161. Anthony M, Lance JW, Somerville B. A comparative trial of prindolol, clonidine and carbamazepine in the interval therapy of migraine. *Med J Aust* 1972; 1: 1343-1346

162. Rompel H, Bauermeister PW. Aetiology of migraine and prevention with carbamazepine (Tegretol): results of a double-blind, cross-over study. *S Afr Med J* 1970; 44: 75-80

163. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36: 695-699

164. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 684-690
165. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44: 486-489
166. Couch JR, Hassanein RS. Migraine and depression: effect of amitriptyline prophylaxis. *Trans Am Neurol Assoc* 1976; 101: 234-237
167. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache* 1981; 21: 105-109
168. Monro P, Swade C, Coppen A. Mianserin in the prophylaxis of migraine: a double-blind study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985; 320: 98-103
169. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994; 34: 476-478
170. Black KJ, Sheline YI. Paroxetine as migraine prophylaxis. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 330-331
171. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111: 54-63
172. Bellavance AJ, Meloche JP. A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990; 30: 710-715
173. Lindegaard KF, Ovreid L, Sjaastad O. Naproxen in the prevention of migraine attacks. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Headache* 1980; 20: 96-98
174. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990; 30: 705-709
175. Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985; 35: 1304-1310
176. Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol* 1985; 42: 582-584
177. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache: pharmacological management for prevention of migraine. Online Pub 2000, (available at http://www.aan.com/public/practiceguidelines/headache_gl.htm)
178. Solomon GD, Kunkel RS. Flurbiprofen in the prophylaxis of migraine. *Cleve Clin J Med*

1993; 60: 43-48

179. Stensrud P, Sjaastad O. Clinical trial of a new anti-bradykinin, anti-inflammatory drug, ketoprofen (19.583 r.p.) in migraine prophylaxis. *Headache* 1974; 14: 96-100

180. Mikkelsen BM, Falk JV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid. A comparative double-blind crossover study between tolfenamic acid and placebo. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 105-111

181. O'Neill BP, Mann JD. Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet* 1978; 2: 1179-1181

182. Ryan RE, Sr., Ryan RE, Jr. Migraine prophylaxis: a new approach. *Laryngoscope* 1981; 91: 1501-1506

183. Masel BE, Chesson AL, Peters BH, et al. Platelet antagonists in migraine prophylaxis. A clinical trial using aspirin and dipyridamole. *Headache* 1980; 20: 13-18

184. Diamond S, Solomon GD, Freitag FG, et al. Fenoprofen in the prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo controlled study. *Headache* 1987; 27: 246-249

185. Anthony M, Lance JW. Indomethacin in migraine. *Med J Aust* 1968; 1: 56-57

186. Boisen E, Deth S, Hubbe P, et al. Clonidine in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1978; 58: 288-295

187. Bredfeldt RC, Sutherland JE, Kruse JE. Efficacy of transdermal clonidine for headache prophylaxis and reduction of narcotic use in migraine patients. A randomized crossover trial. *J Fam Pract* 1989; 29: 153-156

188. Das SM, Ahuja GK, Narainaswamy AS. Clonidine in prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 214-2 17

189. Kallanranta T, Hakkarainen H, Hokkanen E, et al. Clonidine in migraine prophylaxis. *Headache* 1977; 17: 169-172

190. Louis P, Schoenen J, Hedman C. Metoprolol v. clonidine in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 159-165

191. Mondrup K, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with clonidine. A controlled clinical trial. *Acta Neurol Scand* 1977; 56: 405-412

192. Ryan RE, Sr., Diamond S, Ryan RE, Jr. Double blind study of clonidine and placebo for the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1975; 15: 202-210

193. Shafar J, Tallett ER, Knowlson PA. Evaluation of clonidine in prophylaxis of migraine.

Double-blind trial and follow-up. Lancet 1972; 1: 403-407

194. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. BMJ 2001; 322: 19-22

195. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, et al. Menstrual migraine: a double-blind trial of percutaneous estradiol. Gynecol Endocrinol 1988; 2: 113-120

196. de Lignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293: 1540

197. Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR. Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. Lancet 1988; 2: 189-192

198. Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291: 569-573

199. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. Neurology 1998; 50: 466-470

200. Facchinetti F, Sances G, Borella P, et al. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. Headache 1991; 31: 298-301

201. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia 1996; 16: 257-263

202. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine--a double-blind placebo- controlled study. Cephalalgia 1996; 16: 436-440

III. 緊張型頭痛 Tension-type headache

1. はじめに

頭痛のなかで緊張型頭痛の有病率は、わが国でも 20-30%といわれ、これは片頭痛に比

べても明らかに多い。緊張型頭痛の診断基準（表 10）自体は比較的明快に分類されているが、実際の臨床では反復発作性緊張型頭痛 *episodic tension-type headache* と慢性緊張型頭痛 *chronic tension-type headache* を鑑別、分類することが困難なことがしばしばある。多くの研究での対象が反復発作性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛それぞれにつき報告されているが、臨床的見地から、本ガイドラインでは広く緊張型頭痛を対象とした治療につき述べる。また、急性期治療、予防治療の別に関しても、片頭痛とは異なり厳密な区別は不可能であるため、これについても総括したかたちで述べる。しかし、当然のことながら予防的に薬剤が投与される場合は副作用を防ぐため 6 ヶ月以内の投与が望ましい。

さらに、緊張型頭痛を引き起こす因子である口・顎部の機能異常、心理社会的ストレス、不安、うつに対しての個々の基本的な治療法が重要であることは明らかであるが、ここでは記述しない。

緊張型頭痛の治療エビデンス

緊張型頭痛では治療についてのエビデンスは少ない。

2001 年 6 月末日の時点で

Medline 検索（Ovid 使用）

tension (type) headache & treatment の検索式で 187 件

コクランライブラリー 2001

tension (type) headache & therapy で 5 件。

医中誌 Web 検索

緊張型頭痛 & 治療 30 件

である。

さらに、これらの文献のうち *Randomized Clinical Trial (RCT)* を行っている報告でも、更なる大規模試験の必要性を訴えている（すなわち対象症例数が少ない。ただし、*RCT* でないものは症例が多いものあり）。または、同じ治療法でも結果が一定しないものが多い。

このような状況下で一応今までの報告（主にエビデンスレベル **I**、**II**）をまとめたものを述べる。

表 10

緊張型頭痛 tension-type headache (TH, TTH)

International headache society 分類 (国際頭痛学会分類)

反復発作性緊張型頭痛 episodic tension-type headache (ETTH)

