

頭痛の診療 ガイドライン **2021**

監修 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会



SOCIETAS
NEUROLOGICA
JAPONICA
Founded in 1960



編集 「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会

頭痛の診療ガイドライン 2021

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
2019年 5月 1日 2013年版第4刷
2021年 10月15日 2021年版第1刷©

監修 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会

編集 「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 俊

〒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 三美印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・貸与権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社医学書院が保有します。

ISBN978-4-260-04698-5

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 (出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

「頭痛の診療ガイドライン」

作成委員，外部委員，評価・調整委員一覧および協力学会

「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会・委員長

荒木 信夫 よみうりランド慶友病院・院長／埼玉医科大学脳神経内科・名誉教授

同・副委員長

竹島多賀夫 社会医療法人寿会富永病院脳神経内科・頭痛センター・副院長

同・幹事委員

五十嵐久佳 富士通クリニック内科（頭痛外来）／北里大学医学部脳神経内科学・客員教授

柴田 護 東京歯科大学市川総合病院神経内科・教授

清水 利彦 荏原製作所藤沢事業所・産業医

辰元 宗人 獨協医科大学病院医療安全推進センター・教授

同・委員

浅野 賀雄 埼玉精神神経センター脳神経内科・部長／埼玉国際頭痛センター・副センター長

粟木 悦子 鳥取県済生会境港総合病院脳神経内科・特任部長

安藤 直樹 城西こどもクリニック・院長

飯塚 高浩 北里大学医学部脳神経内科学・准教授

伊藤 康男 埼玉医科大学脳神経内科・准教授

稲垣美恵子 社会医療法人愛仁会千船病院産婦人科／女性科・主任部長

今井 昇 静岡赤十字病院脳神経内科・部長

大熊 壮尚 学校法人聖マリアンナ医科大学川崎市立多摩病院神経内科・部長

加藤 裕司 埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科・准教授

菊井 祥二 社会医療法人寿会富永病院脳神経内科・副部長

北村 英二 北里大学医学部脳神経内科学・講師

喜多村孝幸 五反田リハビリテーション病院・副院長

工藤 雅子 岩手医科大学内科学講座脳神経内科・老年科分野・講師

桑原健太郎 広島市立広島市民病院小児科・部長

呉 宗憲 東京医科大学小児科・思春期科学分野・講師

五野由佳理 北里大学医学部総合診療医学・助教（診療講師）

古和 久典 国立病院機構松江医療センター脳神経内科・副院長

西郷 和真 近畿大学病院遺伝子診療部／脳神経内科・准教授

柴田 興一 東京女子医科大学東医療センター内科（脳神経内科）・准教授

島津 智一 埼玉精神神経センター脳神経内科・院長補佐

下田 雅美 東海大学医学部附属八王子病院脳神経外科・教授

下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野・教授

下畑 敬子	朝日大学病院麻酔科・教授
鈴木 紫布	獨協医科大学脳神経内科・助教
鈴木 倫保	山口大学医学部先進温度神経生物学講座・教授（特命）
住谷 昌彦	東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部・部長（准教授）
高橋 牧郎	田附興風会医学研究所北野病院神経センター脳神経内科・主任部長／京都大学医学部臨床教授
高橋 祐二	国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科・特命副院長・脳神経内科診療部長
團野 大介	社会医療法人寿会富永病院頭痛センター・頭痛センター副センター長
土井 光	土井内科神経内科クリニック・院長
永田栄一郎	東海大学医学部内科学系脳神経内科・教授
中野 俊也	国立病院機構松江医療センター脳神経内科・診療部長
仁平 敦子	中村記念病院脳神経内科・副部長
端詰 勝敬	東邦大学医学部心身医学講座・教授
橋本しをり	沢田はしもと内科・院長
橋本洋一郎	熊本市民病院脳神経内科・首席診療部長
疋田 敏之	帝京大学医学部小児科・客員研究員／ひきた小児科クリニック・院長
藤田 光江	筑波学園病院小児科／東京クリニック小児・思春期頭痛外来
松森 保彦	仙台頭痛脳神経クリニック・院長
光藤 尚	埼玉医科大学脳神経内科・助教
山中 岳	東京医科大学小児科・思春期科学分野・准教授
山根 清美	太田熱海病院脳神経センター脳神経内科・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・非常勤講師
渡邊 由佳	獨協医科大学日光医療センター脳神経内科・准教授

外部委員

南郷 栄秀	社会福祉法人聖母会聖母病院総合診療科・部長
-------	-----------------------

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	綾和会間中病院・名誉院長
北川 泰久	医療法人社団泰仁会・理事長／東海大学・名誉教授
鈴木 則宏	医療法人社団健育会湘南慶育病院・院長
中島 健二	国立病院機構松江医療センター・名誉院長
平田 幸一	獨協医科大学・副学長

協力学会

日本脳神経外科学会

『頭痛の診療ガイドライン 2021』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年の理事会で改訂を行うことを決定し、さらにそれ以降も関連学会と協力してガイドラインごとに作成委員会を設置して順次改訂や新規作成に取り組んできました。現在では18のガイドラインを書籍やホームページで公表しています。ガイドラインは、当初「治療ガイドライン」として作成されていましたが、2010年に改訂版として公表した「てんかん」「認知症疾患」「多発性硬化症」「パーキンソン病」のガイドラインからは、検査・診断を含めた「診療ガイドライン」として作成・公表されるようになりました。

慢性頭痛に関するガイドラインは、2006年以降では、薬物治療を中心としたエビデンスの集積を背景に、日本神経治療学会および日本脳神経外科学会の協力を得て、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』が作成され公表されました。

今回のガイドラインは、2013年版の改訂版で、日本神経学会、日本頭痛学会および日本神経治療学会の共同監修とし、脳神経外科学会を協力学会としてガイドライン作成委員会を構成して、作業を進めて、『頭痛の診療ガイドライン 2021』として公表するに至ったものです。

「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会の委員長、委員、システムティックレビュー委員、評価・調整委員、協力委員は、毎年日本神経学会代表理事に利益相反自己申告書を提出し、日本神経学会利益相反委員会が審査し、重大な利益相反が生じないようにマネジメントを行うとともに、その申告状況については本書で公表することにしました。

本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の考え方に従い、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」2014年版に準拠して作成されました（これまでに2014年版準拠は「多発性硬化症・視神経脊髄炎」「パーキンソン病」「てんかん」の診療ガイドラインなどがあります）。2014年版では患者やメディカルスタッフもクリニカルクエスト作成に参加するGRADEシステムの導入を推奨しており、GRADEシステムは新しいガイドラインの一部にも導入されています。

診療ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点の医学的知見に基づいて作成されたものです。個々の患者さんの診療はすべての臨

床データをもとに、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません、診療ガイドラインはすべての患者に適応される性質のものではなく、患者さんの状態を正確に把握したうえで、それぞれの治療の現場で参考にされるために作成されたものです

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。

2021年9月吉日

日本神経学会 代表理事 戸田達史
日本頭痛学会 代表理事 平田幸一
日本神経治療学会 理事長 桑原 聡
日本神経学会 ガイドライン統括委員会 委員長 青木正志

わが国における頭痛の診療ガイドラインのこれまで

1988年、国際頭痛学会が³⁾ “The International Classification of Headache Disorders” を発表したことによって、世界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って慢性頭痛の研究がすすみ、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-2)” 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）が結成され、2006年には『慢性頭痛の診療ガイドライン』（編集：日本頭痛学会）が出版された。また、2007年にはICHD-2を日本語に訳した『国際頭痛分類 第2版 新訂増補日本語版』（訳：日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会）が出版された。

その後、日本における頭痛診療の変化に応じて、『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た。2011年には、日本頭痛学会と日本神経学会が中心となり、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、改訂作業が進められた。その結果、『慢性頭痛の診療ガイドライン2013』が完成した。この第3版では、第2版同様に8つの章に分けて解説した。

なお、この『慢性頭痛の診療ガイドライン2013』はすべてを英訳し、2015年に “Clinical Practice Guideline for Chronic Headache 2013” として、日本神経学会および日本頭痛学会のホームページに提示している。その主要な部分は、日本神経学会の英文誌 “Neurology and Clinical Neuroscience” [2019; 7 (5): 231-259] に掲載されている。

2018年からの新たな「頭痛診療ガイドライン」への取り組み

2018年、国際頭痛学会は “The International Classification of Headache Disorders: 3rd Edition (ICHD-3)” を発表し、日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会では、同年11月にその日本語訳を『国際頭痛分類 第3版』（訳：日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会）として出版した。

一方、国際的には、抗CGRP抗体および抗CGRP受容体抗体による片頭痛の治療に関して2014年以降多くの成果が発表され、米国では2018年から同抗体による治療が行われるようになった。このような世界的な流れを受けて、2018年の日本頭痛学会において、次のガイドラインの作成を始めるべきとの意見が強まり、今回のガイドライン作成委員会が発足することになった。今回は、日本神経学会、日本頭痛学会、日本神経治療学会が監修し、日本脳神経外科学会が協力学会として加わることになり、委員の構成が決まった。翌2019年2月24日には大多数の委員が参加し、はじめてのガイドライン作成委員会の会議が行われた。この会議

で、今回のガイドラインには二次性頭痛の項目も含めること、前回の遺伝子に関する章は「I. 頭痛一般」の中にも含めることを決め、各CQの担当者も決めた。また、前回のガイドラインの4つの付録CQは本文内にも含めることも決まった。このガイドラインは以下の8つの章からなる。

- I. 頭痛一般 27 CQ
- II. 片頭痛 (1. 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後 15 CQ, 2. 急性期治療 14 CQ, 3. 予防療法 18 CQ)
- III. 緊張型頭痛 8 CQ
- IV. 三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) 11 CQ
- V. その他の一次性頭痛 7 CQ
- VI. 薬剤の使用過多による頭痛 (薬物乱用頭痛, MOH) 3 CQ
- VII. 小児・思春期の頭痛 8 CQ
- VIII. 二次性頭痛 21 CQ

その後の委員会にて、1つのCQにおいてGRADE方式を採用することを決めた。II-2-3「トリプタンはNSAIDs, エルゴタミンよりも有用か」はGRADE方式にて作成するため、外部委員として南郷栄秀氏に、医師以外のメンバーとして田畑かおり氏(看護師)、加藤美恵氏(薬剤師)、木田千裕氏(患者代表)に加わっていただき、会議を行った。

科学的根拠の検索には従来と同様、系統だった手法を用い、PubMed, Cochrane Library, 医中誌 Web, その他を利用して検索し、重要な論文はできるだけ漏れないように心掛けた。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(強い推奨 or 弱い推奨)、およびエビデンスの確実性[A(高) or B(中) or C(低)]を作成した。今回作成されたCQは、すべてDropboxに入れ、すべての委員が随時みられるようにして作業を進めた。2019年10月に、ガイドライン委員会が開催され、大多数の委員が参加してお互いに進行具合を確認した。2020年になり新型コロナウイルスの蔓延に伴って集会が制限されたため、Webを利用したオンラインによるブラッシュアップ会議を繰り返し行い、すべてのCQのブラッシュアップが2021年2月には終了した。その後、評価・調整委員にコメントを求め、続いてパブリックコメントも募集した。多くのコメントに対して、コアメンバーによる編集会議で検討を重ね、著者校正を経て完成した次第である。多くのコメントを寄せて下さった皆様には、ここに感謝の意を表したい。

本ガイドラインの特徴

本ガイドラインは前回の『慢性頭痛の診療ガイドライン2013』をもとに、最新の情報を加え、頭痛診療の国際標準的な考え方を示した。特に、二次性頭痛の項目を加えたこと、本年からわが国でも使用可能となった抗CGRP抗体および抗CGRP受容体抗体による片頭痛の治療を紹介できたことが、本ガイドラインの特徴である。「慢性頭痛治療ガイドライン2002」を初版とすれば、2006年版が第2版、2013年版が第3版、そして本ガイドラインはわが国の「頭痛診療ガイドライン」の第4版といえる。今回は二次性頭痛も含めたため、タイトルも従来の「慢性頭痛」から「頭痛」に変更した。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上で必須の資料となれば幸いである。

この診療ガイドラインは、各医師が治療法を決定するうえでの参考となるように、個々の治療薬や非薬物療法の現状における評価を示したもので、決して画一的な治療法を示したものではない。

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。

2021年9月吉日

「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

COI 開示

「頭痛の診療ガイドライン」作成委員および外部委員に次の基準で COI の自己申告を求めた。

- ① 役員報酬など：100 万円以上、
- ② 株式など：100 万円以上もしくは全株式の 5% 以上保有、
- ③ 特許権使用料：100 万円以上、④ 講演料など：50 万円以上、
- ⑤ 原稿料など：50 万円以上、⑥ 研究費・助成金など：200 万円以上、
- ⑦ 旅費・贈答品など：5 万円以上、⑧ 奨学（奨励）寄附金など：200 万円以上、
- ⑨ 寄付講座への所属

申告のあった委員の氏名、利益供与の種類（上記①～⑨）および企業名を以下に示す。

氏名	種類・企業名
安藤 直樹	⑥ アムジェン株式会社
飯塚 高浩	⑥ アステラス製薬株式会社
五十嵐久佳	④ 日本イーライリリー株式会社
今井 昇	④ 第一三共株式会社
	④ 日本イーライリリー株式会社
柴田 護	④ アムジェン株式会社
	④ 大塚製薬株式会社
	④ 第一三共株式会社
	④ 日本イーライリリー株式会社
島津 智一	① 株式会社ビー・エム・エル
	④ 第一三共株式会社
	④ 武田薬品工業株式会社
	④ ヤンセンファーマ株式会社
下畑 享良	④ エーザイ株式会社
	④⑥ 小野薬品工業株式会社
	④ 第一三共株式会社
	④ 武田薬品工業株式会社

氏名	種類・企業名
鈴木 倫保	② ANT5 株式会社
	⑨ 山口大学医学部先進温度神経生物学講座
住谷 昌彦	④ アステラス製薬株式会社
	④ エーザイ株式会社
	④ グラクソ・スミスクライン株式会社
	④⑥ 塩野義製薬株式会社
	④ 第一三共株式会社
	④⑧ ファイザー株式会社
	④ ムンディファーマ株式会社
高橋 牧郎	⑥ 日本臓器製薬株式会社
	⑥ ニプロ株式会社
	④ 大塚製薬株式会社
	④ 第一三共株式会社
	④ 大日本住友製薬株式会社
高橋 祐二	④ ノバルティスファーマ株式会社
	⑧ 武田薬品工業株式会社
竹島多賀夫	⑧ 日本メジフィジックス株式会社
	④⑥ エーザイ株式会社
	④⑥ 日本イーライリリー株式会社
	⑥ アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
仁平 敦子	⑥ アラガン・ジャパン株式会社
	⑥ 大塚製薬株式会社
橋本洋一郎	④ 日本イーライリリー株式会社
	④ 大塚製薬株式会社
	④ 第一三共株式会社
	④ バイエル薬品株式会社
松森 保彦	④ ファイザー株式会社
	④ アムジェン株式会社
	④ 大塚製薬株式会社
	④ 第一三共株式会社
	④ 日本イーライリリー株式会社

「頭痛の診療ガイドライン」作成委員, 外部委員, 評価・調整委員一覧および協力学会	iii
『頭痛の診療ガイドライン 2021』の発行について	v
序	vii
COI 開示	xi

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	救命救急室 (ER) での頭痛診断はどのように行うか	9
CQ I-4	プライマリケア医および歯科医は頭痛医療にどう取り組むか	13
CQ I-5	頭痛外来, 頭痛専門医は必要か	16
CQ I-6	病診連携は一次性頭痛診療に有用か	19
CQ I-7	頭痛診療においてアルゴリズムをどのように使用するか	22
CQ I-8	頭痛による個人へのインパクトを知るにはどうするか	25
CQ I-9	頭痛診療において問診票, 質問票, スクリーナーをどう利用するか	28
CQ I-10	頭痛ダイアリーは有用か	32
CQ I-11	どのような一次性頭痛を治療すべきか	34
CQ I-12	一次性頭痛の入院治療の対象と治療法はどのようなものがあるか	36
CQ I-13	OTC 医薬品による頭痛治療をどのように指導するか	38
CQ I-14	頭痛診療において漢方薬は有効か	41
CQ I-15	頭痛診療において薬物療法以外にどのような治療法があるか	45
CQ I-16	認知行動療法は一次性頭痛の治療に有効か	48
CQ I-17	一次性頭痛は不安・抑うつと共存するか	51
CQ I-18	起立性低血圧や POTS による頭痛はどのように診断し対処・治療するか	53
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	57
CQ I-20	学校医は頭痛を訴える学童・生徒にどう対処すればよいか	59
CQ I-21	頭痛診療における患者教育, 医師-患者関係では, どのような点に留意するか	61
CQ I-22	頭痛診療においてチーム医療は有用か	64
CQ I-23	頭痛診療における画像診断はどのように行うか	68
CQ I-24	頭痛診療において遠隔医療は有用か	71
CQ I-25	片頭痛には遺伝要因があるか	78
CQ I-26	片頭痛の遺伝子診断はできるか	80
CQ I-27	群発頭痛, 緊張型頭痛には遺伝要因があるか	84

II 片頭痛 87

1. 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後

CQ II-1-1	片頭痛はどのように分類・診断するか	88
CQ II-1-2	わが国における片頭痛の有病率ほどの程度か	91
CQ II-1-3	片頭痛の病態, メカニズムはどのように考えられているか	93
CQ II-1-4	片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか	98
CQ II-1-5	片頭痛発作時には局所脳血流はどのように変化するか	100
CQ II-1-6	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	104
CQ II-1-7	片頭痛の自然史および予後はどうか	107
CQ II-1-8	片頭痛患者の健康寿命の阻害, QOL の阻害ほどの程度か	110
CQ II-1-9	片頭痛による経済的損失はどのように評価するか	113
CQ II-1-10	片頭痛の comorbid disorders (共存症) にはどのようなものがあるか	115
CQ II-1-11	片頭痛とてんかんの関係はどのように考えられているか	117
CQ II-1-12	慢性片頭痛とはどのような疾患か	122
CQ II-1-13	片頭痛は脳梗塞の危険因子か	125
CQ II-1-14	片頭痛患者における低用量経口避妊薬の使用は安全か	127
CQ II-1-15	片頭痛と卵円孔開存の関連, 経皮的卵円孔開存閉鎖術は どのように考えられているか. 経皮的卵円孔開存閉鎖術は有効か	131

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	134
CQ II-2-2	片頭痛の急性期治療のゴールはどのように設定し, 実施するか	141
CQ II-2-3 (GRADE)	片頭痛の急性期治療薬として, トリプタンは非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) よりも有用か	146
CQ II-2-4	トリプタンはどのタイミングで使用すべきか	158
CQ II-2-5	複数のトリプタンをどう使い分けるか	161
CQ II-2-6	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	165
CQ II-2-7	スマトリプタン在宅自己注射は, どのような患者に, どう使用するか (適応, 副作用, 禁忌)	167
CQ II-2-8	片麻痺性片頭痛の急性期にトリプタンは有効か	170
CQ II-2-9	アセトアミノフェン, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は片頭痛治療に有効か	173
CQ II-2-10	急性期治療において制吐薬は有用か	175
CQ II-2-11	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	178
CQ II-2-12	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	183
CQ II-2-13	妊娠中, 授乳中の片頭痛はどのように治療 (急性期・予防) するか	186
CQ II-2-14	月経時片頭痛はどのように診断し治療するか	191

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	194
CQ II-3-2	片頭痛の予防療法にはどのような薬剤があるか	197
CQ II-3-3	片頭痛予防療法のゴールはどのように設定し, 実施するか	202
CQ II-3-4	複数の予防療法をどのように使い分けるか	207
CQ II-3-5	予防療法はいつまで続ける必要があるか	210
CQ II-3-6	β 遮断薬 (プロプラノロール) は片頭痛の予防に有効か	213
CQ II-3-7	Ca 拮抗薬 (ロメジジン) は片頭痛の予防に有効か	217

CQ II-3-8	アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 (リソプリル), アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) (カンデサルタン) は片頭痛の予防に有効か	220
CQ II-3-9	抗てんかん薬は片頭痛の予防に有効か	223
CQ II-3-10	抗うつ薬 (アミトリプチン) は片頭痛の予防に有効か	226
CQ II-3-11	抗うつ薬 (SSRI/SNRI) とトリプタンの併用は可能か	228
CQ II-3-12	マグネシウム, ビタミン B ₂ (リボフラビン), コエンザイム Q10, ナツシロギク, 鎮痛薬は片頭痛の予防に有効か	230
CQ II-3-13	片頭痛のその他の予防療法は有効か	235
CQ II-3-14	CGRP 関連薬剤 (CGRP 受容体拮抗薬, 抗 CGRP 抗体, 抗 CGRP 受容体抗体) は片頭痛の予防に有効か	239
CQ II-3-15	ボツリヌス毒素は片頭痛の予防に有効か	248
CQ II-3-16	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	251
CQ II-3-17	慢性片頭痛はどのように治療するか	255
CQ II-3-18	片頭痛治療においてニューロモデュレーションは有用か	259

III 緊張型頭痛 265

CQ III-1	緊張型頭痛はどのように分類・診断するか	266
CQ III-2	わが国における緊張型頭痛の有病率はどの程度か。 誘発・増悪因子にはどのようなものがあるか	269
CQ III-3	緊張型頭痛の病態はどのように理解されているか	271
CQ III-4	緊張型頭痛の治療はどのように行うか	274
CQ III-5	緊張型頭痛の急性期治療にはどのような種類があり, どのように使用するか	278
CQ III-6	緊張型頭痛の予防療法はどのように行うか	280
CQ III-7	緊張型頭痛の治療法には薬物療法以外にどのようなものがあるか	283
CQ III-8	ボツリヌス毒素は緊張型頭痛の予防に有効か	285

IV 三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) 287

CQ IV-1	三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) にはどのような分類・病型があるか	288
CQ IV-2	三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) はどのように診断するか	290
CQ IV-3	群発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存在し, 患者の予後はどうか	293
CQ IV-4	群発頭痛の病態はどのように理解されているか	296
CQ IV-5	群発頭痛患者の健康寿命の障害, QOL の障害はどの程度か	300
CQ IV-6	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, どの程度有効か	302
CQ IV-7	群発頭痛の在宅酸素療法はどのように実施するか	305
CQ IV-8	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	309
CQ IV-9	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	313
CQ IV-10	短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNHA) (SUNCT および SUNA) の 治療薬にはどのような種類があり, どの程度有効か	318
CQ IV-11	持続性片側頭痛はどのように診断し治療するか	321

V その他の一次性頭痛 325

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	326
CQ V-2	一次性咳嗽性頭痛, 一次性運動時頭痛, 一次性穿刺様頭痛は どのように診断し治療するか	329
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	334
CQ V-4	睡眠時頭痛はどのように診断し治療するか	337
CQ V-5	一次性雷鳴頭痛はどのように診断するか	339
CQ V-6	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	341
CQ V-7	慢性連日性頭痛はどのように診断するか	344

VI 薬剤の使用過多による頭痛 (薬物乱用頭痛, MOH) 347

CQ VI-1	薬剤の使用過多による頭痛 (薬物乱用頭痛, MOH) はどのように診断するか	348
CQ VI-2	薬剤の使用過多による頭痛 (薬物乱用頭痛, MOH) の患者はどれくらいいるか	351
CQ VI-3	薬剤の使用過多による頭痛 (薬物乱用頭痛, MOH) の治療法と予後はどうか	353

VII 小児・思春期の頭痛 357

CQ VII-1	小児・思春期にはどのような頭痛が多いか	358
CQ VII-2	小児・思春期の片頭痛はどのように診断するか	363
CQ VII-3	小児・思春期の二次性頭痛にはどのようなものが多いか	366
CQ VII-4	小児・思春期の片頭痛非薬物療法にはどのような種類があり, どの程度有効か	369
CQ VII-5	小児・思春期の片頭痛急性期治療薬, 予防薬にはどのような種類があり, どの程度有効か	372
CQ VII-6	小児・思春期学童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	377
CQ VII-7	不登校・不規則登校を伴う頭痛はどのような頭痛か, どう対処すればよいか	382
CQ VII-8	片頭痛に関連する周期性症候群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	385

VIII 二次性頭痛 391

CQ VIII-1	二次性頭痛にはどのようなものがあり, どのように診断するか	392
CQ VIII-2	頭頸部外傷後の頭痛はどのように診断し治療するか	394
CQ VIII-3	虚血性脳卒中による頭痛はどのように診断し治療するか	398
CQ VIII-4	非外傷性頭蓋内出血 (くも膜下出血を含む) による頭痛は どのように診断し治療するか	400
CQ VIII-5	脳動脈解離による頭痛・頸部痛はどのように診断し治療するか	403
CQ VIII-6	脳静脈血栓症による頭痛はどのように診断し治療するか	410
CQ VIII-7	可逆性脳血管攣縮症候群 (RCVS) はどのように診断するか	414
CQ VIII-8	動脈炎による頭痛はどのように診断し治療するか	422
CQ VIII-9	遺伝性血管異常症による頭痛はどのように診断し治療するか	424
CQ VIII-10	下垂体卒中による頭痛はどのように診断し治療するか	428
CQ VIII-11	頭蓋内圧亢進性頭痛はどのように診断し治療するか	432

CQ VIII-12	低髄液圧による頭痛はどのように診断し治療するか……………	435
CQ VIII-13	脳腫瘍による頭痛はどのように診断し治療するか……………	438
CQ VIII-14	感染症による頭痛はどのように診断し治療するか……………	440
CQ VIII-15	高山性頭痛と潜水時頭痛にはどのような特徴があるか、またどのように対処するか……………	444
CQ VIII-16	睡眠時無呼吸性頭痛はどのように診断し治療するか……………	448
CQ VIII-17	高血圧性頭痛にはどのような特徴があるか、またどのように対処するか……………	451
CQ VIII-18	眼疾患, 耳疾患, 鼻・副鼻腔疾患, 歯・顎・頸部構成組織の障害による頭痛は どのように治療するか……………	454
CQ VIII-19	精神疾患による頭痛はどのように診断するか……………	459
CQ VIII-20	三叉神経痛はどのように診断し治療するか……………	462
CQ VIII-21	有痛性三叉神経ニューロパシー, その他の顔面痛はどのように診断し治療するか……………	467
数字・欧文索引……………		475
和文索引……………		481

I

頭痛一般

頭痛はどのように分類し診断するか

推奨

頭痛の分類および診断は、国際頭痛分類第3版（ICHD-3）に準拠して分類し診断する。

推奨：該当なし

背景・目的

2018年1月に『Cephalgia』誌に国際頭痛分類第3版（International Classification of Headache Disorders 3rd Edition：ICHD-3）が掲載された。これは1988年にOlesenを委員長とする国際頭痛学会の頭痛分類委員会が、現在ICHD-1と呼ばれる国際頭痛分類の初版を発表してからちょうど30年後のことである。ICHD-1は頭痛分類を神経疾患のなかで最良の分類へと導き、その勢いは30年間維持されてきた。神経分野において、すべての疾患を明白な診断基準で体系的に分類したものはほかになく、最近ジュネーブにおけるICD-11（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision）神経部門の委員会作業のなかで頭痛分類の優位性が明らかとなった¹⁾。

初版は主に専門家の見解に基づいた分類であったが、それでも大部分が有効であることが証明された¹⁾。2004年には、それまでの研究の進歩とエビデンス、批判や意見を取り入れて15年ぶりの改訂が行われ国際頭痛分類第2版（ICHD-2）として『Cephalgia』誌に公表された²⁾。同年には日本語訳が公開され、わが国の頭痛医療が大きく進展した³⁾。ICHD-2では慢性片頭痛が追加され、薬物乱用頭痛の概念が整理された。これは、反復性片頭痛の標準的な治療が確立し、片頭痛治療の課題が片頭痛の慢性化問題に向かっていった当時の頭痛研究の状況に呼応するものであった。以後、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛についての多くの論文が発表され、その成果から2006年に慢性片頭痛、薬物乱用頭痛の付録診断基準が公開された。付録診断基準では2004年版で診断要件になっていた「乱用薬物の使用中止後、2ヵ月以内に頭痛が消失、または以前のパターンに戻る」が廃止されて現実的な基準になった^{2,4,5)}。

その後、WHOのICD-11の策定に呼応してICHD-3の作成に向けてOlesen委員長のもと活動を開始し、日本からも竹島委員、平田委員、坂井委員がそれぞれ片頭痛、緊張型頭痛、感染症による頭痛のワーキンググループに参加して改訂作業が進められた⁴⁾。

2013年に、国際頭痛学会は国際頭痛分類第3版β版（ICHD-3β）を9年ぶりに公開し、それまでの研究の進歩やエビデンスを取り入れた内容に刷新された⁶⁾。同時にOlesen委員長の「Use it immediately, find errors and report them」というコメントも出された⁷⁾。これを受けて同年、日本頭痛学会では常設委員会として国際頭痛分類委員会が設置され、2014年に日本語訳が出版された⁴⁾。ICHD-3最終版に先んじてβ版を公表した理由としては、ICHD-3をICD-11と同期させることにあった。ICD-11分類はかなり進んでおり実地試験の段階に入っていた。ICHD-3もそのようになされるべきであるとされ、実地試験の間に、間違いを確認し修正し、広く意見を集める必要があった。その後、ICHD-3およびICD-11の修正を組み

入れたうえで ICHD-3 最終版が発表される予定であった¹⁴⁾。

2016 年には ICD-11 が完成すると見込まれていたが、予期しない遅延があり、2018 年に ICHD-3 最終版が ICD-11 コード抜きで発表された⁸⁾。国際頭痛学会の頭痛分類委員会の作業は国際頭痛学会のみによる経済的な援助を受けて行われており、ICHD-3 には商業的なスポンサーは存在しない。ICHD-3 は英語版以外に日本語版を含め 20 以上の言語に翻訳されることが期待されており、すべての脳神経内科医が ICHD-3 に精通していることが重要であるとされる⁹⁾。今後、ICHD-3 に基づく活発な実地試験と科学的分析が継続されることが期待されている¹⁾。

2020 年になり、新しい国際頭痛分類委員会のリーダーと国際頭痛学会員との最初の意見交換が ICHD-4α 版として発表され、改訂に際して①これまでと同様に勤勉なアプローチを適用する事、②ICHD-3 に関する変更や改訂に関する各会員のコメントを求める事、さらに③明確な定義がなされないまま広く使用されてきた診断名「反復性片頭痛」について、「頭痛は過去 3 ヶ月の間に月に 15 日未満で起こり、そのうちの何日かは片頭痛である」と暫定定義した事、また ICHD-3 では誤って premonitory と prodrome の定義が逆になっていたが、「premonitory symptoms (予兆)」が現在でも、前兆のない片頭痛では痛みの発症前に、前兆のある片頭痛では前兆の前に起こる最長 48 時間続く症状期(疲労、高揚感または抑うつ気分、異常な空腹、特定の食物に対する渴望など)を示す正しい用語である事などが確認された^{10,11)}。

解説・エビデンス

ICHD-3 の頭痛分類は暗記することを意図しておらず、頭痛分類委員会の委員たちでさえ分類のすべてを記憶することは不可能である。前兆のない片頭痛・前兆のある片頭痛・緊張型頭痛の主要なタイプ、群発頭痛とその他の少数の頭痛以外に関しては、必要に応じて調べればよいとされている。ICHD-3 は「第 1 部：一次性頭痛」「第 2 部：二次性頭痛」「第 3 部：有痛性脳神経ニューロパチー、他の顔面痛およびその他の頭痛」「付録」から構成されている(表 1)¹⁾。まず患者がどのグループにあてはまるかを決定する。例えば一次性頭痛であれば 1. 「片頭痛」、2. 「緊張型頭痛」、3. 「三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs)」、4. 「その他の一次性頭痛」のいずれのグループであるかを決定する。次に詳細な診断をするための情報を得て、タイプ、サブタイプ、サブフォームをコード化する。一般診療では 1 桁、2 桁レベルの診断が通常用いられるが、専門医の診療や頭痛センターでは 4 桁、5 桁レベルまで診断することが望ましい。

患者が有するすべての頭痛を別々に診断しコード化する必要があり、1 人の患者に複数の診断がつく可能性がある。ある頭痛発作のときには 1 つの診断基準に一致していても、他の発作のときには、別の基準に合致することも常に考慮する必要がある。複数の診断名があるときには、その患者にとって重要な順に記載すべきである。また頻度や重症度に関してはフリーテキストで記載しておくことが推奨されている。一方患者が複数の頭痛を有すると考えられるときには、それぞれの頭痛のエピソードごとに重要な特徴を記録する頭痛診断のためのダイアリーをつけることを患者に強く勧める必要がある。このような頭痛ダイアリーは診断の正確性を向上させ、異なった頭痛の内訳を判定するのに役立つ。加えて最終的に異なる頭痛、例えば前兆のない片頭痛と反復性緊張型頭痛の識別方法を患者が理解するのに役立つ。

ICHD-3 では、二次性頭痛の一般診断基準について、原因となる疾患の改善や消失による頭痛の改善の要件を削除したことが大きな特徴である。すなわち、頭痛発症時または基礎疾患

表 1 | ICHD-3 の頭痛分類

第 1 部：一次性頭痛	Part One：The Primary Headaches
1. 「片頭痛」	1. Migraine
2. 「緊張型頭痛」	2. Tension-type headache (TTH)
3. 「三叉神経・自律神経性頭痛」	3. Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs)
4. 「その他の一次性頭痛疾患」	4. Other primary headache disorders
第 2 部：二次性頭痛	Part Two：The Secondary Headaches
5. 「頭頸部外傷・傷害による頭痛」	5. Headache attributed to trauma or injury to the head and/or neck
6. 「頭頸部血管障害による頭痛」	6. Headache attributed to cranial and/or cervical vascular disorder
7. 「非血管性頭蓋内疾患による頭痛」	7. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder
8. 「物質またはその離脱による頭痛」	8. Headache attributed to a substance or its withdrawal
9. 「感染症による頭痛」	9. Headache attributed to infection
10. 「ホメオスタシス障害による頭痛」	10. 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・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」	11. Headache or facial pain attributed to disorder of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structure
12. 「精神疾患による頭痛」	12. Headache attributed to psychiatric disorder
第 3 部：有痛性脳神経ニューロパチー, 他の顔面痛およびその他の頭痛	Part Three：Painful cranial neuropathies, other facial pain and other headaches
13. 「脳神経の有痛性病変およびその他の顔面痛」	13. Painful lesions of the cranial nerves and other facial pain
14. 「その他の頭痛性疾患」	14. Other headache disorders
付録	Appendix

が確認されたのち, すぐに適応することができるようになった。急性疾患では, 頭痛の発症と原因と考えられる疾患の発症が時期的に一致していれば因果関係を確立するのにしばしば十分であるが, 一方でさほど急性でない疾患では, 通常さらなる因果関係の証拠が必要である。すべての症例で, 最終の診断基準「ほかに最適な ICHD-3 の診断がない」をあてはめる必要がある。ほかに考えられる鑑別診断を検討することは, 臨床診断の過程で常に行う必要がある。一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別は **CQ 1-2** にて記載があるため, ここでは割愛する。

付録は研究のためのものであり, のちに本分類に含めるため, もしくは除外するため臨床の研究者が稀少な疾患を研究するのに役立つ。一部はまだ妥当性が十分に確認されていないものであり, 証拠が得られなければ, 次版の ICHD から削除されることが予測される¹⁾。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
- 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) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会: 国際頭痛分類 第2版(ICHHD-II). 日本頭痛学会誌 2004; 31(1): 13-188.
- 4) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版 beta版. 医学書院, 2014.
- 5) Headache Classification Committee; Olesen J, Boussier MG, Diener HC, et al: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006; 26(6): 742-746.
- 6) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition(beta version). Cephalalgia 2013; 33(9): 629-808.
- 7) Olesen J: ICHD-3 beta is published. Use it immediately. Cephalalgia 2013; 33(9): 627-628.
- 8) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211.
- 9) Olesen J: International Classification of Headache Disorders. Lancet Neurol 2018; 17(5): 396-397.
- 10) Goadsby PJ, Evers S: International Classification of Headache Disorders-ICHHD-4 alpha. Cephalalgia 2020; 40(9): 887-888.
- 11) 栗木悦子, 清水利彦, 五十嵐久佳, 竹島多賀夫: 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会: International Classification of Headache Disorders 4th alpha(ICHHD-4α): “episodic migraine” の暫定定義と “premonitory/prodrome” の用語解釈について. 日本頭痛学会誌 2021; 47(3): 317-319.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/4/18)
 - headache & classification 4,567 件
 - headache & classification & diagnosis 3,121 件
 - headache & diagnostic criteria 5,107 件
 - international classification of headache 1,791 件
 - headache disorder & international classification 1,595 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/4/19)
 - 頭痛 & 分類 1,427 件
 - 頭痛 & 分類 & 診断 1,092 件
 - 頭痛 & 診断基準 421 件
 - 国際頭痛分類 301 件

一次性頭痛と二次性頭痛はどう鑑別するか

推奨

以下のような場合には、二次性頭痛を疑って積極的な検索が必要である。

① 発熱を含む全身症状、② 新生物の既往、③ 意識レベルの低下を含めた神経脱落症状または機能不全、④ 急または突然に発症する頭痛、⑤ 50歳以降に発症する頭痛、⑥ 頭痛パターンの変化または最近発症した新しい頭痛、⑦ 姿勢によって変化する頭痛、⑧ くしゃみ、咳、または運動により誘発される頭痛、⑨ 乳頭浮腫、⑩ 痛みや症状が進行する頭痛、非典型的な頭痛、⑪ 妊娠中または産褥期、⑫ 自律神経症状を伴う眼痛、⑬ 外傷後に発症した頭痛、⑭ HIVなどの免疫系病態を有する患者、⑮ 鎮痛薬使用過多もしくは薬剤新規使用に伴う頭痛。

推奨：該当なし

背景・目的

二次性頭痛は、他疾患に併発する新規の頭痛が生じ、その疾患が頭痛の原因となると認定された場合に診断される¹⁾。ICHD-3では二次性頭痛は5.「頭頸部外傷・傷害による頭痛」、6.「頭頸部血管障害による頭痛」、7.「非血管性頭蓋内疾患による頭痛」、8.「物質またはその離脱による頭痛」、9.「感染症による頭痛」、10.「ホメオスターシス障害による頭痛」、11.「頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」、12.「精神疾患による頭痛」の8つのグループに分類されており、それぞれタイプ、サブタイプ、サブフォームに細分化されている¹⁾。二次性頭痛では時に生命にかかわる疾患が原因となっている場合があり、十分に注意する必要がある。新規の頭痛が初発した場合は当然であるが、以前から存在する一次性頭痛が悪化した場合でも、一次性頭痛とともに二次性頭痛が存在していることがあり注意が必要である。逆に二次性頭痛を診断するにあたり、純粋な二次性頭痛であるのか、一次性頭痛と二次性頭痛が共存しているのかを見極める必要がある²⁾。

解説・エビデンス

「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-2に引き続いてICHD-3でも強調されている^{1,3,4)}。つまり、一次性頭痛と二次性頭痛はどう鑑別するかが頭痛診療を行ううえで基本的かつ重要なテーマとなる。新規の頭痛が初発し、頭痛の原因となることが知られている他の疾患と時期的に一致する場合や、因果関係の基準を満たす場合には、その新規の頭痛は、一次性頭痛の特徴を有する場合であっても、原因疾患に応じて二次性頭痛としてコード化される。以前から存在する一次性頭痛が、このような原因疾患と時期的に一致して慢性化する場合には一次性および二次性頭痛の両方として診断する。また以前から存在する一次性頭痛がこのような原因疾患と時間的に一致して頻度や重症度が2倍以上になるなど