頭痛が 1 カ月のうち 15 日未満

- (1) 頭部筋群の異常を伴う反復発作性緊張型頭痛
- (2) 頭部筋群の異常を伴わない反復発作性緊張型頭痛

慢性緊張型頭痛 chronic tension-type headache (CTTH) *

頭痛が 1 カ月のうち 15 日以上の状態が 6 カ月間続く

- (1) 頭部筋群の異常を伴う反復発作性緊張型頭痛
- (2) 頭部筋群の異常を伴わない反復発作性緊張型頭痛

上記分類に属さない緊張型頭痛

*慢性緊張型頭痛は数は少ないが、個人にとっては、持続性頭痛の苦痛により、家族的団らんを失い、社会的活動度が低下し、女性にやや多い。

緊張型頭痛を引き起こす因子

原因不明

下記の 2～9 の因子の二つ以上

口・顎部の機能異常

心理社会的ストレス

不安

うつ

妄想や妄想概念としての頭痛

筋性ストレス

緊張型頭痛に対する薬剤過剰摂取

他の器質性疾患により緊張型頭痛が増悪

痛みの性質は圧迫あるいは締めつけられる感じ。

頭痛が 1 カ月の中、15 日未満であれば反復発作性緊張型頭痛、15 日以上が 6 カ月間続けば慢性緊張型頭痛

2. 鎮痛薬および NSAIDs・カフェイン・抗うつ薬

1) 鎮痛薬および NSAIDs

緊張型頭痛治療には数多くの非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) が用いられており controlled study も行われてはいるが、各種 NSAIDs の効果の差は少なくしかも不定である。教科書的にはアセトアミノフェン：acetaminophen (ナバ®、ピリナジン® など) は NSAIDs に分類されておらず単に鎮痛薬 (simple analgesics) とされる。この鎮痛薬やアスピリン：acetylsalicylic acid (アセチルサリチル酸) は世界中で医師の処方によらず自己投薬されている。フェナセチンの代謝産物でもあるアセトアミノフェンは軽度から中等度の緊張型頭痛に対し有効である。

本邦で実際に頭痛治療薬として健保適用が認められているのはアスピリン、アセトアミノフェン、メフェナム酸：mefenamic acid (ポンタール® など) のみである。3 薬剤ともに緊張型頭痛に用いられる薬剤という意味ではエビデンスも確立されている。

1988 年の国際頭痛学会 (IHS) 以前の検討、すなわち筋収縮性頭痛の診断に基づいた検討ではあるが、イブプロフェン：ibuprofen (ブルフェン® など) はプラセボに対し有意な効果があった一方、アスピリンは効果がなかったというトライアルがある 1) (Ib)。この報告では副作用もイブプロフェンの方が少なかった。さらにイブプロフェンは 200mg の少量でもアスピリンより効果があるとの報告もある (Ib) 2)。また各群 150 例以上のトライアルで 400mg 投与ではアセトアミノフェン 1000mg 投与より有意な効果があったとい

う RCT データがある (Ib) 3). より最近の報告でもイブプロフェンの有効性が述べられており, Packman B ら 4) は可溶性イブプロフェン: solubilized ibuprofen (本邦ではスタデルム軟膏®) が有効と報告している (Ia). ETTH 患者に対し, ケトプロフェン: ketoprofen (カピステン®, ケトプロ®) 25mg とアセトアミノフェン 1000mg の単回投与を行った報告では両者ともプラセボより効果はあった ($p < 0.001$) が両者間に有意差はなく, ケトプロフェンの副作用は軽い悪心のみであった (Ia) 5). しかし, van Gerven ら 6) はイブプロフェン 200mg よりケトプロフェン 50mg あるいは 25mg 投与でも効果があったとしている. また, Dahlof と Jacobs 7) は 中等から重症にケトプロフェン 50mg 投与がアセトアミノフェンより有用であると述べている (Ib).

Lange と Lentz は 8) 345 名の TTH を対象にした結果, イブプロフェン 200mg とケトプロフェン 12.5mg あるいは 25mg 投与とナプロキセン: naproxen (ナイキサン® など) 275mg が同等に有効かつ安全であるとしている (Ib).

149 例を対象とした RCT でナプロキセンはプラセボとアセトアミノフェンより有意に効果があり, しかも効きがより速いとの報告がある (Ib) 9).

Harden ら 10) は Ketrolac (本邦にはなし) 60mg 筋注が効果ありと報告している (Ib).

2) カフェイン

300 例以上の multi-centre, randomized, double-blind crossover 試験 11) で NSAIDs との併用効果は一応実証されている (Ia). 但し, 副作用として胃部不快感などあり, 日本人の場合投与量は考慮すべき余地がある. また, 薬剤誘発性頭痛を惹起する可能性も知ったうえでの投与が必要である. Diamond S ら 12) は Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache というタイトルで multi-centre RCT の結果, 両者の併用がイブプロフェン単独あるいはプラセボに勝ると報告している (Ia).

3) 抗うつ薬

多くの検討からアミトリプチリン: amitriptyline (トリプタノール® など: 10-25mg/日) のエビデンスは高いと考えられお勧め度は A である 13,14,15) (それぞれ Ib, IIb, Ib). 但し, 副作用として口腔内乾燥, 眠気などがあることに注意が必要である. マプロチリン: maprotiline (ルジオミール®), ミアンセリン: mianserine (テトラミド®) の効果がこれに続く. Hershey は 16) 小児にもアミトリプチリン 1 mg/kg per day の量で効果ありとして

いる (IIb, 但し片頭痛も含む). これに対し, Gobel ら 17) は筋電図, 随伴性陰性変動 (CNV) を用いた検討で, この効果は完全なものではないとしている (Ib). Langemark と Olesen は 18) スルピリド : sulpiride (ドグマチール® など) は CTTH に効果があるが有意ではないと報告している (IIa).

セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) も考慮されるが, シタロプラム : citalopram (本邦未発売) では効果なしのデータもある 19) (IIb). またパロキセチン : paroxetine (本邦ではパキシル®) も効果がないと報告されている 18) (IIa). ただしフルボキサミン : fluvoxamine (本邦ではデプロメール®, ルボックス®) は non-depressive の CTTH に効果ありのデータがありお勧め度 B とする 20) (IIb).

ベンラファキシン : venlafaxin 150mg (本邦未発売のノルアドレナリン再取り込み阻害薬 : SNRI) は CTTH に効果ありとの報告がある 21) (IIb). 三環系抗うつ薬は効果としてのエビデンスはほぼ確立しているが, 副作用の点から, SSRI の推奨度の方が高い可能性もある. また, CTTH の急性期にブスピロン : buspirone (本邦になし. 類似薬としてはタンドスピロン : セデイール®) の効果ありとの報告もある 22) (Ib).

3. 抗不安薬・筋弛緩薬・スマトリプタン・その他

1) 抗不安薬

CTTH にアルプロゾラム : alprazolam (ソラナックス® など) が効果ありとの報告がある 23) (Ib). ただし, わが国ではベンゾジアゼピン系薬剤のうちエチゾラム : etizolam (デパス®) のみが健保適用となっている.

これらの療法の効果は薬剤効果に対する慣れと引き続いて生じるリバウンドによる頭痛発現を念頭におき考慮すべきである. 臨床的にエチゾラムは緊張型頭痛に多く使用されているが, RCT がなく有用であるという根拠を示すには現時点で不十分といわざるを得ない. この観点からは, お勧め度は C に留まる. しかし, 経験上の効果, 安全性に関して優良な薬剤であろうという意見も多く, 短期投与に限定すればお勧め度 B も考慮される. いずれにせよ次回のガイドライン改訂までに RCT が施行されるべきであり, その結果によりお勧め度も改訂されるべきであると思われる.

Thomas と Stone は 24) メイジャートランキライザーに分類されるプロクロルペラジン : prochlorperazine (ノバミン®) 10mg 静注とプラセボ坐薬, 25mg プロクロルペラジン坐薬とプラセボ静注(生食)と比較した。結果としてプロクロルペラジン静注は頭痛軽減に坐薬より有効であった (Ib)。クロルプロマジン : chlorpromazine (ウインタミン®) 静注が効果あるとの報告もある 25) (III)。

2) 筋弛緩薬

A. チザニジン (テルネリン®)

チザニジン : tizanidine (テルネリン®) は効果ありとの報告が多い 26,27) (それぞれ IIb, Ib)。近年でも臨床試験が多く睡眠パターンが著明に改善したとの報告 28) (III), CTTH に 6-12mg 投与で 50%以上の効果があったがプラセボでもほぼ同じ効果があった(すなわちチザニジンの効果なし)との興味ある報告もある 29) (Ib)。以上よりお勧め度 B と考えられる。

B. エペリゾン : eperisone (ミオナール®)

チザニジンに比べるとずっと試験が少ない。

C. ダントロレン : dantrolene (ダントリウム®)

ダントロレンなどの末梢作用薬は効果なしと判定してよいようである。

3) スマトリプタン

スマトリプタン : sumatriptan はいわゆる混合型に効果ありとの RCT がある 30) (Ib)。

4) その他

A. バイオフィードバック (認知行動療法)

ETTH には有用との報告が多い 31,32,33) (それぞれ IIb, III, II)。1994 年の Boggards ら 34) の筋電図バイオフィードバックに関するメタアナリシスの結果においても有用となっている (Ia)。さらに, Schoenen は 35) 筋電図バイオフィードバック法はアミトリプチリンと同様の効果ありとしている (Ia でない Review)。エビデンスは多くあり, お勧め度は B であるがわが国での実績はほとんどない。

B. 後頸部指圧

CTTH に有用との報告あり 14) (Ia)。Grunnet-Nilsson と Bove は 36) cervicogenic headache

に効果があったとしている (IIa).

マッサージと指圧師による指圧を項部のマッサージと低出力のレーザー光線照射を対照に検討したが、有意差はなかった 37) (IIa).

ただし、重篤な副作用も報告されているのでお勧めせず。

C. 鍼灸

効果ありとの報告 38,39) (それぞれ Ia, Ib) もあるが、一方、効果なしの報告もある 40,41,42) (それぞれ Ib, Ia, Ib). 鍼灸に対し経験豊富な施術者に限定した場合お勧め度 C.

D. ボツリヌス毒素

Schulte-Mattler ら 43) は 25 単位 (0.25ml) のボツリヌス毒素 : botulinum toxin (ボトックス®) を合計 200 単位筋注, 2 週間目に検討し (III) 頭痛は有意に減少し, 副作用はなかったとしている. また, Wollina は 44) 8 例の女性に 20-25U 投与で有用と報告している (III). 一方, Gobel ら 45) (Ia), Rollnik ら 46) (Ib) は効果なしとしている. いずれにせよ, 本邦では対象限定認可なのでお勧めせず. 使用は厳禁.

E. タイガーバーム : Tiger Balm

有意に効果ありとされる 47) が, アセトアミノフェンと同等であったという (Ia).

F. percutaneous electrical nerve stimulation (PENS)

片頭痛および緊張型頭痛で有効とされている 48) (IIb). 経皮的電気刺激 (TENS), 牽引, マッサージ, 振動, 指圧をおこない visual analogue scale :VAS で有意な改善 ($p<0.0001$) がみられ, しかも 副作用はなかったとの報告もある 49) (III). お勧め度 C.

G. 催眠療法 (hypnotherapy)

Melis ら 50) は頭痛の頻度, 持続時間, 強度に有意な減少が認められたと報告 (IIa). また, Spinhoven と Kuile は 51) $p<0.01$ で有効 ($n=150$ 以上) としている (Ib).

H. L-N(G)- 塩酸メチルアルギニン (L-NMMA) による nitric oxide synthase (NOS) 抑制

Ashina ら 52,53,54) はフリーラジカルである一酸化窒素の産生に必要な一酸化窒素シンターゼ (nitric oxide synthase : NOS) を抑制する L-N(G)- 塩酸メチルアルギニン (L-NMMA) 投与により筋の圧痛が軽減し, VAS による評価で臨床的に頭痛が緩和されることを示した (それぞれ IIb).

I. L-5-ヒドロキシトリプトファン : hydroxytryptophan (5-HTP)

300 mg per day 投与が効果ありとの報告がある 55) (Ib)

4. 緊張型頭痛治療の総括と勧告

表 11 に緊張型頭痛治療薬のサマリーを米国頭痛コンソーシアムの方式に準じて示した。後述するとおり緊張型頭痛の治療全般に関していえば、かならずしも全てエビデンスに基づいた治療が優先されるわけではない。しかし、治療の中心となるであろう薬物治療について述べれば、NSAIDs の使用が最も勧められる。胃腸障害、造血器障害などの副作用があり、本邦における薬剤の至適用量は欧米と比較して少ない。アスピリンでいえば欧米では 650-1000mg の使用が多いが、本邦では 330-660mg が勧められる。また、NSAIDs の慢性的使用による更なる頭痛誘発が問題となる。さらに、カフェインの併用はエビデンスがあるものと結論されるが、とくに消化器系副作用が考慮されるべきである。

予防的投薬として推奨されるのは抗うつ薬、とりわけ三環系抗うつ薬であるが、口腔内乾燥、眠気、とりわけ抗コリン作用の発生には注意が注がれるべきである。抗うつ薬に引き続き、トランキライザー、筋弛緩薬が推奨されるが、いずれもお勧め度 B 以下である。

コメントに付記した頭痛体操やバイオフィードバックについては、エビデンスの有無にかかわらず考慮されるべきものであろう。

付) コメント

健保適用について

本稿で述べたとおり緊張型頭痛治療には数多くの鎮痛薬、NSAIDs が用いられているが、本邦で実際に頭痛治療薬として健保適用が認められているのはアスピリン（アセチルサリチル酸）、アセトアミノフェン、メフェナム酸のみである。また、お勧め度は低いがベンゾジアゼピン系薬剤のうちエチゾラム（デパス®）が健保適用となっている。

薬物併用療法について

わが国では鎮痛薬、NSAIDs、ベンゾジアゼピン系薬剤、筋弛緩剤の併用がしばしば臨床的に行われており、実際に効果もあがっていると考えられている。しかし、エビデンスについて論じられる基礎データが皆無であり、今後の検討が必要である。

頭痛体操について

Physiotherapy と tension headache で検索すると Medline (Ovid, Pub Med) 上 3 件しかない。検索方法を変えると、もう少し出てくるが、電子検索上、エビデンスのある報告は少ないと考えられる。2 つのメタアナリシス 34,56) (いずれもレベル Ia) では、その効果が有意であり、とくにこれは家庭内で行えることを考慮するとコストが 1/5 で済むと報告されている。しかし、これらの論文のなかで使用されている physiotherapy は Jcobsen (1938) の方法、あるいはその変法を使用したものが中心となっており、日本で汎用されている。いわゆる頭痛体操とは異なると考えられる。また、広く mobilization of the cervical spine という検索用語で抽出できる文献をどう扱うかという疑問もあり、これらの文献を日本の頭痛体操の効果としてそのまま評価することはできない。したがって、日本の頭痛体操はエビデンスレベル 4 の専門家の意見・経験として推奨することになる 57,58)。しかし、頭痛体操は副作用が少ない点、コストの点からあえて、お勧め度 B として推奨する。元来、physiotherapy を含めた頭痛治療のための体操は RCT が困難であり今後なんらかのかたちでの検討が期待される。

文献

Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. Headache. 1983; 23: 206-210

Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. Cephalalgia. 1995; 15: 531-535

Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. Journal of Clinical Pharmacology. 1996; 36: 1120-1125

Packman B, Packman E, Doyle G, et al. Jayawardena S. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset relief and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. Headache. 2000; 40: 561-567

Steiner TJ, Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg).