有意に悪化する場合、その疾患が頭痛の原因となる確証があれば、一次性および二次性頭痛の両方の診断をつけるべきである⁵⁾。

二次性頭痛の一般診断基準における ICHD-2 からの大きな変更点として、ICHD-3 β /3 では二次性頭痛の一般診断基準において、原因となる疾患の改善や消失による頭痛の改善の要件が削除されたことである^{1,3)}。これにより例えば薬物乱用頭痛は、ICHD-2 では原因薬剤の中止による頭痛の軽減が診断要件であったが、ICHD-3 β /3 では原因薬剤の中止前でもその因果関係を示す証拠があれば診断可能となった^{1,3)}。

ICHD-3 における二次性頭痛の一般診断基準は、以下のとおりである¹⁾。

- A. C を満たすすべての頭痛
- B. 頭痛を引き起こしうることが科学的に実証されている他疾患の診断がなされている。
- C. 原因となる証拠として、以下のうち少なくとも 2 項目が示されている
 - ① 頭痛が、原因と推測される疾患と時期的に一致して発現している
 - ② 以下のいずれか、もしくは両方
 - a. 頭痛は原因と推測される疾患が悪化するのと並行して有意に悪化している
 - b. 頭痛は原因と推測される疾患が軽快するのと並行して有意に改善している
 - ③ 頭痛は原因疾患の典型的な特徴を有している
 - ④ 原因となる他の証拠が存在する
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

患者の年齢にかかわらず、新規に発症した頭痛を診断する最初のステップは二次性頭痛を除外することである。このようなケースでは全例で詳細に病歴を聴取し、レッドフラッグに注意して包括的な神経学的検査をする必要がある⁶⁾。二次性頭痛を疑うレッドフラッグとして Do らが、以下の 15 項目を SNNOOP10 リストとして紹介している⁷⁾。

SNNOOP10 リスト 二次性頭痛のレッドフラッグ（およびオレンジフラッグ）⁷⁾

- ① S : Systemic symptoms including fever 発熱を含む全身症状。例：項部硬直、意識レベルの低下、神経脱落症状。（発熱のみの場合はオレンジフラッグ）
- ② N : Neoplasm in history 新生物の既往
- ③ N : Neurologic deficit or dysfunction (including decreased consciousness) 神経脱落症状または機能不全（意識レベルの低下を含む）
- ④ O : Onset of headache is sudden or abrupt 急または突然に発症する頭痛
- ⑤ O : Older age (after 50 years) 高齢（50 歳以降）
- ⑥ P : Pattern change or recent onset of headache 頭痛パターンの変化または最近発症した新しい頭痛
- ⑦ P : Positional headache 姿勢によって変化する頭痛
- ⑧ P : Precipitated by sneezing, coughing, or exercise くしゃみ、咳、または運動により誘発される頭痛
- ⑨ P : Papilledema 乳頭浮腫
- ⑩ P : Progressive headache and atypical presentations 進行性の頭痛、非典型的な頭痛
- ⑪ P : Pregnancy or puerperium 妊娠中または産褥期
- ⑫ P : Painful eye with autonomic features 自律神経症状を伴う眼痛

- ⑬ P : Posttraumatic onset of headache 外傷後に発症した頭痛
- ⑭ P : Pathology of the immune system such as HIV HIV などの免疫系病態を有する患者
- ⑮ P : Painkiller overuse or new drug at onset of headache 鎮痛薬使用過多もしくは薬剤新規使用に伴う頭痛

以上のような点に留意しながら致命的な疾患を見逃さないようにする。さらに発熱などの随伴症状の種類によっては、血液検査や動脈血ガス分析、血液培養、眼科的診察、耳鼻科的精査を行う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、特にレッドフラッグを呈する症例では、画像診断の重要性も指摘されている^{9,10)}。Doukas らによれば、さまざまな診断方法を選択できるようになった現在でも、555 人のくも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage : SAH) 症例のうち 76 人 (13.7%) は 24 時間を超える診断の遅れを有していた¹¹⁾。二次性頭痛を見落とさないようにするためには、より詳細な病歴聴取が重要である。さらに、正確な診断がついたと考えられた場合でも、治療への反応や経過中の症状変化に応じて、他の一次性または二次性頭痛の可能性や、新たな二次性頭痛の出現などの可能性を再検討することが必要である⁸⁾。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版。医学書院，2018。
- 2) Schankin CJ, Straube A : Secondary headaches : secondary or still primary? J Headache Pain 2012 ; 13(4) : 263-270.
- 3) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版 beta版。医学書院，2014。
- 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) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38(1) : 1-211.
- 6) Starling AJ : Diagnosis and management of headache in older adults. Mayo Clin Proc 2018 ; 93(2) : 252-262.
- 7) Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al : Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice : SNNOOP10 list. Neurology 2019 ; 92(3) : 134-144.
- 8) 濱田潤一：頭痛診療の進め方。最新医学 2014 ; 69(6) : 1101-1108.
- 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) Eller M, Goadsby PJ : MRI in headache. Expert Rev Neurother 2013 ; 13(3) : 263-273.
- 11) Doukas A, Barth H, Petridis KA, et al : Misdiagnosis of acute subarachnoid hemorrhage in the era of multimodal diagnostic options. Am J Emerg Med 2019 ; 37(11) : 2079-2083.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/4/5)
secondary headache & primary headache & diagnosis 1,873 件
secondary headache & primary headache & management 559 件
misdiagnosis & subarachnoid hemorrhage 381 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/4/19)
二次性頭痛 & 診断 1,159 件
一次性頭痛 & 二次性頭痛 & 診断 445 件
- ・ ハンドサーチにより 1 文献追加(文献 8)

救命救急室 (ER) での頭痛診断はどのように行うか

推奨

頭痛を主訴として ER に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。まずくも膜下出血 (SAH) などの生命に危険な頭痛や、治療が遅れると後遺症を残したり予後が悪化したりする頭痛をスクリーニングする。問診、身体および神経学的診察、画像診断が重要である。画像が正常に見えても、くも膜下出血が強く疑われた場合には、腰椎穿刺を考慮する。

推奨：該当なし

背景・目的

救急外来には SAH のようにきわめて緊急性の高い頭痛から一次性頭痛までさまざま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) では頭痛急患は全体の 3.2% を占め、その内訳は一次性頭痛 38.3%、二次性頭痛 53.6%、分類不能 8.1% であった¹⁾。また、SAH は頭痛急患のうち 8.1% であった。一方、病床数 300 床台の中規模地域基幹病院救急外来 (2015 年 4 月～2016 年 3 月) では頭痛急患は全体の 6.2% を占め、その内訳は一次性頭痛 32.0%、二次性頭痛 68.0% であった。また、SAH は頭痛急患のうち 1.0% であった²⁾。

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。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³⁾。救急担当医に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

一次性頭痛と二次性頭痛についてよく理解しておくことが重要であり、頭痛分類については ICHD-3 の内容を把握する必要がある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 ヶ月以内の発症、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、悪化傾向のあるとき、局所神経所見があるとき、神経症状の改善のないとき、1 回限りの症状や遷延する前兆症状のあるとき、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^{5,6)}。

救急外来で急性頭痛を診断する際のピットフォールとして一次性頭痛の誤診と、二次性頭痛の見落としが挙げられる。一次性頭痛の診断を誤ると治療が成功する可能性が低くなる。一方で、二次性頭痛の見落としは悲惨な結果をもたらす可能性があるため、レッドフラッグに十分注意して診療する必要がある⁷⁾。二次性頭痛を疑うレッドフラッグとして、Do ら⁶⁾ が、15 項目を SNNOOP10 リストとして紹介している (CQ I-2 参照)。

表 1 | 急性頭痛の二次的原因の例

・頭蓋内出血，くも膜下出血
・脳静脈血栓症
・可逆性脳血管攣縮症候群（RCVS）
・頸動脈または椎骨動脈解離
・急性外傷後頭痛
・水頭症
・髄膜炎
・脳炎
・急性閉塞隅角緑内障
・急性副鼻腔炎
・全身感染症
・薬剤により起こる頭痛
・頭蓋内腫瘍

[Levin M : Approach to the Workup and Management of Headache in the Emergency Department and Inpatient Settings. Semin Neurol. 2015 ; 35 (6) : 667-674 より翻訳して転載]

表 2 | 雷鳴頭痛の原因の例

・くも膜下出血，マイナーリーク
・高血圧性頭蓋内出血
・下垂体卒中
・脳静脈血栓症
・頸動脈または椎骨動脈解離
・特発性低頭蓋内圧性頭痛
・脳血管炎
・可逆性脳血管攣縮症候群（RCVS）
・急性の高血圧
・一次性雷鳴頭痛
・性行為に伴う頭痛
・労作性頭痛
・片頭痛

[Levin M : Approach to the Workup and Management of Headache in the Emergency Department and Inpatient Settings. Semin Neurol. 2015 ; 35 (6) : 667-674 より翻訳して転載]

急性頭痛患者の診療にあたり，まず以下のような点に注意して問診を行う⁷⁾。発症様式は非常に重要であり，急速に進行して高度な頭痛になる場合は二次性頭痛が示唆される。頭痛発作発症中もしくは発症前の労作の有無にも注意する必要がある。局所性神経症状は，動脈解離，頭蓋内腫瘍などの神経疾患を示唆する。また「同様の頭痛の経験の有無」に関する問診は二次性頭痛の診断にきわめて有用である⁸⁾。

問診で注意すべき点^{7,8)}

- ① 発症様式（急速か緩徐か）
- ② 発症中または発症前の労作の有無
- ③ 疼痛部位
- ④ 同様の頭痛の経験の有無
- ⑤ 局所性神経症状の有無
- ⑥ 現在受けている治療や薬
- ⑦ 家族歴
- ⑧ 既往歴

問診とともに，身体診察および神経学的診察と評価を行い，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。救急外来における急性頭痛の原因として片頭痛は一般的であるものの⁹⁾，レッドフラッグを有する場合には表 1 のような二次性頭痛を含め，さらに注意深い精査が必要である。

また，突然発症で，1分以内で痛みの強さがピークに達する雷鳴頭痛が一次性疾患として存在するエビデンスは乏しく，しばしば重篤な血管性頭蓋内疾患，特に SAH に伴って起こる。またこれと同じ系統の疾患である頭蓋内出血，脳静脈血栓症，未破裂血管奇形（多くは動脈瘤），動脈解離，可逆性脳血管攣縮症候群（reversible cerebral vasoconstriction syndrome : RCVS），および下垂体卒中は必ず否定されなければならない。なお，血管攣縮は RCVS の初期には認め

られないことがあるため、「一次性雷鳴頭痛の疑い」という病名は仮にでもつけられるべきものではない^{4,10}。表2に雷鳴頭痛の原因疾患の例を示す。

CTは最近の頭部外傷や腫瘍性病変、SAH、脳出血などの疑われる場合には重要である⁷。Kowalskiらは米国の第三次病院に入院した482人のSAH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。それによると12%のSAH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。SAHを疑う患者については軽症そうにみえてもCT検査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¹¹。CT所見に異常がなくとも、SAHが強く疑われる場合は腰椎穿刺による髄液所見の観察が重要である^{12,13}。MRIのFLAIR(fluid-attenuated inversion recovery)法およびT₂*法がSAHの同定に有用であるとされている¹⁴。

MRIは特に小児ではCTによる被曝を避ける観点から有用である。また、RCVSや動脈解離など血管評価が重要である頭痛疾患や下垂体疾患の可能性を考慮する場合にはMRI検査が推奨される。

救急外来に紹介されてくる小児の頭痛の多くは良性で一次性が多い。小児救急外来での二次性頭痛の原因として最も多いのは感染症、特に上気道感染症が多いとされている。深刻な頭痛疾患はまれであるが、脳腫瘍、頭蓋内感染症、頭蓋内血管障害、特発性頭蓋内圧亢進症なども報告されている。このような深刻な頭痛疾患では、深刻でない頭痛に比べて典型的な臨床症状や神経学的異常所見を有していたと報告されている¹⁵。また、小児の片頭痛では両側性であることが多く、痛みは通常、前頭側頭部に発生する。小児片頭痛における後頭部痛はまれであり、診断上慎重を要する¹⁰。

文献

- 1) 横山雅子, 堀 進悟, 青木克憲, 他: 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) 川口公愨樹, 長島悟郎, 中山博文, 他: 頭痛を主訴とした救急外来受診患者の検討. Neurosurgical Emergency 2017; 22(2): 109-114.
- 3) Blumenthal HJ, Weisz MA, Kelly KM, et al: Treatment of primary headache in the emergency department. Headache 2003; 44(10): 1026-1031.
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211.
- 5) Dowson AJ, Sender J, Lipscombe S, et al: Establishing principles for migraine management in primary care. Int J Clin Pract 2003; 57(6): 493-507.
- 6) Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al: Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOP10 list. Neurology 2019; 92(3): 134-144.
- 7) Levin M: Approach to the workup and management of headache in the emergency department and inpatient settings. Semin Neurol 2015; 35(6): 667-674.
- 8) 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.
- 9) Goldstein JN, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, et al: Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. Cephalalgia 2006; 26(6): 684-690.
- 10) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
- 11) Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, et al: Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. JAMA 2004; 291(7): 866-869.
- 12) Vermeulen M, van Gijn J: The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53(5): 365-372.
- 13) Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al: American Heart Association Stroke Council: Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: Council on Cardiovascular Nursing: Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia: Council on Clinical Cardiology: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2012; 43(6): 1711-1737.

- 14) Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, et al : Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 ; 70(2) : 205-211.
- 15) Rossi R, Versace A, Lauria B, et al : Headache in the pediatric emergency department : a 5-year retrospective study. Cephalalgia 2018 ; 38(11) : 1765-1772.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/4/20)
 1. headache & emergency 3,778 件
 2. headache & emergency/sort by : best match 4,084 件
 3. headache & emergency & management 1,434 件
 4. headache & emergency & management/sort by : best match 1,544 件
 5. headache & emergency & etiology 1,917 件
 6. headache & emergency & diagnosis 2,658 件
 7. headache & emergency & therapy 2,154 件
 8. headache & emergency & treatment 2,529 件
 9. headache & emergency & differential diagnosis 554 件
 10. #1 or #3 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 3,778 件
 11. #10 & evidence based medicine 38 件
 12. #10 & guidelines 210 件
 13. #10 & consensus 49 件
 14. red flags & headache 131 件
 15. dangerous headache 226 件
 16. life-threatening headaches 908 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/4/20)
 - 救急 & 頭痛 2,045 件
 - ER & 頭痛 9,501 件
 - 救急外来 & 頭痛 492 件
 - 救命救急 & 頭痛 262 件
- ・ ハンドサーチにより 2 文献追加 (文献 12, 13)

プライマリケア医および歯科医は頭痛医療に どう取り組むか

推奨

頭痛患者が初めて受診する場合、プライマリケア医が診察することが多い。プライマリケア医は、まずは一次性頭痛か二次性頭痛かを鑑別し、二次性頭痛のなかでも緊急性を要するものには速やかに専門医への紹介が必要となる。一次性頭痛においては、簡易スクリーニングや頭痛ダイアリーを用いて適切に診断し、各患者に合わせた治療計画を考えることが要求される。また、分類不能や治療困難な場合には専門医への紹介が必要となるが、専門医での治療方針が確立された後には、逆紹介によりプライマリケア医での定期的な診療も必要となる。急性期治療薬の乱用に陥らないためにも、プライマリケア医による定期的な患者の見守りが不可欠である。

歯科医は、頭痛医療に取り組むにあたり、以下の点に留意すべきである。

- ・頭痛が歯痛、口腔顔面痛の原因になったり、また、その逆の場合もある。
- ・顎関節症に頭痛が併発していることがある。
- ・診断に苦慮する歯痛、口腔顔面痛で頭痛を伴う場合には、速やかに口腔顔面痛専門医あるいは頭痛専門医に紹介するべきである。

推奨：該当なし

背景・目的

日常診療において多い主訴の1つは頭痛である。プライマリケア医がどのように頭痛診療に介入し取り組むべきかを検討する。また、歯痛の際に頭痛を訴えることもあり、頭痛の鑑別が重要である。咀嚼筋痛あるいは顎関節痛を伴う顎関節症の際に頭痛を併発することがあり、原因を突き止めて適切に治療する必要がある。一次性頭痛の症状として歯痛、口腔顔面痛を呈する場合があります。診断に窮した場合には速やかに専門医に紹介するべきである。

解説・エビデンス

プライマリケア医は ICHD-3¹⁾ をもとに、まずは頭痛の診断を行う。一次性頭痛か二次性頭痛かを見分けるのが第一である。頭痛診断には詳細な問診と診察が不可欠である。二次性頭痛のなかでも、外傷、血管障害、感染症、眼疾患など緊急性を要する頭痛の可能性が疑われる場合には、速やかに専門医への紹介が必要である。また、一次性頭痛のなかでも片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛の診断が求められる。プライマリケア医のために片頭痛の診断の簡易スクリーニングが作成され、高い特異性が報告されている^{2,3)}。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、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³⁾ がある。また、客観的に頭痛による生活支障度や治療効果を評価するツールとして、

MIDAS (Migraine Disability Assessment) や HIT-6 (Headache Impact Test-6), 頭痛ダイアリーを積極的に用い, 患者とともに頭痛治療計画を行う。片頭痛患者に対するマネージメントは, 急性治療や予防治療, 服薬のタイミングなど, プライマリケア医のこまやかな頭痛診療が必要である^{4,5)}。慢性連日性頭痛 (chronic daily headache : CDH)⁶⁾ や薬剤の使用過多による頭痛 (medication-overuse headache : MOH)⁷⁾ に対してもプライマリケア医の介入は治療効果を上げる可能性をもっている。ただし, 一次性頭痛でも治療に難渋する場合には専門医への紹介が必要である。専門医での診断および治療方針が確定された後は, 逆紹介にてプライマリケア医による日常の頭痛管理を行い, 専門医との連携が重要となる。

口腔顔面痛は, 顔面と口腔の領域から生じる痛みと定義される。歯痛はこの領域に現れる最も一般的な炎症性疼痛である。さらに慢性疼痛として顎関節症, 咀嚼筋の筋筋膜疼痛, 帯状疱疹後神経痛, 外傷後痛性三叉神経ニューロパシーなどがある。これらの症状はいずれも歯痛に似ることがあり, 逆もまた同様である¹⁾。

歯科学士の92%は, 非歯原性口腔顔面痛の診断または治療のために知識が「全然ない」(56%) または「いくらかある」(36%) と感じている。また, 歯科医の23%のみが非歯原性口腔顔面痛の診断に対する信頼度が「非常によい」または「よい」と報告されている⁸⁾。

歯科医は顎関節症に精通しているが, 主に三叉神経第1枝にみられる頭痛の診断や治療に関する訓練や経験はない⁹⁾。

顎関節症患者では高頻度に緊張型頭痛および片頭痛を併発している。しかし, 歯科医は頭痛診療に慣れておらず, 逆に医師は歯痛症状に慣れていないため, 正しく診断されないまま, しばしば不適切な治療を受けることになる。不適切な治療により, 症状が変化して患者が正しく症状を表現できなくなり, さらに正確な診断ができなくなることもある^{9,10)}。

関連領域の解剖学的複雑性および多彩な疼痛疾患があることによって, 正確な診断がしばしば遅れることとなり, また不適切な治療を受け, 症状が変化して, 診断および適切な管理をさらに複雑にすることも少なくない¹¹⁾。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
- 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, et al: 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, et al: Establishing principles for migraine management in primary care. *Int J Clin Pract* 2003; 57(6): 493-507.
- 5) Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, et al: MIPCA Migraine Guide lines Development Group. Migraine In Primary Care Advisors: New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(7): 414-439.
- 6) Sheeler RD, Garza I, Vargas BB, et al: Chronic daily headache: ten steps for primary care providers to regain control. *Headache* 2016; 56(10): 1675-1684.
- 7) Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al: Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. *J Neurol* 2016; 263(2): 344-353.
- 8) Ziegler C, Wasiljeff K, May A: Nondental orofacial pain in dental practices — diagnosis, therapy and self-assessment of German dentists and dental students. *Eur J Pain* 2019; 23(1): 66-71.
- 9) Renton T: Tooth-related pain or not? *Headache* 2020; 60(1): 235-246.
- 10) Renton T: Chronic pain and overview or differential diagnoses of non-odontogenic orofacial pain. *Prim Dent J* 2019; 7(4): 71-86.
- 11) Bender SD: Orofacial pain and headache: a review and look at the commonalities. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18(3): 400-405.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/3)
{primary care} or {general practitioner}
& {headache} 2,609 件
{headache} & {algorithms} or {screeener} 366 件
- ・ 検索 DB : PubMed (2019/12/20)
headache & dentistry 1,505 件
headache & toothache 214 件
headache & TMD 559 件
headache & orofacial pain 2,924 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/8/3)
{プライマリケア医} or {家庭医} or {総合内科医}
& {頭痛} 131 件

頭痛外来，頭痛専門医は必要か

推奨

慢性頭痛の日常生活への支障度はきわめて大きく，患者の満足度や生活の質（QOL）を高めるために頭痛外来，頭痛専門医が必要である。頭痛外来では専門的知識を有する頭痛専門医による二次性頭痛の除外，適切な頭痛診断と治療，頭痛の病態や原因の解明および説明が必要である。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

多くの慢性頭痛患者は，日常生活への支障度が高い頭痛を有する。片頭痛に代表される頭痛性疾患は患者の生活の質（quality of life：QOL）を阻害しているにもかかわらず，頭痛医療は十分に普及しておらず，頭痛に対する医療者側のアプローチは頭痛患者側の治療満足度を十分に満たしているとはいえない。このような背景のなかで，日本頭痛学会の頭痛専門医制度が2005年にスタートし，頭痛専門医が全国で頭痛外来を行っているが，その数はまだ不足している^{1,2)}。

解説・エビデンス

世界保健機関（World Health Organization：WHO）は，世界の疾病負担（Global Burden of Diseases：GBD）研究において，片頭痛を障害生存年数（Years Lived with Disability：YLD）が増加する疾患の第2位に位置づけている。障害生存年数とは日常生活への障害負担を定量化した係数により重みづけして，存命中の疾病負担を表したものであり，片頭痛が日常生活への負担がきわめて大きい疾患であることが示された³⁾。

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4000万人と推定されており，そのうち約840万人は片頭痛患者であり，その74.2%が頭痛によって日常生活への支障度が高かった⁴⁾。また，2005年10月に京都にて開催された第12回国際頭痛学会における「京都頭痛宣言」では，片頭痛発作により毎日60万人の日本人が苦痛を感じ，人間らしい生活を妨げられており，頭痛による生産性の低下により毎年2880億円の経済的損失を日本経済にもたらしていると発表された⁵⁾。

このように片頭痛をはじめとした慢性頭痛は有病率が高く，患者の日常生活や社会経済における負担が非常に大きいにもかかわらず，頭痛医療は十分に普及していない。不適切な頭痛マネジメントはMOHを引き起こすが，その有病率は人口の1%とされており，CDH患者では最大11～70%に上る⁶⁾。それにもかかわらず片頭痛患者の約70%は医療機関を受診したことがなく，約50%は市販薬〔over the counter（OTC）医薬品〕のみを服用している^{4,7)}。適切な頭痛医療の障害となっている原因として，患者側の要因として片頭痛であるという認識の欠如や受診率の低さ，医療者側の要因として片頭痛に対する認識不足や過少治療などが挙げられ

る⁸⁾。

日本頭痛学会の会員数は2021年1月現在2,479人あまりで、このうち785名が頭痛専門医資格を取得している。しかしながら頭痛診療の認知度はいまだに低く、「頭痛は医学的に治療すべき疾患」と考えている人が少ない。また頭痛を専門にしている医師がいることや慢性頭痛が1つの病気であることはほとんど知られていない⁹⁾。頭痛患者はさまざまな診療科を受診するが、例えばSAHや脳腫瘍などの二次性頭痛については、専門的に診断がなされ治療もなされるが、二次性頭痛が除外された頭痛については、しばしば異常なしと診断されて放置されている¹⁾。頭痛専門医に求められるものとして、頭痛患者からは頭蓋内器質的疾患などの二次性頭痛の除外、適切な頭痛診断とガイドラインに準拠した標準治療、頭痛の病態や原因の解明および説明などが挙げられる。またプライマリケア医や他科の医師からは頭痛診療で困った際の相談ないし紹介などが挙げられ、それらを通じて頭痛診療における医療連携のリーダーとして地域の頭痛診療のレベル向上に貢献する必要がある。さらに頭痛性疾患に関する知識の向上のための教育的なプログラムや企画の実施などといった啓発活動への貢献なども期待されている¹⁾。

頭痛外来の開設により頭痛専門医による診療を求める頭痛患者受診数は増加すると報告されており、二次性頭痛の除外のみならず頭痛の治療や原因を知りたいという患者側のニーズが明らかになった¹⁰⁻¹²⁾。またプライマリケア医から頭痛専門医に紹介された片頭痛患者は、3ヵ月後に頭痛強度、MIDAS、SF (Short Form Health Survey)-36が有意に改善し満足度が高かったと報告されており、頭痛専門医による診療はQOLの向上につながると考えられる^{13,14)}。このように慢性頭痛疾患は患者の日常生活や社会経済における負担がきわめて大きく、適切な頭痛診断および治療の提供により患者の満足度やQOLが向上するため、頭痛外来、頭痛専門医は必要である。

文献

- 1) 竹島多賀夫：日本頭痛学会。神経治療学 2018；35(1)：12-16。
- 2) 鈴木則宏：日本の頭痛診療、どう発展させるか。日本頭痛学会誌 2016；43(1)：5-8。
- 3) Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al：Migraine is first cause of disability in under 50s：will health politicians now take notice? J Headache Pain 2018；19(1)：17。
- 4) Sakai F, Igarashi H：Prevalence of migraine in Japan：a nationwide survey. Cephalalgia 1997；17(1)：15-22。
- 5) 京都頭痛宣言 2005。
https://www.jhsnet.org/kyoto_2005.html
- 6) Diener HC, Holle D, Solbach K, et al：Medication-overuse headache：risk factors, pathophysiology and management. Nat Rev Neurol 2016；12(10)：575-583。
- 7) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al：Population-based door-to-door survey of migraine in Japan：the Daisen study. Headache 2004；44(1)：8-19。
- 8) Radtke A, Neuhauser H：Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. Cephalalgia 2012；32(14)：1023-1030。
- 9) 坂井文彦：世界の頭痛医療に追いつき、追いつく。日本頭痛学会誌 2015；42(1)：9-12。
- 10) Lipton RB, Stewart WF, Simon D：Medical consultation for migraine：results from the American Migraine Study. Headache 1998；38(2)：87-96。
- 11) Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, et al：Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. Neurology 2003；60(3)：441-448。
- 12) 多田由紀子，根来 清，小笠原淳一，他：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。
- 13) 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。
- 14) 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 (2019/4/20)
 1. headache clinic 5,584 件
 2. headache center 13,454 件
 3. headache service 2,982 件
 4. headache care 8,263 件
 5. headache care service 692 件
 6. headache unit 3,631 件
 7. headache care unit 905 件
 8. structured headache service 43 件
 9. specialized headache center 77 件
 10. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 26,729 件
 11. #10 & necessity 76 件
 12. #10 & role 1,914 件
 13. #10 & importance 784 件
 14. health care resource utilization & migraine 437 件
 15. migraine & consultation 3,112 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/4/20)
 - 頭痛外来 282 件
 - 頭痛センター 125 件
 - 頭痛診療 918 件
 - 頭痛専門医 33 件
- ・ ハンドサーチにより 1 文献追加(文献 5)

病診連携は一次性頭痛診療に有用か

推奨

プライマリケア医と頭痛専門医による一次性頭痛診療における病診連携は、頭痛患者の満足度と QOL を高める。一次性頭痛についての適切な病診連携を強く推奨する。

強い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

慢性頭痛に苦しんでいる患者は多いが、あまりに一般的な症状であるがゆえに、社会も医療者も、また患者自身も、頭痛が疾患であるという認識が十分でない側面のあることは否定できない。医療機関を受診することなく、そのまま頭痛を我慢してしまったり、市販薬〔over the counter (OTC) 医薬品〕で対処している患者が多くを占める。なかには、鎮痛薬の服用量が増えたり効かなくなってきたりという不安を抱えている患者もいる。近年、患者は情報源としてインターネットを利用することも増えているが、これらの情報が必ずしも正しいものばかりとは限らない。このような状況のもと、頭痛患者が医療機関を受診する際にはまず非頭痛専門医（プライマリケア医）を受診することが多いと考えられる。そこで、頭痛の病診連携が一次性頭痛の治療に有効であるか検討した。

解説・エビデンス

プライマリケア医にも頭痛に対する診療の質を高めることが求められているが（CQ I-4 参照）、診断に苦慮する症例や難治例では積極的に専門医へ紹介または相談することが推奨される。

シンガポールの頭痛外来において、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 ヶ月後の頭痛強度、頭痛支障度（MIDAS）、健康関連 QOL（health-related quality of life：HRQoL）尺度（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¹⁾。プライマリケア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²⁻⁵⁾。

このように頭痛診療におけるプライマリケア医と頭痛専門医の病診連携は有用であるとされる一方で、いくつかの国では病診連携にかかるコストと時間の問題についての検討も行われている。

カナダからは、紹介受診までに非常に時間がかかる（平均 15 ヶ月以上）という問題を解消するため、患者の紹介受診待ちの期間に用いる頭痛に関する知識とセルフケアスキル向上のためのプログラムの開発についての報告⁶⁾ や、脳神経内科専門医からプライマリケア医への eConsult（インターネット回線を利用した応答システム）を用いた迅速な回答により対面紹介の減少が可能となったとする報告⁷⁾ がある。エストニアからは、プライマリケア医への教育モデルにより

unnecessary検査紹介が減り、プライマリケア医による積極的な治療介入が増えたとする報告⁸⁾がある。ノルウェーからはビデオを用いた遠隔医療により、対面紹介の時間とコストが削減できたとの報告⁹⁾がある。

わが国でもインターネット回線を用いたビデオによる頭痛患者の遠隔医療の試みについて報告¹⁰⁾がなされており、頭痛専門医の数が十分ではない現状を鑑みても、今後、このような情報通信技術 (information and communication technology : ICT) を用いた遠隔医療の充実を目指していくことが望ましい (この流れを受けて、2020年4月、慢性頭痛がオンライン診療の対象として追加された)。

近年、頭痛診療・教育・研究の拠点として頭痛センターが中心的役割を果たしている国もあるが、わが国でも地域頭痛センター構想がすでに進行しつつある^{11,12)}。プライマリケア医の頭痛診療の質の向上と、頭痛専門医との適切な病診連携は、一次性頭痛診療に欠かすことのできない両輪であり、今後、頭痛診療連携システム構築に向けても地域頭痛センターが主導的役割を果たすことが期待される。また、地域 (医療) に根ざした取り組みにより、頭痛専門医間の、さらには地域医師会の協力のもと頭痛専門医とかかりつけ医間の慢性頭痛連携システムがすでに構築され、運用されている地域もある¹³⁾。地域の実情に合わせた頭痛診療連携システムの構築が望まれるところである。加えて、頭痛医療の進歩のためには診療報酬面での評価も重要である。プライマリケア医が積極的に頭痛診療に参加するきっかけともなり、頭痛専門医とのさらなる病診連携も期待しうることから、日本頭痛学会では慢性頭痛の指導管理料が認められるよう働きかけを続けている¹⁴⁾。

文献

- 1) 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.
- 2) Bekkelund SI, Salvesen R : Patients satisfaction with a neurological specialist consultation for headache. *Scand J Prim Health Care* 2002 ; 20(3) : 157-160.
- 3) Bekkelund SI, Salvesen R : 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.
- 4) Salvesen R, Bekkelund SI : Aspects of referral care for headache associated with improvement. *Headache* 2003 ; 43(7) : 779-783.
- 5) Fitzpatrick R, Hopkins A : Referrals to neurologists for headaches not due to structural disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981 ; 44(12) : 1061-1067.
- 6) Lagman-Bartolome AM, Lawler V, Lay C : Headache education active-waiting directive : a program to enhance well-being during long referral wait times. *Headache* 2018 ; 58(1) : 109-117.
- 7) Bradi AC, Sitwell L, Liddy C, et al : Ask a neurologist : what primary care providers ask, and reducing referrals through eConsults. *Neurol Clin Pract* 2018 ; 8(3) : 186-191.
- 8) Braschinsky M, Haldre S, Kals M, et al : Structured education can improve primary-care management of headache : the first empirical evidence, from a controlled interventional study. *J Headache Pain* 2016 ; 17 : 24.
- 9) Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI : Acceptability, feasibility, and cost of telemedicine for nonacute headaches : a randomized study comparing video and traditional consultations. *J Med Internet Res* 2016 ; 18(5) : e140.
- 10) Akiyama H, Hasegawa Y : A trial case of medical treatment for primary headache using telemedicine. *Medicine (Baltimore)* 2018 ; 97(9) : e9891.
- 11) 橋本洋一郎 : 基幹病院における頭痛の医療連携—頭痛センターの必要性. *日本頭痛学会誌* 2019 ; 46(1) : 10-13.
- 12) 平田幸一 : 地域頭痛センター構想と JPAC. *日本頭痛学会誌* 2019 ; 46(1) : 26-28.
- 13) 今井 昇 : 静岡における2種類の頭痛医療連携. *日本頭痛学会誌* 2019 ; 46(1) : 14-16.
- 14) 竹島多賀夫 : 頭痛診療の向上と普及 (診療向上委員会). *日本頭痛学会誌* 2018 ; 45(1) : 57-60.

検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed (2019/9/20)

1. headache referral specialist 105 件

2. headache referral specialist clinic 29 件
 3. headache referral specialist benefit 2 件
 4. headache consult specialist 77 件
 5. headache consult specialist clinic 19 件
 6. headache consult specialist benefit 7 件
- ・ 検索 DB：医中誌 Web(2019/9/20)
1. 病診連携 頭痛専門医 4 件
- ・ 二次資料：ハンドサーチにより 4 文献追加

頭痛診療においてアルゴリズムをどのように使用するか

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。

強い推奨/エビデンスの確実性 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。プライマリケア医向けにアルゴリズムが作成されており、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（図1）^{1,2)}。片頭痛に関しては、2つのアルゴリズムが有用とされている^{3,4)}。「毎日頭痛がありますか?」「頭痛は片側だけにありますか?」「頭痛によって日常の活動が支障を受けますか?」の質問に「はい」「いい

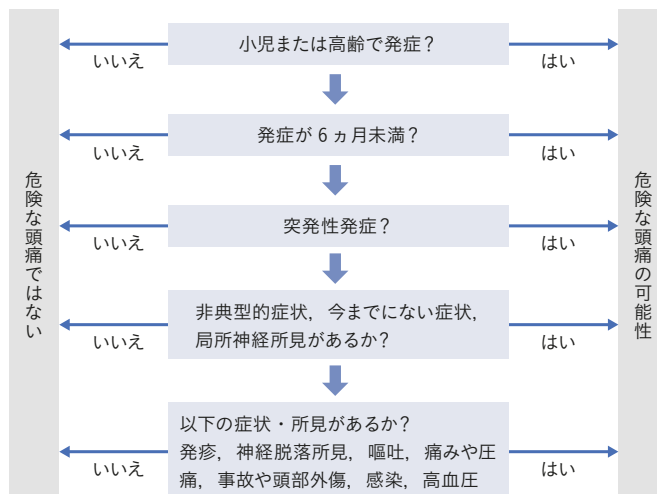


図1 | 危険な頭痛の簡易診断アルゴリズム

[Dowson AJ, Sender J, Lipscombe S, et al : Establishing principles for migraine management in primary care. Int J Clin Pract 2003 ; 57 (6) : 493-507 より改変して転載]

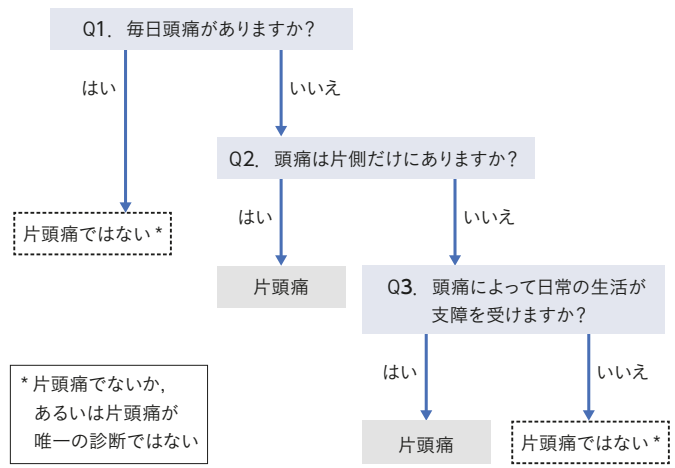


図 2 | 片頭痛の簡易診断アルゴリズム
 [Pryse-Phillips W, Aubé, M, Gawel M, et al : A headache diagnosis project. Headache 2002 ; 42 (8) : 728-737 より改変して転載]

え」で答えるアルゴリズム（図 2）を用いると、診断の感度 0.86，特異度 0.73 であった³⁾。片頭痛の特徴を示す POUNDing⁴⁾ 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）からなり，5 つのうち 4 つを満たせば片頭痛の可能性が高い（尤度比：24，95% 信頼区間：1.5～388）。

アルゴリズムには，慢性頭痛²⁾，CDH^{2,5)}，慢性片頭痛⁶⁾，片側性に出現する頭痛⁷⁾のほか，救急医療の頭痛診療⁸⁻¹⁰⁾ に使用する目的で作成されたものもある。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 Valsalva 様負荷で悪化する頭痛」「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有用な項目であるとされている⁴⁾。

文献

- 1) Dowson AJ, Sender J, Lipscombe S, et al : Establishing principles for migraine management in primary care. Int J Clin Pract 2003 ; 57(6) : 493-507.
- 2) Dowson AJ, Bradford S, Lipscombe S, et al : Managing chronic headaches in the clinic. Int J Clin Pract 2004 ; 58(12) : 1142-1151.
- 3) Pryse-Phillips W, Aubé M, Gawel M, et al : A headache diagnosis project. Headache 2002 ; 42(8) : 728-737.
- 4) Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, et al : 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) Becker WJ : The diagnosis and management of chronic migraine in primary care. Headache 2017 ; 57(9) : 1471-1481.
- 7) Prakash S, Rathore C : Side-locked headaches : an algorithm-based approach. J Headache Pain 2016 ; 17(1) : 95.
- 8) Torelli P, Campana V, Cervellini G, et al : 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.
- 9) Ahmed ZA, Nacopoulos DA, John S, et al : An algorithm for opioid and barbiturate reduction in the acute management of headache in the Emergency Department. Headache 2017 ; 57(1) : 71-79.
- 10) Long D, Koyfman A, Long B : The thunderclap headache : approach and management in the Emergency Department. J Emerg Med 2019 ; 56(6) : 633-641.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/20)
 - headache 85,003 件
 - & diagnosis 48,837 件
 - & algorithm 359 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/8/20)
 - 頭痛 36,928 件
 - & 診断 21,860 件
 - & アルゴリズム 117 件

推奨

頭痛による個人へのインパクトは、信頼性、妥当性が確認されている質問票を利用し評価する。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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 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疾患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

一次性頭痛のなかでも特に片頭痛は個人の生活に支障を及ぼすだけでなく、社会に与える影響も多大であるため、頭痛性疾患患者の支障度を知ることは意義がある。

頭痛性疾患による日常生活への支障度を評価する尺度がいくつか使用されているが、日本語で使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。

1. HImQ (Headache Impact Questionnaire)

頭痛インパクトの計測のために CPI (Chronic Pain Inventory) をもとに開発されたもので、頭痛の頻度、強度、支障度、仕事の損失時間、家事の損失時間、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⁾。

2. 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 つの領域に分類して過去 3 ヶ月の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⁾。

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 および日常生活支障度評価スケールで

ある HDI (Headache Disability Inventory), HImQ, MIDAS, MSQ (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire) 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⁾。