Cephalalgia. 1998; 18: 38-43

van Gerven JM, Schoemaker RC, Jacobs LD, et al. Ouwersloot-van der Meij MJ. Hoedemaker HG. Cohen AF. Self-medication of a single headache episode with ketoprofen ibuprofen or placebo home-monitored with an electronic patient diary. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1996; 42: 475-481

Dahlof CG, Jacobs LD, Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia*. 1996; 16: 117-123

Lange R, Lentz R, Comparison ketoprofen ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Under Experimental & Clinical Research*. 1995; 21:89-96

Miller DS, Talbot CA, Simpson W, et al. A comparison of naproxen sodium acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache*. 1987; 27: 392-396

Harden RN, Rogers D, Fink K, et al. Controlled trial of ketorolac in tension-type headache. *Neurology*. 1998; 50: 507-509

Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1994; 56: 576-586

Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000; 68: 312-319

Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Amitriptyline, a combined serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor, reduces exteroceptive suppression of temporal muscle activity in patients with chronic tension-type headache. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*. 1996; 101: 418-422

Boline PD, Kassak K, Bronfort G, et al. Anderson AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics*. 1995; 18: 148-154

Pfaffenrath V, Diener HC, Isler H, et al. Efficacy and tolerability of amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache: a multi-centre controlled study. *Cephalalgia*. 1994; 14: 149-155

Hershey AD, Powers SW, Benti AL, et al. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache*. 2000; 40: 539-549

Gobel H, Hamouz V, Hansen C, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache-duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle

activity readings. *Pain*. 1994; 59: 241-249

Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. *Headache*. 1994; 34(1): 20-24

Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996; 61: 285-290

Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. *Headache*. 1994; 34: 44-49

Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, et al. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000; 40: 572-580

Mitsikostas DD, Gatzonis S, Thomas A, et al. Buspirone vs amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1997; 96: 247-251

Shukla R, Nag D, Ahuja RC. Alprazolam in chronic tension type headache. *Journal of the Association of Physicians of India* 1996; 44: 641-644

Thomas SH, Stone CK. Emergency department treatment of migraine tension and mixed-type headache. *Journal of Emergency Medicine*. 1994; 12: 657-664

Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache treatment in an emergency unit of the city of Ribeirao Preto, Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1999 ; 57: 813-819

Shimomura T, Awaki E, Kowa H, et al. Treatment of tension-type headache with tizanidine hydrochloride: its efficacy and relationship to the plasma MHPG concentration. *Headache*. 1991; 31: 601-604

Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache*. 1992; 32: 509-513

Krusz JC, Belanger J, Mills C. Tizanidine: A novel effective agent for the treatment of chronic headaches. *Headache Quarterly*. 2000; 11(1): pp 41-45

Murros K, Kataja M, Hedman C, et al. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache*. 2000; 40: 633-637

Brennum J, Kjeldsen M, Olesen J. The 5-HT₁-like agonist sumatriptan has a significant effect in chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 1992; 12: 375-379

Riabus MV, Kolosova OA. Treatment of various forms of tense headaches by biofeedback. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*. 1999; 99: 35-38

Arena JG, Bruno GM, Hannah SL, et al. A comparison of frontal electromyographic biofeedback training, trapezius electromyographic biofeedback training, and progressive muscle relaxation therapy in the treatment of tension headache. *Headache*. 1995; 35: 411-419

Bussone G, Grazzi L, D'Amico D, et al. Biofeedback-assisted relaxation training for young adolescents with tension-type headache: a controlled study. *Cephalalgia*. 1998; 18: 463-467

Bogaards MC, ter Kuile MM. Treatment of recurrent tension headache: a meta-analytic review. *Clinical Journal of Pain*. 1994; 10(3): 174-190

Schoenen J. Treatment of tension headache. *Revue Neurologique*. 2000; 156 Suppl 4: 4S87-92

Grunnet-Nilsson N Bove G. Spinal manipulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Ugeskr Laeger* 2000; 162: 174-177

Bove G, Nilsson N. Spinal manipulation in the treatment of episodic tension-type headache: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280: 1576-1579

Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 1999; 19: 779-786

Hansen PE Hansen JH. Acupuncture treatment of chronic tension headache-a controlled cross-over trial. *Cephalalgia* 1985; 5: 137-142

Tavola T, Gala C, Conte G, et al. Traditional Chinese acupuncture in tension-type headache: a controlled study. *Pain*. 1992; 48: 325-329

White AR, Resch KL, Chan JC, et al. Acupuncture for episodic tension-type headache: a multicentre randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2000; 20: 632-637

Karst M, Rollnik JD, Fink M, et al. Pressure pain threshold and needle acupuncture in chronic tension-type headache--a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2000; 88: 199-203

Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *European Journal of Medical Research*. 1999; 264: 183-186

Wollina U. Botulinum A toxin for wrinkles: release from tension headache. *Eur Acad Dermatol Venereo* 2000; 1 14: 139-145

Gobel H Heinze A Heinze-Kuhn K Jost WH. Evidence-based medicine: botulinum toxin A in migraine and tension-type headache. 2001; *J Neurol* 248 (Suppl 1): 1/34-1/38

Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, et al. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind placebo-controlled study. *Headache*. 2000; 40: 300-305

Schattner P, Randerson D. Tiger Balm as a treatment of tension headache. A clinical trial in general practice. *Australian Family Physician*. 1996; 25 (2): 216 218 220

Ahmed HE, White PF, Craig WF, et al. Ghoname ES. Gajraj NM. Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of headache. *Headache*. 2000; 40: 311-315

Stone RG, Wharton RB. Simultaneous multiple-modality therapy for tension headaches and neck pain. *Biomedical Instrumentation & Technology*. 1997; 31: 259-262

Melis PM, Roomans W, Spierings EL, et al. Treatment of chronic tension-type headache with hypnotherapy: a single-blind time controlled study. *Headache*. 1991; 31: 686-689

Spinhoven P Kuile T. Treatment outcome expectancies and hypnotic susceptibility as moderators of pain reduction in patients with chronic tension-type headache. *The International of Clinical and Experimental Hypnosis* 2000; 48: 290-305

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al. Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain*. 2000; 123 (Pt 9): 1830-1837

Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, et al. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet*. 1999; 353: 287-289

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain*. 1999; 122 (Pt 9): 1629-1635

Ribeiro CA. L-5-Hyd roxytryptophan in the prophylaxis of chronic tension-type headache: a double-blind randomized placebo-controlled study. For the Portuguese Head Society. *Headache*. 2000; 40: 451-456

Haddock CK Rowan AB Andrasik F: Home-based behavioral treatments for chronic benign headache:a meta-analysys of controlled trials. *Cephalgia* 1997; 17: 113-118

荒木信夫, 濱口勝彦 : 濱口勝彦. 筋収縮性頭痛の運動療法の実際. *臨床成人病* 1999 ; 29 : 1041-1046

作田学 : 緊張型頭痛 治療の実際. *日本内科学会誌* 2000 ; 90 : 636-641

IV. 群発頭痛 Cluster headache

1. はじめに

群発頭痛は、数多くの頭痛の中で極めて特殊な型で、しかも頻度が比較的稀なために、これまで正確な診断が下されにくかったもののひとつである。群発頭痛の有病率は約 0.07-0.09%とされている。最近の疫学的調査¹⁾によると、群発頭痛の発生率 (incidence) は、人口 10 万人 (person-year) に対し、男性で 15.6 人、女性で 4.0 人であり、全体では 9.8 人であったと報告されている。これは片頭痛の発生率の約 1 / 25 に相当し、群発頭痛が極めて稀な疾患であることを再認識させるデータである。群発頭痛は、ある一定の期間 (多くの場合 1 ~ 2 ヶ月間) 連日しかも夜間、明け方のほぼ一定の時間に起こる激しい頭痛で、その起こり方が群発性のためにこう呼ばれている。群発期は、年に 1 ~ 2 回のこともあり、また数年に一度のこともあるが、その時期を過ぎると頭痛は起こらない。激しい頭痛は 1 ~ 2 時間続きその後自然に軽快するが、主に睡眠中に発症するために、眠ること自体を恐怖に感じている患者も多い。片頭痛が女性に多いのと対照的に群発頭痛は 20 ~ 30 歳代の男性に圧倒的に多いことが特徴である (男 : 女 = 5 ~ 9 : 1)。

なお、上に述べた群発期と寛解期を示す episodic type (発作型) は全群発頭痛の 85% を占めるが、残り 15% は寛解期の認められない chronic type (慢性型) である。15% の慢性型の 10% は発症時から寛解期の無い型であるが、5% は発作型から変化したものである。ここでは episodic cluster headache および chronic cluster headache の和名を日本頭痛学会訳に則り、それぞれ「反復発作性群発頭痛」、「慢性群発頭痛」と表記する。

群発頭痛は、以前は片頭痛の一亜型としてとらえられていたが、現在は国際頭痛学会の頭痛分類委員会 (Headache Classification Committee of the International Headache Society : IHS) により片頭痛から独立した疾患単位として扱われ (表 12)、その診断基準も表 13 のように明示されている。

群発頭痛の薬物療法には頭痛発作時に使用する急性期治療、および頭痛発作の頻度や程度を減少させ、急性期治療薬の効果を高めるために使用される予防療法がある。

今回は 2001 年 10 月までに PubMed に登録された文献 (1966 年 ~ 2001 年 10 月) から英

語又は日本語で発表された論文で，片頭痛急性期治療を扱ったものを検索した．また医中誌 Web を用いて同様に日本語による文献も検索した．

表 12 国際頭痛学会による群発頭痛の分類

3.1 群発頭痛 (Cluster headache)

3.1.1 周期性不明の群発頭痛 (Cluster headache periodicity undetermined)

3.1.2 反復発作性群発頭痛 (Episodic cluster headache)

3.1.3 慢性群発頭痛 (Chronic cluster headache)

3.1.3.1 初発時より慢性のもの (Unremitting from onset)

3.1.3.2 反復発作性から慢性に移行したもの (Evolved from episodic)

3.2 慢性発作性片側頭痛 (Chronic paroxysmal hemicrania)

3.3 診断基準を満たさない群発頭痛様疾患 (Cluster headache-like disorder not fulfilling above criteria)

表 13 国際頭痛学会による群発頭痛の診断基準

群発頭痛

- A. 次の B～D を満足する発作が 5 回以上ある．
- B. 眼窩部，眼窩上部および/または側頭部に片側性の激しい痛みが，治療しなければ 15～180 分間持続する．
- C. 痛みと同側に次のうち少なくとも 1 項目をとまなう．

結膜充血

流涙

鼻閉

鼻汁

前額と顔面の発汗

縮瞳

眼瞼下垂

眼瞼浮腫

D. 発作頻度が 1 回/2 日～ 8 回/日である.

E. 次のうち 1 項目を満たす.

臨床的に器質性疾患を否定しうる.

臨床的に器質性疾患を疑われても検査により否定できる.

器質的疾患が存在しても, 経過から群発頭痛との関係が否定できる.

反復発作性群発頭痛

A. 上記群発頭痛の診断基準を満たす.

B. 未治療患者では, 短くても 14 日間の寛解期をはさんで, 頭痛群発期が少なくとも 7 日～ 1 年間持続する.

慢性群発頭痛

A. 上記群発頭痛の診断基準を満たす.

B. 1 年間あるいはそれ以上の期間にわたり, 14 日間以上の寛解期が見られない.

2. 群発頭痛の治療

群発頭痛の治療は, 群発期における頭痛発作時の治療と頭痛発作の予防とに分かれる.

1) 頭痛発作時の治療

頭痛発作時の治療は、以下のようなものがある。

A. トリプタン系薬剤（スマトリプタン、ゾルミトリプタンなど）の頓用

トリプタン系薬剤は外国では群発頭痛の頓用特効薬としてすでに定着しており、スマトリプタンでは 6mg 皮下投与が極めて有効とされている。スマトリプタンの急性期群発頭痛に対する大規模臨床試験では、スマトリプタンは皮下投与後 10 分以内ですでに頭痛抑制効果を示し、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ている 2,3) (Ib)。

また随伴する自律神経症状も疼痛とほぼ同期して消失する 4)。トリプタンの効果は時間とともに減衰せず、副作用も片頭痛への使用に比べて少ない 5)。また、鼻腔スプレーによる鼻腔内投与 (20mg/dose) の有効性も報告されている 6) (II)。

我が国でもスマトリプタンは皮下投与 (3mg) の有効性は、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されている 7) (Ib)。我が国で認可されたのは 1 アンプル 3mg の製剤である。

また、最近、ゾルミトリプタンの経口投与 (外国では 5-10mg) が反復発作性群発頭痛の急性発作への有効性が高いことが報告された 8,9) (II)。我が国で認可されたのは 1 錠 2.5mg の製剤であるが、群発頭痛の適応はまだ認められていない。

B. 100%酸素をフェイスマスク側管より 7l /分で 15 分間吸入

この治療法は Horton¹⁰⁾により提唱された。発作後 10 分以内に開始されるのが望ましく、頭痛が最も強くなった時に吸入すると有効性が高い。Kudrow¹¹⁾によると 100%酸素吸入後、7 分以内に 62 %で改善がみられ、さらに 8 ~ 10 分後に 31 %で改善がみられた。Fogan¹²⁾は、群発頭痛患者で 100%酸素あるいは空気の吸入による治療を二重盲検比較試験で行い、100%酸素吸入では約 80 %に改善がみられ、空気吸入に比して有意差を認めている (II)。

C. リドカイン、コカイン 13,14,15)

4-10% リドカインあるいは 10% コカインを頭痛側の鼻腔内に点鼻する方法。有効な症例もあるが、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されていない (IV)。

D. エルゴタミン製剤

海外では酒石酸エルゴタミンは吸入型が使用されており、有効な症例も多く報告されている 16)が、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されていない。また、本邦では経口投与のみしか認可されておらず、経口薬では効果は期待できない (IV)。