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。最近4週間の痛みの強度、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⁾。

5. 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⁾。

6. 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きで評価しうる7項目からなる質問票である⁸⁾。

7. IMPAC (Impact of Migraine on Partners and Adolescent Children)

パートナーや子どもをもつ片頭痛患者に対するインパクトが開発された⁹⁾。

文献

- 1) Stewart WF, Lipton RB, Simon D, et al : 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, et al : 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, et al : Reliability and validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache* 2003 ; 43(4) : 343-352.
- 4) Bayliss MS, Dewey JE, Dunlap I, et al : 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, et al : 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, 他 : 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, et al : 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.
- 9) Lipton RB, Buse DC, Adams AM, et al : Family impact of migraine : development of the Impact of Migraine on Partners and Adolescent Children (IMPAC) Scale. *Headache* 2017 ; 57(4) : 570-585.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/2/10)
headache
all fields 102,675 件
 & {impact} 4,106 件
 & {burden} 368 件
 & {QOL} 128 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2021/2/10)
頭痛 39,008 件
 & {QOL and/or 生活の質} 480 件
 & {支障度} 99 件
 & {負担} 56 件
 & {インパクト} 19 件

頭痛診療において問診票，質問票，スクリーナーを どう利用するか

推奨

頭痛診療に際し，効率的に必要な最小限の情報を得るために頭痛問診票を使用してもよい。頭痛の質問票には，診断用スクリーナーなどがある。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，これらの質問票，スクリーナーの利用は日常診療の一助となる。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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る。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，患者-医師間の効果的なコミュニケーションの実現を目指して，各種質問票，スクリーナーが開発された。

解説・エビデンス

頭痛診療の現場では，時間的な余裕が限られていることも多く，要領よく必要最小限の情報を得るために問診票を活用することは診断の助けとなり，患者自身が自分の頭痛を確認する手段ともなる¹⁾。また，信頼性，妥当性が評価された頭痛の質問票やスクリーナーを使用することは診断や頭痛による支障度，治療の評価などを判断する助けとなる²⁾。以下に代表的なものを挙げる。

1. 診断用スクリーナー

- ① 3-Question Headache Screen
- ② ID Migraine
- ③ 4-item migraine screener

3-Question Headache Screen³⁾ は，① 支障度の高い反復性の頭痛があり，② 4時間以上の持続，③ 過去6ヵ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 Migraine⁴⁾ 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。

4-item migraine screener⁵⁾ は，わが国のプライマリケア診療のために開発された患者記入式の4項目からなる片頭痛診断のための簡易スクリーナーである。4項目の評価指標として，「日常動作による頭痛の悪化」「悪心」「光過敏」「臭過敏」が用いられており，本スクリーナー

は主要なサブグループ（性，年齢，実施施設）においても有用であった。本スクリーナーはわが国の頭痛患者の日常診療における片頭痛スクリーニングに有用である。

2. 支障度・重症度の質問票

- ① HImQ
- ② MWPLQ
- ③ MIDAS
- ④ PedMIDAS (Pediatric MIDAS)
- ⑤ HIT
- ⑥ HIT-6
- ⑦ MPFID (Migraine Physical Function Impact Diary)
- ⑧ MFIQ (Migraine Functional Impact Questionnaire)

簡便なものとして MIDAS, HIT が挙げられる。

MIDAS⁶⁻⁸⁾ は 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つの領域に分類してその不能状態を支障度として評価する^{6,7)}。片頭痛に限らず、頭痛全般に有用であり、わが国⁸⁾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)⁹⁾ 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 HDI, HImQ, MIDAS, 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¹⁰⁾。

HIT-6¹¹⁾ 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⁸⁾。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¹²⁾。

近年新たな質問票として MPFID¹³⁾ と MFIQ¹⁴⁾ が開発された。MPFID は、片頭痛患者の過去24時間における、片頭痛が身体に及ぼす障害や日常生活に与えるインパクトを評価するための問診型ダイアリーである。MFIQ は片頭痛患者の過去7日間における身体・感情的機能や QOL に及ぼす影響をインパクトとして評価するための質問票である。

3. 患者の QOL の質問票

- ① MSQ (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire)
- ② MSQOL (Migraine-Specific Quality of Life)

MSQOL¹⁵⁾ 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 version 2.1¹⁶⁾ は片頭痛の QOL への影響を、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、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 version 2.1 においても信頼性、妥当性が評価されている¹⁷⁾。

4. 治療の質問票

- ① MTAQ (Migraine Therapy Assessment Questionnaire)
- ② Migraine-ACT (Migraine Assessment of Current Therapy Questionnaire)
- ③ MIDAS
- ④ HIT
- ⑤ MPFID
- ⑥ MFIQ

MTAQ¹⁸⁾ 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-ACT¹⁹⁾ 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、② 2 時間以内に痛みが消失するか、③ 2 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質問票であるが、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²⁰⁾。

MPFID¹³⁾、MFIQ¹⁴⁾ もともに治療前後に評価することで、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ため、抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) 抗体薬および抗 CGRP 受容体拮抗薬などの新たな片頭痛予防薬の有益性を評価する新しいツールとして期待されている。

文献

- 1) 荒木信夫(編)：神経内科外来シリーズ 1. 頭痛外来, メジカルビュー, 2015.
- 2) 五十嵐久佳：問診票, 頭痛ダイアリーなどの診断補助ツール. 坂井文彦(編)：新しい診断と治療の ABC 21. 神経 2. 頭痛 改訂第 2 版. 最新医学社, 2013, pp40-49.
- 3) Cady RK, Borchert LD, Spalding W, et al : Simple and efficient recognition of migraine with 3-question headache screen . Headache 2004 ; 44 (4) : 323-327.
- 4) Lipton RB, Dodick D, Sadosky R, et al : A self-administered screener for migraine in primary care : the ID Migraine validation study. Neurology 2003 ; 61 (3) : 375-382.
- 5) Takeshima T, Sakai F, Suzuki N, et al : A simple migraine screening instrument : validation study in Japan. 日本頭痛学会誌 2015 ; 42 (1) : 134-143.
- 6) Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, et al : Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. Cephalalgia 1999 ; 19 (2) : 107-114 ; discussion 74.
- 7) Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, et al : 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.
- 8) Iigaya M, Sakai F, Kolodner KB, et al : Reliability and validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. Headache 2003 ; 43 (4) : 343-352.
- 9) Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al : PedMIDAS : development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. Neurology 2001 ; 57 (11) : 2034-2039.
- 10) Bayliss MS, Dewey JE, Dunlap I, et al : 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.
- 11) Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al : A six-item short-form survey for measuring headache impact : the HIT-6. Qual Life Res 2003 ; 12 (8) : 963-974.
- 12) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田 誠, 他 : 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.

- 13) Hareendran A, Mannix S, Skalicky A, et al : Development and exploration of the content validity of a patient-reported outcome measure to evaluate the impact of migraine—the migraine physical function impact diary(MPFID). Health Qual Life Outcomes 2017 ; 15(1) : 224.
- 14) Hareendran A, Skalicky A, Mannix S, et al : Development of a new tool for evaluating the benefit of preventive treatments for migraine on functional outcomes—the Migraine Functional Impact Questionnaire(MFIQ). Headache 2018 ; 58(10) : 1612-1628.
- 15) Wagner TH, Patrick DL, Galer BS, et al : 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.
- 16) Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, et al : Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ Version 2.1). Headache 2000 ; 40(3) : 204-215.
- 17) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田 誠, 他 : 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.
- 18) Chatterton ML, Lofland JH, Shechter A, et al : Reliability and validity of the migraine therapy assessment questionnaire. Headache 2002 ; 42(10) : 1006-1015.
- 19) Dowson AJ, Tepper SJ, Baos V, et al : 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.
- 20) 坂井文彦, 岩田 誠, 福内靖男, 他 : 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 (2021/2/25)
 - headache All fields 102,675 件
 - & {screening} 42,360 件
 - & {questionnaire} 4,120 件
 - & {screener} 39 件
 - migraine All fields 36,272 件
 - & {screening} 12,767 件
 - & {questionnaire} 1,998 件
 - & {screener} 28 件
 - cluster headache 4,316 件
 - & {screening} 1,586 件
 - & {questionnaire} 401 件
 - & {screener} 1 件
 - tension type headache 3,648 件
 - & {screening} 1,592 件
 - & {questionnaire} 910 件
 - & {screener} 2 件
 - primary headache 10,431 件
 - & {screening} 6,119 件
 - & {questionnaire} 1,777 件
 - & {screener} 13 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2021/2/25)
 - 頭痛 39,008 件
 - & {質問票} 1,042 件 & {問診票} 149 件
 - & {スクリーニング} 180 件 & {スクリーナー} 117 件

頭痛ダイアリーは有用か

推奨

頭痛ダイアリーからは頭痛日数、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、問診と組み合わせる使用することが勧められる。

強い推奨/エビデンスの確実性 B

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

頭痛ダイアリーから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対処が可能となる、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の向上をはかるためにも有用である⁹⁾。近年ではデバイスを用いた電子ダイアリーの有用性¹⁰⁾や頭痛記録アプリの開発についての報告もある。

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, et al : 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, et al : 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 : discussion 12-14.
- 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) Stöckli 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, et al : 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. Cephalgia 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(16) : 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, pp 59-65.
 - 10) Bandarian-Balooch S, Martin PR, McNally B, et al : Electronic-diary for recording headaches, triggers, and medication use : development and evaluations. Headache 2017 ; 57(10) : 1551-1569.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/3/31)
 - headache diary(all field) 1,175 件
 - electrical headache diary 115 件
 - headache calendar 71 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2020/3/31)
 - 頭痛日記(AL) 56 件
 - 頭痛ダイアリー 48 件

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。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

日本の主な一次性頭痛の有病率は、片頭痛 8.4%、緊張型頭痛 22.3%（疑診例含む）、群発頭痛 0.4% である¹⁻³。医療機関への受診率は片頭痛で 30%、慢性緊張型頭痛で 73% である^{1,2}。しかし、受診したことがあっても必ずしも適切な診療がなされていない現状がある。

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、治療が不十分と感じる患者が多く、日本における頭痛診療のレベルは患者のニーズを十分に満たしていない^{4,5}。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 20.6%、慢性 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。

一次性頭痛の治療目的は、頭痛重症度（頻度、程度、持続時間）の軽減により QOL を改善させることである。片頭痛の急性期治療は障害の程度に応じた stratified care（層別治療）が推奨される⁶。Stratified care とは支障度のレベルに応じて治療するもので、支障度の低い場合には鎮痛薬、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切である。OTC 医薬品は片頭痛の軽症例や初期例には有効であるが、MOH の増悪を招く可能性があり注意が必要である。米国のデータでは、片頭痛患者の 25.7% に予防薬の適応があるが、実際に処方されているのはその半数程度にとどまっている⁷。急性期治療の適正化とともに適応のある症例には積極的に予防療法を考慮する必要がある。

文献

- 1) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; 17(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) 下村登規夫, 古和久典, 高橋和郎: 鳥取県西部における片頭痛の疫学的検討. *頭痛研究会誌* 1992; 19(1): 93-95.

- 4) 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, pp 34-39.
- 5) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44(1) : 8-19.
- 6) Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al : 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.
- 7) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al : AMPP Advisory Group : Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007 ; 68(5) : 343-349.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/9/15)
 - primary headache and strategy 198 件
 - primary headache and inpatient 170 件

一次性頭痛の入院治療の対象と治療法はどのようなものがあるか

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場合、② まれな頭痛の診断と治療が必要な場合、③ 特殊な治療の有効性の確認目的、④ 片頭痛発作重積など難治性または治療抵抗性の頭痛、⑤ 随伴する悪心・嘔吐が強く脱水症をきたしている場合、⑥ MOH を併発した慢性片頭痛などが挙げられる。

推奨：該当なし

背景・目的

二次性頭痛を含む頭痛診療における入院基準については、過去にいくつか提唱されているが、一次性頭痛に限定した明確な基準はなかった。

解説・エビデンス

これまで海外で提唱された頭痛診療における入院基準は、その国、地域の医療の状況を踏まえて専門家のコンセンサスとして勧告が行われている¹⁻³⁾。一次性頭痛に該当する箇所について、これらを要約すると下記ようになる。

- ① 治療抵抗性の中等度以上の頭痛を呈する場合
- ② 悪心・嘔吐が持続し脱水症をきたしている場合
- ③ 外来での限られた期間内に頭痛の診断を行えない場合
- ④ 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
- ⑤ 特殊な治療の有効性を確認する場合
- ⑥ 片頭痛発作重積
- ⑦ 難治性の三叉神経・自律神経性頭痛
- ⑧ MOH を併発した慢性片頭痛

一次性頭痛の入院での治療法についてはエビデンスが不足しているが、片頭痛については、急性期治療と長期転帰を改善させる予防療法の両者が重要である。片頭痛の入院治療指針として、① 薬剤の慎重な用量設定、② 連日性頭痛を断ち切るための作用時間の長い薬剤の使用、③ 共存する MOH への対処、④ 公認心理師の活用、⑤ 使用薬剤に応じた心拍、血圧モニタリング、⑥ 退院後の片頭痛発作への対処立案を含む患者教育が提唱されている⁴⁾。

文献

- 1) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. Cephalalgia 1998 ; 18(1) : 9-22.
- 2) Saper JR, Silberstein SD, Gordon CD, et al : Handbook of Headache Management, 2nd edition. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1999.
- 3) Freitag F, Cady R(eds) : The National Headache Foundation Standards of Care, 3rd edition. National Headache Foundation, Chicago, 2001.
- 4) Freitag FG, Lake A 3rd, Lipton R, et al : 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(2019/8/25)
 - primary headache and hospitalization 170 件
 - primary headache and inpatient 79 件
 - primary headache and guideline 175 件

OTC 医薬品による頭痛治療をどのように指導するか

推奨

頭痛患者の薬物療法は頭痛の重症度、頻度、生活支障度、苦痛の有無により選択される。一次性頭痛で重症度、頻度および生活支障度が低い苦痛がある場合は OTC 医薬品による治療が可能である。OTC 医薬品導入の際には、患者本人の頭痛に対する理解度を確認し、薬剤の選択法、薬剤量、服薬タイミングなどについて指導するとともに、MOH について十分に説明することが必要である。

強い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

頭痛は日常診療のなかで最も多い訴えの 1 つであり、その多くは一次性頭痛である。頭痛により日常生活に支障をきたす場合、薬物療法の果たす役割は大きい。薬物療法の選択肢の 1 つである OTC 医薬品の導入計画をどのようにするかを検索した。

解説・エビデンス

わが国で一次性頭痛患者は 15 歳以上の 39.6% とされている¹⁾。一次性頭痛のうち、片頭痛、慢性緊張型頭痛、群発頭痛は日常生活に支障をきたすことが多く、社会経済、家庭生活、個人への影響が大きいため、薬物療法の果たす役割は大きい²⁾。

薬物療法を行うにあたってはまず生命の危険のある二次性頭痛を除外し、一次性頭痛の分類ごとに治療を開始する。頭痛の重症度は軽症（日常生活に対する支障がない）と、中等症（日常生活や仕事、学業に影響がある）、重症（日常生活ができない、仕事・学校に行けない、寝込むなど）に区分される。一次性頭痛のうち、常に軽症で、頭痛による生活上の支障がない場合は、経過観察、生活習慣の改善、誘因の除去、ストレッチなどのセルフケアで対処可能である。中等症以上の頭痛発作の場合は、適切な薬物を適切なタイミングで適量使用する。患者が自分の頭痛と薬の使用法を理解している場合には OTC 医薬品が薬物療法の選択肢の 1 つとなりうる。

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³⁾。アスピリン 900~1,000 mg 単独あるいは制吐薬との併用⁴⁻⁷⁾、イブプロフェン 200 mg、400 mg^{8,9)} は、いずれも片頭痛、緊張型頭痛に有効との報告がなされている。アセトアミノフェン 1,000 mg 単独あるいは制吐薬との併用は 2 時間後の改善率が乏しく、アスピリンや他の非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs）が使えないときに考慮すべきである^{7,10)}。わが国では 1 回の OTC 医薬品としてのアセトアミノフェン許容量が低く設定しており、1,000 mg 内服の際は、薬剤師の指導のもとに使用することが勧められる。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は二重盲検試験により片頭痛に対する有効性が実証されており⁸⁾、単一成分の薬剤より有効性が高いとの報告もある¹¹⁾。スイッチ OTC 医

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 イソプロビルアンチピリン イブプロフェン エテンザミド ロキソプロフェン
鎮静催眠成分	アリルイソプロビルアセチル尿素 プロムワレリル尿素
制酸成分	合成ケイ酸アルミニウム 合成ヒドロタルサイト 酸化マグネシウム メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 水酸化アルミニウムゲル
生薬成分	ジリュウ シャクヤク ケイヒ カンゾウ ヨクイニン マオウ ブシ
その他	無水カフェイン ビタミン B ₁ チアミンジスルフィド ジベンゾイルチアミン ビタミン C トラネキサム酸 コンドロイチン硫酸ナトリウム ジメトチアジンメシル酸（申請中，2021 年 9 月現在）

薬品のロキソプロフェンは一次性頭痛の報告はないが、ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）により二日酔いの頭痛に対する有効性が報告されている¹²⁾。

新しくスイッチ OTC 医薬品として申請中のジメトチアジンは頭痛頓挫薬ではなく、予防薬に分類される薬剤である。抗セロトニン作用と抗ヒスタミン作用をもち、片頭痛および緊張型頭痛の予防および緩和の効能がある。ジメトチアジン 6 錠（ジメトチアジンメシル酸塩 149.4 mg）/日とロメリジン 10 mg/日との RCT では、使用 12 週後の片頭痛の改善度は両者とも 40% 以上であり同等であった。副作用はジメトチアジンのほうが多かったものの重篤な副作用はなかった¹³⁾。片頭痛発作が月に 2 回以上ある場合、急性期治療のみでは十分に治療できない場合、急性期治療薬が使用できない場合、急性期治療薬の過剰な使用の場合には服用を考慮してもよい。緊張型頭痛では頻発反復性緊張型頭痛や急性期治療で改善が乏しい場合に考慮する。群発頭痛は重症で、通常 OTC 医薬品での治療では改善しないため、医療機関での治療を勧める。

OTC 医薬品は容易に入手できるメリットがある反面、頭痛の診断が遅れたり、長期間にわたる不適切な使用で MOH になったりする可能性がある¹³⁾。NSAIDs による MOH は、通常は 3 ヶ月を超えて、1 ヶ月に 15 日以上、単剤の NSAIDs を定期的に摂取している場合に診断される¹⁴⁾。OTC 医薬品は鎮痛効果をより高めるため、カフェインなどの補剤と一緒に配合されている複合剤が多いことに留意する。複合鎮痛薬による MOH は 15 日以上ではなく 10 日以上の服用で診断される¹⁴⁾。MOH は二次性頭痛であり、医療介入が勧められる。

OTC 医薬品導入の際には、頭痛についての理解度、薬剤の選択法、薬剤量、服薬タイミングなどが適切かどうかを確認し、MOH について十分に説明することが必要である。一次性頭

痛患者の頭痛に対する認識は低く、7割以上の片頭痛患者および緊張型頭痛患者は頭痛での受診歴がないとされる^{1,2,15)}。半数以上の片頭痛患者および緊張型頭痛患者は受診経験もなくOTC医薬品のみで対処している。したがって、医療提供施設と保険薬局は連携し、OTC医薬品使用患者への情報提供や服薬指導、医療機関への受診が必要な患者の早期発見、受診の誘導を行いOTC医薬品の不適切使用やMOHを防止する必要がある。

文献

- 1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997 ; 17(1) : 15-22.
- 2) 五十嵐久佳 : 頭痛の疫学. *日本臨牀* 2017 ; 75(6) : 828-833.
- 3) 堀美智子(監修), 医薬情報研究所/エス・アイ・シー(編) : OTC薬ハンドブック 2013. じほう, 2013.
- 4) Kirthi V, Derry S, Moore RA : Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (4) : CD008041.
- 5) Chabriat H, Joire JE, Dancho J, et al : Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine : a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1994 ; 14(4) : 297-300.
- 6) Derry S, Wiffen PJ, Moore RA : Aspirin for acute treatment of episodic tension type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; (1) : CD011888.
- 7) Diener HS, Holle-Lee D, Nagel S, et al : Treatment of migraine attacks and prevention of migraine : Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience* 2019 ; 3(1) : 1-40.
- 8) Rabbie R, Derry S, Moore RA : Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (4) : CD008039.
- 9) Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al : Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; (7) : CD011474.
- 10) Derry S, Moore RA : Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016
- 11) Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, et al : 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. *Cephalalgia* 2005 ; 25(10) : 776-787.
- 12) Hara M, Hayashi K, Kitamura T, et al : A nationwide randomised, double-blind, placebo-controlled physicians' trial of loxoprofen for the treatment of fatigue, headache, and nausea after hangovers. *Alcohol* 2020 ; 84 : 21-25.
- 13) 後藤文男, 福内靖男, 田代邦雄, 他 : 塩酸ロメリジンの片頭痛に対する臨床評価—メシル酸ジメトチアジンを対照とした二重盲検比較試験—。 *臨床評価*. 1995 ; 23(2) : 183-214.
- 14) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
- 15) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al : 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 (2019/8/20)
headache
& OTC 91 件
& review 25 件
& therapy 19 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/8/21)
頭痛
& セルフメディケーション 33 件
& 解説 総説 11 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/12/19)
頭痛
& 市販薬 or over the counter 127 件
& 解説・総説 7 件

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。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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

片頭痛 410 例に対する漢方治療の症例集積研究を山王らは報告している¹⁾。すべて女性であったが、各症例に合わせて漢方薬が選択され、ガイドラインに記載されている呉茱萸湯、桂枝人参湯、五苓散、葛根湯、釣藤散以外にも当帰芍薬散、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、加味逍遙散、半夏白朮天麻湯が使用され、3 ヶ月後に頭痛回数および視覚的アナログスケール (visual analog scale : VAS) を用いて評価を行った。中断した 126 例を除き、3 ヶ月継続服用した症例での有効率は 73.2% と高値を示した。片頭痛に対する漢方治療の有効性を示す 1 つの報告である。

以下、処方ごとに解説する。

1. 呉茱萸湯

レスポonder限定二重盲検 RCT 1 件、RCT (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²⁾ 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 例に限定して二重盲検 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、一般的な二重盲検 RCT などの研究が進めにくいという問題点がある。丸山³⁾ は片頭痛患者に対し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 という点は留意する必要があるが、ロメリジンより高い有効性を示した。関ら⁴⁾ や前田ら⁵⁾ 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⁶⁾ の報告で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、緊

張型頭痛にかかわらず高い有効性を示す。黒川ら⁷⁾は、特に片頭痛のなかでも視覚前兆を伴う症例に対してより有効性を示すと報告している。頭痛の慢性期に用いる場合には定期服用が基本となるが、片頭痛などの急性期には、鎮痛薬やトリプタンと同様に頓用薬として使用する。他の鎮痛薬との併用は問題ない。ただ、独特なえぐ味がある薬なので、なかには継続服用が難しい人もいる。

2. 桂枝人参湯

呉茱萸湯との RCT 1 件と、釣藤散とのクロスオーバー非 RCT (non-RCT: NRCT) 1 件である。慢性頭痛に対する呉茱萸湯との RCT⁴⁾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⁸⁾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。使用方法としては、胃弱傾向な慢性頭痛患者に対して定期服用とする。ただし、医療用漢方製剤の桂枝人参湯には、1日量(3包)で甘草が3g含まれているため、浮腫・血圧上昇・低カリウム血症の副作用を避けるためには、1日2包からの服用開始を勧める。

3. 釣藤散

桂枝人参湯とのクロスオーバー NRCT 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クロスオーバー NRCT⁸⁾は、桂枝人参湯よりはやや有効症例は少ないものの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⁹⁾では、74.1%の改善度を認め、慢性緊張型頭痛 150 例¹⁰⁾に対しては 94.0%、20 例¹¹⁾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¹²⁾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¹³⁾も、やや改善以上が 78.3%を示し、4~6 週間で 7 割近くに効果を認めた。使用方法としては、動脈硬化傾向の慢性頭痛、緊張型頭痛に定期服用とする。胃が弱い場合でも服用しやすい。

4. 葛根湯

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¹⁴⁾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、もともと葛根湯は短期間または頓用薬として使用することが多い。しかし、この研究では投与期間不定であり、なかには 1 ヶ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った。緊張型頭痛で肩こりを自覚するような場合には、頓用もしくは 1 日朝 1 回の定期服用を勧める。エフェドリン作用を有する麻黄が含まれているため、血圧のコントロールが不安定な高血圧症、頻脈性不整脈、虚血性心疾患、前立腺肥大症には慎重投与となる。また、麻黄により胃部不快や不眠をきたすこともあるため、胃弱や不眠傾向の場合にも注意が必要である。

5. 五苓散

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ものの、頭痛を伴う血液透析患者 11 例に対し VAS を用いて有意に頭痛の改善を認めた¹⁵⁾。透析患者 16 例¹⁶⁾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と考えられているが、薬理学的研究¹⁷⁾において五苓散は細胞膜にあるアクアポリン (aquaporin : 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、五苓散にはそれを抑制する効果が確認されている。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。五苓散は、片頭痛、緊張型頭痛、二次性頭痛と頭痛全般に広く用いられる。基本は定期服用であるが、低気圧で発症しやすい頭痛に関しては、普段の服用量に追加するか、定期服用していない場合には、頓用での使用も可能である。

各処方について使用方法も含め記載したが、基本的には、まず1種類の薬を処方し1~2ヵ月間経過をみて有効性を確認する。不変な場合には他処方も試みる。2種類以上処方する場合には、副作用や漢方薬相互の飲み合わせの問題もあるため、漢方専門医を紹介する。

提示した5処方のなかで、妊産婦に対して注意を要するのは、葛根湯と桂枝人参湯である。健康な妊産婦であればそれほど問題はないが、妊娠高血圧症候群をきたしている場合には葛根湯の麻黄が血圧上昇、桂枝人参湯の甘草が浮腫や血圧上昇を引き起こすこともあるため使用を控える。また、頻脈傾向の妊産婦に対しても同様である。授乳期には、5処方のなかで注意すべきものは特にない。

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。エビデンスレベルの高い研究は、呉茱萸湯の二重盲検RCTとオープン・クロスオーバー試験のみで、ほとんどが症例報告ばかりである。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) 山王直子, 川嶋 朗, 石井雄道, 他: 片頭痛予防治療としての漢方治療. 脳神経外科と漢方 2016; 2: 41-46.
- 2) Odaguchi H, Wakasugi A, Ito H, et al: The efficacy of goshuyuto, a typical Kampo (Japanese herbal medicine) formula, in preventing episodes of headache. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(8): 1587-1597.
- 3) 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.
- 4) 関 久友, 沖田 直, 高瀬貞夫, 他: 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.
- 5) 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.
- 6) 赤嶺真理子, 兵頭靖博, 芦原 睦, 他: 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.
- 7) 黒川隆史, 田中麻衣子, 藤野公裕, 他: 呉茱萸湯が有効性を示す片頭痛患者の臨床的特徴. 痛みと漢方 2016; 26: 46-51.
- 8) 松本博之, 柏木 基, 松谷 学, 他: 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. *臨床と研究* 1995; 72(5): 1299-1303.
- 9) 定藤章代, 織田祥史, 菊池晴彦, 他: 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 福島武雄, 朝長正道, 田中 彰, 他: 頭痛に対する釣藤散の臨床効果. *漢方医学* 1994; 18(8): 272-275.
- 13) 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.
- 14) 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. *臨床と研究* 1995; 72(8): 2085-2088.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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 : PubMed (2019/7/31)
{kampo} or {herbal medicine} or {traditional medicine} or {oriental medicine}
& {headache} or {migraine} or {tension type headache} or {chronic headache} 1,003 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/7/30)
{漢方} or {漢方薬}
& {頭痛} or {片頭痛} or {緊張型頭痛} or {慢性頭痛} 2,163 件

頭痛診療において薬物療法以外にどのような治療法があるか

推奨

一次性頭痛に対する非薬物療法には行動療法、理学療法、ニューロモデュレーション、健康食品などがある。これらの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、副作用について十分に説明することが必要である。

推奨：該当なし

背景・目的

主に片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛では、薬物療法以外に非薬物療法による予防療法にもその有効性が期待されている。非薬物療法に関して 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：リラクゼーション法、バイオフィードバック療法、認知行動療法、催眠療法
- ② 理学療法：運動、鍼治療
- ③ ニューロモデュレーション¹⁻⁶⁾：経頭蓋磁気刺激、三叉神経刺激、迷走神経刺激
- ④ 健康食品・サプリメント：コエンザイム Q10、ナツシロギク (feverfew)、マグネシウム (Mg)、ビタミン B₂ (リボフラビン)。

これらの治療法は薬物療法以外の治療を希望する患者、副作用などで薬物療法に耐えられない患者、薬物療法に禁忌のある患者、薬物療法に反応しない患者、妊娠または妊娠の可能性のある患者、MOH の既往のある患者、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⁷⁾。

1. 行動療法

リラクゼーション法、リラクゼーション法と併施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、認知行動療法や催眠療法は、片頭痛の予防療法としての有効性が報告されている^{1,7,8)}。片頭痛患者に対するリラクゼーション/バイオフィードバック訓練により、客観的な頭痛の指標の 20% 以上に改善を認めたとのメタアナリシスがある⁹⁾。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。近年、認知行動療法が、特に小児の片頭痛で有効と報告されている¹⁰⁻¹²⁾。

2. 理学療法

理学療法には有酸素運動、カイロプラクティックや鍼治療が含まれる。しかしこれらの一次性頭痛の急性期および予防治療に関する有効性に関する RCT は少なく、さらなるエビデンスの集積が必要である^{1,13,14)}。22 の RCT および準 RCT からの片頭痛患者 1,042 例に関する鍼治療の系統レビューでは、鍼治療の有効性を支持する傾向を示した¹⁵⁾。

3. ニューロモデュレーション (CQ II-3-18 参照)

ニューロモデュレーションは片頭痛、群発頭痛の急性期治療として有効であり、現行の急性期薬物療法と比較しても非劣性が報告されている⁴⁾。いくつかの単発経頭蓋磁気刺激装置や経皮的三叉神経刺激装置は米国食品医薬品局 (FDA) により片頭痛の予防的治療として承認されている⁵⁾。非侵襲的デバイスによる迷走神経刺激 (noninvasive vagus nerve stimulation : nVNS) の有効性については大規模 RCT が必要である。また薬物療法との併用や⁵⁾、薬物療法の選択肢が限られる患者への有効性も示唆される²⁾。

4. 健康食品・サプリメント

コエンザイム Q10、ナツシロギク、Mg、ビタミン B₂ (リボフラビン) は片頭痛予防に有効とされる¹⁶⁻²⁰⁾。

一次性頭痛に対する非薬物療法の詳細は各論を参照のこと。

文献

- 1) Coppola G, Di Lorenzo C, Serrao M, et al : Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016 ; 36(12) : 1103-1111.
- 2) Halker Singh RB, Ailani J, Robbins MS : Neuromodulation for the acute and preventive therapy of migraine and cluster headache. *Headache* 2019 ; 59(Suppl 2)33-49.
- 3) Puledda F, Goadsby PJ : An update on non-pharmacological neuromodulation for the acute and preventive treatment of migraine. *Headache* 2017 ; 57(4) : 685-691.
- 4) Rapoport AM, Bonner JH, Lin T, et al : Remote electrical neuromodulation (REN) in the acute treatment of migraine : a comparison with usual care and acute migraine medications. *J Headache Pain* 2019 ; 20(1) : 83.
- 5) Schoenen J, Roberta B, Magis D, et al : Noninvasive neurostimulation methods for migraine therapy : the available evidence. *Cephalalgia* 2016 ; 36(12) : 1170-1180.
- 6) Danno D, Iigaya M, Imai N, et al : The safety and preventive effects of a supraorbital transcutaneous stimulator in Japanese migraine patients. *Sci Rep* 2019 ; 9(1) : 9900.
- 7) 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.
- 8) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, et al : Guidelines for the nonpharmacologic management of migraine in clinical practice. *Canadian Headache Society. CMAJ* 1998 ; 159(1) : 47-54.
- 9) 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.
- 10) Trautmann E, Kroner-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.
- 11) Ng QX, Venkatanarayanan N, Kumar L : A systematic review and meta-analysis of the efficacy of cognitive behavioral therapy for the management of pediatric migraine. *Headache* 2017 ; 57(3) : 349-362.
- 12) Kroon Van Diest AM, Powers SW : Cognitive behavioral therapy for pediatric headache and migraine : why to prescribe and what new research is critical for advancing integrated biobehavioral care. *Headache* 2019 ; 59(2) : 289-297.
- 13) Ahmed HE, White PF, Craig WF, et al : Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of headache. *Headache* 2000 ; 40(4) : 311-315.
- 14) Allais G, De Lorenzo C, Quirico PE, et al : Acupuncture in the prophylactic treatment of migraine without aura : a comparison with flunarizine. *Headache* 2002 ; 42(9) : 855-861.
- 15) Melchart D, Linde K, Fischer P, et al : Acupuncture for recurrent headaches : a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 1999 ; 19(9) : 779-786 ; discussion 765.
- 16) Boehnke C, Reuter U, Flach U, et al : 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.
- 17) 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(4) : 257-263.
 - 18) Thompson DF, Saluja HS : Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin : a systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2017 ; 42(4) : 394-403.
 - 19) Wider B, Pittler MH, Ernst E : Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; (4) : CD002286.
 - 20) Teigen L, Boes CJ : An evidence-based review of oral magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine. *Cephalalgia* 2015 ; 35(10) : 912-922.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/29)
- headache & nonpharmacological treatment 84 件

認知行動療法は一次性頭痛の治療に有効か

推奨

一次性頭痛に対する非薬物的な予防療法として、さまざまなタイプの認知行動療法が試みられており、いくつかのRCTにおいて治療効果が確かめられている。認知行動療法により、薬物療法と同等の治療効果が期待できる。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。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

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1990年代から行われている。認知行動療法には多くの治療技法が存在するが、一次性頭痛に対しては、リラクゼーション法（ストレスマネージメントを含む）、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組み合わせで施行されてきた。認知療法単独での報告は少ない。2010年代になるとマインドフルネス*やACT**などのいわゆる新しい世代の認知行動療法の効果が示されてきている。

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。

*マインドフルネス：わが国では瞑想と呼ばれることも多い。今現在起こっている出来事や気分に注意を向け、気づき、そのままを受容するという方法。

**ACT：(acceptance and commitment therapy)：今この瞬間に患者が苦痛に思っていることについて、取り除いたり回避したりせずに受容していかうとする心理療法。

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RCTで認知行動療法の有用性が指摘されており¹⁻⁸⁾。片頭痛⁹⁾ および緊張型頭痛³⁾ において頭痛の強さや頻度が軽減されている。緊張型頭痛において、認知行動療法はアミトリプチンと同等の治療効果を示すという報告もある³⁾。片頭痛では、リラクゼーション法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⁾。RCT以外にも、認知行動療法の有用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⁾。群発頭痛に対しては治療効果を示すエビデンスは乏しい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^{6,14-16)}。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^{11,17)}。また、小児期・青年期への薬物療法と認知行動療法の併用によって、内服アドヒアランスが高まる¹⁸⁾。

2010年代以降は、新しい世代の認知行動療法としてマインドフルネスやACTの一次性頭痛に対する治療効果の検証が行われている¹⁹⁻²⁶。一次性頭痛のマインドフルネスの治療効果は頭痛の程度および頻度の軽減のほかに、自己効力感¹⁹の向上、ストレスへの対処能力²⁰、頭痛と関連したQOLの向上²¹にも効果が示されている。また、ACTのグループ療法²⁴およびオンラインでのマインドフルネス²⁵も試みられており、新しい形での認知行動療法のエビデンスの構築が待たれている。

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³。

文献

- Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, et al : 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.
- 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 (7) : 463-467.
- Holroyd KA, Nash JM, Pingel JD, et al : A comparison of pharmacological (amitriptyline HCL) and nonpharmacological (cognitive-behavioral) therapies for chronic tension headaches. *J Consult Clin Psychol* 1991 ; 59 (3) : 387-393.
- D'Souza PJ, Lumley MA, Kraft CA, et al : Relaxation training and written emotional disclosure for tension or migraine headaches : a randomized, controlled trial. *Ann Behav Med* 2008 ; 36 (1) : 21-32.
- Kropp P, Gerber WD, Keinath-Specht A, et al : 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.
- Kaushik R, Kaushik RM, Mahajan SK, et al : Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. *Complement Ther Med* 2005 ; 13 (3) : 165-174.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sarafino EP, Goehring P : Age comparisons in acquiring biofeedback control and success in reducing headache pain. *Ann Behav Med* 2000 ; 22 (1) : 10-16.
- Bogaards MC, ter Kuile MM : Treatment of recurrent tension headache : a meta-analytic review. *Clin J Pain* 1994 ; 10 (3) : 174-190.
- Penzien DB, Rains JC, Lipchik GL, et al : 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.
- Andrasik F : Biofeedback in headache : an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med* 2010 ; 77 (Suppl 3) : S72-76.
- Nicholson RA, Buse DC, Andrasik F, et al : Nonpharmacologic treatments for migraine and tension-type headache : how to choose and when to use. *Curr Treat Options Neurol* 2011 ; 13 (1) : 28-40.
- Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, et al : Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month. *Headache* 2016 ; 56 (4) : 711-716.
- 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.
- Kroon Van Diest AM, Ramsey RR, Kashikar-Zuck S, et al : Treatment adherence in child and adolescent chronic migraine patients : results from the cognitive-behavioral therapy and amitriptyline trial. *Clin J Pain* 2017 ; 33 (10) : 892-898.
- Wells RE, Burch R, Paulsen RH, et al : Meditation for migraines : a pilot randomized controlled trial. *Headache* 2014 ; 54 (9) : 1484-1495.
- Azam MA, Katz J, Mohabir V, et al : Individuals with tension and migraine headaches exhibit increased heart rate variability during post-stress mindfulness meditation practice but a decrease during a post-stress control condition — a Randomized, controlled experiment. *Int J Psychophysiol* 2016 ; 110 : 66-74.
- Bakhshani NM, Amirani A, Amirfard H, et al : The effectiveness of mindfulness-based stress reduction on perceived pain

- intensity and quality of life in patients with chronic headache. *Glob J Health Sci* 2015 ; 8(4) : 142-151.
- 22) Day MA, Thorn BE : Mindfulness-based cognitive therapy for headache pain : an evaluation of the long-term maintenance of effects. *Complement Ther Med* 2017 ; 33 : 94-98.
 - 23) Day MA, Thorn BE, Ward LC, et al : Mindfulness-based cognitive therapy for the treatment of headache pain : a pilot study. *Clin J Pain* 2014 ; 30(2) : 152-161.
 - 24) Mo'tamedi H, Rezaemaram P, Tavallaie A : The effectiveness of a group-based acceptance and commitment additive therapy on rehabilitation of female outpatients with chronic headache : preliminary findings reducing 3 dimensions of headache impact. *Headache* 2012 ; 52(7) : 1106-1119.
 - 25) Kleiboer A, Sorbi M, van Silfhout M, et al : Short-term effectiveness of an online behavioral training in migraine self-management : a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2014 ; 61 : 61-69.
 - 26) Feuille M, Pargament K, et al : Pain, mindfulness, and spirituality : a randomized controlled trial comparing effects of mindfulness and relaxation on pain-related outcomes in migraineurs. *J Health Psychol* 2015 ; 20(8) : 1090-1106.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/3/21)
cognitive-behavioral therapy
& {headache OR tension-type headache OR migraine} 72 件
limits : English, randomized controlled trial, humans

一次性頭痛は不安・抑うつと共存するか

推奨

片頭痛や緊張型頭痛では、不安や抑うつを伴いやすく、また精神疾患としてうつ病や不安症（パニック症など）を伴うことも多い。これらの精神状態や精神疾患の共存は、頭痛の慢性化の要因となり、また日常生活支障度の悪化につながる。

推奨：該当なし

背景・目的

片頭痛や緊張型頭痛に随伴しやすい精神疾患として抑うつ性障害（うつ病）、双極性障害、薬物依存症、不安症（パニック症、全般性不安症、恐怖症）が挙げられる。特に片頭痛とうつ病およびパニック症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。

解説・エビデンス

疫学的研究において、片頭痛における大うつ病の年間有病率は約8.6%¹⁾、生涯有病率は18～40%程度と報告され、片頭痛をもたない群と比較してうつ病の生涯有病率は2～4倍高くなる²⁻⁷⁾。片頭痛と不安症との関連についてはパニック症のほか、全般性不安症、恐怖症、強迫症が検討されている。うつ病と同様にパニック症においても、3.76倍罹患しやすく、前兆のある片頭痛で随伴しやすい^{1,3,7-10)}。片頭痛と恐怖症との関連性は指摘されているが、強迫症および物質依存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¹¹⁻¹³⁾。こうした精神疾患と片頭痛との関連性については、片頭痛と精神疾患との関連性を高める因子として、前兆があること、慢性化していること、薬物乱用の傾向があることが報告されている¹⁴⁾。

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、精神疾患の共存に関しては片頭痛と同様にうつ病、不安症（パニック症、全般性不安症）、強迫症、身体症状症が報告されている^{11,12,15)}。

一次性頭痛に精神疾患が共存することによって、慢性化へつながり¹⁶⁾、日常生活への支障度が悪化し¹⁷⁾、自殺へのリスクが高まる^{18,19)}。

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と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、統一された見解はまだない。

文献

- 1) Jette N, Patten S, Williams J, et al : Comorbidity of migraine and psychiatric disorders : a national population-based study. *Headache* 2008 ; 48(4) : 501-516.
- 2) Antonaci F, Nappi G, Galli F, et al : 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, et al : 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, et al : 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) Amoozegar F : Depression comorbidity in migraine. *Int Rev Psychiatry* 2017 ; 29(5) : 504-515.
- 8) Stewart W, Breslau N, Keck PE Jr : Comorbidity of migraine and panic disorder. *Neurology* 1994 ; 44(10 Suppl 7) : S23-27.
- 9) Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al : Headache types and panic disorder : directionality and specificity. *Neurology* 2001 ; 56(3) : 350-354.
- 10) Smitherman TA, Kolivas ED, Bailey JR : Panic disorder and migraine : comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache* 2013 ; 53(1) : 23-45.
- 11) Beghi E, Bussone G, D'Amico D, et al : Headache, anxiety and depressive disorders : the HADAS study. *J Headache Pain* 2010 ; 11(2) : 141-150.
- 12) Puca F, Genco S, Prudenzano MP, et al : 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.
- 13) Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, et al : Headache and psychiatric comorbidity : clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia* 1998 ; 18(7) : 455-462.
- 14) Radat F, Swendsen J : Psychiatric comorbidity in migraine : a review. *Cephalalgia* 2005 ; 25(3) : 165-178.
- 15) Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, et al : Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache* 2000 ; 40(1) : 3-16.
- 16) Ashina S, Bendtsen L, Buse DC, et al : Neuroticism, depression and pain perception in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 2017 ; 136(5) : 470-476.
- 17) Ayele BA, Yifru YM : Migraine-related disability and co-morbid depression among migraineurs in Ethiopia : a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2018 ; 18(1) : 95.
- 18) Calati R, Courtet P, Norton J, et al : Association between lifetime headache and history of suicide attempts in the elderly. *Eur Psychiatry* 2017 ; 41 : 132-139.
- 19) Seo JG, Kim KT, Moon HJ, et al : Suicidality and its risk factors in tension-type headache patients : a multicenter case-control study. *J Clin Neurosci* 2019 ; 69 : 21-25.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/3/20)
 - headache & major depression 164 件
 - headache & panic disorder 34 件
 - migraine & major depression 140 件
 - migraine & panic disorder 32 件
 - tension type headache & major depression 9 件
 - tension type headache & panic disorder 1 件

起立性低血圧や POTS による頭痛は どのように診断し対処・治療するか

推奨

起立性低血圧 (OH) や体位性頻脈症候群 (POTS) の患者は高頻度に頭痛を認める。ICHD-3 の付録 (Appendix) では、A10.7 「起立性 (体位性) 低血圧による頭頸部痛」が記載され、ホメオスターシス障害による機序が推測されている。ほかに最適な診断がない場合に限り、起立性 (体位性) 低血圧の存在が証明されている患者において、立位でのみ発生し水平姿勢で自然に改善する頭痛であり、主に後頭部に生じるが時に後頭部にまで (コートハンガー分布) 広がる疼痛である際に、起立性 (体位性) 低血圧による頭頸部痛を疑うとされている。しかしながら、OH を伴わない POTS には言及されていない。OH や POTS 患者の片頭痛共存率は高いが、head-up tilt 試験によって誘発された POTS 患者の頭痛の性状が、片頭痛に類似していたが持続時間は短かったとする報告もあり、POTS 患者における片頭痛の診断の際には、姿勢 (起立で発生、臥位で改善) や持続時間に留意したうえで、治療反応や経過も含めて総合的に病態を判断する必要がある。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

起立性低血圧 (orthostatic hypotension : OH) 患者は起立不耐症状のほかに、頭痛を含むさまざまな症状をきたすことは臨床的に知られている。また、OH を伴わず著しい頻脈により頭痛をはじめとしたさまざまな症状をきたす体位性頻脈症候群 (postural tachycardia syndrome : POTS) が注目されている。ICHD-3 の付録 (Appendix) には A10.7 「起立性 (体位性) 低血圧による頭頸部痛」が記載され、ホメオスターシス障害による機序が推測されているが、OH や POTS の頭痛との因果関係や、診断・対処において混乱を招いているため、これらについて近年の論文を中心に検討する。

解説・エビデンス

1. 診断

通常、臥位から立位へ体位を変換した際には、心臓への還流血流量が約 30% 減少し、心拍出量減少・体血圧低下が生じる。この際、圧受容器反射系が賦活され、健常者ではこの反射系が機能して血圧を適切に保つが、反射系異常・循環血漿量低下状態では、起立時に高度の血圧低下をきたす。成人では、臥位・座位から立位への体位変換後 3 分以内に収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下するか、収縮期血圧の絶対値が 90 mmHg 未満に低下、または拡張期血圧の 10 mmHg 以上の低下が認められた際に OH と診断する。

POTS は、起立時の心拍数の異常な増加を特徴とする疾患である。若年の女性に好発し多彩

な立ちくらみ症状（起立不耐症状）を示すがOHは認めず、臥位からの能動的起立、もしくはhead-up tilt試験によって著明な頻脈をきたすことを特徴とする¹⁾。わが国の小児科領域において、POTSは起立性調節障害（orthostatic dysregulation：OD）のサブタイプの1つに分類され、Tanakaらの調査²⁾により能動的起立試験にて血圧回復時間が25秒以内〔起立直後性低血圧（instantaneous orthostatic hypotension：INOH）を否定〕で、心拍数が35bpm以上増加するか、115bpm以上となった際に診断すると定義されている。なお、POTSの診断基準に関して現時点で国際的なコンセンサスはなく、米国自律神経学会（American Autonomic Society：AAS）では、立位10分間で心拍数が30bpm以上（12～19歳では40bpm以上）の増加が持続、あるいは立位中に120bpm以上まで増加することと定義している³⁾のに対し、カナダ心臓血管学会（Canadian Cardiovascular Society：CCS）では、立位心拍数の絶対値は基準に含めていない⁴⁾などの差異を認める。Debら⁵⁾は自施設におけるPOTS患者39人のうち87%が頭痛を認めていたと報告している。Ojhaら⁶⁾はPOTS患者における片頭痛の合併率は思春期患者では41%、成人患者では61%であったと報告しており、Rajら⁷⁾も同様にPOTS患者のうち41%が片頭痛を合併していたと報告している。一方でKhuranaら⁸⁾は24人のPOTS患者のうち14人（58.3%）が日常生活で、15人（62.5%）はhead-up tilt試験の最中に起立性頭痛を認め、特に30歳以下の若者は起立保持時間が長くなるほど、その出現頻度は増え、性状は片頭痛様であるが、多くは持続時間が片頭痛よりも短かったとも報告している。近赤外分光法（near-infrared spectroscopy：NIRS）を用いた研究でも、頭蓋内ホメオスターシス障害が示唆される起立性頭痛がPOTS患者でも引き起こされ、性状は片頭痛様であったが、すべての患者で臥位にて速やかに改善されたことが報告されており⁹⁾、POTS患者における片頭痛の問診には、起立による誘発と臥位による改善、持続時間が短い点に留意する必要があることを示唆している。

ICHD-3の付録（Appendix）に、A10.7「起立性（体位性）低血圧による頭頸部痛」が記載され、ホメオスターシス障害による頭痛発生機序が推測されている。ほかに最適な診断がない場合に限り、起立性（体位性）低血圧の存在が証明されている患者において、立位でのみ発生する頭痛であり、水平姿勢で自然に改善、主に後頭部に生じるが時に後頭部にまで（コートハンガー分布）広がる疼痛である際に、起立性（体位性）低血圧による頭頸部痛として定義されている。しかしながら、その根拠となる論文は神経外傷患者やParkinson病患者のみによるものであり、明らかな神経疾患を伴わないOH患者における根拠としては希薄である。またOHを伴わないPOTS患者において、同様のホメオスターシス障害が頭蓋内で起こりうるかは言及されておらず、上記の診断基準の課題でもある。

2. 対処・治療

OH・POTSそのものが多岐にわたる原因疾患に由来し、症例ごとに病態・病理が異なる。また、OH・POTSによる頭痛という概念そのものが現時点で明らかではないため、それらへの対処・治療を一元的に説明することはできない。体位変換に伴う循環反応の異常をはじめとした想定される各々の病態への対処・治療を行うことで、頭痛の改善を期待するととどまる。日本小児心身医学会におけるOD（POTS含む）の治療は、身体的重症度と心理社会的要因の関与の有無に応じて、疾病教育、非薬物療法、薬物療法、環境調整、心理療法の必要性を判断することから開始される。非薬物療法としては、循環血漿量を増大・保持することにより体位変換に伴う症状を軽減することを期待して、1日の水分摂取量を1.5L以上、薄味好みの児においては1日の塩分摂取量を10g程度とすることが推奨されている。薬物療法としてはINOHに対してミドドリン（7～9歳で2～4mg/日、10～12歳で4mg/日、13歳以上で4～6mg/日）、

アメジニウム（7～9歳で5 mg/日，10～12歳で5～10 mg/日，13歳以上で10～20 mg/日．起立時頻脈に注意）が³，POTSに対してはミドドリン，プロプラノロール（7～12歳で10 mg/日，13歳以上で10～20 mg/日）が推奨処方例として提示されている（いずれもPOTSに保険適用はない²）．CCSではPOTSの診断基準を満たしうる他の疾患・病態として，急性脱水，内分泌異常，貧血，不安症群（パニック症），薬剤による副作用，長時間の持続的な臥床状態などを挙げており，これらを認める際にはPOTSと診断するべきではなく，まずこれらに対する治療を行うことで改善が期待できるとしている⁴．POTSに対する治療としては非薬物療法として，3 L以上の水分摂取および10 gの塩分摂取（Strong Recommendation），加圧ストッキングの着用（Weak Recommendation），下肢の抵抗を伴う有酸素運動を少なくとも30分，週4回以上（効果自覚まで4～6週間．Strong Recommendation）が³，薬物療法としてはミドドリン（4時間ごとに2.5～15 mgを1日3～4回，ただし高血圧傾向のhyperadrenergicな病態には効果は少ない．Strong Recommendation），低用量プロプラノロール（10～20 mgを1日4回．Strong Recommendation），循環血漿量の増大を期待してフルドロコルチゾン（1日0.1～0.3 mg，片頭痛患者では使用を控える．Naのモニタリング必須．Weak Recommendation），喘息患者や低血圧傾向のある患者に対し非選択性 β 遮断薬の代用としてイバブラジン〔2.5～7.5 mgを1日2回，催奇形性（形成異常誘発性）あり．Weak Recommendation〕， β 遮断薬との併用により起立時の頻脈の軽減が期待できるピリドスチグミン（30～60 mgを1日3回．Weak Recommendation），顕著なhyperadrenergicなPOTSの際に，中枢性交感神経抑制薬としてクロニジン（0.1～0.2 mgを1日最大3回まで．Weak Recommendation）などがそれぞれ推奨されている．またレスキューとして断続的に生理食塩水1～2 Lを1～2時間で経静脈的に投与することも推奨（Weak Recommendation）されている⁴．

文献

- 1) Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, et al : Postural orthostatic tachycardia syndrome : the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 (3) : 308-313.
- 2) Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, et al : Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int* 2009 ; 51 (1) : 169-179.
- 3) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, et al : Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 1995 ; 45 (4 Suppl 5) : S19-25.
- 4) Raj SR, Guzman JC, Harvey P, et al : Canadian Cardiovascular Society Position Statement on postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and related disorders of chronic orthostatic intolerance. *Can J Cardiol* 2020 ; 36 (3) : 357-372.
- 5) Deb A, Morgenshtern K, Culbertson CJ, et al : A survey-based analysis of symptoms in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Proc (Baylor Univ Med Cent)* 2015 ; 28 (2) : 157-159.
- 6) Ojha A, Chelimsky TC, Chelimsky G : Comorbidities in pediatric patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Pediatr* 2011 ; 158 (1) : 20-23.
- 7) Raj SR, Stiles LE, Shaw B, et al : The face of postural tachycardia syndrome : a cross-sectional community-based survey. *Heart Rhythm* 2016 ; 13 (5 Suppl) : S328 ; PO03-194.
- 8) Khurana RK, Eisenberg L : Orthostatic and non-orthostatic headache in postural tachycardia syndrome. *Cephalalgia* 2011 ; 31 (4) : 409-415.
- 9) Go S, Yamanaka G, Kasuga A, et al : Orthostatic headache in children including postural tachycardia syndrome and orthostatic hypotension : a near-infrared spectroscopy study. *J Clin Med* 2020 ; 9 (12) : 4125.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/12/24)
- orthostatic hypotension & headache 532 件
 - & migraine 34 件
 - & treatment 388 件
 - & diagnosis 397 件
- postural tachycardia syndrome & headache 81 件
 - & migraine 15 件

& treatment 50 件

& diagnosis 61 件

・ 検索 DB : 医中誌 Web (2020/12/24)

起立性低血圧 & 頭痛 (会議録を除く) 184 件

& 治療 136 件

& 診断 108 件

体位性頻脈症候群 & 頭痛 (会議録を除く) 43 件

& 治療 28 件

& 診断 36 件

推奨

産業医、脳ドック医は頭痛を有する就労者や健診者の頭痛医療に積極的に関与する。

強い推奨/エビデンスの確実性 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¹⁾や社会経済学的損失が起ることが報告されている。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。多数の片頭痛罹患者 (84.3%) が仕事の能率が低下すると訴えていたが、医療機関への受診率は 23.7% と低かった²⁾。他の検討においても片頭痛患者の 59.4% は自身の頭痛について医療機関を一度も受診したことがないと報告されている³⁾。なお片頭痛における経済的損失について欧米ではアブセンティーズム (absenteeism) による経済損失を 197.52 米ドル/月、プレゼンティーズム (presenteeism) による経済的損失を 242.86 米ドル/月と試算している報告がある⁴⁾。

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⁵⁾。また脳ドックにおいて頭部 MRI T₂ 強調画像でとらえられた点状ヘモジデリン沈着スポットは頭痛と有意な関連が認められたことも報告されている⁶⁾。

職場や脳ドックでは、他の疫学調査^{7,8)}の片頭痛有病率を上回る 1 割以上の片頭痛罹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。

産業医は健康経営の観点からも職場での頭痛の疫学調査・啓発活動などにより一次性頭痛をもつ労働者の実態を把握し、適切な職場環境を整えること、また労働者が頭痛により就労および日常生活に支障をきたしている場合には適切な医療に導くことが望まれる。

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受診者を紹介するとともに、一次性頭痛により日常生活に支障をきたしている受診者には適切な助言を与え、医療に導くことが望まれる。

文献

- 1) Von Korff M, Stewart WF, Simon DJ, et al : 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体調査. 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, pp 88-91.
- 3) Suzuki N, Ishikawa Y, Gomi S, et al : Prevalence and characteristics of headaches in a socially active population working in the Tokyo metropolitan area—surveillance by an industrial health consortium. *Intern Med* 2014 ; 53(7) : 683-689.
- 4) Porter JK, Di Tanna GL, Lipton RB, et al : Costs of acute headache medication use and productivity losses among patients with migraine : insights from three randomized controlled trials. *Pharmacoecon Open* 2019 ; 3(3) : 411-417.
- 5) Ikeda K, Kashihara H, Hosozawa K, et al : Brain check-up-based study of migraine in Japan. *Headache Care* 2005 ; 2(2) : 75-80.
- 6) Horita Y, Imaizumi T, Niwa J, et al : Analysis of dot-like hemosiderin spots using brain dock system. *No Shinkei Geka* 2003 ; 31(3) : 263-267.
- 7) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997 ; 17(1) : 15-22.
- 8) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al : 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 (19/6/13)
headache
& {epidemiology} 11,336 件
& {migraine} 3,568 件
& {Japan} 54 件

備考 1

産業医と脳ドックにおける片頭痛の有病率は、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・分担研究報告書を引用した。わが国における脳ドック受診者の片頭痛の有病率に関しては、PubMed を用いて headache, epidemiology, migraine, Japan で入力検索した。

推奨

保健室来室の内科系症状のうち最も多いものは頭痛である。片頭痛は学童・生徒にもみられ、学校で発作が起こったときには薬物療法など早急な対応が望まれる。一方、教室に入れない生徒が保健室で頭痛を訴える場合は、心理社会的要因の関与する頭痛が考えられ、ここに寄り添ったケアが必要となる。これらの頭痛について養護教諭から相談されることもあり、学校医は学童・生徒の頭痛の知識を習得しておく必要がある。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

わが国においては各学校に学校医が配置されている。学校における学童・生徒の頭痛は、保健室で養護教諭がケアしているが、学校医がどのようにかかわっているかなど、世界各国の事情も含め文献検索を行った。

解説・エビデンス

『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』作成のための検索時同様、学校医に準ずる school doctor や school physician という検索では、論文はみつからず、他国での学校医を確認できなかった。School nurse もわずかで、school psychologist に関する論文が多かった。Psychologist の役割は、わが国のスクールカウンセラーと同様と思われる。

わが国では 2015 年に改正された学校保健安全法が現在使用されている。この法律の目的として、児童生徒・職員の健康を保持増進する保健管理と、学校教育を円滑に実施し、成果を確保するための安全管理が記されている¹⁾。学校医の役割は、健康診断、健康相談、保健教育の 3 つであるが、健康診断が主な仕事で、健康相談、保健教育に手が回らないのが実情のようである。

学校で子どもが頭痛を訴えた場合、担任が訴えを受け止め、保健室に行くように指示することと思われる。保健室では養護教諭が体温計を子どもに渡し、感染症の有無を第一に確認するようである。養護教諭に医療的ケアの必要な片頭痛についての知識がない場合、平熱を理由に教室へ戻し、教室で頭痛がさらに悪化し、嘔吐して早退する例もある。このため、2013 年から日本頭痛協会では、担任・養護教諭に対する学童・生徒の頭痛の啓発を始めた。「知っておきたい学童・生徒の頭痛の知識」(藤田光江・著、2013 年) という冊子が、日本頭痛協会のウェブサイト (<http://www.zutsuu-kyoukai.jp>) からダウンロードできるので、学校スタッフにその活用を勧めている²⁾。

今回、養護教諭による「保健室での子どもの痛みと対応について」という論文がみつかった³⁾。1 つの小学校(児童数 986 人)の 4~12 月の保健室来室状況を報告したもので、症状別対

応人数では、外科系 2,534 人、内科系 859 人で、内科系では頭痛が 319 人と最も多かった。リトアニアの人口統計を基盤とする思春期生徒の慢性的な痛みで、最も多かったのは頭痛であった⁴⁾。身体症状の学校関連因子では、家族や教師の支援が少ない、学校の満足度が低いのほか、最も危機的な因子はいじめであった。米国における頭痛発症と学期との関連の論文がある⁵⁾。本調査では、新規発症持続性連日性頭痛 (new daily persistent headache : NDPH) 群では、米国の学期初めの 1 月と 9 月に有意に頭痛発症が多かったが、5 月は有意に頭痛が減少した。わが国で、学校医の役割の 1 つである健康相談を年 3 回実施している学校医の論文があった⁶⁾。相談内容は、一番多いのが頭痛・腹痛・便秘など、次に不眠・不安・いらいらなど、その他、倦怠感、OH・自律神経失調症状であった。

文献

- 1) 藤田光江：学校医に必要とされる頭痛診療. *Headache Clinical & Science* 2011 ; 2(2) : 42-47.
- 2) 藤田光江：子どもの頭痛. *日本小児科医会会報* 2015 ; 49 : 121-124.
- 3) 木嶋晴代：保健室での子どもの痛みと対応について. *チャイルドヘルス* 2015 ; 18(8) : 602-606.
- 4) Vaičiūnas T, Šmigelskas K : The role of school-related well-being for adolescent subjective health complaints. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16(9) : 1577.
- 5) Grengs LR, Mack KJ : New daily persistent headache is most likely to begin at the start of school. *J Child Neurol.* 2016 ; 31(7) : 864-868.
- 6) 蜂谷明子：健康相談からみた子どもの心・身体. *チャイルドヘルス* 2017 ; 20(3) : 205-210.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/7/19)
headache 84,722 件
 & children 12,139 件
 & children adolescents 7,360 件
 & (school) 1,415 件 OR(doctor) 56 件 OR(physician) 90 件 OR(nurse) 26 件 OR
 (psychologist) 263 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web(会議録を除く) (2019/7/19)
学校医 1,198 件
 & 小学校 中学校 46 件
 & 頭痛 6 件
養護教諭 2,442 件
 & 頭痛 19 件

頭痛診療における患者教育，医師-患者関係では， どのような点に留意するか

推奨

患者教育は，頭痛患者の支障度・障害度を改善し満足度を高める。教育はトレーニングを受ければかかりつけ医が行っても有効であり，教育資材を用いることで看護師も効果的な教育が行える。

診療においては，診断および治療に偏らず，標準的なコミュニケーション技法（自由形式の質問，質問-指示-質問法）を使用し，頭痛に関連した障害について話し合い，疾患についての十分な説明を行う。

推奨：該当なし

背景・目的

すべての医療と同様に，効果的な頭痛診療を行う際には良好な医師-患者関係の構築と，患者教育が重要なことについて異論はないと思われる。ここでは，患者教育，医師-患者関係で留意すべき点を臨床研究の文献に基づいて解説する。

解説・エビデンス

9つの論文のメタアナリシスでは，患者教育の効果は頭痛頻度（5件の研究， $n=940$ ，95%信頼区間： $-0.48\sim-0.01$ ， $p=.03$ ），頭痛障害度（4件の研究， $n=799$ ，95%信頼区間： $-1.95\sim-0.08$ ， $p=.03$ ），QOL（3件の研究， $n=674$ ，95%信頼区間： $0.05\sim0.67$ ， $p=.02$ ）に対し，中期間（主に6ヵ月）における強度もしくは中等度のエビデンスを認めた¹⁾が，短期間の効果は有意差を認めなかった¹⁾。

頭痛障害度やQOLはMIDAS^{2,3)}やSF-36³⁾などのスケールで評価されていた。

教育の具体的な効果として報告されているものは，急性期治療薬の服薬率の上昇による頭痛発作の影響の緩和⁴⁾，食生活の改善や運動やリラクゼーションをする時間の増加，頭痛ダイアリーの記載の継続⁵⁾，予定外のかかりつけ医への受診や救急に受診する患者の受診回数の減少^{2,6)}，自分の頭痛が片頭痛か他のタイプの頭痛かを話し合う機会の増加⁷⁾などであった。

教育を行うのは頭痛専門医に限らず，患者教育プログラムを受講したかかりつけ医⁸⁾や，看護師によるCD-ROM/DVDを用いた教育⁹⁾も効果を認めた。

教育対象は成人に限らず，思春期（12～17歳）を対象とした集団教育プログラムによる頭痛頻度の減少¹⁰⁾や，小児（7～12歳）を対象としたセルフガイドCD-ROMプログラムを用いた教育による障害度の軽減が報告されている¹¹⁾。

頭痛患者が医師のもとに来院する際に最も重要と思う因子について，医師と患者で比較した研究では，医師は疼痛緩和66%，説明22%に対し，患者は説明46%，疼痛緩和31%で，5

人に1人は、神経学的検査、眼科検査、頭痛のために継続診療してくれる医師など、医師が全く選択しなかった因子を選択していた¹²⁾。また、14人の脳神経内科医を対象に慢性片頭痛患者との診察時の対話を録音し、匿名化して書き起こし、社会言語学者が分析した研究では、平均して、1回の受診につき17件の頭痛関連の質問があり、質問の82.0% (n=369/450)はクローズドエンド型で、頭痛または片頭痛の発作の頻度(回数)については対話の77.1% (27/35)でなされたが、慢性片頭痛の診断に必要な1ヵ月あたりの頭痛日数は1つの対話でしか評価されず、頭痛に関連した障害については22.9% (8/35)の対話で議論されたが、自由形式の質問を用いたのは1人のみで、頭痛に関連した障害について議論された対話はなかった¹³⁾。また質問-指示-質問法を用いた医師は1人のみであった¹³⁾。医師の頭痛による障害度の確認による重症度の評価の違いの検討では、診断を中心とした典型的な症状による重症度の評価と比べ、さらに日常生活における具体的な障害を聴取した後での重症度の評価では、患者の疾患を「重度」と評価した医師の割合は北米で128%、欧州で27%増加し、直ちに治療を勧める医師の割合は北米で63%、欧州で37%増加し、経過観察のための再受診を勧める患者の割合は北米で15%、欧州で18%増加した¹⁴⁾。これらの研究は、医師-患者関係で留意すべき点は、頭痛患者が医師のもとに来院する際に最も重要と思う因子は医師と患者で異なること、診察する際は診断および治療に偏らず、標準的なコミュニケーション技法(自由形式の質問、質問-指示-質問法)を使用し、頭痛頻度だけでなく頭痛日数を確認し、頭痛に関連した障害について話し合うことの必要性を示している。

文献

- 1) Kindelan-Calvo P, Gil-Martínez A, Paris-Alemany A, et al : Effectiveness of therapeutic patient education for adults with migraine. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2014 ; 15(9) : 1619-1636.
- 2) Rothrock JF, Parada VA, Sims C, et al : The impact of intensive patient education on clinical outcome in a clinic-based migraine population. *Headache* 2006 ; 46(5) : 726-731.
- 3) Matchar DB, Harpole L, Samsa GP, et al : The headache management trial : a randomized study of coordinated care. *Headache* 2008 ; 48(9) : 1294-1310.
- 4) Holroyd KA, Cordingley GE, Pingel JD, et al : Enhancing the effectiveness of abortive therapy : a controlled evaluation of self-management training. *Headache* 1989 ; 29(3) : 148-153.
- 5) Mannix LK, Solomon GD, Kippes CM, et al : Impact of headache education program in the workplace. *Neurology* 1999 ; 53(4) : 868-871.
- 6) Blumenfeld A, Tischio M : Center of excellence for headache care : group model at Kaiser Permanente. *Headache* 2003 ; 43(5) : 431-440.
- 7) Sciamanna CN, Nicholson RA, Lofland JH, et al : Effects of a Website designed to improve the management of migraines. *Headache* 2006 ; 46(1) : 92-100.
- 8) Smith TR, Nicholson RA, Banks JW : Migraine education improves quality of life in a primary care setting. *Headache* 2010 ; 50(4) : 600-612.
- 9) Cady R, Farmer K, Beach ME, et al : Nurse-based education : an office-based comparative model for education of migraine patients. *Headache* 2008 ; 48(4) : 564-569.
- 10) Ormond A, Faux BM, Zickefoose BA, et al : Group education and multidisciplinary management for chronic headaches among adolescents in a military treatment facility : a retrospective chart review. *Headache* 2018 ; 58(4) : 570-578.
- 11) Rapoff MA, Connelly M, Bickel JL, et al : Headstrong intervention for pediatric migraine headache : a randomized clinical trial. *J Headache Pain* 2014 ; 15(1) : 12.
- 12) Packard RC : What does the headache patient want? *Headache* 1979 ; 19(7) : 370-374.
- 13) Buse DC, Gillard P, Arctander K, et al : Assessing physician-patient dialogues about chronic migraine during routine office visits. *Headache* 2018 ; 58(7) : 993-1006.
- 14) Holmes WF, MacGregor EA, Sawyer JP, et al : Information about migraine disability influences physicians' perceptions of illness severity and treatment needs. *Headache* 2001 ; 41(4) : 343-350.

■ 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2020/3/31)

#1 (headache) and (patient education) 482 件

#2 (headache) and (doctor patient relationship) 211 件

#3 (headache) and (doctor patient communication) 127 件

・ 検索 DB : 医中誌 Web (2020/3/31)

#1 ((頭痛/TH or 頭痛/AL) and (PT = 会議録除く)) 29,280 件

#2 ((片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (PT = 会議録除く)) 4,752 件

#3 #1 or #2 29,297 件

#4 ((患者教育/TH or 患者教育/AL) and (PT = 会議録除く)) 61,733 件

#5 ((医師-患者関係/TH or 医師患者関係/AL) and (PT = 会議録除く)) 7,365 件

#6 #4 or #5 68,627 件

#7 #3 and #6 386 件

頭痛診療においてチーム医療は有用か

推奨

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集学的治療プログラム（MTP）を行うチーム医療が有用であり、行うことが推奨される。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

慢性頭痛は、身体面、心理面、社会的側面において幅広く機能障害を生じる支障度の高い疾患である。多職種による集学的治療の概念は、慢性疼痛診療では最も有効で効率的な治療の選択肢として一般的に受け入れられているが、近年頭痛診療においても集学的治療プログラム（multidisciplinary treatment program：MTP）の概念が確立され、その有効性が報告されている¹⁻³⁾。わが国では、日本頭痛学会が2005年から頭痛専門医の認定を開始したが、今後、頭痛診療に精通した臨床心理士、理学療法士、作業療法士、看護師、薬剤師、鍼灸師などのコメディカルの育成が期待される。

解説・エビデンス

2016年にWHOのGBD研究においてYLDが増加する疾患の第2位になった片頭痛をはじめとして、慢性頭痛疾患は日常生活への支障度がきわめて大きく、しばしば難治性である⁴⁾。頭痛疾患は患者個人とその家族だけでなく社会全体に大きな影響を及ぼしているにもかかわらず⁵⁾、従来の予防療法のみでは効果が限定的であったり副作用で継続困難であったりする症例が少なくない⁶⁾。このような背景のなかでintegrated multidisciplinary careやmultidisciplinary treatmentといった集学的な治療アプローチが頭痛診療において受け入れられつつある^{1,2)}。

これらのMTPの主な目的は、頭痛の対処法について患者により多くの情報を伝えて教育し、頭痛の頻度を減らしてQOLを高めるために治療法を改善することである。MTPを行うチームの構成員として多くの場合、頭痛専門医、理学療法士、臨床心理士、頭痛看護師などが加わる（図1）。埼玉国際頭痛センターにおけるMTPではさらに作業療法士、薬剤師、鍼灸師も加わっている。また、栄養士、歯科医などが加わる場合もある^{1,7-8)}。

MTPにおいて頭痛専門医の役割は医学的治療法の決定であり、神経学的診察およびICHD-3に基づく正確な頭痛診断を行い、患者やチームのメンバーと密に連携して治療計画を立てることが挙げられる。患者に頭痛の診断名と頭痛の誘因や増悪因子について情報を与え、ガイドラインに基づく急性期および予防療法について患者に説明する。非薬物療法については患者およびチーム全体で協力して行う¹⁾。

理学療法士は筋骨格を評価し、頭痛に悪影響を及ぼす因子を除去することによる頭痛予防を行う。片頭痛や緊張型頭痛患者で頸部痛を伴うことは一般的で、頭痛の病態生理と関連してい

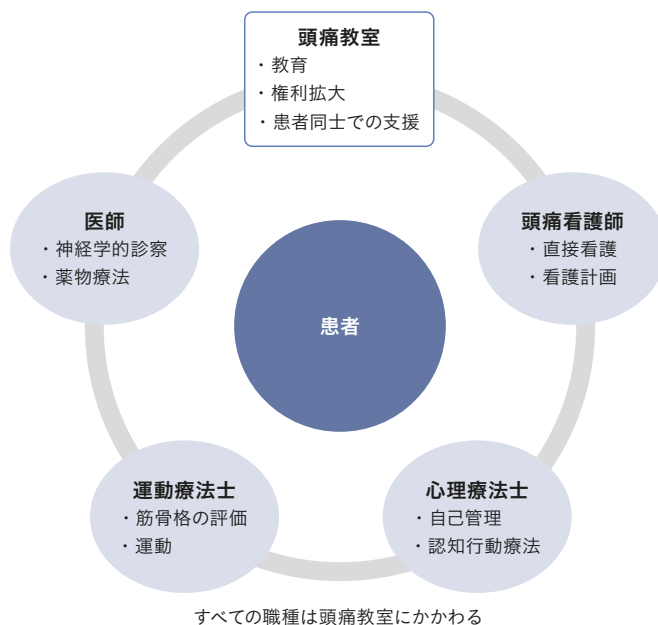


図 1 | 集学的治療プログラムの構成

[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 より転載
<https://doi.org/10.1007/s10194-011-0364-y>]

ると考えられているが、このようなケースではしばしば理学療法が行われる^{1,2,9)}。リラクゼーショントレーニングには片頭痛予防効果があるとされている^{1,10)}。また緊張型頭痛には運動療法が有効であるとされる²⁾。徒手療法などの受動的治療のみでなく、運動療法など患者が主体的に行う能動的治療が重要とされている^{1,2)}。

臨床心理士による治療は頭痛疾患の MTP に必須であり、セルフマネジメント、認知行動療法、リラクゼーションなどが中心的になる。行動療法の追加により頭痛を効果的に自己管理できるという自己効力感 (self-efficacy) が高まるとされる。疾病負担が高く、ストレス管理が不十分で、頭痛に対する適切でない認知的および行動的反応を有する患者は、特に心理的介入の候補である²⁾。一般的に感情調節による身体症状への影響は欧米人とアジア人では相違があることが示されているが、Wolf らは日本人の片頭痛患者 261 人とドイツ人の片頭痛患者 347 人について感情調節と頭痛症状について比較を行い、日本人患者はドイツ人患者に比して Emotion Regulation Questionnaire (ERQ) の感情抑制スコアが高く、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) の不安項目のスコアが低かったものの、両群間で頭痛強度および頻度、HIT-6 などに差を認めなかったと報告した¹¹⁾。このことからドイツ人と日本人における感情調節様式の違いは頭痛症状に影響しないと考えられ、すでに欧米で行われている臨床心理士による頭痛診療の知見が日本人の片頭痛患者にも有用である可能性がある。

また、近年専門性を有した看護師がさまざまな領域で活躍しているが、頭痛領域でも英国をはじめ、近年多くの欧州諸国で頭痛専門看護師が活躍し始めており、頭痛専門看護師の国際フォーラム (International Forum for Headache Nurses : IFHN) が設立された¹⁾。416 人の MOH の患者に対して頭痛専門看護師によるサポートの有無で後ろ向きに比較した検討では、乱用薬剤

の離脱成功はサポートのあった群で、なかった群に比較して有意に高率（73.1% vs. 60.7%, $p = .008$ ）であり、頭痛専門看護師により薬剤離脱へのアドヒアランスが向上したと報告されている¹²⁾。MTPにおける看護師の役割としては、病歴聴取、頭痛支障度や頭痛ダイアリーの評価、ケアの計画やコーディネート、機器使用法の指導を含めた直接的ケア、治療進捗状況のモニタリング、効果的退院への貢献などがある¹⁻³⁾。

鍼治療は片頭痛の治療に有効であるという報告^{13,14)}があり、試してみる価値があると考えられる。薬剤師による処方薬の服用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で行っている^{7,8)}。

頭痛教室では、頭痛の診断、急性期治療、予防療法、MOHの危険因子やメカニズム、非薬物療法などについての講義が行われる。これらに加えて、患者自身がもっている能力を引き出して開花させるといったエンパワメントの場であり、同じ立場にいる患者同士の助け合いなどの場でもある。頭痛教室での講義内容はMTPの内容や治療ガイドラインに準拠していることが重要であり、すべてのメンバーが内容の詳細を把握しておく必要がある¹⁾。

これらの構成要素のうち、どれが真に必要で、どの治療方法の組み合わせがなされるべきかや、経済性などについては十分なデータがなく今後の検討が期待される¹²⁾。また、治療内容についてはそれぞれの地域の固有のヘルスケアシステムに依存することが多い²⁾。Gaulらは56人のMOHを含む連続295人の頭痛患者に対して5日間のMTPを行った結果、12~18ヵ月後での頭痛日数が1ヵ月あたり平均13.4日から8.8日に減少し、43%が1ヵ月あたりの頭痛日数を50%減少できたと報告した¹⁵⁾。Lemstraらは片頭痛患者80人を無作為に6週間の神経内科医と理学療法士による集学的治療の介入群とかかりつけ医による標準的治療のみの非介入群のいずれかに割り付けて前向きに検討を行ったところ、介入群($n=44$)では非介入群($n=36$)に比較して介入終了時と3ヵ月後の頭痛日数、強度や持続時間、QOLなどが有意に改善したと報告した¹⁶⁾。またZeebergらはDanish Headache Centre (DHC)でMTPを受けた336人の臨床記録を系統的にレビューし、その効果について評価した。MOHのないケースでは頭痛頻度および強度が片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、その他の頭痛で減少した。またMOHを伴うケースでは、頭痛の頻度が片頭痛と緊張型頭痛で減少したと報告されている¹⁷⁾。同じくDHCのJensenらはMTPの良好なアウトカムの予測因子として女性、片頭痛、トリプタンによる薬物乱用、頭痛頻度が10回/月であることを報告している⁵⁾。このように、頭痛診療においてMTPが有用であり、チーム医療を行うことが推奨される。今後、頭痛診療に精通したコメディカルの育成とともにさらにエビデンスが蓄積されることが期待される。

文献

- 1) Gaul C, Visscher CM, Bhola R, et al : Team players against headache : multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain* 2011 ; 12(5) : 511-519.
- 2) Gaul C, Lieserling-Latta E, Schäfer B, et al : Integrated multidisciplinary care of headache disorders : a narrative review. *Cephalalgia* 2016 ; 36(12) : 1181-1191.
- 3) Diener HC, Gaul C, Jensen R, et al : Integrated headache care. *Cephalalgia* 2011 ; 31(9) : 1039-1047.
- 4) Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al : Migraine is first cause of disability in under 50s : will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 17.
- 5) Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, et al : Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. *Cephalalgia* 2010 ; 30(10) : 1214-1224.
- 6) Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al : Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015 ; 35(6) : 478-488.
- 7) 税所裕子 : チーム医療、世界の動向と日本での可能性(メディカルスタッフから)。日本頭痛学会誌 2016 ; 43(1) : 15-18.