ジヒドロエルゴタミンの吸入薬（本邦未発売）も有効な症例が多く報告されている 17) が、プラセボとの二重盲検比較試験における有効性は確認されていない (IV)。

E. 鎮痛薬（非ステロイド系鎮痛薬）

群発頭痛の頭痛発作には通常の鎮痛薬（非ステロイド系鎮痛薬）は無効である。

2) 群発頭痛の予防

A. 群発期における反復発作性群発頭痛の予防

群発期における毎日の頭痛発作の予防には、ベラパミル、プレドニン、エルゴタミン、リチウム、メチセルジド（本邦未発売）などが使用される。

カルシウム拮抗薬

最近、海外では反復発作性群発頭痛に対するベラパミル 360mg/日の予防効果が、プラセボ対照二重盲検試験で確認されている 18) (II)。

なお、海外ではベラパミルと他 1 剤の組み合わせが推奨されている。最近本邦で発売された片頭痛予防薬であるカルシウム拮抗薬のロメリジンは、現在群発頭痛には健保適用がないが、臨床治験の段階で若干の予防効果が期待されている。

副腎皮質ステロイド

Kudrow ら 19) によるとプレドニン 40mg の投与により多くの例で改善がみられたが、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 (IV)。

エルゴタミン製剤 20)

酒石酸エルゴタミン (1-2mg) の就寝前の予防内服が有効な例も多いが、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 (III)。

なお、本剤の使用にあたって、片頭痛患者にしばしばみられるエルゴタミン誘因性頭痛は、群発頭痛においてはみられない。

β 遮断薬

片頭痛では予防に有効である 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。

スマトリプタン

海外ではスマトリプタンの群発頭痛の発作予防効果が期待され、試験が行われたが予防内服 (300mg/日) は無効という結果に終わっている 21)。

B. 慢性群発頭痛の予防

カルシウム拮抗薬

慢性型群発頭痛の予防にはカルシウム拮抗薬，とくにベラパミルが有効である．海外では 40mg から 720mg までの広い範囲の用量での使用が報告されているが，心伝導遅延作用が著明なため徐脈や心不全の合併が問題となる (III)．

炭酸リチウム 22,23,24)

炭酸リチウムは慢性型群発頭痛の約 40%程度に有効とされているが，最近の報告ではその有効性が疑問視されている (IV)．

その他

最近，バルプロ酸 25,26)，gabapentin27)，topiramate28)の有効性が報告されているが，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 (IV)．

以上，群発頭痛の薬物療法に関しては，現在のところトリプタン系薬剤以外には，残念ながら海外でも確固とした evidence-based medicine (EBM) が確立していない．(表 14)そこで，現時点では 9th International Headache Research Seminar-Cluster Headache and Related Conditions, Copenhagen, November 20-22, 1998 による群発頭痛の薬物療法の指針を表 15～1729,30)に示す．

薬物療法が無効の群発頭痛例において，神経ブロック療法として三叉神経ブロック，星状神経節ブロック，翼口蓋神経節ブロックなどが行われることがある．また，外科的治療として，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．最近は，ガンマナイフによる治療 31)も行われている．

3. その他の群発頭痛様頭痛

群発頭痛をはじめ，chronic および episodic paroxysmal hemicrania, SUNCT 症候群，hemicrania continua などは比較的短時間持続型という特徴を有し，しかも自律神経症状を

伴うため近年 trigeminal-autonomic cephalalgias (TACs) と一括呼称され鑑別が必要である 32).

1) 慢性発作性片側頭痛 Chronic Paroxysmal Hemicrania (CPH)

CPH は 1974 年 Sjaastad らによって報告され 33), IHS の分類では 3.2 の項目に分類されている (表 12). 常に同じ側の眼球周囲から前頭側頭部, さらに耳介上部から後部にかけて, 拍動性の痛みが出現する. 同側の流涙, 鼻閉・鼻汁, 結膜充血が随伴症状として現れる. 頸髄神経 C2-5 領域の機械的刺激で誘発される. 有病率は群発頭痛よりさらに少なく, 女性に多い (男:女=1:2). 発作の持続時間は 2-25 分と短く 1 日に 15 回以上と出現頻度が高い. 夜間発現特異性はなく, インドメタシンが著効する (III). また, スマトリプタン皮下投与が有効であったとする報告もみられる 34) (IV).

2) 反復発作性片側頭痛 Episodic Paroxysmal Hemicrania (EPH)

本頭痛も一侧の自律神経症状を伴う激しい頭痛で連日, 持続は極めて短時間 (1 ~ 30 分) で頻繁に出現する 35). 発現に性差はない. 数週から数ヶ月の寛解期がありこの点は反復発作性群発頭痛に類似している. アルコールで発作が誘発され, インドメタシンが奏効する (III).

3) SUNCT 症候群

症候の特徴である Short lasting, Unilateral, Neuralgiform (headache attacks), Conjunctival injection, Tearing and rhinorea の頭文字を組み合わせて命名された症候群である 36). 男性に多く (男:女=4:1), 三叉神経第 1 枝領域に局限する拍動性で灼熱感を有する疼痛が短い持続 (約 1 分) で 1 日に何度も頻発する (1 - 90 回). 随伴症状は結膜充血と流涙は常に見られ, 鼻閉・鼻汁, ホルネル徴候などもしばしば認められる. 特異的な治療はなく, 抗痙攣薬であるカルバマゼピンやラモトリジン 37), ギャバペンチン 38)がある程度効果があったとの報告があるのみである (IV).

4) 持続性片側頭痛 Hemicrania continua

常に一定の側に長期にわたって生じる持続性の頭痛. 数日間にわたり, 間歇的で持続的な頭痛を示すタイプもある. 痛みの強さは中等度であるが夜間に眼瞼下垂, 縮瞳, 流涙,

発汗などの自律神経症状を伴って増強する 39). 女性に多く (男 : 女 = 1 : 2), 悪心や羞明といった片頭痛的な特徴と結膜充血・流涙といった群発頭痛的な特徴を示す. インドメタシンが有効である (III). スマトリプタンは無効であったとの報告がある.

5) Hypnic Headache

群発頭痛に発症様式はきわめて酷似するが, 両側性のこともあり, 自律神経症状はみられない 40). 入眠後一定の経過で発症し, 持続は 5—60 分で, おそらく REM 睡眠が引き金となって発症するのであろうとされている. 治療として炭酸リチウム, カフェイン, メラトニンなどが使用されている (IV).

文献

Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, et al. Incidence of cluster headaches: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 44: 433-437, 1994

Sumatriptan Cluster Headache Study Group: Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Eng J Med* 325: 322-326, 1991

Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, et al. the sumatriptan Cluster Headache Study Group: Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 88: 63-69, 1993

Hardebo JE. Subcutaneous sumatriptan in cluster headache: a time study of the effect on pain and autonomic symptoms. *Headache* 33: 18-21, 1993

Gobel H, Linder V, Heinze A, et al. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology* 51: 908-911, 1998

Hardebo JE, Darlof C. Sumatriptan nasal spray (20mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 18: 487-489, 1998

坂井文彦, 福内靖男, 松本清, 他 : 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* 16 : 301-323, 2000

Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of

cluster headache. *Neurology* 54: 1832-1839, 2000

Bernstein W. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 55: 1239, 2000

Horton BT. Histaminic cephalalgia: differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 31: 325-33, 1956

Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 21: 1-4, 1981

Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen air inhalation. *Arch Neurol* 42: 362-3, 1985

Barre F. Cocaine as an abortive agent in cluster headache. *Headache* 22: 69-73, 1982

Kitelle JP, Grouse DS, Seybroero ME. Cluster headache: local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol* 42: 496-8, 1985

Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 35: 83-4, 1995

Graham JR, Malvea BP, Gram HF: Aerosol ergotamine tartrate for migraine and Horton's syndrome. *New Engl J Med* 263: 802-804, 1960

Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 6: 51-4, 1986

Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: double-blind study versus placebo. *Neurology* 54: 1382-1385, 2000

Kudrow L. Cluster headache: mechanisms and management. New York: Oxford University Press, 1980

Kudrow L. Cluster headache: diagnosis, management, and treatment. In: Dalessio DJ, Silberstein SD, editors. *Wolff's headache and other head pain*, 6th edn. Oxford: Oxford University Press, 171-97, 1993

Monstad I, Krabbe A, Micieli G, et al. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 35: 607-613, 1995

Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 21: 132-9, 1981

Bussone G, Leone M, Peccarisi C. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 30: 411-17, 1990

Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, et al. Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of

lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 17: 673-5, 1997

Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trail. *Cephalalgia* 9: 195-8, 1989

Wheeler S. Significance of migrainous features in cluster headache: divalproex responsiveness. *Headache* 53: 234-6, 1998

Ahmed F. Chronic cluster headache responding to gabapentin: a case report. *Cephalalgia* 20: 252-253, 2000

Wheeler SD, Carranza EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 53: 234-235, 1999

Tfelt-Hansen P. Cluster headache: general management and acute treatment: discussion summary. In: J Olesen, PJ Goadsby, editors. *Cluster Headache and Related Conditions*. Oxford: Oxford University Press; p253-254, 1999

Tfelt-Hansen P. Prophylactic pharmacotherapy of cluster headache. In: J Olesen, PJ Goadsby, editors. *Cluster Headache and Related Conditions*. Oxford: Oxford University Press; p257-263, 1999

Ford RG, Ford KT, Swaid S, et al. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 38: 1-9, 1998

Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headache with autonomic features, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209.

Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?), treatable headache entity. *Headache* 1974; 14: 105-108.

Pascual J, Quijano J. A case of chronic paroxysmal hemicrania responding to subcutaneous sumatriptan. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1998; 65: 407.

Kudrow L, Esperansa P, Vijayan N. Episodic paroxysmal hemicrania? *Cephalalgia* 1987; 7: 197-201.

Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. *Cephalalgia* 1989; 9:147-156.

D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M. Possible usefulness of lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 1999; 53, 1609.

Graff-Radford SB. SUNCT syndrome responsive to gabapentin (Neurotin). *Cephalalgia* 2000; 20: 515-517.

Sjaastad O, Spierings EL. 'Hemicrania continua': another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 1984; 4: 65-70.

Raskin NH. The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988; 28: 534-536

V. 付記：薬剤長期乱用に伴う頭痛 Drug-induced Headaches

1. はじめに

国際頭痛学会では大項目の 8 番目に原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛を分類した 1). 頭痛薬長期乱用に伴う頭痛は 8.2 と 8.4 に分類される (表 18). 現在, 薬剤としては, 鎮痛薬, エルゴタミン, カフェイン, オピオイド, バルビツレート, トリプタン系薬剤の長期乱用により頭痛をきたすことが知られている. 国際頭痛学会の診断基準 (表 19, 20) によれば, 原因となる薬剤を中止後 1 ヶ月以内に薬剤に起因する頭痛は改善することになるが, もともと慢性頭痛の患者が薬剤を服用しているため, 実際には頭痛が持続することが多く, 治療困難な場合が多い. また薬剤長期乱用による頭痛患者はうつ状態やパニック障害などを合併するものも少なくない.

治療の原則としては, 原因薬剤の中止, 薬剤離脱症状に対する治療, 薬剤乱用の原因となった頭痛の予防, 患者教育となる. 外来での管理が困難な場合は入院治療が勧められる. 薬剤長期乱用による頭痛の治療は離脱療法に加え, 抗うつ薬, 抗てんかん薬, ステロイド, ジヒドロエルゴタミン注射薬 (本邦では未発売), トリプタン系薬剤, NSAIDs と様々な薬物療法が報告されているが, いずれも症例数が少なく, オープン試験がほとんどであり, 確立された治療法はない.

今回は 2001 年 6 月までに Pub Med に登録された文献から 'chronic daily headache', 'transformed migraine', 'intractable headache', 'medication-induced headache', 'analgesic withdrawal headache', 'analgesic rebound headache' のそれぞれと 'treatment' を掛け合わせ, 日本語または英語で発表された論文を検索した. 医中誌 Web を用いて日本語による

文献も検索した。ここでは本邦で使用可能な薬剤について紹介する。

表 18. 国際頭痛学会の分類

-
- 8. 原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛
 - 8.2 原因物質の慢性摂取または曝露による頭痛
 - 8.2.1 エルゴタミンによる頭痛
 - 8.2.2 鎮痛薬乱用による頭痛
 - 8.2.3 他の原因物質
 - 8.4 原因物質離脱頭痛（慢性使用）
 - 8.4.1 エルゴタミン離脱頭痛
 - 8.4.2 カフェイン離脱頭痛
 - 8.4.3 麻薬離脱頭痛
 - 8.4.4 他の原因物質
-

表 19. 原因物質の慢性摂取または曝露による頭痛の診断基準

頭痛は原因物質を 3 ヶ月以上毎日摂取後に起こる

必要最小量がある

頭痛は慢性である（1 ヶ月に 15 日以上）

原因物質の離脱後 1 ヶ月以内に頭痛は消失する。

8.2.1 エルゴタミンによる頭痛

エルゴタミン（経口 2mg 以上、坐薬 1mg 以上）を毎日摂取後に起こる

びまん性、拍動性頭痛で、間歇期や随伴症状がないことから片頭痛と区別される

8.2.2 鎮痛薬による頭痛

下記の 1 項目以上を満たす

- 1 ヶ月に 50g 以上のアスピリンまたは他の弱い鎮痛薬をアスピリン 50g 相当以上摂取
 - バルビツレートまたは他の非麻薬性薬剤配合の鎮痛薬を 1 ヶ月に 100 錠以上摂取
 - 1 種類以上の麻薬性鎮痛薬摂取
-

表 20. 原因物質離脱による頭痛

高用量の原因物質を 3 ヶ月以上毎日摂取後に起こる

原因物質摂取中止後数時間以内に起こる

原因物質再摂取により頭痛が改善する

原因物質離脱後 14 日以内に頭痛が消失する

8.4.1 エルゴタミン離脱頭痛

エルゴタミン（経口 2mg 以上，坐薬 1mg 以上）を毎日摂取後に起こる

エルゴタミン離脱後 48 時間以内に起こる

8.4.2 カフェイン離脱頭痛

カフェインを毎日摂取し 1 ヶ月に 15g 以上

カフェイン最終摂取後 24 時間以内に起こる

カフェイン 100mg 摂取により 1 時間以内に改善する

2. 原因薬剤からの離脱

原因薬剤を即中止する方法と漸減する方法との前向きランダム化試験は行われていない。入院による治療と外来治療との比較では、両群間に有意な差はみられなかったとの報告がある (Ib) 2)。Pini らは入院して、NSAIDs やデロラゼパム (本邦未発売) などの静注による治療後にカルシウム拮抗薬、β遮断薬、アミトリプチリンなどの予防療法を行った群と、外来で直ちに予防療法を開始した群とを比較し、治療 30 日後と 120 日後には両群とも頭痛強度と頭痛頓挫薬服用量が有意に減少したと報告している (IIb) 3)。外来で原因薬剤を即中止した Hering-Hanit らによる検討では離脱療法のみで 3 ヶ月後に頭痛頻度、強度のいずれも減少した。(IIb) 4)。入院のうへ、原因薬剤を中止し、三環系抗うつ薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬などの予防療法を行ったものでは、6 ヶ月後にも原因薬物服用量が減少しており、頭痛の改善が持続したとの報告 (IIb) 5) がある。入院による離脱療法を施行したものの長期経過をみると、平均 2.9 年後に 2 / 3 の患者で慢性頭痛が消失または 50 % 以上減少していたとの Diener らの報告 (III) 6)、5 年後に 50 % の患者で頭痛日数が 1 ヶ月に 8 日以下であったが、39.5 % では再び薬剤乱用となったとの Schnider らの報告 (III) 7) がある。またははじめは半数の患者で 50 % 以上の改善がみられるが、原因薬剤離脱後 4 年以内に 48.5% の症例で再び薬剤乱用となったという報告もある (IIb) 8)。