- 8) 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.
- 9) Blau JN, MacGregor EA : Migraine and the neck. Headache 1994 ; 34(2) : 88-90.
- 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) Wolf J, Danno D, Takeshima T, et al : The relation between emotion regulation and migraine : a cross-cultural study on the moderating effect of culture. Cephalgia 2020 ; 40(4) : 384-392.
- 12) Pijpers JA, Louter MA, de Bruin ME, et al : Detoxification in medication-overuse headache, a retrospective controlled follow-up study : does care by a headache nurse lead to cure? Cephalgia 2016 ; 36(2) : 122-130.
- 13) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al : Acupuncture for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 21(1) : CD001218.
- 14) 菊池友和, 山口 智, 荒木信夫 : 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 に基づいた鍼治療の実際と医療連携. 日本頭痛学会誌 2021 ; 47(3) : 329-332.
- 15) Gaul C, van Doorn C, Webering N, et al : 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.
- 16) 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.
- 17) Zeeberg P, Olesen J, Jensen R : Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. Cephalgia 2005 ; 25(12) : 1159-1167.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/3/30)
 - 1 headache & integrated multidisciplinary care 31 件
 - 2 headache & multidisciplinary treatment 630 件
 - 3 headache & team approach 152 件
 - 4 headache & nurse 1,648 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/5/6)
 - 1 チーム医療 & 頭痛 55 件
 - 2 集学的治療 & 頭痛 319 件
 - 3 集学的治療 & 疼痛 2,369 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 2 文献追加(文献 4, 6)

頭痛診療における画像診断はどのように行うか

推奨

- ・神経学的所見が正常な慢性頭痛患者（頭部外傷後を除く）に対して、画一的な画像検査は避けるべきである。神経画像診断が必要と判断した場合には、通常、CTよりMRIが推奨される。
- ・非典型的な病型の頭痛、定義にあてはまらない頭痛、三叉神経・自律神経性頭痛（TACs）の場合は、神経画像診断を実施することを考慮してよい。
- ・片頭痛と推定されるが、①通常と異なる、長期に及ぶ、または遷延した前兆を伴う場合、②頻度や重症度の増加、および臨床的特徴が変化した場合、③初回の発作時や、今までで最悪の片頭痛発作の場合、④脳幹性前兆を伴う片頭痛、⑤錯乱を伴う片頭痛、⑥運動症状を伴う片頭痛（片麻痺性片頭痛）、⑦50歳以上で初発した片頭痛、⑧前兆のみで頭痛を伴わない場合、⑨頭痛側、または前兆側が固定している場合、⑩外傷後頭痛の場合に、神経画像診断の実施を考慮してよい。
- ・画像検査により頭蓋内疾患を確実に否定することにより、一次性頭痛の治療に好ましい影響を与える場合もある。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

頭痛領域における画像診断の役割として、頭痛の原因精査や鑑別診断などを目的とした日常診療で用いられる場合と、主として一次性頭痛の病態解明を目的とした臨床研究で用いられる場合に大別される。

臨床研究では、形態画像や機能画像を用いたさまざまな解析が進められ、多くの成果が得られている。例えば、ヒトの視覚性前兆時に functional MRI を用いた検討による皮質拡延性抑制（cortical spreading depression：CSD）の関与¹⁾、三叉神経・自律神経性頭痛（trigeminal autonomic cephalalgias：TACs）の病態における視床下部の関与²⁾の示唆などが挙げられる。

日常診療では、頭部外傷に伴う頭痛では、症状の程度にもよるが経過中のいずれかの時点で、画像診断を実施されることが少なくない。一次性頭痛と考えられる場合や頭部外傷を除く二次性頭痛の場合、その存在あるいは除外診断や鑑別診断を目的としたCTかMRIによる神経画像診断が主として行われている。通常の診療では、救急救命室（ER）での診療と比較して二次性頭痛の頻度は高いとはいえ、異常がみつかる頻度はきわめて低い。医療経済学的な観点から、頭痛患者に対する神経画像診断の有用性に関する課題も指摘されている。一方で、検査をせずに放置したことによって見逃された病態が、もし生命に危険を及ぼす疾患であった場合も可能性としては考えられ、臨床的なジレンマが存在する。

2015年にEuropean Headache Federationから出されたガイドライン³⁾では、以下の事項が挙げられている⁴⁾。①すべてのTACsでは、頭部MRIを用いた下垂体領域と海綿静脈洞の詳細な検討が推奨される。②予防療法が3回連続して失敗した場合、頭蓋内MRAと頸動脈および椎骨動脈を含む頭頸部MRAの追加検討が推奨される。③(部分的な)Horner症候群を呈している患者で、特に喫煙者では、肺尖部の画像診断の検討が推奨される。④難治性のTACs患者では、下垂体機能検査の検討が推奨される。⑤持続性片側頭痛で、とりわけ喫煙者は肺癌の評価を考慮してもよい。⑥NDPHでは、ガドリニウム造影頭部MRIとMRV、脳脊髄液検査による脳脊髄液圧の測定について、一部の患者で検討してもよい。

2020年に神経学的所見が正常の頭痛患者における神経画像診断に関するシステマティックレビューおよびメタアナリシスが報告されている⁵⁾。41研究の15,760人の検討では、予期していなかった異常所見や正常変異の頻度は17.5% (95%信頼区間I:13.1~22.3)で、MRIのみですると26.6% (95%信頼区間:15.5~39.4)であった。その内訳は、血管性6.6%、新生物1.4%、非新生物9.6%であり、具体的には脳血管障害2.0%、脳動脈瘤1.8%、硬膜下血腫0.8%、水頭症0.7%、膠腫0.2%、髄膜腫0.1%であった。すなわち、血管性や新生物といった重要な予期していなかった所見はまれであること、MRIでより検出されやすいことが明らかとなった。

以上より、神経学的所見が正常の頭痛患者では、画一的な画像検査は避けることと、もし神経画像診断が必要な場合には、MRIが好ましいと推奨している。

2020年に米国頭痛学会より、片頭痛の神経画像診断に関するシステマティックレビューおよびガイドラインが発表されている⁶⁾。18歳以上の成人片頭痛を対象としてMRIかCTによる画像検査を実施した論文を検索し、検討基準を満たした23文献が検討された。ありふれた画像所見としては、CTかMRIによる慢性脳虚血や萎縮、MRIによる非特異的な白質病変が認められた。臨床的に意味のある、すなわち治療が必要となる異常所見は比較的まれであった。典型的でない特徴やレッドフラッグを認めていない片頭痛患者の場合、臨床的に重要な神経画像の異常は、一般集団と差のあるものではなかった。

以上の結果を踏まえた推奨事項として、(1)神経学的に異常所見はなく、非典型的な所見やレッドフラッグを認めていない片頭痛患者には、原則として神経画像検査は必須ではない(エビデンスの確実性A)。(2)神経画像検査は、片頭痛と推定されるが以下の理由を有する場合に実施することを考慮してよい、すなわち、①通常と異なる、長期に及ぶ、または遷延した前兆を伴う場合、②頻度や重症度の増加、および臨床的特徴が変化した場合、③初回の発作時や、今までで最悪の片頭痛発作の場合、④脳幹性前兆を伴う片頭痛、⑤錯乱を伴う片頭痛、⑥運動症状を伴う片頭痛(片麻痺性片頭痛)、⑦50歳以上で初発した片頭痛、⑧前兆のみで頭痛を伴わない場合、⑨頭痛側、または前兆側が固定している場合、⑩外傷後頭痛の場合である。これらのほとんどは、文献による支持がほとんど、または全くない多数の意見に基づいている(エビデンスの確実性C)。

一次性頭痛と二次性頭痛との鑑別については、本ガイドラインの他CQを参照していただきたい。二次性頭痛の一部は、頭頸部MRIやMRAによって精度の高い診断が可能となることも少なくないが、MRIには複数の撮像法があるため、より適した撮像法と部位を選択する必要があり⁷⁾、漫然と検査オーダーをすることは避けたほうがよい。

『画像診断ガイドライン2016年版』⁸⁾では、「成人の一次性頭痛に対し、CT・MRI撮影は必

要か?」に対して、「非典型的な病型の頭痛, 定義に当てはまらない頭痛, 三叉神経・自律神経性頭痛の場合は, CTやMRIが有用な場合があり, 行うことを考慮してもよい。(推奨グレードC1; 科学的根拠はないが, 行うように勧められる)」「神経脱落症状を伴わない一次性頭痛を強く疑う場合はCTやMRIの有用性は低く, 推奨しない。(推奨グレードC2; 科学的根拠はなく, 行わないように勧められる)」と記載されている。

『頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版』⁹⁾では、「頭部外傷急性期の初期診療で第一選択とする画像診断法は, 単純頭部CTである(グレードA; 行うよう勧められる)」と推奨されている。2回目以降の頭部CT(repeat CT)に関しては, 重症度や症状の変化, 危険因子などに鑑み実施の適応とタイミングを総合的に決定することが勧められている。また, X線検査による低線量被曝への留意, とりわけ小児や女性における発癌リスクに関しても記載されており, 診療に際して配慮すべきである。

神経画像診断を実施することは, 患者を安心させられるのか, より不安にさせるのかについて, CDH患者150例を対象とした検討¹⁰⁾がなされている。頭部MRIを受けた患者では, 3ヵ月間は頭痛の深刻な原因の可能性について心配することはなかったが, その状況は1年間は維持されなかった。元来, 抑うつや不安の強い症例では, MRI検査を受けた患者のほうが受けなかった患者より, 年間医療費が465ポンド削減されていた¹⁰⁾。

画像検査により頭蓋内疾患を否定することは, 一次性頭痛の治療に好ましい影響を与える場合もあることが示唆されている¹¹⁾。

文献

- 1) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al : Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 2001 ; 98(8) : 4687-4692.
- 2) May A, Ashburner J, Büchel C, et al : Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. Nat Med 1999 ; 5(7) : 836-838.
- 3) Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, et al : EHF committee. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. J Headache Pain 2015 ; 17 : 5.
- 4) Evans RW : Diagnostic testing for migraine and other primary headaches. Neurol Clin 2019 ; 37(4) : 707-725.
- 5) Kamtchum-Tatuene J, Kentue B, Fogang YF, et al : Neuroimaging findings in headache with normal neurologic examination : systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci 2020 ; 416 : 116997.
- 6) Evans RW, Burch RC, Frishberg BM, et al : Neuroimaging for migraine : the American Headache Society systematic review and evidence-based guideline. Headache 2020 ; 60(2) : 318-336.
- 7) 古和久典 : 頭痛診療 Update : 二次性頭痛. 神経治療学 2018 ; 35(4) : 460-463.
- 8) 日本医学放射線学会(編) : 画像診断ガイドライン 2016年版. 金原出版, 2016.
- 9) 頭部外傷治療・管理のガイドライン作成委員会(編) : 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版. 医学書院, 2019.
- 10) Howard L, Wessely S, Leese M, et al : Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 ; 76(11) : 1558-1564.
- 11) Jordan JE, Flanders AE : Headache and neuroimaging : why we continue to do it. AJNR Am J Neuroradiol 2020 ; 41(7) : 1149-1155.

検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2019/4/4)
headache
& neuroimaging 139件
& review 68件

・検索後に発表された本CQに関連したレビュー論文も参考にした。

頭痛診療において遠隔医療は有用か

推奨

内服治療、在宅自己注射、在宅酸素療法などを導入している頭痛患者へ遠隔医療を併用することは、頭痛専門医による継続的頭痛診療を可能にし、薬剤の使用過多を予防する。頭痛診療において遠隔医療の併用は有用である。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

頭痛患者の多くは、日常生活上の支障が大きい。片頭痛は患者の QOL を阻害しているにもかかわらず、頭痛医療は十分に普及しておらず、医療者側のアプローチは頭痛患者の治療満足度を十分に満たしていない。日本頭痛学会の頭痛専門医制度が 2005 年にスタートし、頭痛専門医が全国で頭痛外来を行っているが、その数はまだ不足している^{1,2)}。

片頭痛をはじめとした慢性的な頭痛は有病率が高く、患者の日常生活や社会経済における負担が非常に大きい。近年、欧米を中心に急速に広まりつつある「遠隔医療」は、頭痛専門医の不足や偏在が問題となっている状況下において患者の専門治療へのアクセスを容易にするだけでなく³⁾、非急性の頭痛に関しては対面診療と変わらない安全性と治療効果が期待できるという RCT を含むエビデンスが、米国・欧州を中心に報告されるようになってきた⁴⁻¹⁸⁾。また 2010 年に、世界に先駆けて頭痛診療における遠隔医療のうち遠隔診療〔主治医—専門医間 (D to D)〕に対するガイドラインが欧州で制定されてから、頭痛の遠隔診療が急速に普及した¹⁹⁾。

わが国においても 2020 年 4 月 1 日より慢性頭痛がオンライン診療の保険適用対象疾患に追加された。慢性頭痛の診療において患者の服薬遵守に関する指導に加えて、きめこまやかな生活指導が重要であり、オンライン診療における頭痛専門医からの指導は、患者の治療成績に大きな影響を及ぼす。

2019 年 12 月に中華人民共和国湖北省武漢市で新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が確認されて以降、世界的に拡大した。COVID-19 パンデミックにより院内感染が多発し、感染拡大および医療崩壊を防ぐ対策の 1 つとして遠隔医療が注目された。頭痛診療においても遠隔診療が行われ、その有用性が示されている²⁰⁻²³⁾。

解説・エビデンス

遠隔医療とは、「映像を含む患者情報の伝送に基づいて遠隔地から診断、指示などの医療行為及び医療に関連した行為を行うこと」と 1997 年に厚生労働省遠隔医療研究班が定義している。

さらに、2011 年の日本遠隔医療学会による遠隔診療指針では、「通信技術を活用して離れた 2 地点間で行われる医療活動全体」と幅広い活動を指すようになっている。近年、通信技術の

進歩により、リアルタイムに鮮明な画像と音声で各種の情報を伝えることができるようになり、十分に実用的な水準にまで達した。

2015年8月に厚生労働省の事務連絡によって、オンライン診療が実質的に解禁された。この通知で「遠隔診療」は僻地や離島の対面医療が困難な患者だけでなく、幅広い人による利用が可能となった。そして2018年4月にはオンライン診療料とオンライン医学管理料、オンライン在宅管理料・精神科オンライン在宅管理料が新たに設けられた。さらに2020年4月1日より慢性頭痛がオンライン診療の対象疾患に追加された。改定の際にオンライン医学管理料は廃止され、特定疾患療養管理料（情報通信機器を用いた場合）が新設された。コロナ禍で新型コロナウイルス感染症対策のための時限的な特例措置（0410事務連絡）が発出され、頭痛診療においても遠隔医療のニーズは増大し利用された。

1. 遠隔医療の診療形態

a. 主治医-患者間（1対1の遠隔診療：D to P）

遠隔診療のうち、医師-患者間において、情報通信機器を通して患者の診察および診断を行い、診断結果の伝達や処方箋の診断行為をリアルタイムに行う行為。慢性的な頭痛で苦しむ勤労世代、子育て世代の患者の受診負担を軽減しつつ、頭痛医療の専門的知識を持つ医師の診療を定期的に受けることが可能となる。

b. 主治医-専門医間（1対1～複数の専門医の遠隔診療支援：D to D or Ds）

頭痛専門医は、地域の研究会や医療系ウェブサイトなどで頭痛診療の症例相談が多数あり、この診療形態のニーズが高まっている。特に小児科の領域では需要と重要性が高い。モデルとしては、症例の経過、頭痛の特徴などの情報（頭痛ダイアリーを含む）と検査結果（画像、生理検査、血液検査など）のデータを共有し、D to Dで診療レベルを向上させるモデルが構築できれば、頭痛専門医の地域偏在による患者の良質な頭痛医療享受の機会の不公平を解消あるいは軽減することが期待できる。

c. 専門医-患者と主治医同席間（1対1患者+主治医の同席にてコンサルト：D to P with D）

難治性慢性片頭痛や群発頭痛患者など、専門性の観点から近隣の医療機関では診断が困難である場合、事前に十分な情報提供を行い主治医などのもとで実施する場合に限り、遠隔地の頭痛専門医が初診からオンライン診療を行うことを可能としている「専門医による遠隔診療支援」。

現状では、院内での対診や治療困難症例で他院の患者が担当医とともに頭痛専門医に受診し治療しているが、この制度および遠隔医療技術を併用することで地域格差を解消あるいは軽減できる。特に片頭痛の診断は医療面接（問診）による部分が多数あるため、D to P with Dの遠隔診療を導入することで、頭痛診断の精度が飛躍的に向上することが考えられる。

以上の如く、現状は3つの診療形態に分けられている。

それ以外の形として、共存疾患や患者を取り巻く環境や社会的事情によって多様性に富んだ応用が可能である。例えば、遠隔診療を行うなかで、慢性頭痛をもつ不登校小児の母親が頭痛を有していた場合、同時に家族単位の診療を行うため、遠隔にいる複数の医師が患者自宅にオンライン診療の要領で集い、医師同士（かかりつけ医、頭痛専門医および精神科医）やコメディカル（学校医や保健師、担任教師、カウンセラーなど）が連携して、AIを活用した診断*を行ったり、

集学的医療を行ったりすることが考えられる (Ds & Co-Medical +AI 診断ツール to P with Family). 適正に活用し、機能すれば、親の負担軽減となり、経済的にも、また小児患者が回復に至れば将来的な社会的損失も含めて大きな効果が期待できる。

*AIは支援ツールにすぎず、判断の責任は医師にある。

2. オンライン診療の目的とその適正な実施

オンライン診療の目的

- ① 患者の日常生活の情報も得ることにより、医療の質のさらなる向上に結びつけていくこと。
- ② 医療を必要とする患者に対して、医療に対するアクセシビリティ (アクセスの向上) を確保し、よりよい医療を得られる機会を増やすこと。
- ③ 患者が治療に能動的に参加することにより、治療の効果を最大化すること。
- ④ オンライン診療が臨床現場で適正に実施され普及すれば、今の日本社会が抱える多くの課題を解決することになる。しかし臨床現場で実施して初めて直面する問題が起こるため、その都度、厚生労働省による「オンライン診療の適切な実施に関する指針」が改正されている。指針は患者への最善の診療を妨げるものではないが、オンライン診療を行う医師は、常に厚生労働省の指針改正に対し留意することが肝要である。

オンライン診療で医療制度上問題となるのが無診察治療を禁止している医師法第20条との関係である。この点は厚生省(当時)の通知で、「医師法第20条等における『診察』とは、問診、視診、触診、聴診その他手段の如何を問わないが、現代医学から見て、疾病に対して一応の診断を下し得る程度のものをいう。したがって、直接の対面診療による場合と同等ではないにしてもこれに代替し得る程度の患者の心身の状況に関する有用な情報が得られる場合、遠隔診療を行うことは直ちに医師法第20条等に抵触するものではない」となっており、現状では問題はないと思われる。

適切な頭痛診断および治療の提供により患者の満足度やQOLをより向上させ良好な状態を維持させるには、頭痛専門医による定期的診療が有用である。しかし、前述の如く、頭痛専門医はまだまだ足りず偏在などが課題となっており、その有効な解決策の1つに「オンライン診療」がある。

以下に慢性頭痛患者へ適正なオンライン診療(D to P)を行うに際して、日本頭痛学会としての指針を示す。

前提として頭痛診療は対面診療が望ましく、オンライン診療がすべての対面診療にとって代わるものではない。

頭痛に苦しむ患者の病状だけでなく、仕事や環境、疾患への理解とデバイスの操作スキルおよび経済状況など全人的観点から、厚生労働省が公表している最新版の「オンライン診療の適切な実施に関する指針」に準じて対象患者の適切性を確認しその患者にとって、よりよい診療の1つの選択肢として有用であると判断した場合に対面診療とオンライン診療の併用を検討すべきである。

望ましい慢性頭痛遠隔診療の対象になる患者は、事前に対面診療を行い、血液検査やMRIなどの画像診断で二次性頭痛をしっかりと除外し、病状が安定している非急性頭痛患者でかつ定期的診療を要するケースである。

二次性頭痛の除外にはアルゴリズムなどの活用(CQ I-7参照)が推奨される。また二次性頭

痛が除外されていると判断可能な場合も、アルゴリズムなどを活用して ICHD-3 に準じ診断することが推奨される。

以下の患者がオンライン診療のよい適応である。

- ・生活指導、薬物療法により適正に頭痛発作へ対処できていて治療方針に変更の必要がない患者
- ・群発頭痛の在宅酸素療法を行っている患者
- ・在宅自己注射を行っている患者
- ・薬剤の使用過多になりやすい患者
- ・疫病が蔓延している時期に病状が落ち着いている患者

2. オンライン診療を行う前に確認する事項

a. 医師と患者の本人確認および所在

オンライン診療を行うにあたり、医師および患者の基本的な情報を確認すること。また、医師は原則医療機関内から診療を行うべきであるが、所在場所にかかわらず急変・緊急時などタイムリーに対応することで診療の質が上がることも考えられることから、医師の所在場所については医療機関内に限るものではない。ただし、医療機関外から診療を行う場合は、患者に医師の所在場所を伝えること、および診療に足る患者情報を確保できる環境で行うこと（緊急対応時はその限りではない）。なお、保険適用の際は、保険医療機関内で実施することが求められる。

・医師と患者の本人確認および場所に関するチェックリスト

- 医師の所属医療機関や氏名などの情報を患者が認識した。
- 患者の氏名や生年月日を確認した。
- 医師および患者の所在場所などについて確認し、カルテ記載を行った。
- 医師と患者が相互に連絡先情報を確認した。

b. オンライン診療の対象となる患者の適切性

オンライン診療は原則として、患者の疾患や病状、治療に対する理解度、社会的環境などを踏まえて、最終的には医師の判断で適応患者を決定する。しかしながら、悪用の可能性や診療の質の低下の懸念を防止するために、患者の適切性を確認することが望ましい。他の疾患の合併や頭痛発作増悪、新たな二次性頭痛が疑われる場合は、オンライン診療で完結することは許されず、対面診療による適切な医学的処置が行われるよう当該医師から患者に指導すること。

・オンライン診療の対象となる患者の適切性に関するチェックリスト

- 保険証や医療証、または運転免許証などによる患者本人確認が可能である。
- 病状や治療内容が安定しており、診療計画の予測と共有が可能である。
- オンライン診療を受ける適切な環境を理解し整えることが可能である。
- 症状に変化があった場合に、患者が認識し申告が可能である。
- 診療に際して予期される緊急時の対応について患者が理解している。

c. オンライン診療を実施する医師・医療機関の適切性

オンライン診療を実施する際には、当然ながら対面と同様、もしくは対面での診察以上に患者との密なコミュニケーションが求められる。また、詳細な問診や視診から患者の病状を把握する必要がある、医師がオンライン診療を実施するうえで十分な準備があるかどうかの判断は

おおまかには以下の点について考慮したうえで検討すべきである。

・ **オンライン診療を実施する医師・医療機関の適切性に関するチェックリスト**

- 当該疾患についての対面診療の経験，知見が十分にある。
- 患者それぞれに対して，オンライン診療を利用する目的と限界について説明が可能である。

d. 同意取得

オンライン診療を行う際に，患者と最低でも以下の内容について合意し，同意を取得すること。同意取得はオンライン診療の開始前に行われることが望ましい。

※患者が希望してオンライン診療を実施する場合は，患者同意の確認は必要ない。

同意取得には，最低限以下の項目が含まれる。

- ・ 治療対象疾患名
- ・ 予定されるオンラインでの診療内容
- ・ 急変リスクと緊急時対応
- ・ 利用予定のシステム
- ・ オンライン診療を中止し，対面診療に切り替える場合の条件

情報は，患者が理解しやすい言葉で示すこと。これは，診療内容や急変リスクなど，医学用語が入る場合には特に気をつける。上記の同意内容に関しては医療機関および患者双方が書面または電子的な記録で確認できるようにすること。

・ **同意取得に関するチェックリスト**

- オンライン診療を行う際に患者に対して必要な同意取得を行った。
- 取得した同意内容を医療記録に記録した。
- 同意内容について患者も確認可能である。

e. オンライン診療実施時の物理的環境

オンライン診療の提供に際しては，厚生労働省の最新版「オンライン診療の適切な実施に関する指針」に従うことが前提である。そのうえで，できる限り診療が円滑に行われるよう，安定した通信状態はもちろんのこと，プライバシーの確保や安全性が満たされ，また診療に集中できる環境であることに留意する。また，利用するシステムについては「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」に従うものとする。さらに，ビデオ通話機能を備えたSNSなどのサービスについては，本人確認における不十分性や，問診票や必要なデータのやり取りなど，オンライン診療の質を維持するために必要な機能が搭載されておらず，臨床現場で勧められるものではない。

・ **オンライン診療実施時の物理的環境に関するチェックリスト**

- カメラを利用して医師，患者双方のプライバシーが確保された空間である（原則として屋内空間が望ましい）。
- 安定した通信状態が維持できる環境である（移動中ではないことが望ましい）。
- 同席者がいる場合はその存在について明示され，医師，患者双方において合意がなされ，医療記録へ記載した。
- 部屋の採光，ビデオ画質，目線などを確認し，医師，患者双方の表情をよく認識できる。
- ビデオの音量や音質・画質が適切で，医師，患者双方の声や顔が明瞭にわかる。
- 患者の本人確認および診療に必要な情報の取得において十分なシステムを利用している。

※診療に不要な同席者がいないことを医師、患者双方が確認し、安心して診療を受けられる環境を作るよう努力すること。

f. 緊急時の対処

前提として、オンライン診療は急変リスクが極力ない病状が安定した患者を対象とするものであり、緊急時に診療を行うツールとして用いるべきではない。ただし、オンライン診療監督下で患者の病状に異変を感じた場合は、当該医療機関に对面での受診を速やかに指示することを原則とする。また患者の病状や環境を踏まえて、医学的に患者にとって最善の判断を下すよう努めるものとする。非診察中の緊急時に関しては、対面診療においても同等のリスクが存在しており、患者がしかるべき医療的措置を受けられるよう日頃から患者へ緊急時の対処について指導しておくことが望ましい。

・緊急時の対処についてのチェックリスト

- 患者の病状に異変を感じた場合、速やかに適切な医療機関への受診を指示する。

g. その他の留意点

- ・病状の変化がなく、患者から対面診療希望がない場合は、オンライン診療が連続しても差し支えない（ただし、厚生労働省の最新の指針に定められる期間内に限られる）。
- ・ただし、治療を進めるうえで必要な検査や処置については、対面診療での実施頻度と等しい間隔で実施し、オンライン診療を実施することで、必要な検査を省いたり間隔が伸びたりすることがないように、診療計画を作成し、あらかじめ患者と合意しておく必要がある。
- ・スマートフォン依存症が頭痛増悪要因の1つになっている患者には、オンライン診療を控えることが望ましい。
- ・小児患者の場合は親権のある保護者の同意を得る。またオンライン診療時は保護者が同席することを原則とする。ただし、学校内での緊急時の場合などはその限りではない。
- ・オンライン診療に頭痛ダイアリーや頭痛発作時の動画記録など用いることは診療や生活指導に有効であり積極的に利用することが望ましい。

文献

- 1) 竹島多賀夫：日本頭痛学会。神経治療学 2018；35(1)：12-16。
- 2) 鈴木則宏：日本の頭痛診療、どう発展させるか。日本頭痛学会誌 2016；43(1)：5-8。
- 3) Akiyama H, Hasegawa Y：A trial case of medical treatment for primary headache using telemedicine. *Medicine (Baltimore)*. 2018；97(9)：e9891。
- 4) Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI：A randomized trial of telemedicine efficacy and safety for nonacute headaches. *Neurology* 2017；89(2)：153-162。
- 5) Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI：Telemedicine in the management of non-acute headaches：a prospective, open-labelled non-inferiority, randomised clinical trial. *Cephalalgia* 2017；37(9)：855-863。
- 6) Arena J, Dennis N, Devineni T, et al：A pilot study of feasibility and efficacy of telemedicine-delivered psychophysiological treatment for in vascular headache. *Telemed J E Health* 2004；10(4)：449-454。
- 7) Qubty W, Patniyot I, Gelfand A：Telemedicine in a pediatric headache clinic：a prospective survey. *Neurology* 2018；90(19)：e1702-1705。
- 8) Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI：Headache patients' satisfaction with telemedicine：a 12-month follow-up randomized non-inferiority trial. *Eur J Neurol* 2017；24(6)：807-815。
- 9) Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI：Acceptability, feasibility, and cost of telemedicine for nonacute headaches：a randomized study comparing video and traditional consultations. *J Med Internet Res* 2016；18(5)：e140。
- 10) Earles J, Folen RA, James LC：Biofeedback using telemedicine：clinical applications and case illustrations. *Behav Med* 2001；27(2)：77-82。
- 11) Yurkiewicz IR, Lappan CM, Neely ET, et al：Outcomes from a US military neurology and traumatic brain injury telemedicine program. *Neurology* 2012；79(12)：1237-1243。

- 12) Ström L, Pettersson R, Andersson G : A controlled trial of self-help treatment of recurrent headache conducted via the Internet. *J Consult Clin Psychol* 2000 ; 68(4) : 722-727.
- 13) Akiyama H, Hasegawa Y : A trial case of medical treatment for primary headache using telemedicine. *Medicine (Baltimore)* 2018 ; 97(9) : e9891.
- 14) Bekkelund SI, Müller KI : Video consultations in medication overuse headache. A randomized controlled trial. *Brain Behav* 2019 ; 9(7) : e01344.
- 15) Friedman DI, Rajan B, Seidmann A : A randomized trial of telemedicine for migraine management. *Cephalalgia* 2019 ; 39(12) : 1577-1585.
- 16) Friedman DI, Rajan B, Seidmann A : A randomized trial of telemedicine for migraine management. *Cephalalgia* 2019 ; 39(12) : 1577-1585.
- 17) The Utility of Telemedicine in the Management of Migraine.
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01706003>, 2012 | added to CENTRAL : 31 May 2018 | 2018 Issue 5
- 18) Devineni T, Blanchard EB : A randomized controlled trial of an internet-based treatment for chronic headache. *Behav Res Ther* 2005 ; 43(3) : 277-292.
- 19) Pereira-Monteiro J, Wysocka-Bakowska MM, Katsarava Z, et al : Guidelines for telematic second opinion consultation on headaches in Europe : on behalf of the European Headache Federation (EHF). *J Headache Pain* 2010 ; 11(4) : 345-348.
- 20) Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, et al : Migraine care in the era of COVID-19 : clinical pearls and plea to insurers. *Headache* 2020 ; 60(5) : 833-842.
- 21) Sharawat IK, Panda PK. Caregiver satisfaction and effectiveness of teleconsultation in children and adolescents with migraine during the ongoing COVID-19 pandemic. *J Child Neurol* 2021 ; 36(4) : 296-303.
- 22) Kristoffersen ES, Faiz KW, Sandset EC, et al : Hospital-based headache care during the Covid-19 pandemic in Denmark and Norway. *J Headache Pain* 2020 ; 21(1) : 128.
- 23) Grazi L, Rizzoli P : The adaptation of management of chronic migraine patients with medication overuse to the suspension of treatment protocols during the COVID-19 pandemic : lessons from a tertiary headache center in Milan, Italy. *Headache* 2020 ; 60(7) : 1463-1464.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/1/17)
- #1 migraine and telemedicine 47 件
- #2 headache and telemedicine 95 件
- #3 headache and remote medicine 100 件
- #4 migraine and remote medicine 28 件

片頭痛には遺伝要因があるか

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要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、家族性片麻痺性片頭痛（FHM）の一部や片頭痛を部分症状として呈する遺伝性疾患などを除いて、いわゆる一般の片頭痛に関する確実な原因遺伝子や疾患感受性遺伝子はまだみつかっていない。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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（familial hemiplegic migraine：FHM）において、現在までに3つの原因遺伝子（*FHM1*、*FHM2*、*FHM3*）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、一部ではメタアナリシスが行われている。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）、次世代シーケンシング（next-generation sequencing）技術を用いた解析が進められ、複数の染色体上の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

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、複数の遺伝要因（遺伝子）と複数の環境要因が関与している多因子遺伝病であることが示唆された。いわゆる一般の片頭痛の遺伝的推定（heritability estimated）は、42%程度（95%信頼区間：36～47%）と報告されている⁴⁾。前兆のない片頭痛では遺伝要因と環境要因がともに、前兆のある片頭痛では遺伝要因がより強く関与すると報告されているが⁵、前兆の有無で差がなかったとの報告もある^{5,6)}。

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FHMの一部の家系で、原因遺伝子が報告⁷⁾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 I-26の「解説・エビデンス」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⁸⁾、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が得られている⁹⁾。いまだ原因遺伝子が同定されていないFHMについて、きわめてまれな変異の可能性や、きわめてまれな変異と比較的ありふれた変異の組み合わせによる可能性などが考えられている¹⁰⁾。

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、わが国から報告された*MTHFR*¹¹⁾をはじめとして多数の報告や追試がなされているが³、その結果は一致しないことが多い。一部でメタアナリシスが進められ、*ACE*¹²⁾、*MTHFR*^{12,13)}、*ESR-1*¹⁴⁾、*5-HTT*¹⁵⁾な

どで有意な関連性が報告されている。

大規模な GWAS では、片頭痛 59,674 例、対照 316,078 例による検討で、38 遺伝子座にある 44 個の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が報告されている¹⁶⁾。GWAS で関連が示された SNP の機能を考慮すると、ニューロンや血管関連、疼痛、イオンチャネル、イオン恒常性、メタロプロテイナーゼなどに分類される¹⁷⁾が、詳細な病態機序はいまだ不明である。

文献

- 1) Russell MB, Olesen J : Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *B M J* 1995 ; 311(7004) : 541-544.
- 2) Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, et al : 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, et al : Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 2002 ; 42(5) : 332-336.
- 4) Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, et al : Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015 ; 47(7) : 702-709.
- 5) Nyholt DR, Gillespie NG, Heath AC, et al : 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.
- 6) Ligthart L, Boomsma DI, Martin NG, et al : 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.
- 7) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 ; 87(3) : 543-552.
- 8) de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, et al : Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 2009 ; 126(1) : 115-132.
- 9) Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M, et al : A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Hum Mol Genet* 2008 ; 17(21) : 3318-3331.
- 10) Gormley P, Kurki MI, Hiekkala ME, et al : Common variant burden contributes to the familial aggregation of migraine in 1,589 families. *Neuron* 2018 ; 99(5) : 1098.
- 11) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, et al : The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 2000 ; 96(6) : 762-764.
- 12) 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.
- 13) Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S, et al : Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant(MTHFR C677T) and migraine : a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 66.
- 14) 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.
- 15) Liu H, Liu M, Wang Y, et al : Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine : a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2011 ; 305(1-2) : 57-66.
- 16) Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al : Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 48(8) : 856-866.
- 17) Tolner EA, Houben T, Terwindt GM, et al : From migraine genes to mechanisms. *Pain* 2015 ; 156(Suppl 1) : S64-74.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/4/4)
- 『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』CQ VIII-1 と同様の検索式を用い、2012 年以降のみに絞り込みを行った、migraine
 - & association 1,650 件
 - & genetics 967 件
 - & polymorphisms 158 件
 - & (genetic factor OR genetic factors) 53 件
 - & genetic influence 6 件
 - & familial occurrence 2 件
 - & inheritance 36 件
 - & twin 59 件
 - & segregation 9 件
 - & adoption 12 件
 - & linkage 60 件

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（FHM）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（SHM）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。

片頭痛を部分症状として呈する遺伝性疾患が報告されている。典型的な合併症状を呈するときは遺伝子診断が可能な場合がある。

連鎖解析、ゲノムワイド関連解析などにより一般の片頭痛の遺伝的素因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、単一の原因と考えられる遺伝的素因は非常に稀であり、遺伝子診断は有用ではない。

推奨：該当なし

背景・目的

FHM 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、遺伝子診断を実施する場合は、『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として *CACNA1A*、*ATP1A2*、*SCN1A*^{1,2)} が同定されているが、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る。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。また、片麻痺性片頭痛は遺伝的異質性を有する疾患であり、遺伝子診断にて変異が同定されない家系も依然として多い。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。

片麻痺性片頭痛において原因遺伝子変異を認める可能性が高い症例の特徴として以下の9項目が挙げられている³⁾。①顔面を含む片麻痺、②2つ以上の脳幹性前兆、③10歳未満の発症、④軽微な頭部外傷による発作の誘発、⑤3人以上の家系内発症者、⑥精神発達遅滞、⑦進行性の小脳性運動失調、⑧発作時頭部MRIにおける一側大脳半球の浮腫、⑨発作時の髄液細胞増多。これらの特徴を有する症例においては遺伝子診断の意義が高いものと考えられる。また片麻痺性片頭痛の原因遺伝子のなかでは、*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* の解析に進むのが効率よいと考えられる。また近年は次世代シーケンシングによる網羅的遺伝子解析が行われるようになってきている⁴⁾。

変異の同定頻度は報告によって幅がある。オランダの片麻痺性片頭痛 301 例〔FHM 68 家

系、孤発性片麻痺性片頭痛 (sporadic hemiplegic migraine : SHM) 33 例] において *CACNA1A*, *ATPIA2*, *SCN1A* の全エクソンの直接塩基配列解析を行ったところ、208 例 [FHM 46 家系 (67.6%), SHM 9 例 (27.3%)] で変異を認めた³⁾。変異の内訳は *CACNA1A* 107 例 (51.4%), *ATPIA2* 75 例 (36.1%), *SCN1A* 26 例 (12.5%) であった。デンマークの FHM 43 家系⁵⁾, SHM100 例⁶⁾ に対して *CACNA1A* と *ATPIA2* の全エクソンの直接塩基配列解析および *SCN1A* の p.Q1489K 変異の解析を行ったところ、FHM 6 家系 (14.0%), SHM 2 例 (2.0%) が変異陽性であった。変異の内訳は *CACNA1A* 4 例 (50.0%), *ATPIA2* 4 例 (50.0%) であった。一方、コーカシアン⁷⁾ の 16 歳未満の SHM 25 例において *CACNA1A*, *ATPIA2* の全エクソンの直接塩基配列解析を行い、変異陰性例において *SCN1A* の解析を行ったところ、19 例 (76.0%) に *de novo* 変異を認めた⁷⁾。変異の内訳は *CACNA1A* 8 例 (42.1%), *ATPIA2* 11 例 (57.9%) であった。

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。2020 年 3 月時点でわが国からは *CACNA1A* の p.S218L⁸⁾, p.T666M⁹⁻¹²⁾, p.R1437Q¹³⁾, *ATPIA2* の p.R763H¹⁴⁾, p.H916L¹⁵⁾ の変異が報告されている。

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¹⁶⁾ が得られており、FHM の遺伝子解析の意義は乏しい。

片頭痛を部分症状として呈する遺伝性疾患として、発作性運動失調症 2 型 [*CACNA1A*]¹⁷⁾, 脊髄小脳失調症 6 型 [*CACNA1A*]¹⁸⁾, 発作性ジスキネジア [*PRRT2*, *PNKD*, *SLC1A3*]¹⁹⁾, グルコーストランスポーター 1 欠損症 [*SLC2A1*]¹⁹⁾, 皮質下梗塞および白質脳症を伴った常染色体優性脳動脈症 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy : CADASIL) [*NOTCH3*]²⁰⁾, *COL4A1/A2* 関連疾患 [*COL4A1*, *COL4A2*]²¹⁾, retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL) [*TREX1*]²²⁾, 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) [*ENG*, *ACVRL1*, *GDF2*, *SMAD4*]^{23,24)}, ROSAH 症候群 [*ALPK*]²⁵⁾, 家族性睡眠相前進症候群 2 型 (familial advanced sleep phase syndrome 2 : FASPS2) [*CSNK1D*]²⁶⁾, ミトコンドリア病 [*MTTL1*, *MTTK*, *ND5*]²⁷⁾ などが挙げられる (大括弧内は原因遺伝子)。典型的な合併症状が認められた場合は、これらの原因遺伝子の解析を検討する必要がある²⁸⁾。