抗うつ薬

アミトリプチリンは慢性緊張型頭痛、片頭痛のいずれも予防効果が認められているが、薬剤長期乱用による頭痛に対してもプラセボ (トリヘキシフェニジル) を対照とした二重盲験比較試験で (n=17)、原因薬剤即中止後、アミトリプチリン投与群 (1 日 1 回 75mg 投与) では有意に頭痛頻度が減少したとの報告がある (Ib) 9)。また Linton-Dahlöf らは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 (1 日 10 ~ 50mg) を投与し、22 例中 10 例 (36 %) で頭痛日数が 50 % 以上減少したことを報告した (III) 10)。オープン試験では Bonuccelli らがデキサメタゾン 4mg / 日筋注 (2 週間) とアミトリプチリン 50mg / 日経口投与 (6 ヶ月間)、頭痛発作時のレスキュー薬としてスマトリプタン 6mg 皮下注の併用療法を行った。20 例中 18 例で薬剤離脱し、18 例中 11 例で 75 % 以上の頭痛頻度の減少がみられた (IIb) 11)。原因薬剤中止後にアミトリプチリン 10mg / 日と頭痛

発作時レスキュー薬としてナプロキセン 500mg を用いた報告では 46 例中 37 例で頭痛改善がみられている (IIb) 12).

SSRI に関しては、ランダム化二重盲検試験を用いた報告がある。フルオキセチン 20 ~ 40mg /日, 3 ヶ月間の投与で、フルオキセチン投与群はプラセボに比し有意に頭痛が改善した (Ib) 13)。ただし、フルオキセチンは現時点では本邦未発売である。

抗てんかん薬

バルプロ酸のオープン試験がある。低チラミン、低カフェインの食事療法とバイオフィードバック、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、三環系抗うつ薬などの薬剤投与を併用しても改善が得られなかった 30 例の慢性連日性頭痛患者に、バルプロ酸 1000 ~ 2000mg /日を 3 ヶ月間投与し、頭痛頻度と強さの減少がみられたとの報告がある (IIb) 14)。

非ステロイド系消炎鎮痛薬

ナプロキセン 500mg の連日投与が、エルゴタミン中止後の禁断症状の改善に有効との報告がある (n=22) (Ib) 15)。

トリプタン系薬剤

前兆を伴わない片頭痛が基礎にあるエルゴタミン離脱頭痛 6 例に対するスマトリプタンとプラセボのランダム化二重盲検試験では、スマトリプタン 4mg の皮下注によりエルゴタミン離脱後の激しい頭痛は全例で改善または消失したが、12 時間以内に頭痛が再発した (Ib) 16)。

プロクロルペラジン

135 例 (薬剤乱用者は 95 例) の後ろ向き検討では平均 6.2 日間の入院中に 5 ~ 8mg / 8 時間のプロクロルペラジン静脈内投与を開始したところ、鎮痛薬乱用者は平均 5.1 日間で計 98mg のプロクロルペラジン投与により 70 %が鎮痛薬を離脱できた (III) 17)。

ステロイド

Krymchantowski らは 400 例の薬剤乱用による頭痛患者で、外来で原因薬剤を中止し、プレドニゾンを経口で 60mg から開始し、2 日ごとに 20mg ずつ減量し計 6 日間投与し、

その後アミトリプチリン，アテノロール，フルオキセチン，フルナリジンなどの予防薬を開始した．プレドニゾン投与中の6日間に85%の患者が頭痛頻度の減少に気づき，治療開始30日後には頭痛頻度が有意に減少し，原因薬剤離脱に成功した（IIb）18）．

3. まとめ

薬剤長期乱用に伴う頭痛の基本は，（1）原因薬剤中止，（2）薬剤中止後に起こる頭痛への対処，（3）予防薬の投与となる．（1）は漸減する方法より即時中止する報告が多い．（2）はナプロキセン，トリプタン系薬剤，プロクロルペラジンの報告がある．（3）は本邦で発売されている薬剤としてはアミトリプチリンが二重盲験試験で有効性が報告されている．

薬剤長期乱用に伴う頭痛は，原因薬剤の服用中止により1～6ヶ月間は70%ほどの症例で改善が得られるとの報告が多いが，長期予後では約40%が再び薬剤乱用に陥る．日頃からエルゴタミン製剤，鎮痛薬，トリプタン系薬剤などの使用が頻回とならないよう指導することが必要である．

文献

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: 9-96

Suhr B, Evers S, Bauer B, et al. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. Cephalalgia 1999; 19: 44-49

Pini LA, Bigarelli M, Vitale G, et al. Headaches associated with chronic use of analgesics: a therapeutic approach. Headache 1996; 36: 433-439

Hering-Hanit R, Yavetz A, Dagan Y. Effect of withdrawal of misused medication on sleep disturbances in migraine sufferers with chronic daily headache. Headache 2000; 40: 809-812

Baumgartner C, Wessely P, Bingöl C, et al. Longterm prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches. Headache 1989; 29: 510-514

Diener HC, Dichgans J, Scholz E, et al. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989; 236: 9-14

Schnider P, Aull S, Baumgartner C, et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up. *Cephalalgia* 1996; 16: 481-485

Fritsche G, Eberl A, Katsarava Z, et al. Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur Neurol* 2001; 45: 229-235

Descombes S, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: A double-blind comparative pilot study. *Headache* 2001; 41: 178-182

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: 658-662

Bonuccelli U, Nuti A, Lucetti C, et al. Amitriptyline and dexamethasone combined treatment in drug-induced headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 197-200

Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991; 337: 1442-1443

Saper JR, Silberstein SD, Lake III AE, et al. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache*. 1994; 34: 497-502

Mathew NT, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. *Headache* 1991; 31: 71-74

Mathew NT. Amelioration of ergotamine withdrawal symptoms with naproxen. *Headache* 1987; 27: 130-133

Diener HC, Haab J, Peters C, et al. Subcutaneous sumatriptan in the treatment of headache during withdrawal from drug-induced headache. *Headache* 1991; 31: 205-209

Lu SR, Fuh JL, Juang KD, et al. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache* 2000; 40: 724-729

Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia*. 2000; 20: 107-113

役割分担 総合的なまとめ ; 坂井文彦, 山根清美

片頭痛 ; 竹島多賀夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一

群発頭痛 ; 鈴木則宏, 荒木信夫, 山根清美

緊張型頭痛； 平田幸一， 若田宣雄， 作田学

付記：薬剤長期乱用に伴う頭痛； 五十嵐久佳， 山根清美

アドバイザーボード； 岩田誠， 中島健二