前兆のある片頭痛の大家系において、K⁺チャンネル TRESK をコードしている *KCNK18* のフレームシフト変異 p.F139WfsX24 が報告された²⁹⁾。ただし一般の片頭痛 621 症例のスクリーニングで 1 例認めただけのみであり²⁹⁾、他の大規模コホートでは認めていないことから、非常にまれな変異であると考えられる。またデータベース検索で p.Y121LfsX44 の変異が見出され、片頭痛の表現型を呈しているとされているが³⁰⁾、非罹患者にも認めており、解釈は慎重にすべきである。大規模コホートでのスクリーニングにより複数のミスセンス塩基置換が同定されているが、これらの意義づけについては今後の検討が必要であると結論づけられている^{29,31,32)}。以上より、*KCNK18* の遺伝子解析は一般の片頭痛の遺伝子診断として有用でないと考えられる。

片頭痛の疾患感受性遺伝子はこれまで少なくとも 38 遺伝子同定されている³³⁾。しかし、個々の遺伝因子の寄与率はたかだかオッズ比 1.3~1.5 程度で、複合的な遺伝因子の寄与率である polygenic risk score を算出しても家族例でオッズ比 1.76、孤発例でオッズ比 1.32 程度であり³⁴⁾、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) Pelzer N, Haan J, Stam AH, et al : Clinical spectrum of hemiplegic migraine and chances of finding a pathogenic mutation. *Neurology* 2018 ; 90(7) : e575-582.
- 4) Hiekkala ME, Vuola P, Arto V, et al : The contribution of CACNA1A, ATP1A2 and SCN1A mutations in hemiplegic migraine : a clinical and genetic study in Finnish migraine families. *Cephalalgia* 2018 ; 38(12) : 1849-1863.
- 5) Thomsen LL, Kirchmann M, Bjornsson A, et al : The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Pediatr Neurol* 2007 ; 130(Pt 2) : 346-356.
- 6) Thomsen LL, Oestergaard E, Bjornsson A, et al : Screen for CACNA1A and ATP1A2 mutations in sporadic hemiplegic migraine patients. *Cephalalgia* 2008 ; 28(9) : 914-921.
- 7) Riant F, Ducros A, Ploton C, et al : De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 2010 ; 75(11) : 967-972.
- 8) Yamazaki S, Ikono K, Abe T, et al : Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation. *Pediatr Neurol* 2011 ; 45(3) : 193-196.
- 9) Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, et al : Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72(5) : 676-677.
- 10) Wada T, Kobayashi N, Takahashi Y, et al : Wide clinical variability in a family with a CACNA1A T666m mutation : hemiplegic migraine, coma, and progressive ataxia. *Pediatr Neurol* 2002 ; 26(1) : 47-50.
- 11) Tashiro Y, Yamazaki T, Nagamine S, et al : Repeated encephalopathy and hemispherical atrophy in a patient with familial hemiplegic migraine type 1. *Intern Med* 2014 ; 53(19) : 2245-2250.
- 12) Ohmura K, Suzuki Y, Saito Y, et al : Sporadic hemiplegic migraine presenting as acute encephalopathy. *Brain Dev* 2012 ; 34(18) : 691-695.
- 13) Kono S, Terada T, Ouchi Y, et al : An altered GABA-A receptor function in spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine type 1 associated with the CACNA1A gene mutation. *BBA Clin* 2014 ; 2 : 56-61.
- 14) Nagai A, Tanaka D, Kuroshima K, et al : Neurovascular changes in magnetic resonance imagining and single-photon emission computed tomography during migraine attack in patients with FHM2 mutations. *Cephalalgia Reports* 2020 ; 3. doi : 10.1177/2515816320908642
- 15) Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, et al : Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2012 ; 83(2) : 205-212.
- 16) Noble-Topham SE, Dymont DA, Cader MZ, et al : Migraine with aura is not linked to the FHM gene CACNA1A or the chromosomal region, 19p13. *Neurology* 2002 ; 59(7) : 1099-1101.
- 17) Jen J, Kim GW, Baloh RW : Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology* 2004 ; 62(1) : 17-22.
- 18) Sinke RJ, Ippel EF, Diepstraten CM, et al : Clinical and molecular correlations in spinocerebellar ataxia type 6 : a study of 24 Dutch families. *Arch Neurol* 2001 ; 58(11) : 1839-1844.
- 19) Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, et al : The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain* 2015 ; 138(Pt 12) : 3567-3580.
- 20) Tan RY, Markus HS : CADASIL : migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships. *PLoS One* 2016 ; 11(6) : e0157613.
- 21) Stam AH, Haan J, van den Maagdenberg AM, et al : Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia* 2009 ; 29(9) : 1006-1017.
- 22) Stam AH, Kothari PH, Shaikh A, et al : Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. *Brain* 2016 ; 139(11) : 2909-2922.
- 23) Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, et al : Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia : a population-based study. *Neurology* 2015 ; 84(18) : 1886-1893.
- 24) Karlsson T, Cherif H : Mutations in the ENG, ACVRL1, and SMAD4 genes and clinical manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia : experience from the Center for Osler's Disease, Uppsala University Hospital. *Ups J Med Sci* 2018 ; 123(3) : 153-157.
- 25) Williams LB, Javed A, Sabri A, et al : ALPK1 missense pathogenic variant in five families leads to ROSAH syndrome, an ocular multisystem autosomal dominant disorder. *Genet Med* 2019 ; 21(9) : 2103-2115.
- 26) Brennan KC, Bates EA, Shapiro RE, et al : Casein kinase iδ mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Sci Transl Med* 2013 ; 5(183) : 183ra156, 1-11.
- 27) Finsterer J : Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006 ; 114(4) : 217-238.
- 28) Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR : Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain* 2019 ; 20(1) : 72.
- 29) Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, et al : A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010 ; 16(10) : 1157-1160.
- 30) Royal P, Andres-Bilbe A, Ávalos Prado P, et al : Migraine-associated TRESK mutations increase neuronal excitability through alternative translation initiation and inhibition of TREK. *Neuron* 2019 ; 101(2) : 232-245.e6.
- 31) Rainero I, Rubino E, Gallone S, et al : KCNK18(TRESK) genetic variants in Italian patients with migraine. *Headache*

- 2014 ; 54(9) : 1515-1522.
- 32) Maher BH, Taylor M, Stuart S, et al : Analysis of 3 common polymorphisms in the KCNK18 gene in an Australian Migraine Case-control cohort. *Gene* 2013 ; 528(2) : 343-346.
- 33) Charles A : The pathophysiology of migraine : implications for clinical management. *Lancet Neurol* 2018 ; 17(2) : 174-182.
- 34) Gormley P, Kurki MI, Hiekkala ME, et al : Common variant burden contributes to the familial aggregation of migraine in 1,589 families. *Neuron* 2018 ; 98(4) : 743-753. e4.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2020/3/24)
 - migraine AND gene AND mutation 724 件
 - "genetic analysis" AND migraine 71 件
 - mutation AND epidemiology AND migraine 86 件
 - migraine AND (CACNA1A OR ATP1A2 OR SCN1A) 511 件
 - migraine AND mutation AND Japan* 67 件
- ・ 日本神経学会(監), 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会(編) : 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009, 医学書院, 2009.

群発頭痛，緊張型頭痛には遺伝要因があるか

推奨

群発頭痛のなかに家族内発症例があり，遺伝要因が関与する可能性はある．環境要因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．緊張型頭痛の発症には，環境要因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要因が存在する可能性はある．

推奨：該当なし

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要因（遺伝子）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の支障となっている．

片頭痛，群発頭痛に比して，緊張型頭痛における遺伝要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．発症には主に環境要因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要因が関与するとの報告もある．

解説・エビデンス

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倍高くなること示されており，群発頭痛が，環境要因の他に遺伝要因を有することが示唆されてきた¹⁾．7つのコホート研究既報告に基づいたシステムティックレビューとメタアナリシスによれば，群発頭痛患者のなかで家族歴を有する頻度は6.27%（95%信頼区間：4.65～8.40%）であった．男性では6.47%（同5.27～7.92%），女性では9.26%（同6.29～13.43%）と，女性でより高頻度であったが，男性に比して女性が少ないといったサンプルサイズの影響が強く，有意な性差を示すものとは判断できず，より多数例での検討が必要であると述べられている²⁾．

群発頭痛の原因遺伝子や疾患感受性遺伝子に関する検討が多数行われている．

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³⁾と関連が認められなかった1報告⁴⁾があり，3報告のメタアナリシスでは有意な関連性を示した⁵⁾．

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されている⁶⁾．

最近では，*CLOCK*（circadian locomotor output cycles kaput）遺伝子の関与についても注目され，

検討がなされているが、結果は定まっていない⁷⁾。

治療との関連では、guanine nucleotide-binding protein $\beta 3$ 遺伝子 (*GNB3*: MIM ID 139130) 825C>T 変異 [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⁸⁾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。

群発頭痛を対象とした GWAS が2件行われている。最初の検討⁴⁾では、*HCRTR2* における詳細な解析が行われたが、有意な関連性は認められなかった。最近の検討⁹⁾では、イタリア人群発頭痛患者99人と対照359人を対象として GWAS が行われ、統計学的に有意な SNP は認められなかったが、3つの SNP が弱い関連性ながら着目されている。1番目は、14番染色体の遺伝子間領域にマッピングされる SNP (rs1006417) で、最も近いコーディング遺伝子は leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 5 (*LRFN5*) であり、他の神経学的状態に関与するとして着目されている神経系に発現する候補 SNP である¹⁰⁾。2番目は、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide: PACAP) 1型受容体遺伝子 (*ADCYAP1R1*) のイントロンにある SNP (rs12668955) で、PACAP は疼痛機序に関連する蛋白質として、片頭痛の病態にも関与することが示唆されている。3番目は、まれな変異で、ネプリライシン (neprilysin) とも呼ばれる membrane metalloendopeptidase (*MME*) 遺伝子にミスセンス変異 (674G>C; p.G225A) を引き起こす SNP (rs147564881) が報告されている。

緊張型頭痛に関しては、慢性緊張型頭痛を対象とした報告がわずかに認められたが、『慢性頭痛の診療ガイドライン2013』以降、新たな知見は乏しい。デンマークの New Danish Twin Register を用いた5,360例による双子研究¹¹⁾では、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、遺伝要因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¹²⁾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要因が関与するが、稀発反復性緊張型頭痛では環境要因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。

緊張型頭痛に関する双子研究をまとめた検討結果から、緊張型頭痛の遺伝率は40~45%と示されたが、表現型の定義が不均一であるため、この結論はやや不確実であると述べられている¹³⁾。

緊張型頭痛の遺伝要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) Russell MB: Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004; 3(5): 279-283.
- 2) O'Connor E, Simpson BS, Houlden H, et al: Prevalence of familial cluster headache: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 37.
- 3) Schürks M, Kurth T, Geissler I, et al: Cluster headache is associated with the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene. *Neurology* 2006; 66(12): 1917-1919.
- 4) Baumber L, Sjöstrand C, Leone M, et al: A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort. *Neurology* 2006; 66: 1888-1893.

- 5) Rainero I, Rubino E, Valfrè W, et al : 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.
- 6) Rainero I, Rubino E, Gallone S, et al : Cluster headache is associated with the alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) gene. Headache 2010 ; 50(1) : 92-98.
- 7) Fan Z, Hou L, Wan D, et al : Genetic association of HCRTR2, ADH4 and CLOCK genes with cluster headache : a Chinese population-based case-control study. J Headache Pain 2018 ; 19(1) : 1.
- 8) Schürks M, Kurth T, Stude P, et al : G protein beta3 polymorphism and triptan response in cluster headache. Clin Pharmacol Ther 2007 ; 82(4) : 396-401.
- 9) Bacchelli E, Cainazzo MM, Cameli C, et al : A genome-wide analysis in cluster headache points to neprilysin and PACAP receptor gene variants. J Headache Pain 2016 ; 17(1) : 114.
- 10) Gibson KF, Santos AD, Lund N, et al : Genetics of cluster headache. Cephalalgia 2019 ; 39(10) : 1298-1312.
- 11) Ulrich V, Gervil M, Olesen J : The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. Neurology 2004 ; 62(11) : 2065-2069.
- 12) Russell MB, Saltye-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.
- 13) Nielsen CS, Knudsen GP, Steingrimsdóttir ÓA : Twin studies of pain. Clin Genet 2012 ; 82(4) : 331-340.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/4/4)
『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』 CQ VIII-2 と同様の検索式を用い、2012 年以降のみに絞り込みを行った。

cluster headache

- & association 101 件
- & genetics 61 件
- & polymorphisms 11 件
- & (genetic factor OR genetic factors) 7 件
- & genetic influence 0 件
- & familial occurrence 3 件
- & inheritance 0 件
- & twin 12 件
- & segregation 0 件
- & adoption 0 件
- & linkage 3 件

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/4/4)
『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』 CQ VIII-3 と同様の検索式を用い、2012 年以降のみに絞り込みを行った。

tension-type headache

- & association 199 件
- & genetics 23 件
- & polymorphisms 3 件
- & (genetic factor OR genetic factors) 5 件
- & genetic influence 0 件
- & familial occurrence 1 件
- & inheritance 1 件
- & twin 3 件
- & segregation 0 件
- & adoption 1 件
- & linkage 2 件

II

片頭痛

1. 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後

CO II-1-1

片頭痛はどのように分類・診断するか

推奨

片頭痛の分類・診断は国際頭痛分類第3版（ICHD-3）に準拠して行うように勧められる。ICHD-3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（グループ）または2桁（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（サブタイプ）レベルまでの診断が勧められる。

推奨：該当なし

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3版（ICHD-3）は、1988年の初版（ICHD-1）、2004年の第2版（ICHD-2）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。ICHD-3の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されていない。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

1. 国際頭痛分類第3版（ICHD-3）¹⁾

ICHD-3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（タイプ、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、ICHD-1²⁾ および ICHD-2³⁾ を使うことによって発展してきた。2013年に出版された国際頭痛分類第3版 beta 版（ICHD-3 β ）⁴⁾ は、2018年1月に beta 版の枠が取れて ICHD-3 に改訂された。ICHD-3 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、ICHD-2 を用いて得られたエビデンスは、ICHD-3 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。トリプタンを必要とする患者を探すときには、この分類の前兆のない片頭痛や前兆のある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-3 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な文献の1つである。

表 1 | 国際頭痛分類第 3 版 (ICHD-3) 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	「典型的な前兆を伴う片頭痛」
1.2.2	「脳幹性前兆を伴う片頭痛」
1.2.3	「片麻痺性片頭痛」
1.2.4	「網膜片頭痛」
1.3	「慢性片頭痛」
1.4	「片頭痛の合併症」
1.4.1	「片頭痛発作重積」
1.4.2	「遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの」
1.4.3	「片頭痛性脳梗塞」
1.4.4	「片頭痛性前兆により誘発される痙攣発作」
1.5	「片頭痛の疑い」
1.5.1	「前兆のない片頭痛の疑い」
1.5.2	「前兆のある片頭痛の疑い」
1.6	「片頭痛に関連する周期性症候群」
1.6.1	「再発性消化管障害」
1.6.2	「良性発作性めまい」
1.6.3	「良性発作性斜頸」

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 2 桁をタイプ、3 桁をサブタイプ、4 桁以上のサブフォームに細分化される。

1. 「片頭痛」は 1 つの頭痛 (片頭痛) からなるグループであり、1.2 「前兆のある片頭痛」のような次のレベル (2 桁) はタイプとなる。前兆のある片頭痛は、さらに、例えば 1.2.1 「典型的な前兆を伴う片頭痛」のような次のレベル (3 桁) はサブタイプとなる。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 2 桁、3 桁のレベルでコード化する必要があり、頭痛専門医のみならず頭痛診療に携わる各科の専門医は、3 桁のレベルを用いて正確な片頭痛のサブタイプを診断することが求められる。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-3 では片頭痛は表 1 のように階層的に分類されている。

2. 国際頭痛分類第 2 版、第 3 版 beta 版から第 3 版への主要な変更点¹⁾

前兆のない片頭痛の診断基準は、ICHD-1 以来、同じ基準が踏襲されている。診断基準に片頭痛の持続時間は 4～72 時間と記載されており、ICHD-2 では注釈で小児では短い場合もあり、1～72 時間としてよいかもしれないと記載されていた。ICHD-3 β /3 では、小児あるいは思春期の患者では 2～72 時間としてよいかもしれないとの記載に変更されている。前兆のある片頭痛の診断基準についても大きな変更はない。1.2.6 「脳底型片頭痛」(ICHD-2) とされていたものが、1.2.2 「脳幹性前兆を伴う片頭痛」に変更された。また 1.2.4 「網膜片頭痛」が、前兆のある片頭痛のサブタイプに組み入れられた。

ICHD-3 β から ICHD-3 への変更点として、1.2 「前兆のある片頭痛」の診断基準において、項目 C が 4 項目から 6 項目に増加したこと、ICHD-3 β の付録 A1.2 「前兆のある片頭痛」の診断基準が本則として掲載された点が挙げられる。

1.3「慢性片頭痛」が片頭痛の合併症のサブタイプ(1.5.1)から、片頭痛のタイプに変更され、前兆のない片頭痛、前兆のある片頭痛と同レベルの頭痛カテゴリーとして扱われている。通常、反復性の片頭痛の発作頻度が増加して慢性片頭痛に進展するため慢性片頭痛は片頭痛の合併症と位置づけられていたが、緊張型頭痛や群発頭痛における反復性、慢性の概念と統一するという観点から修正がなされている。

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)」(ICHD-2)は1.6「片頭痛に関連する周期性症候群」に変更された。1.6.1.1「周期性嘔吐症候群」などは小児に多いが成人例もあることから「小児」が削除されている。1.6.3「良性発作性斜頸」はICHD-2では付録に掲載されていたが、ICHD-3では本則に掲載されている。

片頭痛とめまいの関連が注目され、付録にA1.6.6「前庭性片頭痛」が掲載された。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211. [日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.]
- 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) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl 1): 1-160. [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.]
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition(beta version). Cephalalgia 2013; 33(9): 629-808. [日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版 beta版. 医学書院, 2014.]

検索式・参考にした二次資料

- ・日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018

わが国における片頭痛の有病率ほどの程度か

推奨

わが国の片頭痛の年間有病率は8.4%で、前兆のない片頭痛5.8%、前兆のある片頭痛2.6%である。片頭痛の有病率は20～40歳台の女性で高い。未成年者における有病率は高校生9.8%、中学生4.8～5.0%、小学生3.5%である。

推奨：該当なし

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るようになり、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 ら¹⁾の15歳以上を対象とした日本全国調査では、片頭痛の年間有病率は8.4%（前兆のない片頭痛5.8%、前兆のある片頭痛2.6%）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歳台女性では有病率は約20%に達し、40歳台女性でも約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（前兆のない片頭痛5.2%、前兆のある片頭痛0.7%）に罹患していた。性別、年代別片頭痛有病率をみると、30歳台、40歳台女性の片頭痛の有病率は各々17.7%、18.4%にも及んでいた。

世界各国における有病率はさまざまで、中国8.3～14.3%、台湾9.7%、韓国6.1%、マレーシア9.0%、タイ29.1%、米国13.0%、フランス12.1%、スウェーデン13.2%、ドイツ27.5%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^{2,3)}。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。

鈴木ら⁴⁾の日本の高校生を対象とした調査では、片頭痛（前兆のない、あるを含む）有病率は9.8%で、諸外国とほぼ同レベルであった。

Ando ら⁵⁾の日本の中学生を対象とした調査では、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1～3時間と短かった。

Goto ら⁶⁾の日本の小学生および中学生を対象とした調査では、片頭痛の有病率は小学生では3.5%、中学生では5.0%で、緊張型頭痛も含め、一次性頭痛の有病率は年齢が上がるにつれて増加していた。

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¹⁻⁶⁾.

■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, et al : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44(1) : 8-19.
- 3) Takeshima T, Wan Q, Zhang Y, et al : Prevalence, burden, and clinical management of migraine in China, Japan, and South Korea : a comprehensive review of the literature. *J Headache Pain* 2019 ; 20(1) : 111.
- 4) 鈴木紫布, 平田幸一, 辰元宗人, 他 : 高校生における一次性頭痛の特徴. *臨床神経* 2005 ; 45(10) : 717-723.
- 5) Ando N, Fujimoto S, Ishikawa T, et al : Prevalence and features of migraine in Japanese junior high school students aged 12-15 yr. *Brain Dev* 2007 ; 29(8) : 482-485.
- 6) Goto M, Yokoyama K, Nozaki Y, et al : Characteristics of headaches in Japanese elementary and junior high school students : a school-based questionnaire survey. *Brain Dev* 2017 ; 39(9) : 791-798.

■検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/5/19)
migraine & (prevalence or epidemiology) & (Japan or Japanese) 146 件

片頭痛の病態，メカニズムはどのように考えられているか

推奨

片頭痛の病態，メカニズムは確定していないが，従来，神経説，血管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，前兆には皮質拡延性抑制（CSD）が，頭痛発作には頭蓋内・硬膜血管に分布している三叉神経の関与が考えられている。その際，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP），下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）38などの神経ペプチドが病態に関与している。また，光過敏に関しては，内因性光感受性網膜神経節細胞（ipRGCs）が発症に関与していることが明らかになった。

推奨：該当なし

背景・目的

片頭痛の病態，メカニズムは，神経説，血管説および三叉神経血管説が広く知られている。これらの説に加え，近年わかってきた予兆期や新規の分子について解説する。

解説・エビデンス

片頭痛の病態，メカニズムについて，神経説と血管説，三叉神経血管説を中心に述べていく。

1. 神経説

片頭痛の前兆が出現するメカニズムは，一過性の脳皮質ニューロンの過剰興奮に引き続いて起こる電気活動抑制状態が2～3 mm/分の速度で脳皮質を伝播する皮質拡延性抑制（CSD）と呼ばれる現象で説明可能という考え方が有力である。Lashleyは，自らの閃輝暗点を詳細に検討し，視野のなかでの閃輝暗点の移動速度を算出し，後頭葉の視覚野で約3 mm/分で移動していることを示した¹⁾。ウサギ実験モデルのCSDは，脳に電気刺激を加えると，一過性の神経活動抑制がみられ，一定時間後に正常な自発活動の状態へ戻る²⁾。また，ウサギの脳表に記録電極を並べて記録すると電気刺激後の一過性の脳活動の抑制が順次伝播していく現象がみられた。ウサギ実験モデルのCSDの伝播速度とLashleyの報告した閃輝暗点の伝播速度はともに約3 mm/分で類似していた。CSDの電気生理学的特徴としては，① CSDは特定の条件下で発生，② その拡延は自律性，③ 拡延速度は3 mm/分，④ 各部位の抑制は1～3分持続，1分間以上の完全不応期があり，⑤ すべての内因性・誘発性神経活動が抑制されることが挙げられている³⁾。

ヒトの脳における片頭痛のCSD仮説の最初のエビデンスとしては，キセノンCT（Xe-non-CT：Xe/CT）を用いて局所脳血流量（regional cerebral blood flow：rCBF）を前兆期に実施した検討で，CSDに類似した後頭葉から始まるspreading oligemiaが観察されている⁴⁾。Hyperemia

の前の oligemia は実験的 CSD で観察された血行動態に類似している。Woods らは、視覚異常を伴って片麻痺が出現した症例の PET (positron emission tomography) にて、発作の出現とともに rCBF の低下領域が両側後頭葉から次第に前方に広がる spreading hypoperfusion を観察した⁵⁾。これに関連した報告で最もよく知られているのが Hadjikhani らの報告である⁶⁾。3 人の患者のうち 1 人はバスケットボールの練習をするとほぼ確実に発作が誘発されたため、前兆の出現する前に検査を開始できた。視覚刺激を与えながら、functional MRI (fMRI) を行ったところ、前兆が始まるとともに視覚野の信号が刺激に応答しなくなり、同時にベースラインの信号がゆっくりと増加した。これは後頭葉 (V3A) から始まり、3.5 mm/分の速度で一次視覚野と二次視覚野を含む隣接する後頭皮質に広がり、視野における視覚前兆の領域とも一致していた。その後、視覚刺激に対する脳の応答は 15 分以上にわたり弱いままであり、ベースラインはゆっくり低下して、発作前よりも低くなった。この信号の一過性の上昇は、実験モデルで CSD に伴って観察された血流変化と類似していた。この報告は、片頭痛の閃輝暗点の病態に CSD の現象が関与している見方を支持する証拠であった。

2. 血管説

片頭痛の病態は脳血管の収縮と拡張によるものと考えられていたのが血管説である。脳血管が収縮して前兆が起り、その後の血管拡張により拍動性の痛みが出現するという考え方である。脳血流の検討では、前兆期に脳血流は低下し、頭痛期に脳血流が増加していることが示されているが、血管が収縮していると考えられる乏血期から頭痛が起っていることが明らかとなり⁷⁾、血管説による病態の矛盾が指摘されている。

3. セロトニン説

50 年以上前に、片頭痛発作時にセロトニン (5-hydroxytryptamine : 5-HT) の代謝産物である 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindoleacetic acid : 5-HIAA) が尿中に増加したことより、片頭痛とセロトニンの関与が推定された⁸⁾。そして、頭痛発作開始時の血小板セロトニンの減少⁹⁾とセロトニンの注入によりレルセピンによって誘発された片頭痛様の発作が中止¹⁰⁾したことよりその証拠が得られた。しかし、セロトニンは副作用が強く、片頭痛治療薬として臨床応用はできなかった。一方、セロトニン受容体である 5-HT_{1B/1D} 受容体は、頭蓋内血管、三叉神経終末、三叉神経節などの三叉神経血管系に広く分布しており、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関与していることが明らかになっている。選択的 5-HT_{1F} 受容体作動薬である lasmiditan (わが国では未承認) は、5-HT_{1B/1D} 受容体に比較して 5-HT_{1F} 受容体に対して親和性が高いため、トリプタンと比較すると血管への影響が少なく、特殊型片頭痛患者や、心血管疾患やコントロール不良の高血圧を合併する片頭痛患者にも安全に使用できるという利点がある。

4. 三叉神経血管説

Moskowitz らは、三叉神経と頭蓋内・硬膜血管の關係に注目し、三叉神経節由来の無髄 C 線維が硬膜の血管に分布していることを示した。さらに、三叉神経を電氣的・化学的に刺激したところ、硬膜血管に神経原性炎症 (血管拡張、血漿蛋白質の漏出、肥満細胞の脱顆粒) が起こることを明らかにした。そして、三叉神経血管系を介する神経原性炎症を三叉神経血管説として提唱した¹¹⁻¹³⁾。この説では、何らかの刺激により血管に分布する三叉神経終末や軸索が興奮し、CGRP やサブスタンス P、ニューロキニン A などの神経ペプチドが遊離され、神経原性

炎症が起こる。順行性の伝導は、三叉神経脊髄核に至り、さらに高次の中枢へと投射される。逆行性の伝導は、神経ペプチドの遊離が促進され血管拡張や神経原性炎症が広い範囲に誘発される。一方、片頭痛発作に伴う悪心・嘔吐などの自律神経症状は三叉神経核から脳幹内の各種神経核への投射により生ずる。

5. 予兆期

片頭痛発作は、時間的経過として、予兆期、前兆期、頭痛期、および回復期に分けられる¹⁴⁾。予兆期には、あくび、多尿、気分変動、易刺激性、光過敏、頸部痛、集中困難などのさまざまな症状が起こるが、通常、片頭痛発作が始まる数時間前に起こる¹⁵⁾。誘発および自然発生の片頭痛発作における PET¹⁶⁾ と fMRI¹⁷⁾ の研究から、頭痛発生の数時間前における視床下部の活性および結合性の変化が示された。視床下部の機能変化は、頭痛に先立つ多尿、気分変動、食欲変化の原因になりうる。予兆期の PET による研究によっても、後頭葉皮質の活性増加が光過敏と関連¹⁸⁾ していることが示されている。

6. 神経ペプチド

1) カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) は、37 個のアミノ酸からなるペプチドであり、三叉神経節の侵害性刺激受容に関与する小型～中型ニューロンに発現している。片頭痛発作時の血中濃度が高いことや片頭痛患者に投与すると遅発性に発作が誘発されることがわかっている¹⁹⁾。三叉神経では C 線維に CGRP が、A δ 線維に CGRP 受容体がそれぞれ発現していることが示されている。したがって、C 線維から放出された CGRP が A δ 線維に作用して片頭痛の痛みが引き起こされると考えられている^{20,21)}。現在、CGRP 関連薬剤 (抗 CGRP 抗体、抗 CGRP 受容体抗体、CGRP 受容体拮抗薬) が開発、臨床応用されている (CQ II-3-14 参照)。

2) 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) 38

PACAP は、ヒツジ脳の視床下部から下垂体細胞のアデニル酸シクラーゼを活性化する作用を指標に単離・同定されたペプチドである²²⁾。PACAP には 27 または 38 アミノ残基からなる PACAP27 と PACAP38 が存在し、ほぼ同等の作用を示す。PACAP は血管作動性腸管ポリペプチド (vasoactive intestinal polypeptide: VIP)・セクレチン・グルカゴンファミリーに属しており、VIP は PACAP27 と高い相同性を示す。PACAP と VIP は 3 つの受容体を共有しており、PACAP に対して高い親和性 (VIP の 1,000 倍以上) を示す PAC1 受容体と PACAP と VIP に同程度の親和性を示す VPAC1 受容体と VPAC2 受容体が存在する。PACAP は主に神経組織に発現しており、また受容体も神経組織を中心として幅広い分布を示す。PACAP は、ホルモン作用のほか神経伝達物質・調節因子としても働いていると考えられている²³⁾。

これまでに PACAP38 は片頭痛患者において片頭痛様発作を誘発するが²⁴⁾、構造的に類似している VIP は誘発しないことが確認されている²⁵⁾。そこで、片頭痛患者に PACAP38 と VIP の頭痛発作の誘発を比較したところ、PACAP38 の頭痛発作の誘発が有意に高いことがわかった²⁶⁾。PAC1 受容体に対する PACAP38 の親和性は、VIP のそれに比べてきわめて高い²⁷⁾。また、片頭痛患者において、PACAP38 は CGRP より予兆を誘発しやすいこともわかった²⁸⁾。CGRP は血液脳関門を越えにくい²⁹⁾が、PACAP38 は血液脳関門を越えて中枢神経系に移行しやすいことが知られている。PACAP38 の受容体である PAC1 は視床下部で発現していて、片頭

痛発作の誘導には PAC1 受容体が重要な役割を果たしている可能性が指摘されていることより、PACAP38 が新規治療のターゲットになる可能性がある。

7. 光過敏と内因性光感受性網膜神経節細胞 (ipRGC)

2002 年に網膜上に錐体と桿体以外の新たな光受容器が発見され、内因性光感受性網膜神経節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell : ipRGC) と名づけられた²⁹⁾。ipRGC はメラノプシンという視物質を含んでいる。ipRGC の出力は、概日リズムの調節をしている視交叉上核や対光反射をつかさどっている視蓋前核に投射している。この経路は対象のイメージを処理している撮像系経路 (視覚系) に対して非撮像系経路と呼ばれている。光過敏の新しい機序は、Noseda らによって報告された^{30,31)}。撮像系経路が障害されているが非撮像系経路 (ipRGC) は障害されていない片頭痛患者に光刺激を行ったところ、頭痛発作が増悪したことより、片頭痛の光過敏に非撮像系経路 (ipRGC) が関与している可能性が示唆されている。

文献

- 1) Lashley KS : Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941 ; 46(2) : 331-339.
- 2) Leão AAP : Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944 ; 7(6) : 359-390.
- 3) Somjen GG : Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001 ; 81(3) : 1065-1096.
- 4) 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.
- 5) Woods RP, Iacoboni M, Mazziotto JC : Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994 ; 331(25) : 1689-1692.
- 6) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al : Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98(8) : 4687-4692.
- 7) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al : Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990 ; 28(6) : 791-798.
- 8) Curran DA, Hinterberger H, Lance JW : Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxy-mandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain* 1965 ; 88(5) : 997-1010.
- 9) Anthony M, Hinterberger H, Lance JW : Plasma serotonin in migraine and stress. *Arch Neurol* 1967 ; 16(5) : 544-552.
- 10) Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E : Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology* 1960 ; 10(2) : 107-111.
- 11) Moskowitz MA : The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984 ; 16(2) : 157-168.
- 12) Moskowitz MA : Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992 ; 13(8) : 307-311.
- 13) Moskowitz MA, Buzzi MG, Sakas DE, et al : Pain mechanisms underlying vascular headaches. *Rev Neurol (Paris)* 1989 ; 145(3) : 181-193.
- 14) Charles A : The evolution of a migraine attack—a review of recent evidence. *Headache* 2013 ; 53(2) : 413-419.
- 15) Laurell K, Artto V, Bendtsen L, et al : Premonitory symptoms in migraine : a cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia* 2016 ; 36(10) : 951-959.
- 16) Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, et al : Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014 ; 137(Pt 1) : 232-241.
- 17) Schulte LH, May A : The migraine generator revisited : continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016 ; 139(Pt 7) : 1987-1993.
- 18) Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, et al : Photic hypersensitivity in the premonitory phase of migraine—a positron emission tomography study. *Eur J Neurol* 2014 ; 21(9) : 1178-1183.
- 19) Hargreaves R, Olesen J : Calcitonin gene-related peptide modulators—the history and Renaissance of a new migraine drug class. *Headache* 2019 ; 59(6) : 951-970.
- 20) Eftekhari S, Warfvinge K, Blixt FW, et al : Differentiation of nerve fibers storing CGRP and CGRP receptors in the peripheral trigeminovascular system. *J Pain* 2013 ; 14(11) : 1289-1303.
- 21) Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, et al : Fremanezumab—a humanized monoclonal anti-CGRP antibody—inhibits thinly myelinated (Aδ) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. *J Neurosci* 2017 ; 37(44) : 10587-10596.
- 22) Miyata A, Arimura A, Dahl RR, et al : Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 164(1) : 567-574.
- 23) Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M, et al : Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors : from structure to functions. *Pharmacol Rev* 2000 ; 52(2) : 269-324.

- 24) Schyrtz HW, Birk S, Wienecke T, et al : PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain* 2009 ; 132(Pt 1) : 16-25.
- 25) Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, et al : Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 2008 ; 28(3) : 226-236.
- 26) Amin FM, Hougaard A, Schyrtz HW, et al : Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain* 2014 ; 137(Pt 3) : 779-794.
- 27) Harmar AJ, Fahrenkrug J, Gozes I, et al : Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide : IUPHAR review 1. *Br J Pharmacol* 2012 ; 166(1) : 4-17.
- 28) Guo S, Vollesen AL, Olesen J, et al : Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. *Pain* 2016 ; 157(12) : 2773-2781.
- 29) Berson DM, Dunn FA, Takao M : Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002 ; 295(5557) : 1070-1073.
- 30) Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al : A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci* 2010 ; 13(2), 239-245.
- 31) Nosedá R, Burstein R : Advances in understanding the mechanism of migraine-type photophobia. *Curr Opin Neurol* 2011 ; 24(3), 197-202.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/12/30)
migraine & pathophysiology 9,498 件

片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか

推奨

前兆 (aura) とは通常 5～60 分持続し、片頭痛発作の起こる前 60 分以内に生じる完全可逆性の再発性中枢神経症状である。前兆には視覚症状、感覚症状、言語症状、運動症状、脳幹症状や網膜症状がある。典型的な前兆を伴う片頭痛でみられる前兆には視覚症状、感覚症状、言語症状があり、前兆としての運動麻痺 (脱力) がみられた場合は片麻痺性片頭痛およびそのサブフォームに分類される。脳幹性前兆を伴う片頭痛の前兆には構音障害、回転性めまい、耳鳴、難聴、複視、運動失調、意識レベルの低下が含まれ、網膜片頭痛でみられる前兆には単眼に視覚症状 (閃輝暗点、視覚消失) が含まれる。

推奨：該当なし

背景・目的

片頭痛の前兆の種類や特徴に関して、前兆のある片頭痛の典型的な前兆やその他の片麻痺性片頭痛の運動症状、脳幹性前兆を伴う片頭痛の前兆および網膜片頭痛の網膜症状についてそれぞれ解説する。

解説・エビデンス

1. 前兆

片頭痛発作の頭痛が起こる 60 分前～直前に生じる完全可逆性の再発性中枢神経症状である。1 つの前兆は 5 分以上かけて徐々に進展するか、2 つの前兆が引き続き生じる。2 つ以上の前兆が混在する場合、それぞれの持続時間は 5～60 分である。前兆の発現前または発現時には大脳皮質の局所脳血流は減少しており、通常後頭部から前方へ波及することから CSD が発症機序と考えられている。

2. 典型的な前兆

ICHD-1 (1988) では視覚症状、感覚症状、言語症状、運動症状が典型的な前兆とされていたが、ICHD-2 および ICHD-3 では視覚症状、感覚症状、言語症状の 3 つが典型的な前兆に含まれ、運動症状 [運動麻痺 (脱力)] が前兆としてみられる場合には片麻痺性片頭痛およびそのサブフォームに分類する¹⁾。前兆の 90% 以上は視覚症状であり、閃輝暗点として現れる場合が多い。固視点付近にジグザグ形が現れ徐々に拡大し、角ばった閃光で縁どられた側部凸型をとり (陽性現象)、さまざまな程度の暗点 (陰性現象) を残す。次に多いのは感覚症状である。チクチク感として現れ、発生部位から一側の身体および顔面、舌の領域に波及する (陽性現象)。最初から感覚鈍麻を生じ (陰性現象)、それが唯一の感覚症状の場合もある。最も低頻度なものは言語症状であり、通常失語であるが、しばしば分類困難である。

3. 片麻痺性片頭痛の前兆

運動麻痺（脱力）を含む前兆が先行する片麻痺性片頭痛には、第1度/第2度近親者に家族歴のある家族性と、家族歴のない孤発性がある。片麻痺性片頭痛では運動症状以外に視覚症状、感覚症状、言語症状のいずれか1つ以上を伴う。運動症状は完全可逆性であり、通常の前兆より持続時間は長く、5分から最長72時間続くこともある。片麻痺性片頭痛の診断には一過性脳虚血発作や脳梗塞の除外が必要である。

4. 脳幹性前兆を伴う片頭痛

ICHD-2では脳底型片頭痛であったがICHD-3βから脳幹性前兆を伴う片頭痛に名称が変更となった。責任病巣が脳幹と考えられる脳幹性前兆には構音障害、回転性めまい、耳鳴、難聴、複視、運動失調、意識レベルの低下があり、脳幹性前兆を伴う片頭痛の診断にはこれらの少なくとも2つの前兆が過去に2回以上みられなければならない。診断には脳幹症状をきたす一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA）の除外が必須である。脳幹性前兆を伴う患者の多くは典型的な前兆を伴う片頭痛発作も認め、その場合は典型的な前兆を伴う片頭痛と、脳幹性前兆を伴う片頭痛の両方にコード化する。

5. 網膜片頭痛の前兆

網膜片頭痛では頭痛に先行する単眼の視覚症状（閃輝暗点、視覚消失）が再発性に5～60分生じる。診断には一過性黒内障や半盲の鑑別を要する。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS)：The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018；38(1)：1-211. [日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.]

検索式・参考にした二次資料

・検索 DB：PubMed(2019/8/27)
migraine 37,161件
migraine & aura 5,745件
migraine & diagnosis 3,003件

片頭痛発作時には局所脳血流はどのように変化するか

推奨

- ・視覚前兆のある片頭痛患者では、前兆出現前から対側後頭葉皮質の局所脳血流は低下する。脳血流低下時からすでに頭痛が出現し始め、その後血流低下域の局所脳血流も増加し始め、非発作時よりもさらに増加する。脳血流が増加しているにもかかわらず頭痛が消失する症例もある。一方、前兆のない片頭痛患者では、片頭痛発作時の脳血流変化に関しては一貫したデータが示されていない。前兆のある片頭痛でも、片麻痺性片頭痛では、罹患側大脳半球の局所脳血流が低下する症例と増加する症例が報告されている。特に、前兆が遷延する片麻痺性片頭痛重積発作では、責任病巣の局所脳血流増加に加え、局所血液脳関門の破綻、脳浮腫あるいは異常に拡張した脳表血管を伴った症例報告が散見される。さらに、前兆出現早期には局所脳血流は低下するが、その後増加に転ずる2相性変化を示す家族性片麻痺性片頭痛（FHM）の症例も報告されており、前兆期には低下し、頭痛期には増加するという単純な構図ではない。
- ・片頭痛発作の局所脳血流変化には、皮質拡張性抑制（CSD）のほか、CSDを生じやすい遺伝要因、CSDに引き続く三叉神経血管系の活性化、血液脳関門の破綻、脳幹神経核の活性化、あるいは血管自体の要因など、複数の因子が関与しているため、前兆の有無や種類、脳血流測定のタイミング、あるいは脳血流測定法および分解能を考慮に入れたうえで判断する必要がある。

推奨：該当なし

背景・目的

片頭痛には前兆のない片頭痛と前兆のある片頭痛がある。前兆も、閃輝暗点を伴う典型的な視覚前兆から、感覚症状、言語症状、運動症状、脳幹症状あるいは網膜症状まで多様である。前兆のある片頭痛発作は、予兆期、前兆期、頭痛期、消退期および回復期に分かれている。前兆期を含め、片頭痛発作時の局所脳血流変化に関する科学的根拠を明らかにするために、PubMedで、「migraine & cerebral blood flow」をキーワードに、2019年8月1日の時点で文献検索を行った。

解説・エビデンス

ヒットした1,219の文献のなかから29編を抽出した。引用した論文には、Xe/CT、SPECT、BOLD（blood oxygen level-dependent）fMRI、PET、あるいは脳磁図（magnetoencephalography：MEG）を用いてヒトで脳循環を測定した文献に加え、片頭痛の脳循環代謝に関する総説も含まれている。

1. 画像診断技術の進歩と片頭痛病態仮説の変遷

画像診断技術の進歩により、予兆期、前兆期および頭痛期に脳内でどのような変化が生じているかが徐々にわかってきた。1960年代後半からXeガスをを用いた脳循環測定が片頭痛患者でも行われるようになり、1980年代にはそれまで主流であったWolfの血管説は否定され、最初の記載から約40年間無視されてきたCSDが前兆の病態として脚光を浴びるようになった¹⁾。それにより神経説が提唱され、さらに三叉神経血管説が提唱された。現在では、視床下部と予兆、CSDと前兆、CSDと三叉神経血管系の活性化、脳幹神経核の活性化と片頭痛発作の関係など、さまざまな病態が基礎実験と臨床研究によって解明されてきた。

2. 1940～1970年代の考え方

1941年にLashley²⁾が自らの視覚前兆を視野地図に描き、閃輝暗点が一次視覚野を3mm/分の速度で進展することを初めて記載し、1944年にLeão³⁾がウサギの脳でCSDの存在を証明し、1958年にMilner⁴⁾が閃輝暗点とCSDは関連している可能性があることを記載したが、1980年代までCSDが注目されることはなかった¹⁾。

1960年代後半～1970年代にかけて、¹³³Xe吸入法あるいは¹³³Xe頸動脈注入法で測定し、脳血流は前兆期には低下し頭痛期には増加することが報告された⁵⁻⁸⁾。当初は、前兆は虚血、頭痛は脳血流増加が原因ととらえられており、Wolfの血管説を支持する所見として理解されていた。

3. 1980年代の考え方

しかし、1981年にOlesenら⁹⁾が、前兆期に後方に生じた脳血流低下が前方に緩徐に進展していくspreading oligemiaをヒトで報告し、CSDと視覚前兆との関連が再び注目されるようになった。また、頭痛は乏血期からすでに始まり、脳血流増加にもかかわらず頭痛が消失する症例もあることから、片頭痛発作は血管説では説明困難であると考えられるようになった。一方、前兆のない片頭痛では局所脳血流に変化がないことも報告された¹⁰⁾。1982年には、Lauritzenら¹¹⁾がラットを用いた実験で、CSDに伴い大脳皮質の血流が一過性に増加するが、その後1時間以上にわたって低下することを示し、1983年には、2mm/分の速度で前方に緩徐に進展するoligemiaがヒトでも観察されたことから¹²⁾、ヒトで確認されたspreading oligemiaは、CSD後の持続性血流低下を反映する現象と考えられるようになった。

1987年には、Fribergら¹³⁾は¹³³Xe頸動脈注入法も用いて、3例の片麻痺性片頭痛患者で発作時の脳血流を測定し、罹患側の前頭葉皮質から脳血流が低下し始め後方に進展するspreading oligemiaを報告した。また、oligemiaに先行する一過性の局所脳血流増加も報告された¹³⁾。当時は運動症状は脳虚血によって生じると推測されていた。また、1988年には、前兆のある片頭痛患者において、脳血流低下に引き続く遅発性血流増加(delayed hyperemia)を報告し、このdelayed hyperemiaは虚血に対する反応性の増加(reactive hyperemia)であると推測された¹⁴⁾。

4. 1990年代以降の考え方

1990年には、Olesenら¹⁵⁾は過去10年間のデータを分析し、前兆前から局所脳血流が低下し始め、脳血流低下時から頭痛が始まること、その後、同部の局所脳血流は増加し、非発作時の脳血流よりもさらに増加することを示した。しかし、脳血流増加にもかかわらず頭痛は消失する症例もあることを報告した。また、多くの症例では前兆と脳血流低下は片側性であるが、約1/3は両側性に頭痛を生じることも報告した¹⁵⁾。1994年には、Fribergら¹⁶⁾は¹³³Xe頸動脈注入

法を用いて、片頭痛前兆期には局所脳血流が低下するが、全体としての脳酸素摂取率は増加しており、脳酸素代謝は変化していないことから、脳血流低下は脳酸素代謝の低下を反映した二次的变化ではなく、血管収縮がその主な原因であると報告した。

1998年に、Cutrerら¹⁷⁾は、自然発症の視覚前兆発作時にMRI灌流画像を実施し、対側後頭葉皮質の局所脳血流が低下していたが、MRI拡散強調画像(diffusion-weighted imaging: DWI)上は変化しなかったことから、仮に虚血が生じていたとしてもADC(apparent diffusion coefficient)を低下させるほどの脳血流低下ではないと報告した。1999年には、Sanchezら¹⁸⁾がMRI灌流画像を用いて前兆のある片頭痛患者と前兆のない片頭痛患者を対象に脳血流を測定し、両群における血流パターンの違いを報告した。また同年、Caoら¹⁹⁾は、BOLD fMRIを用いて、視覚刺激によって後頭葉皮質の局所脳血流が一過性に上昇するが、その後、片頭痛患者では視覚刺激に対するBOLDシグナルの反応性が低下することを明らかにし、一次視覚野で生じたこの反応性の低下(抑制状態)が、3~6 mm/分の速度で前方に進展する現象を報告した。2001年には、BOLD fMRIを用いて、時間的にも空間的にもCSDに類似した局所脳血流変化がヒトでも生じることが確認された²⁰⁾。また、MEGを用いた研究でも、CSDに類似する現象が視覚前兆出現時に確認された²¹⁾。

1996年以降、家族性片麻痺性片頭痛(FHM)の遺伝子変異も同定され、その後、FHM遺伝子ノックインマウスでCSDの閾値低下や伝播速度の促進現象など、CSD仮説を支持する基礎データも集積した。さらに、片麻痺性片頭痛発作重積では、罹患側大脳皮質の血液脳関門の破綻や脳浮腫^{22,23)}、あるいは脳表血管の著明な拡張²³⁾も報告されるようになり、CSDに引き続く三叉神経血管系の持続的な活性化がこれらの現象に関与していることが示唆された。

一方、前兆のない片頭痛患者における頭痛発作時の局所脳血流変化に関しては、研究によって一貫したデータは報告されていない^{10,24-26)}。1984年に報告された¹³³Xe吸入法を用いたLauritzenらの報告²⁴⁾では、前兆のない片頭痛では脳血流の異常は示されていない。一方、1994年に報告されたWoodsらの報告²⁵⁾では、PETの最中に片頭痛発作が出現した前兆のない片頭痛患者で、両側後頭葉皮質に生じた局所脳血流低下が前方に進展していく現象が示された。2008年のPETを用いた報告でも、両側後頭葉皮質の相対的局所脳血流の低下が報告された²⁶⁾。そのほか、前兆の有無に関係なく、脳幹神経核の活性化がPETで示され^{27,28)}、脳幹は片頭痛発生源ではないかと注目されるようになった。

これまでの研究の結果、視覚前兆のある片頭痛発作では、後頭葉皮質の局所脳血流低下が一貫して認められるが、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、頭痛発作時には局所脳血流が非発作時に比較して相対的に増加していることが示されている。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も一貫した結果は得られていないが、遷延性前兆発作重積時には、前兆出現初期には局所脳血流が低下するが、その後増加に転ずる2相性変化を示すFHM2型家系の症例も報告されている²⁹⁾。前兆期と頭痛期が混在している発作もあり、片頭痛発作ではneurovascular couplingも障害されていることが指摘されており、複数の要因が複雑に絡み合い、局所脳血流が変化していると考えられる。

文献

- 1) 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.
- 2) Lashley KS: Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 46(2): 331-339.
- 3) Leão AAP: Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7(6): 359-390.

- 4) Milner PM : Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958 ; 10(4) : 705.
- 5) O'Brien MD : Cerebral blood changes in migraine. *Headache* 1971 ; 10(4) : 139-143.
- 6) Skinhøj E, Paulson OB : Regional blood flow in internal carotid distribution during migraine attack. *Br Med J* 1969 ; 3(5670) : 569-570.
- 7) Hachinski VC, Olesen J, Norris JW, et al : Cerebral hemodynamics in migraine. *Can J Neurol Sci* 1977 ; 4(4) : 244-249.
- 8) Sakai F, Meyer JS : Regional cerebral hemodynamics during migraine and cluster headache measured by the ¹³³Xe inhalation method. *Headache* 1978 ; 18(3) : 122-132.
- 9) 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.
- 10) Olesen J, Tfelt-Hansen P, Henriksen L, et al : The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischaemia. *Lancet* 1981 ; 2(8244) : 438-440.
- 11) Lauritzen M, Jørgensen MB, Diemer NH, et al : Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol* 1982 ; 12(5) : 469-474.
- 12) Lauritzen M, Skyhøj Olsen T, Lassen NA, et al : Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983 ; 13(6) : 633-641.
- 13) Friberg L, Olsen TS, Roland PE, et al : Focal ischaemia caused by instability of cerebrovascular tone during attacks of hemiplegic migraine. A regional cerebral blood flow study. *Brain* 1987 ; 110(Pt 4) : 917-934.
- 14) Andersen AR, Friberg L, Olsen TS, et al : Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine. Single photon emission computed tomographic demonstration. *Arch Neurol* 1988 ; 45(2) : 154-159.
- 15) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al : Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990 ; 28(6) : 791-798.
- 16) Friberg L, Olesen J, Lassen NA, et al : Cerebral oxygen extraction, oxygen consumption, and regional cerebral blood flow during the aura phase of migraine. *Stroke* 1994 ; 25(5) : 974-979.
- 17) Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et al : Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998 ; 43(1) : 25-31.
- 18) Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, et al : Perfusion weighted imaging during migraine : spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999 ; 19(8) : 701-707.
- 19) Cao Y, Welch KM, Aurora S, et al : Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999 ; 56(5) : 548-554.
- 20) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al : Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98(8) : 4687-4692.
- 21) Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, et al : Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001 ; 50(5) : 582-587.
- 22) Dreier JP, Jurkat-Rott K, Petzold GC, et al : Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM type II. *Neurology* 2005 ; 64(12) : 2145-2147.
- 23) Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, et al : Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ; 83(2) : 205-212.
- 24) Lauritzen M, Olesen J : Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984 ; 107(Pt 2) : 447-461.
- 25) Woods RP, Iacoboni M, Mazziotto JC : Brief report : Bilateral spreading hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994 ; 331(25) : 1689-1692.
- 26) Denuelle M, Fabre N, Payoux P, et al : Posterior cerebral hypoperfusion in migraine without aura. *Cephalalgia* 2008 ; 28(8) : 856-862.
- 27) Weiller C, May A, Limroth V, et al : Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995 ; 1(7) : 658-660.
- 28) Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al : A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005 ; 128(Pt 4) : 932-939.
- 29) Iizuka T, Tominaga N, Kaneko J, et al : Biphasic neurovascular changes in prolonged migraine aura in familial hemiplegic migraine type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86(3) : 344-353.

■ 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2019/8/1)
migraine & cerebral blood flow 1,219 件

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

推奨

片頭痛の誘発因子・増悪因子としては下記のものがある。ただし、集団で一般的とされる片頭痛の誘因が、必ずしも各患者個人の頭痛発作の誘因となっているわけではない。

- ・精神的因子：ストレス，ストレスからの解放，疲れ，睡眠の過不足
- ・内因性因子：月経周期
- ・環境因子：天候の変化，温度差，におい，音，光
- ・ライフスタイル因子：運動，欠食，性的活動，旅行
- ・食事性因子：空腹，脱水，アルコール，特定の食品

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

多くの片頭痛患者で発作の誘因を有することが知られており，患者ごとに発作の誘因を正確に把握することで，治療をより効果的に行うことが可能になりうる。

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，またそれらの誘因についてどのように対応すべきかについて明らかにするために，文献的検索を行った。

解説・エビデンス

多くの片頭痛患者で発作の誘因を有することが知られているが，1,207人の片頭痛患者を検討した調査では75.9%の患者で何らかの誘因を有していたと報告されている。誘因としてストレス(79.7%)が最も多く，続いて女性ホルモン(65.1%)，絶食(57.3%)，天候(53.2%)，睡眠障害(49.8%)，香水やにおい(43.7%)，頸部の痛み(38.4%)，光(38.1%)，アルコール(37.8%)，煙(35.7%)，夜ふかし(32.0%)，暑さ(30.3%)，食品(26.9%)，運動(22.1%)および性的活動(5.2%)の順であった。各患者が有する誘因の平均は6.7個(中央値：7.7個)で4~9個の誘因を有した患者が全体の61%であった¹⁾。また，そのほかに音，疲れ，脱水，旅行，カフェイン，食品添加物，過食，ストレス後のリラックス，経口避妊薬，外傷などが報告されている¹⁻⁶⁾。

また，甲状腺機能異常と片頭痛の関連についても報告されている。甲状腺機能低下症を最近発症した213人の患者のうち，73人で甲状腺機能低下症による頭痛を有していた。さらに片頭痛を有する割合は甲状腺機能低下症を有する患者で，そうでない患者に比して有意に高頻度であったと報告されている(53% vs. 38%, $p < .05$)⁷⁾。5~15歳の小児片頭痛患者104人における検討では，24%の患者で甲状腺機能低下症が認められ，頭痛頻度と頭痛持続時間は甲状腺機能低下症を有する患者で有意に高く，潜在性甲状腺機能低下症が片頭痛の悪化要因である可能性に言及した⁸⁾。一方で，甲状腺機能亢進症が片頭痛を悪化させた可能性のあるケースも報

告されている⁹⁾。片頭痛患者における甲状腺機能異常についての報告はまだ少なく、甲状腺機能異常が片頭痛の誘発因子もしくは増悪因子であるかどうかについては今後の検討課題であるが、頭痛診療を行ううえで甲状腺機能異常の有無について一定の注意を払っておく必要があると考えられる。

片頭痛患者 72 人と、他の一次性頭痛 86 人におけるにおい刺激についての検討では、においによる頭痛や悪心の誘発は、片頭痛患者でのみ確認された。したがって、におい刺激によって頭痛が誘発されることは、片頭痛と片頭痛以外の一次性頭痛の鑑別診断に有用で、においによる頭痛誘発は片頭痛に非常に特異的であると報告されている¹⁰⁾。

前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛について誘因を比較したデータは少ないが明るい光が前兆のある片頭痛患者の 34.2% で誘因になっていたのに対して、前兆のない片頭痛患者では 12.2% であり、前兆のある片頭痛患者で有意に頻度が高かったと報告されている¹¹⁾。また、前兆のある片頭痛発作を有している 347 人の片頭痛患者に対するアンケート調査では、80.1% (278/347) の患者で誘因を有しており、そのうち 67.3% (187/278) で少なくとも 1 つの誘因が頻回にもしくは常に前兆のある片頭痛発作を引き起こしていた。ストレスや明るい光、強い感情、睡眠の過不足などが多い誘因であった。前兆を頓挫させる治療がないことから、これらの誘因に注意を払い、誘因を避けるように教育することが非常に重要であると報告されている¹²⁾。

季節による頭痛発作の変動も報告されている。白夜と極夜を有する北緯 69.4 度に位置するノルウェーの病院で行われた調査では、302 人の片頭痛患者のうち 90 人 (29.8%) が季節性変動を有した。季節性変動を有する群では、有しない群に比べて発作間欠期に光過敏を有する患者の割合が高く、太陽光や明るい光が片頭痛発作の誘因となる患者が多かった。また季節性変動を有する患者のうち、白夜に頭痛頻度が増加する群では、極夜に頭痛が増加する群に比べて発作期の光過敏がより多く認められ、光過敏が片頭痛の季節性変動の重要な要素となる可能性を示唆した¹³⁾。また、一部の片頭痛患者では、台風や低気圧、湿度などの気象の変化により頭痛が悪化することがあり^{14,15)}、これらの気象関連因子が季節により増減することにより片頭痛の季節性変動を認める可能性がある。

生活に支障をきたす片頭痛発作が 72 時間を超えて持続する片頭痛発作重積患者 25 人の誘因について検討した研究では、16 人 (64.0%) で誘因を有し、うちストレス/不安が 11 人 (68.8%) で最も多く、月経が 5 人 (31.3%) で 2 番目に多かった¹⁶⁾。1983 年に American Association for the Study of Headache (AASH) の会員の医師 126 人に対して行われたアンケート調査による古い報告でも片頭痛発作重積の誘因として「ストレス」を挙げた医師が 85 人 (67.5%) と最も多く、片頭痛発作重積ではストレスが誘因になることが多いと考えられる¹⁷⁾。

このようにさまざまな誘因が報告されているが、集団で一般的とされる頭痛の誘因が、必ずしも各患者の頭痛発作の誘因となっているわけではない³⁾。例えば、誘発因子として挙げられている食品は数多いが、すべての患者に当てはまるというものではなく、実際に食事性誘発因子を経験している患者は理論的知識として知られているほどは多くない⁵⁾。また、厳格すぎる誘因制限は状況を悪化させうるストレスやフラストレーションを引き起こす可能性があり、誘因制限に伴う生活の質 (QOL) の低下にも注意を払う必要がある¹⁸⁾。

一般的には片頭痛を防ぐために誘因を避けることはよいとされるが、誘因を避けることはしばしば困難であり、少なくとも長期的にみると誘因を避けることよりも、誘因への対処法を学ぶ行動マネジメントのほうが適しているという意見もある。「対処」には広い意味を含み、そのなかには「避ける」も含まれ、片頭痛治療における集学的アプローチの必要性も強調され

ている¹⁹⁾。各個人患者における正確な片頭痛誘因の同定は、より効果的な片頭痛マネージメントにつながりうるが、このような各患者の誘因を正確に同定するためには、行動や食事、環境要因などを含む潜在的誘因について頭痛ダイアリーなどでプロスペクティブに毎日収集していくことが重要である³⁾。

文献

- 1) Kelman L : The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007 ; 27(5) : 394-402.
- 2) Peroutka SJ : What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep* 2014 ; 18(10) : 454.
- 3) Peris F, Donoghue S, Torres F, et al : Towards improved migraine management : Determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia* 2017 ; 37(5) : 452-463.
- 4) Park JW, Chu MK, Kim JM, et al : Analysis of trigger factors in episodic migraineurs using a smartphone headache diary applications. *PLoS One* 2016 ; 11(2) : e0149577.
- 5) Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, et al : Trigger factors of migraine and tension-type headache : experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain* 2006 ; 7(4) : 188-195.
- 6) Solomon S : John Graham Senior Clinicians Award Lecture. Posttraumatic migraine. *Headache* 1998 ; 38(10) : 772-778.
- 7) Lima Carvalho MF, de Medeiros JS, Valença MM : Headache in recent onset hypothyroidism : Prevalence, characteristics and outcome after treatment with levothyroxine. *Cephalalgia* 2017 ; 37(10) : 938-946.
- 8) Fallah R, Miroulaei M, Bashardoost N, et al : Frequency of subclinical hypothyroidism in 5- to 15-year-old children with migraine headache. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012 ; 25(9-10) : 859-862.
- 9) Stone J, Foulkes A, Adamson K, et al : Thyrotoxicosis presenting with headache. *Cephalalgia* 2007 ; 27(6) : 561-562.
- 10) Silva-Néto RP, Rodrigues AB, Cavalcante DC, et al : May headache triggered by odors be regarded as a differentiating factor between migraine and other primary headaches? *Cephalalgia* 2017 ; 37(1) : 20-28.
- 11) Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, et al : Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities : a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996 ; 16(4) : 239-245.
- 12) Hauge AW, Kirchmann M, Olesen J : Trigger factors in migraine with aura. *Cephalalgia* 2010 ; 30(3) : 346-353.
- 13) Bekkelund SI, Müller KI, Wilhelmsen A, et al : Photophobia and Seasonal Variation of Migraine in a Subarctic Population. *Headache* 2017 ; 57(8) : 1206-1216.
- 14) 坂井文彦 : 「片頭痛」からの卒業. 講談社, 2018.
- 15) Hoffmann J, Lo H, Neeb L, et al : Weather sensitivity in migraineurs. *J Neurol* 2011 ; 258(4) : 596-602.
- 16) Beltramone M, Donnet A : Status migrainosus and migraine aura status in a French tertiary-care center : An 11-year retrospective analysis. *Cephalalgia* 2014 ; 34(8) : 633-637.
- 17) Couch JR Jr, Diamond S : Status migrainosus : causative and therapeutic aspects. *Headache* 1983 ; 23(3) : 94-101.
- 18) Hoffmann J, Reuber A : Migraine and triggers : post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep* 2013 ; 17(10) : 370.
- 19) Martin PR : Behavioral management of migraine headache triggers : learning to cope with triggers. *Curr Pain Headache Rep* 2010 ; 14(3) : 221-227.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/5/13)
 - migraine & trigger 1,355 件
 - migraine & precipitating factor 193 件
 - migraine & risk factor 3,201 件
 - migraine & stress 1,518 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/5/15)
 - 片頭痛 & 誘発因子 19 件
 - 片頭痛 & 増悪因子 23 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 1 文献追加 (文献 14)

片頭痛の自然史および予後はどうか

推奨

反復性片頭痛患者の多くは加齢に伴い改善傾向を示す。その一方で、年間約3%の患者は慢性片頭痛に移行する。片頭痛の慢性化に関連する危険因子としては、介入不可能なもの（先天的要因、女性、低所得、未婚など）と、介入可能なもの（過剰な急性期治療薬の使用、カフェイン摂取、肥満、他の疼痛症候群の存在、頭頸部外傷の既往、いびき、ストレスの多い生活）が報告されている。危険因子に関する介入を行うことで予後改善に結びつく可能性がある。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

片頭痛の自然史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

片頭痛の自然史としては、男女とも、加齢により寛解する患者が多いことが知られている。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、60歳以降には2.1%に低下し、女性でも30～39歳時に38.1%であったものが、60歳以降には6.4%に低下する¹⁾。スイスで行われた30年にわたる長期観察データでも、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²⁾。

片頭痛の予後に関しては、4つのパターン、すなわち①不変、②部分寛解（症状改善）、③寛解、④増悪に大別できる³⁾。つまり片頭痛の一部の症例では病状が進行し、慢性的な頭痛を訴えるようになる。そして、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。このような頭痛は慢性片頭痛と呼ばれ、その概念は1982年にMathewら⁴⁾が最初に提唱した。慢性片頭痛は反復性片頭痛と比較して、重度かつ高頻度の頭痛であり、より日常生活に支障をもたらす。

慢性片頭痛は頭痛専門外来における診療において、慢性連日性頭痛（CDH）のなかで最も多い病型である⁵⁾。システムティックレビューの結果、世界規模では人口の約2%が慢性片頭痛を罹患し、また男性と比較して女性では2.5～6.5倍有病率が高い（男：女=0.6～0.7%：1.7～4.0%）⁶⁾。およそ3%の反復性片頭痛が毎年、慢性片頭痛に進展する⁷⁾。慢性片頭痛における発作頻度は通常、時間をかけて徐々に増加するが、一部の症例では急速に増加することがある。

片頭痛の慢性化（chronification）が起こるメカニズムは十分に明らかにされていないが⁸⁾、疫学的研究によっていくつかの危険因子が同定されており（表1）、介入不可能なもの（先天的要因、低所得、未婚など）と、介入可能なもの（過剰な急性期治療薬の使用、カフェイン摂取、肥満、他

表 1 | 片頭痛の危険因子

先天的要因
<ul style="list-style-type: none">・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。・母親の飲酒と喫煙・女性
頭痛の病状
<ul style="list-style-type: none">・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。
共存症
<ul style="list-style-type: none">・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。・睡眠障害・精神疾患・顎関節症・歯周病・他の疼痛症候群の存在
外的因子
<ul style="list-style-type: none">・過剰な急性期治療薬の使用 ここでは薬剤の使用過多による頭痛を原因とした頭痛増悪ではなく、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極めて少ないと思われるが、オピオイドとバルビツール酸系薬剤の使用は片頭痛慢性化のリスクになる。トリプタンと非ステロイド性抗炎症薬（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。・カフェイン摂取・頭頸部外傷
その他
<ul style="list-style-type: none">・低所得・未婚、離婚・ストレスの多い生活

の疼痛症候群の存在、頭頸部外傷の既往、睡眠障害、ストレスの多い生活）が報告されている⁹⁻¹⁶⁾。

片頭痛の慢性化に関わる遺伝子や一塩基多型（SNP）などは、これまでのところ同定されていない¹⁷⁾。

上述の介入可能な危険因子を同定し、治療介入を行うことで予後改善に結びつく可能性があり、今後の検討が必要である。

文献

- 1) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al : AMPP Advisory Group : Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007 ; 68(5) : 343-349.
- 2) Merikangas KR, Cui L, Kalaydjian A, et al : Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes : 30 year prospective Swiss cohort study. *BMJ* 2011 ; 343 : d5076.
- 3) Bigal M, Lipton RB : Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011 ; 11(2) : 139-148.
- 4) Mathew NT, Stubits E, Nigam MP : Transformation of episodic migraine into daily headache : analysis of factors. *Headache* 1982 ; 22(2) : 66-68.
- 5) Dodick DW : Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006 ; 354(2) : 158-165.
- 6) Natoli JL, Manack A, Dean B, et al : Global prevalence of chronic migraine : A systematic review. *Cephalalgia* 2010 ; 30(5) : 599-609.
- 7) Bigal ME, Lipton RB : Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008 ; 48(1) : 7-15.
- 8) Aurora SK, Brin MF : Chronic migraine : an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache* 2017 ; 57(1) : 109-125.
- 9) Arruda MA, Guidetti V, Galli F, et al : Frequency of headaches in children is influenced by headache status in the mother. *Headache* 2010 ; 50(6) : 973-980.
- 10) Arruda MA, Guidetti V, Galli F, et al : Prenatal tobacco and alcohol intake are associated with chronic daily headache in a

- population-based study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011 ; 69(1) : 27-33.
- 11) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al : Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003 ; 106(1-2) : 81-89.
 - 12) Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB : Obesity and migraine : a population study. *Neurology* 2006 ; 66(4) : 545-550.
 - 13) Scher AI, Lipton RB, Stewart WF : Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 2003 ; 60(8) : 1366-1368.
 - 14) Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al : Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine : a longitudinal population-based study. *Headache* 2008 ; 48(8) : 1157-1168.
 - 15) Bergman-Bock S : Associations between migraine and the most common psychiatric co-morbidities. *Headache* 2018 ; 58(2) : 346-353.
 - 16) Ameijera P, Leira Y, Blanco J, et al : Periodontal disease as a potential factor of migraine chronification. *Med Hypotheses* 2017 ; 102 : 94-98.
 - 17) Louter MA, Fernandez-Morales J, de Vries B, et al : Candidate-gene association study searching for genetic factors involved in migraine chronification. *Cephalalgia* 2015 ; 35(6) : 500-507.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/8)
"migraine disorders" [MeSh] & "chronification" [All Fields] 138 件

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。他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。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

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2位を占めると報告された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QOLとして定量的に評価するために、これまでに多くの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、SF（Short Form Health Survey）-20²⁾、SF-36³⁾などの全般的な健康関連QOL（HRQoL）評価法に加え、MIDAS（Migraine Disability Assessment）^{4,5)}、HIT-6（Headache Impact Test-6）、MSQ（Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire）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の世界の疾病負担（GBD）研究では、障害調整生命年（disability-adjusted life years：DALY）を公表している。これは、障害生存年数（YLD）と損失生存年数（years of life lost：YLL）の合計として算出される。頭痛を死因として定めていないため、頭痛におけるDALYはYLDと同等とみなされている。片頭痛のDALY（YLD）の順位は1990年、2016年のいずれも第2位と報告され、2016年のGBD研究では第2位と報告されており¹⁾、健康寿命を損なう大きい要因となっている。なお、GBD研究ではさまざまな疾病が障害の重症度によってclass I～VIIの7段階に階層化されている。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⁾。

片頭痛患者では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照と比較して、有意にHRQoL阻害が認められた³⁾。片頭痛患者では健康対照と比較して身体面および心理面において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

には相関がみられた。また、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⁾。さらに、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て、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⁾。SF-36 の下位 8 項目の検討では、片頭痛患者には他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⁾、一部の低位項目では、片頭痛患者に高血圧患者や糖尿病患者など他の慢性疾患患者よりも強い QOL 阻害がみられた³⁾。MIDAS による評価では、前兆のない片頭痛群と慢性片頭痛群の平均 MIDAS 総得点において、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⁾。また、HIT-6 や MSQ については慢性片頭痛に対しての有用性も検証され、HIT-6 と MSQ のスコアには相関が認められた^{12,13)}。慢性片頭痛の患者は反復性片頭痛の患者に比べて QOL が低下し、なかでも抑うつの合併が QOL 低下の要因と報告されている¹⁴⁾。加えて、慢性片頭痛患者は多発性硬化症や重症筋無力症などのその他の神経疾患患者と同等に視覚的な QOL が低下していると報告されており¹⁵⁾、従来の方法とは違う視点から QOL を評価することも重要である。

QOL は文化や生活様式に依存する部分が多いため認められるので、日本人を対象とした QOL 測定に適したスケールが作成され、薬物評価に使用されている¹⁶⁾。

文献

- 1) GBD 2016 Headache Collaborators : Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 : *Lancet Neurol* 2018 ; 17(11) : 954–976.
- 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, et al : 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, et al : 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, et al : 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, et al : 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.
https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua
- 8) Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, et al : Migraine, quality of life, and depression : A population-based case-control study. *Neurology* 2000 ; 55(5) : 629–635.
- 9) Dahlöf CGH, 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, Grazi L, et al : Disability and quality of life in different primary headaches : results from Italian studies. *Neurol Sci* 2004 ; 25(Suppl 3), S105–S107.
- 11) Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TX, et al : 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) Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, et al : Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes* 2014 ; 12 : 117.
- 13) Rendas-Baum R, Bloudek LM, Maglante GA, et al : The psychometric properties of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ) in chronic migraine patients. *Qual Life Res* 2013 ; 22(5) : 1123–1133.
- 14) Kim SY, Park SP : The role of headache chronicity among predictors contributing to quality of life in patients with migraine : a hospital-based study. *J Headache Pain* 2014 ; 15(1) : 68.
- 15) Hanson LL, Ahmed Z, Katz BJ, et al : Patients with migraine have substantial reductions in measures of visual quality of life. *Headache* 2018 ; 58(7) : 1007–1013.
- 16) 福原葉子, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 他 : 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 (2019/7/15)
{migraine} or {vascular headache} or {hemicrania} 102,887 件
& quality of life 3,418 件
& disability 3,111 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/7/15)
{片頭痛} & {QOL} 136 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 2 文献追加(文献 1, 7)

片頭痛による経済的損失はどのように評価するか

推奨

片頭痛は個人の生活に支障を及ぼすだけでなく、社会に与える影響も多大である。片頭痛有病率のピークは男女とも生産年齢にあり、労働損失の原因として重要である。片頭痛によるアブゼンティーイズム（欠勤や休業）以上にプレゼンティーイズム（労働遂行能力低下）がより深刻な問題となっている。わが国では片頭痛によるプレゼンティーイズムにより年間3600億円～2兆3000億円の経済的損失が発生していると推計されている。

推奨：該当なし

背景・目的

片頭痛による経済的損失は、直接損失と間接損失に分類される。直接損失には医療費など受診に関連した費用、間接損失には仕事の能率や生産性の低下による経済的損失が含まれる。片頭痛では間接損失が直接損失よりも巨額になっている。経済的損失を評価することは、薬剤の費用対効果を検討する際に重要な指標となる。

解説・エビデンス

直接損失とは医療費など受診に関連した費用を指すが、各国の医療制度や片頭痛の診療方針が異なるため一様ではない。間接損失とは労働生産性低下による経済的損失を指すが、国ごとの経済状況により平均賃金が異なり単純に比較することは困難である。労働生産性は主にアブゼンティーイズム（病気による欠勤や休業）、プレゼンティーイズム（病気による労働遂行能力低下）の2つの要素から構成される指標で、米国の研究ではプレゼンティーイズムはアブゼンティーイズムに比べより多くの労働損失につながっていることが明らかにされている¹⁾。片頭痛発作のおよそ1/3は作中に起こり、これらの発作の2/3は多大な労働生産性低下を引き起こしていることが示されている²⁾。わが国の片頭痛による経済的損失については、近年以下に解説するような新たな知見が相次いで報告されている。

2017年にわが国で実施されたNational Health and Wellness Survey (NHWS) のデータ ($n=30,001$) をもとに、発作回数が月4回以上の片頭痛患者 ($n=378$) と対照群 ($n=1,212$) に分け、WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) score を用いた労働生産性、1人当たりの年間医療費の比較が行われた³⁾。労働生産性については、片頭痛群でアブゼンティーイズム (6.4% vs. 2.2%)、プレゼンティーイズム (40.2% vs. 22.5%) および間接損失 (約149万円/年 vs. 約80万円/年) とともに対照群に比べ有意に大きかったが³⁾ ($p<.001$)、直接損失は片頭痛群 (約176万円/年) と対照群 (約110万円/年) で有意な差を示さなかった³⁾。

2018年にわが国のIT企業就労者2,458人を対象に行われたアンケート調査では、片頭痛群 ($n=328$) のアブゼンティーイズムによる年間経済損失額は1日休業による損失額が26,213

円/人、半日休業による損失額が9,922円/人と推計された。また、プレゼンティーズムによる年間経済損失額はMIDAS (Migraine Disability Assessment) を用いた試算では41,294円/人、WPAIを用いた試算では243,870円/人と推計された(1\$=110円で換算)。これを日本全体に換算すると、それぞれ年間3,600億円、年間2兆3,000億円の経済的損失額と推計された⁴⁾。また、片頭痛群では、40%に発作のない日でも肩こり、集中力低下、疲労感などの症候がみられた⁴⁾。

欧米の集計によると、慢性片頭痛では反復性片頭痛に比較し、3~4倍の医療資源(直接費用)が投じられていることが示されている^{5,6)}。わが国のNHWSのデータでも片頭痛の発作回数の増加に伴い医療機関受診回数、入院頻度が増加することが報告されている³⁾。また、わが国で行われたアデルファイ片頭痛疾患別プログラムの調査では、慢性片頭痛患者は発作頻度の少ない反復性片頭痛患者に比べ、プレゼンティーズム、アブセンティーズムの割合が多く労働生産性が低いことが示されている⁷⁾。また、慢性片頭痛患者では発作頻度の少ない反復性片頭痛患者と比較し、4倍の労働損失が生じているという海外のデータがある^{5,8)}。

最近行われた調査でも、わが国の片頭痛患者の約7割は医療機関を受診していないことが明らかにされた⁴⁾。こうした患者、なかでもとりわけ片頭痛発作回数の多い患者に適切な頭痛診療を提供していくことが経済的損失を最小限にすることにつながると思われる。

文献

- 1) Collins JJ, Baase CM, Sharda CE, et al : The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers. *J Occup Environ Med* 2005 ; 47(6) : 547-557.
- 2) Stewart WF, Wood GC, Razzaghi H, et al : Work impact of migraine headaches. *J Occup Environ Med* 2008 ; 50(7) : 736-745.
- 3) Kikui S, Chen Y, Todaka H, et al : Burden of migraine among Japanese patients : a cross-sectional National Health and Wellness Survey. *J Headache Pain* 2020 ; 21(1) : 110.
- 4) Shimizu T, Sakai F, Miyake H, et al : Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J Headache Pain* 2021 ; 22(1) : 29.
- 5) Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, et al : Direct and indirect costs of chronic and episodic migraine in the United States : a web-based survey. *Headache* 2016 ; 56(2) : 306-322.
- 6) Negro A, Sciatella P, Rossi D, et al : Cost of chronic and episodic migraine patients in continuous treatment for two years in a tertiary level headache centre. *J Headache Pain* 2019 ; 20(1) : 120.
- 7) Ueda K, Ye W, Lombard L, et al : Real-world treatment patterns and patient-reported outcomes in episodic and chronic migraine in Japan : analysis of data from the Adelphi migraine disease specific programme. *J Headache Pain* 2019 ; 20(1) : 68.
- 8) Munakata J, Hazard E, Serrano D, et al : Economic burden of transformed migraine : results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2009 ; 49(4) : 498-508.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/5/30)
 - migraine and economic burden 345 件
 - migraine and economic cost 857 件
 - migraine and direct cost 176 件
 - migraine and indirect cost 111 件

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。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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、③共通の危険因子により片頭痛および共存症が起こる、④ある遺伝要因と環境要因が、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、他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相関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。片頭痛と卵円孔開存 (patent foramen ovale : PFO) との関連については、CQ II-1-15 に記載されている。

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 CQ II-1-13 に記載されている。

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について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^{2,4,5)}。てんかんと関連は病因論的に多くの議論があるが、これについては CQ II-1-11 に記載されている。そのほか、下肢静止不能症候群 (restless legs syndrome)⁶⁻⁸⁾、喘息^{3,9,10)}、アレルギー性疾患^{3,11)}、自己免疫疾患³⁾、

Ménière 病^{11,12)}、子宮内膜症^{13,14)}、過敏性腸症候群¹⁵⁾、胆道疾患¹⁶⁾、腎結石³⁾、甲状腺疾患³⁾、開放隅角緑内障¹⁷⁾、ドライアイ¹⁸⁾、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-S5.
- 2) Low NC, Merikangas KR : The comorbidity of migraine. *CNS Spectr* 2003 ; 8(6) : 433-444.
- 3) Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, et al : Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia* 2011 ; 31(1) : 43-64.
- 4) Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al : Comorbidity of migraine and depression : investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003 ; 60(8) : 1308-1312.
- 5) Leo R J, Singh J : Migraine headache and bipolar disorder comorbidity : a systematic review of the literature and clinical implications. *Scand J Pain* 2016 ; 11 : 136-145.
- 6) Rhode AM, Hösing VG, Happe S, et al : Comorbidity of migraine and restless legs syndrome—a case-control study. *Cephalalgia* 2007 ; 27(11) : 1255-1260.
- 7) Chen PK, Fuh JL, Chen SP, et al : Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81(5) : 524-528.
- 8) Suzuki S, Suzuki K, Miyamoto M, et al : Evaluation of contributing factors to restless legs syndrome in migraine patients. *J Neurol* 2011 ; 258(11) : 2026-2035.
- 9) Davey G, Sedgwick P, Maier W, et al : Association between migraine and asthma : matched case-control study. *Br J Gen Pract* 2002 ; 52(482) : 723-727.
- 10) Graif Y, Shohat T, Machluf Y, et al : Association between asthma and migraine : a cross-sectional study of over 110,000 adolescents. *Clin Respir J* 2018 ; 12(10) : 2491-2496.
- 11) Sen P, Georgalas C, Papesch M : Co-morbidity of migraine and Ménière's disease—is allergy the link? *J Laryngol Otol* 2005 ; 119(6) : 455-460.
- 12) Ibekwe TS, Fasanla JA, Ibekwe PU, et al : Migraine and Meniere's disease : two different phenomena with frequently observed concomitant occurrences. *J Natl Med Assoc* 2008 ; 100(3) : 334-338.
- 13) Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, et al : Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache* 2007 ; 47(7) : 1069-1078.
- 14) Nyholt DR, Gillespie NG, Merikangas KR, et al : Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet Epidemiol* 2009 ; 33(2) : 105-113.
- 15) Lau CI, Lin CC, Chen WH, et al : Association between migraine and irritable bowel syndrome : a population-based retrospective cohort study. *Eur J Neurol* 2014 ; 21(9) : 1198-1204.
- 16) Nilsson S, Edvinsson L, Malmberg B, et al : A relationship between migraine and biliary tract disorders : findings in two Swedish samples of elderly twins. *Acta Neurol Scand* 2010 ; 122(4) : 286-294.
- 17) Huang JY, Su CC, Wang TH, et al : Migraine and increased risk of developing open angle glaucoma : a population-based cohort study. *BMC Ophthalmol* 2019 ; 19(1) : 50.
- 18) Ismail OM, Poole ZB, Bierly SL, et al : Associated between dry eye disease and migraine headaches in a large population-based study. *JAMA Ophthalmol* 2019 ; 137(5) : 532-536.
- 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, Simishshely N, et al : Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia* 2006 ; 26(4) : 451-456.
- 21) Ravineran MK, Zheng Y, Timbol C, et al : 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 (2020/5/22)
migraine & (comorbid or comorbidity) 2,432 件

片頭痛とてんかんの関係はどのように考えられているか

推奨

片頭痛とてんかんは相互に関連しており双方向で罹患リスクが上昇する共存症である。二次性頭痛として、「てんかん発作による頭痛」があり、「てんかん発作時頭痛」と「てんかん発作後頭痛」に分類されている。

「片頭痛前兆により誘発される痙攣発作」は片頭痛の合併症として分類されているきわめてまれな病態で、後頭葉てんかんと鑑別が必要である。

頭痛を伴うてんかん症候群や、症候性てんかんと片頭痛様頭痛をきたす疾患が存在する。片頭痛とてんかんには共通する病態の存在が想定されている。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 C

背景・目的

片頭痛とてんかんの関連については多くの議論がある。古くは Gowers¹⁾ が borderland of epilepsy として片頭痛を取り上げている。ICHD-3²⁾ では片頭痛の合併症として 1.4.4 「片頭痛前兆により誘発される痙攣発作 (migraine aura-triggered seizure)」が記載されており、片頭痛前兆 (aura) から痙攣発作をきたすもので、migralepsy (片頭痛てんかん) とほぼ同義の病態とされている。二次性頭痛として、7.6 「てんかん発作による頭痛」があり、7.6.1 「てんかん発作時頭痛」と 7.6.2 「てんかん発作後頭痛」に分類されている頭痛を伴うてんかん症候群として、小児良性後頭葉てんかん、小児良性部分てんかん (Roland てんかん)、側頭葉てんかんなどがある³⁻⁵⁾。

症候性てんかんと片頭痛様頭痛をきたす疾患には、ミトコンドリア脳症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: MELAS)、後頭葉脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM)、皮質下梗塞および白質脳症を伴った常染色体優性脳動脈症 (CADASIL)、Sturge-Weber 症候群などがある^{3,4)}。FHM は ICHD-3 で頭痛性疾患として掲載されている疾病であるが、しばしばてんかんを伴っている。

解説・エビデンス

1. 片頭痛とてんかんの共存

デンマークの大規模住民調査による報告では、片頭痛におけるてんかんの有病率は 2.3% でオッズ比 (odds ratio: OR) 1.53 [99.9% 信頼区間 (confidence interval: CI): 1.13~2.08, $p < .001$] と非片頭痛の 1.5% より有意に高かった。前兆のある片頭痛では有病率 2.7%, OR 1.78 (99.9% CI: 1.18~2.70, $p < .001$)、前兆のない片頭痛では有病率 2.1%, OR 1.38 (99.9% CI: 0.95~2.01, $p = .006$) と報告されている⁶⁾。

台湾における全国住民コホート研究における片頭痛患者 10,016 例の検討では、片頭痛患者

がてんかんを発症する補正ハザード比は 1.85 倍 (95% CI : 1.22~2.81) と報告されている⁷⁾。また、片頭痛患者のてんかん罹患リスクは男性が女性の 2.31 倍で、低収入と高齢もリスクであったと報告されている⁸⁾。

アイスランドの全国住民調査データを用いた、非誘発性痙攣発作と新規てんかん患者の検討では、年齢と性をマッチした対照と比較して、前兆のある片頭痛が有意な予測因子 [OR : 8.1 (95% CI : 2.70~24.3)] であった。前兆のない片頭痛は関連しなかった。この解析より前兆のある片頭痛の患児はてんかん発症のリスクが高いとしている⁹⁾。

米国における Ottman ら¹⁰⁾ によるてんかん患者 (発端者, $n=1,948$) とその親族 (親・兄弟, $n=1,411$) の構造化電話調査では、てんかんのない親族の片頭痛有病率と比較して、てんかんのある発端者の片頭痛有病率は 2.4 倍 (95% CI : 2.02~2.89)、てんかんのある親族の片頭痛有病率は 2.4 倍 (95% CI : 1.58~3.79) であった。

米国の Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) 調査におけるてんかん患者の片頭痛有病率は、傾向スコアマッチング対照と比較して 1.36 倍 (95% CI : 1.25~1.48, $p<.001$) であった¹¹⁾。

てんかんにおける片頭痛の生涯有病率のメタアナリシスが報告されている。3,640 文献より条件に合致した 10 研究の対象 154.8 万人の解析から、てんかん群では非てんかん群と比較して片頭痛の有病率が 52% 高かった [OR 1.52 (95% CI : 1.29~1.79)]¹²⁾。

イタリアのてんかんセンターにおける患者調査では、てんかん患者 388 例中 48.5% にてんかん発作間欠期の頭痛があり、片頭痛が 26.3%、緊張型頭痛が 19.1%、他の一次性頭痛が 3.1% であった¹³⁾。てんかん発作期の頭痛は 23.7% に認められ、発作前 6.7%、発作中 0.8%、発作後 19.1% であった。発作前の頭痛は片頭痛においてのみ認められ、発作後の頭痛は片頭痛と緊張型頭痛の両者と関連していた。てんかん発作後頭痛は抗てんかん薬の多剤使用、高い発作頻度、強直間代性発作と関連していた。

てんかんと片頭痛は相互にリスクを高める重要な共存症であり、診療に際し留意する必要がある。

2. 国際頭痛分類とてんかん

ICHD-3 では 1.4.4 「片頭痛前兆により誘発される痙攣発作 (migraine aura-triggered seizure)」が 1.4 「片頭痛の合併症」のサブタイプとして掲載され、前兆のある片頭痛の発作により誘発される痙攣発作とされている。診断基準として、「A. 1 種類のてんかんの発作診断基準を満たす痙攣発作で、B. 1.2 「前兆のある片頭痛」患者において、前兆のある片頭痛の発作中か、発作後 1 時間以内に起こる、C. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない」が挙げられている。これは、migrainalepsy とほぼ同義の病態として記載されているが、migrainalepsy の概念については多くの議論がある⁵⁾。Migrainalepsy とされている症例の多くは後頭葉てんかんであるとの見解もあり^{5,14)}、migrainalepsy は存在しないかきわめてまれな病態であるとする見解¹⁵⁾ が有力である。

てんかん性視覚前兆と片頭痛性視覚前兆を比較検討した報告¹⁶⁾ では、持続時間はてんかん性で短く、カットオフ値として 5 分が適切であるとされている。てんかん性では、毎回、同側の視野に出現することが多いが、片頭痛性ではしばしば出現側が変わりうる。てんかん性では突発することが多いが、片頭痛性では比較的緩徐に進展する。「片頭痛前兆により誘発される痙攣発作」の診断に際しては、後頭葉てんかんととの鑑別に特に留意する必要がある。

7.6 「てんかん発作による頭痛」は二次性頭痛として ICHD-3 に掲載されている。てんかん発作により引き起こされる頭痛で痙攣発作と同時またはその後起こり、数時間または 3 日

以内に自然軽快する。

診断基準として、てんかん発作がある患者において、頭痛は、①痙攣発作と同時または直後に発現し、②痙攣発作の後に自然に消失するものであるとしている。頭痛とのてんかん発作の時間的關係により、7.6.1「てんかん発作時頭痛」と7.6.2「てんかん発作後頭痛」のサブタイプに分類される。

7.6.1「てんかん発作時頭痛」は、部分てんかん発作中に引き起こされ、てんかん性放電と同側に起こり、痙攣発作の終了と同時または間もなく消失する頭痛である。他のてんかん症状（運動、感覚または自律神経）が持続している場合がある。きわめてまれなバリエーションであるが、頭痛が唯一のてんかん発作の症状である「てんかん性片側頭痛（hemiplegic migraine）」は、頭痛と発作時突発性脳波異常が同側に発生することが特徴であると記載されている²⁾。藤田らは頭痛のみを症状とする「てんかん性頭痛」の症例を報告し¹⁷⁾、その診断基準を提唱している¹⁸⁾。海外からも pure epileptic headache として同様の症例が報告されている¹⁹⁾。

7.6.2「てんかん発作後頭痛」はてんかん発作後3時間以内に起こり、痙攣発作終了後72時間以内に自然に軽快する頭痛である。「てんかん発作後頭痛」は側頭葉てんかんと前頭葉てんかんのいずれでも40%以上の患者に起こり、後頭葉てんかんの60%までの患者に起こる。他の痙攣に比べ、強直間代性痙攣後に起こりやすいとされている。

3. 頭痛を伴うてんかん症候群

中心側頭部棘波を示す小児てんかん（childhood epilepsy with centrotemporal spikes：CECTS）は、小児期で最も頻度が高く、好発年齢は7～10歳、入眠期の片側顔面の痙攣および感覚症状を主症状とする。小児部分てんかんの20～25%程度を占め、思春期には発作および脳波異常が自然に消失することが多い。Roland てんかん、中心側頭部棘波を示す良性てんかん（benign epilepsy with centrotemporal spikes：BECTS）と同義のてんかん症候群である。

CECTS（良性Roland てんかん、 $n=53$ ）を他のてんかん、非てんかん対照と比較した検討では、片頭痛の共存の頻度が非てんかん対照と比較して有意に高かった²⁰⁾。思春期発症の特発性全般てんかん（idiopathic generalized epilepsy：IGE）や後頭葉てんかんにおいても片頭痛の有病率が高いと報告されている^{5,21)}。

症候性てんかんと片頭痛様頭痛をきたす疾患には、MELAS、AVM、CADASIL、Sturge-Weber 症候群などがある^{3,4)}。FHMはICHD-3で片頭痛のサブフォームとして掲載されており、しばしばてんかんを伴っている²²⁾。

4. 片頭痛の脳波異常

Bjork ら²³⁾の検討では片頭痛患者の頭痛発作間欠期の脳波では非頭痛対照と比較して θ 活動が全脳領域で増加し、 δ 活動が有痛性の前頭～中心領域で増加していた。また、 δ 活動は頭痛の程度と相関しており、片頭痛における発作間欠期の軽度な脳機能の異常を示唆していると結論している。さらに、片頭痛発作の前36時間以内に記録した脳波では徐波の増加と脳波の左右差が認められた²⁴⁾。片頭痛患者では徐波化と光刺激に対する抑制が特徴であり、視床・大脳皮質の易興奮性が片頭痛発作の開始と感覚過敏に関与していることを反映しているとしている²⁴⁾。小児頭痛患者における脳波の検討では、頭痛発作時の脳波異常（徐波、棘波、鋭波）は緊張型頭痛の12%と比較して片頭痛で36%と高率であった²⁵⁾。

片頭痛とてんかんの鑑別診断に脳波検査は有用であるが、片頭痛診断における有用性は、後頭葉の徐波や過換気の反応、14 & 6 Hz 陽性棘波などを含め限定的である²¹⁾。

5. 片頭痛とてんかんの病態の共通点と相違点

片頭痛とてんかんは発作性の神経疾患として扱われており、いずれも発作間欠期には症状がないのが通例である。発作前に前兆 (aura) としての局在神経症状があることや、発作後の一過性の後症状 (postdrome) があることも共通点として指摘される。抗てんかん薬が有効であること、てんかんと片頭痛 (様頭痛) をきたす遺伝性疾患があること、FHM の原因遺伝子はイオンチャネルの機能に関与していることなどから共通の病態が示唆されてきている。また、バルプロ酸やトピラマートなど抗てんかん薬が、片頭痛の予防に有効であることも、てんかんとてんかんの病態の共通性の理由として挙げられている。

一方、片頭痛とてんかんには大きな相違点もある。発作の時間経過はてんかんでは前兆から発作開始まで数十秒～数分であるが、片頭痛では前兆から頭痛発作の開始まで数十分～1 時間程度で、発作開始から頭痛のピークまでは多くの場合数時間以上を要している²⁶⁾。

片頭痛の発生には CSD が関与しているが、後頭葉てんかんにより CSD が惹起されててんかん発作後の頭痛が出現する可能性が指摘されている^{27,28)}。

てんかん発作と片頭痛の発生メカニズムには、ともに興奮性アミノ酸であるグルタミン酸が誘因として関与していることが示唆されている。てんかん発作では神経細胞の過剰な興奮が生じ、その遷延により前兆から発作に至るが、前兆のある片頭痛では神経細胞の過活動後、グリア細胞からグルタミン酸が放出され CSD を経て頭痛に至ることが提唱されている²⁹⁾。てんかん発作にはグルタミン酸受容体の AMPA 受容体に関与し、片頭痛では NMDA 受容体に関与している²⁹⁾。てんかん発作においても、てんかん焦点のグリア由来の直流 (DC) 電位の関与が注目されており、片頭痛とてんかんの共通する病態としてグリアの関与も注目されつつある³⁰⁾。

文献

- 1) Gowers WR : Clinical lectures on the borderland of epilepsy. III.—MIGRAINE. Br Med J 1906 ; 2(2397) : 1617-1622.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院. 2018.
- 3) 平田幸一 : 片頭痛とてんかんの相違点と類似点. 日本頭痛学会誌 2013 ; 40(1) : 107-110.
- 4) 辻 貞俊 : 頭痛診療における Missing Link 片頭痛とてんかん. 臨床神経学 2014 ; 54(12) : 1003-1005.
- 5) 榎 日出夫 : てんかんと頭痛. 日本小児科学会雑誌 2019 ; 123(4) : 674-685.
- 6) Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, et al : Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. Cephalalgia 2011 ; 31(1) : 43-64.
- 7) Harnod T, Wang YC, Kao CH : High risk of developing subsequent epilepsy in young adults with migraine : a nationwide population-based cohort study in Taiwan. QJM 2015 ; 108(6) : 449-455.
- 8) Harnod T, Wang YC, Tseng CH : Male, old age and low income to predispose epilepsy in migraineurs. Eur J Clin Invest 2017 ; 47(1) : 63-72.
- 9) Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, et al : Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. Ann Neurol 2006 ; 59(1) : 210-213.
- 10) Ottman R, Lipton RB : Comorbidity of migraine and epilepsy. Neurology 1994 ; 44(11) : 2105-2110.
- 11) Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, et al : Comorbidities of epilepsy : results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. Epilepsia 2011 ; 52(2) : 308-315.
- 12) Keezer MR, Bauer PR, Ferrari MD, et al : The comorbid relationship between migraine and epilepsy : a systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol 2015 ; 22(7) : 1038-1047.
- 13) Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, et al : Headache in epilepsy : prevalence and clinical features. J Headache Pain 2015 ; 16 : 556.
- 14) Panayiotopoulos CP : "Migralepsy" and the significance of differentiating occipital seizures from migraine. Epilepsia 2015 ; 47(4) : 806-808.
- 15) Kasteleijn-Nolst Trenite D, Parisi P : Migraine in the borderland of epilepsy : "migralepsy" an overlapping syndrome of children and adults? Epilepsia 2012 ; 53(Suppl 7) : 20-25.
- 16) Hartl E, Gonzalez-Victores JA, Remi J, et al : Visual auras in epilepsy and migraine — an analysis of clinical characteristics. Headache 2017 ; 57(6) : 908-916.
- 17) 藤田光江, 磯部規子, 藤原順子 : てんかん性頭痛の臨床生理学的経過及び予後. 日本頭痛学会誌 2000 ; 27(1) : 101-103.

- 18) 藤田光江：頭痛がてんかんの一つの症状になりうるか？ 日本頭痛学会誌 2013；40(1)：129-133.
- 19) Cianchetti C, Pruna D, Porcu L, et al：Pure epileptic headache and related manifestations：a video-EEG report and discussion of terminology. *Epileptic Disord* 2013；15(1)：84-92.
- 20) Wirrell EC, Hamiwka LD：Do children with benign rolandic epilepsy have a higher prevalence of migraine than those with other partial epilepsies or nonepilepsy controls? *Epilepsia* 2006；47(10)：1674-1681.
- 21) Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, et al：Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav* 2003；4(Suppl 2)：S13-24.
- 22) 古和久典, 深田育代, 中島健二：てんかんと片頭痛. *神経内科* 2018；89(2)：152-158.
- 23) Bjork MH, Stovner LJ, Engstrom M, et al：Interictal quantitative EEG in migraine：a blinded controlled study. *J Headache Pain* 2009；10(5)：331-339.
- 24) Bjork M, Stovner LJ, Hagen K, et al：What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-state visual-evoked potentials in migraineurs. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011；(191)：56-63.
- 25) Ozkan M, Teber ST, Deda G：Electroencephalogram variations in pediatric migraines and tension-type headaches. *Pediatr Neurol* 2012；46(3)：154-157.
- 26) 岩田 誠：片頭痛とてんかん. *日本頭痛学会誌* 2012；39(1)：5-8.
- 27) Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, et al：Migraine, hemiparesis, post-ictal headache and "ictal epileptic headache"：a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain* 2011；12(3)：289-294.
- 28) Parisi P：Why is migraine rarely, and not usually, the sole ictal epileptic manifestation? *Seizure* 2009；18(5)：309-312.
- 29) Rogawski MA：Migraine and epilepsy - shared mechanisms within the family of episodic disorders. Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al(eds)：Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. National Center for Biotechnology Information, Bethesda, 2012.
- 30) 村井智彦, 人見健文, 竹島多賀夫, 他：てんかん発作と片頭痛の共通点と相違点：臨床神経生理学の新しい視点から. *臨床神経生理学* 2018；46(1)：25-32.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB：PubMed(2021/1/10)
 - migraine
 - & epilepsy 2,378 件
 - & review 799 件
 - & comorbidity 203 件
 - migraine 45 件
- ・ 検索 DB：医中誌 Web(2021/1/10)
 - てんかん
 - & 片頭痛 166 件
 - & 共存症 7 件
- ・ 検索 DB：検索者の EndNote 対応データベース
(重要文献の引用文献を追加, ハンドサーチで追加)
- ・ タイトル, 抄録から絞り込み 270 件
- ・ 全文収集
 - Abstract table
 - 片頭痛とてんかん(総説含む) 26 件
 - 片頭痛とてんかん共存症 27 件
 - migraine 28 件

慢性片頭痛とはどのような疾患か

推奨

慢性片頭痛は、月に15日以上頻度で3ヵ月を超えて起こり、少なくとも月に8日の頭痛は片頭痛の特徴をもつ疾患で、経過により一部の反復性片頭痛から進展する。「慢性片頭痛」と「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の診断基準を満たす患者は、両方の診断名を与えられる。診断はICHD-3に準拠して行う。

推奨：該当なし

背景・目的

慢性片頭痛の診断や病態生理、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

慢性片頭痛は、片頭痛の特徴とされている発作性、片側性、拍動性などの性質を必ずしも呈さず、緊張型頭痛様の頭痛が連日性に起こるといった臨床像を呈する。その診断は下記のICHD-3に従って行う¹⁾。

1.3 慢性片頭痛

- A. 片頭痛様または緊張型頭痛様の頭痛が月に15日以上頻度で3ヵ月を超えて起こり、BとCを満たす
- B. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たすか、1.2「前兆のある片頭痛」の診断基準BおよびCを満たす発作が併せて5回以上あった患者に起こる
- C. 3ヵ月を超えて月に8日以上で、下記のいずれかを満たす
 - ① 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準CとDを満たす
 - ② 1.2「前兆のある片頭痛」の診断基準BとCを満たす
 - ③ 発症時には片頭痛であったと患者が考えており、トリプタンあるいは麦角誘導体で改善する
- D. ほかに最適なICHD-3の診断がない

特に毎日のように頭痛が出現し急性期薬物を頻回に使用している症例をどのように診断、分類するののかについては、1988年に国際頭痛学会が診断基準（ICHD-1）を発表して以来、議論が続いていた。イタリアのPaviaグループがCDHについて報告しているが²⁾、診断基準は示されず、単一の頭痛ではなかった²⁾。Mathewらは反復性片頭痛が連日性頭痛に変容することを初めて記載し、変容性片頭痛を定義づけた³⁾。

Silbersteinらは、CDHの多くは薬物乱用に伴うものであり、薬物乱用解消後、74%はTM、24%は新規発症持続性連日性頭痛（NDPH）と診断され、慢性緊張型頭痛は2%であっ

たと報告した⁴⁾。毎日のように続く重症の頭痛患者の診断の重要性と国際頭痛学会の診断基準では分類しにくいことを訴え、CDHを、1日に4時間以上の頭痛が1ヵ月に15日間以上続く頭痛と定義し、次の4型に分類することを提唱した⁵⁾。

- ① 変容性片頭痛
- ② 慢性緊張型頭痛
- ③ 新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH)
- ④ 持続性片側頭痛

ICHD-2にはCDHという病名は採用されなかったが³⁾、新たにNDPH、持続性片側頭痛が採用された。変容性片頭痛は慢性片頭痛か、MOH+片頭痛のいずれかに分類されるため、ICHD-1から採用された慢性緊張型頭痛とともにすべてのCDHはICHD-2以降コード化が可能となった⁶⁻⁸⁾。

ICHD-2では慢性片頭痛は片頭痛合併症であったが⁶⁾、緊張型頭痛や群発性頭痛における反復性、慢性の概念と統一するという観点から、ICHD-3では片頭痛のサブタイプに分類された¹⁾。

慢性片頭痛の病態生理は完全にはわかっていないが、慢性片頭痛患者では赤核⁹⁾・基底核¹⁰⁾への鉄沈着、中脳水道周囲灰白質の密度上昇、前頭葉、側頭葉の灰白質の密度低下¹¹⁻¹⁴⁾などが報告されている。皮質の興奮性の増加、中枢性感作、下行性疼痛制御系の活性低下などにより慢性片頭痛患者の脳に機能変化が生じることが示唆されている。これらの原因として、反復性片頭痛の発作回数増加に加え、薬剤の使用過多、不安およびうつなどの共存症の存在などが考えられている^{15,16)}。

慢性片頭痛の有病率は約1~2%とされ、1年間に反復性片頭痛の2.5%が慢性片頭痛へ進行するとされる。ただし、頭痛センターや頭痛クリニックでは連日~ほぼ連日の頭痛患者は最大で45%と報告されている¹⁷⁾。わが国の頭痛専門外来において、慢性片頭痛の割合は2~3割と報告されている^{18,19)}。

慢性化の危険因子としては、家族歴や胎児期における母親の飲酒と喫煙、女性、社会経済状態の低さ、肥満、ベースラインの頭痛頻度が高いこと、薬剤の使用過多、頭痛の緩和と予防が不十分であること、ストレス、痛みのある共存症などが挙げられている^{20,21)}。支障度は反復性片頭痛のほぼ2倍である^{22,23)}。睡眠障害やメンタルヘルス障害などの共存症の割合、救急外来受診率および経済的負担が高いため、仕事や学校、家庭、社会生活およびレジャー活動の制限を受けている。

反復性片頭痛の一部は経過により慢性片頭痛に移行する。このため診断には過去の頭痛ダイアリーや詳細な問診が有用になる。現時点で慢性片頭痛の診断を行うには、少なくとも1ヵ月間の頭痛ダイアリーの記録が必要である。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版。医学書院，2018。
- 2) Sjaastad O：“Chronic daily headache” (“cefalea cronica quotidiana”). *Cephalalgia* 1985；5(Suppl 2)：191-193。
- 3) Mathew NT, Stubits E, Nigan MP：Transformation of episodic migraine into daily headache：analysis of factors. *Headache* 1982；22(2)：66-68。
- 4) Silberstein SD, Silberstein JR：Chronic daily headache：long-term prognosis following inpatient treatment with repetitive IV DHE. *Headache* 1992；32(9)：439-445。
- 5) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al：Classification of daily and near-daily headaches：proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994；34(1)：1-7。
- 6) 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。
- 7) Olesen J, Boussier MG, Diener HC, et al：New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cepha-*

- lalgia 2006 ; 26(6) : 742-746.
- 8) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 他 : 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及員会 : 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.
 - 9) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al : Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine : cause or the burden of illness? Headache 2001 ; 41(7) : 629-637.
 - 10) Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, et al : Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine : a population-based magnetic resonance imaging study. Cephalalgia 2009 ; 29(3) : 351-359.
 - 11) Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, et al : Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions : a 3-T MRI study. Stroke 2006 ; 37(7) : 1765-1770.
 - 12) Schmidt-Wilcke T, Ganssbauer S, Neuner T, et al : Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. Cephalalgia 2008 ; 28(1) : 1-4.
 - 13) Valfre W, Rainero I, Bergui M, et al : Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. Headache 2008 ; 48(1) : 109-117.
 - 14) Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, et al : Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. Headache 2008 ; 48(7) : 1044-1055.
 - 15) Su M, Yu S : Chronic migraine : A process of dysmodulation and sensitization. Mol Pain 2018 ; 14 : 1-10.
 - 16) Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al : Italian chronic migraine group : Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine : a narrative review. J Headache Pain 2019 ; 20(1) : 92 .
 - 17) Natoli JL, Manack A, Dean B, et al : Global prevalence of chronic migraine. A systematic review. Cephalalgia 2010 ; 30(5) : 599-609.
 - 18) Takeshima T, Sakuma K, Imamura K, et al : Chronic daily headache and medication overuse headache : Japanese case series in the headache clinic of Tottori University Hospital (abs). Cephalalgia 2009 ; 29(Suppl1) : 36-37.
 - 19) 古和久典 : 本邦における片頭痛慢性化の実態. 臨床神経 2013 ; 53(11) : 1223-1224.
 - 20) Bigal ME, Lipton RB : Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology 2006 ; 67(2) : 252-257.
 - 21) 竹島多賀夫 : 片頭痛の予防療法, メタボリックシンドローム治療による片頭痛の予防. Brain Nerve 2009 ; 61(10) : 1143-1153.
 - 22) Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, et al : Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA : results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Headache 2011 ; 51(7) : 1058-1077.
 - 23) Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, et al : Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries : results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). J Headache Pain 2012 ; 13(5) : 361-378.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/21)
chronic migraine 59,142 件
& review 1,870 件

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。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 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¹⁻⁴⁾。

解説・エビデンス

2005年に報告された Etminan ら⁵⁾ 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% CI: 1.89~2.48)、前兆のある片頭痛で 2.27 (同 1.61~3.19)、前兆のない片頭痛で 1.83 (同 1.06~3.15)、経口避妊薬を使用している片頭痛患者で 8.72 (同 5.05~15.05)、45歳未満の片頭痛患者 (男性および女性) で 2.36 (同 1.92~2.90)、45歳未満の女性片頭痛患者で 2.76 (同 2.17~3.52) と報告されている。

2009年の Schürks ら⁶⁾ 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 (95% CI: 1.31~2.29)、前兆のある片頭痛で 2.16 (同 1.53~3.03)、前兆のない片頭痛で 1.23 (同 0.90~1.69)、女性片頭痛患者 (前兆あり、なしを含む) では 2.08 (同 1.13~3.84)、男性片頭痛患者では 1.37 (同 0.89~2.11)、45歳未満の片頭痛患者 (男性および女性) では 2.65 (同 1.41~4.97)、45歳未満の女性片頭痛患者では 3.65 (同 2.21~6.04)、喫煙片頭痛患者では 9.03 (同 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 (同 1.51~32.68)、片頭痛の TIA に対する相対危険度は 2.34 (同 1.90~2.88)、出血性脳卒中に対する相対危険度は 1.18 (同 0.87~1.60) と報告されている。

2010年の Spector ら⁷⁾ 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、虚血性脳卒中に対する OR は片頭痛全体で 2.30 (95% CI: 1.91~2.76)、前兆のある片頭痛で 2.51 (同 1.52~4.14)、前兆のない片頭痛で 1.29 (同 0.81~2.06)、女性片頭痛患者で 2.89 (同 2.42~3.45) と報告されている。

2017年の Hu ら⁸⁾ による 11 件のコホート研究のメタアナリシスでは、片頭痛 (前兆あり・なしを含む) の脳卒中全体に対する相対危険度は 1.55 (95% CI: 1.38~1.75)、虚血性脳卒中に対

する相対危険度は1.64 (同1.22~2.20), 出血性脳卒中に対する相対危険度は1.15 (同0.85~1.56)と報告されている。

2018年のMahmoudら⁹⁾による16件のコホート研究のメタアナリシスでは, 片頭痛(前兆あり・なしを含む)の脳卒中全体に対するハザード比は1.42 (95% CI: 1.25~1.61), 虚血性脳卒中に対するハザード比は1.29 (同1.08~1.54), 出血性脳卒中に対するハザード比は1.43 (同1.03~1.99), 前兆のある片頭痛の脳卒中に対するハザード比は1.56 (同1.30~1.87), 前兆のない片頭痛の脳卒中に対するハザード比は1.11 (同0.94~1.31)と報告されている。

これらの研究の結果から, 前兆のある片頭痛患者では片頭痛のない対照群に比べて虚血性脳卒中のリスクが2倍程度に増加し, 若年女性, 喫煙者, 経口避妊薬使用者においてよりリスクが増加することが示唆されるが, 45歳未満の若年女性における虚血性脳卒中は年間発症率5~10人/人口10万人と絶対数がきわめて少なく¹⁰⁾, 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, et al : Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004 ; 291 (4) : 427-434.
- 2) Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, et al : Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006 ; 37 (4) : 1109-1112.
- 3) Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al : Headache, migraine, and structural brain lesions and function : population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ* 2011 ; 342 : c7357.
- 4) Bashir A, Lipton RB, Ashina S, et al : Migraine and structural changes in the brain : a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013 ; 81 (14) : 1260-1268.
- 5) Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, et al : Risk of ischaemic stroke in people with migraine : systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005 ; 330 (7482) : 63.
- 6) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al : Migraine and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009 ; 339 : b3914.
- 7) Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al : Migraine headache and ischemic stroke risk : an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010 ; 123 (7) : 612-624.
- 8) Hu X, Zhou Y, Zhao H, et al : Migraine and the risk of stroke : an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci* 2017 ; 38 (1) : 33-40.
- 9) Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al : Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events : a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018 ; 8 (3) : e020498.
- 10) Bousser MG, Conard J, Kittner S, et al : 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 (2020/5/14)
migraine & risk & (stroke or cerebrovascular or infarction or infarct or hemorrhage) 1,388 件

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る。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

- ・前兆のない片頭痛では、エストロゲンを含有する経口避妊薬は禁忌ではないが、使用にあたり慎重な判断を要し、経過観察が必要である。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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ン配合剤である結合型低用量経口避妊薬、子宮内黄体ホルモン放出システム、黄体ホルモン単独経口避妊薬（わが国では未承認）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エストロゲンを含有する結合型低用量経口避妊薬である。本ガイドラインでの経口避妊薬（oral contraceptives：OC）は結合型経口避妊薬を指す。

片頭痛は性成熟期女性で頻度が高く、避妊のほかにも婦人科疾患の治療目的としてOCの使用が考慮される場合も多い〔疾患治療目的の場合、OCと区別するためlow dose estrogen-progestin（LEP）と呼ぶが、国民皆保険制度下でのわが国独自の用語であり、本ガイドラインではOCで統一する〕。片頭痛患者におけるOC使用の忍容性および安全性について文献検索を行った。

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。

通常は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。周期的な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場合があり¹⁾、2017年より連続投与用の製剤がわが国でも発売されている。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使用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使用によって、もともとの頭痛の悪化や、頭痛の新規発症が起こることがあり³⁾、ICHD-3に8.1.10「頭痛治療薬以外の薬剤の長期使用による頭痛」および8.3.3「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使用后初期に起こり、継続使用した場合にコントロール群とOC使用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使用に伴う頭痛は、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。休業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、休業期間中にエストロゲンを補充する方法⁵⁾などがある。

1. 片頭痛患者におけるOC使用の忍容性

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使用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を使用している女性13,944人中の片頭痛罹患率は約18%で、OC使用群と不使用群との比較ではOR 1.4 (95% CI: 1.2~1.7)であった⁶⁾。前兆のない片頭痛患者においてOC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24.1~34.8%、前兆のある片頭痛患者で18.6~69.2%と報告されている⁸⁻¹¹⁾。

2. 片頭痛患者におけるOC投与の安全性

性成熟期女性の脳梗塞の絶対リスクは3.56/10万人/年と低いが、片頭痛を有する女性がOCを使用する場合の脳梗塞のリスク増加が、これまでに指摘されている(CQ II-1-13参照)。

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、前兆のない片頭痛では脳梗塞のリスクは増加しないが、片頭痛患者(前兆あり・なしを含む)がOCを使用した場合の脳梗塞の相対危険度は7.02 (95% CI: 1.51~32.68)で、前兆のある片頭痛にOCと共に喫煙が加わると10.0 (同1.4~73.7)であると報告された¹²⁾。

片頭痛を有する女性のOC使用と動脈血栓塞栓症(脳梗塞および心筋梗塞)リスクについての2016年のシステマティックレビュー¹³⁾では、OCを使用している片頭痛患者の脳梗塞のリスクは、OCを使用していない片頭痛患者に比して2~4倍に増加するとされた。ただし、7報の研究はすべて症例対照研究で、前兆の有無で区別した研究は1報のみであった。

2018年のシステマティックレビュー¹⁴⁾では、片頭痛患者におけるエストロゲンを含有するOC使用による脳梗塞リスクはOR 2.08~16.9であった。15報の研究のうち、1報のみが片頭痛のサブタイプでの脳梗塞のORを算出しており、前兆のある片頭痛患者のOC使用ではOR 6.1 (95% CI: 3.1~12.1)で、前兆のない片頭痛患者のOC使用ではOR 1.77 (同1.09~2.88)であった。OCのエストロゲン含有量にかかわらず脳梗塞リスクは片頭痛患者において増加したが、エチニルエストラジオール含有量20 μ g以下の超低用量OCの影響についての研究は限られたものであった。これまでの研究には、エチニルエストラジオール含有量50 μ g以上の中用量OCも含まれており、現在主に使用されている超低用量~低用量のOCのデータは十分ではない。低用量OCが片頭痛患者において脳梗塞リスクを増加させるかについては結論が出ておらず、今後エビデンスの蓄積が必要である。

3. 前兆のある片頭痛患者のOC使用

WHOの避妊法使用に関する医学的適用基準(WHOMEC第5版)では、前兆のある片頭痛患者のOC使用は分類4(容認できない健康上のリスク)であり¹⁵⁾、英国家族計画および生殖に関する健康管理部門(FSRH)の避妊薬使用の医学的適用基準(UKMEC2016)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)で禁忌とされている。なお、UKMECでは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）とされている¹⁶⁾。OCを使用している患者に、前兆のある片頭痛が新規発症した場合は分類4（容認できない健康上のリスク）である。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が使用可能な避妊法ではコンドームなどのバリア避妊法のほか、わが国で使用できる方法としては、銅付加子宮内避妊器具〔WHOMECおよびUKMECで分類1（使用制限なし）〕、子宮内黄体ホルモン放出システム〔WHOMECおよびUKMECで分類2（リスクを上回る利益）〕などが挙げられる。

4. 前兆のない片頭痛患者のOC使用

前兆のない片頭痛患者がOCを使用する場合は、年齢・喫煙やその他の虚血性発作の追加危険因子がないか、また継続使用する場合には危険因子の新規発症がないかに注意を払う必要がある。前兆や持続性頭痛の新規発症、頭痛の発作頻度や重症度の悪化がみられた場合はOCの休止について検討する。WHOMECでは、35歳未満の前兆のない片頭痛患者におけるOC使用は分類2（リスクを上回る利益）であるが、35歳以上では分類3（利益を上回るリスク）である。UKMECには年齢での区分は設けられておらず、分類2（リスクを上回る利益）とされている。一方、OC使用中に前兆のない片頭痛が新規発症した場合、WHOMECにおいて35歳未満は分類3（利益を上回るリスク）で、35歳以上は分類4（容認できない健康上のリスク）とされている。UKMECでは年齢による区分はなく、分類3（利益を上回るリスク）である。本ガイドラインでは年齢での区分を設けず、慎重な判断と経過観察が必要とした。

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)：OC・LEPガイドライン2015年度版。日本産科婦人科学会、2015。
- 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, et al：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, et al：Oral contraceptives and increased headache prevalence：the Head-HUNT Study. *Neurology* 2006 14；66(3)：349-53。
- 7) Lieba-Samal D, Wober C, Frantal S, et al：Headache, menstruation and combined oral contraceptives：A diary study in 184 women with migraine. *Eur J Pain* 2011；15(18)：852-857。
- 8) Granella F, Sances G, Zanferrari C, et al：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, et al：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, et al：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, et al：Migraine and cardiovascular disease：systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009；339：b3914。
- 13) Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, et al：Safety of hormonal contraceptives among women with migraine：A systematic review. *Contraception* 2016；94(6)：630-640。
- 14) Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, et al：Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women

- with migraine : a systematic review. Headache 2018 ; 58(1) : 5-21.
- 15) World Health Organization : Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th edition. 2015.
- 16) Faculty of Sexual and Reproductive Health Care : UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use(UKMEC 2016).
Faculty of Sexual and Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016.
<https://www.fsrh.org/ukmec/>

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/7/31)
oral contraceptives & migraine 633 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/7/31)
経口避妊薬 & 片頭痛 73 件
- ・ 検索 DB : WHO (2019/7/31)
oral contraceptives & migraine 107 件
- ・ 検索 DB : Cochrane Library (2019/7/31)
oral contraceptives & migraine 89 件

片頭痛と卵円孔開存の関連、 経皮的卵円孔開存閉鎖術はどのように考えられているか。 経皮的卵円孔開存閉鎖術は有効か

推奨

- ・前兆のある片頭痛患者における卵円孔開存（PFO）の有病率は約 50% とされ、メタアナリシスでは PFO は前兆のある片頭痛のリスクを約 3 倍高めることが報告されている。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 B

- ・前兆のある片頭痛と PFO は相互に発症リスクを高めている可能性があるが、片頭痛に対する経皮的 PFO 閉鎖術の有効性は確立されておらず、現時点では推奨されない。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

卵円孔は心房中隔の発生過程に生じる間隙で、胎児期に機能していない肺をバイパスして酸素化された血液を右房から左房へと導く。通常、出生後に自然閉鎖するが、成人後も開通しているのが PFO であり、健常成人にも約 15～25% に存在する。

片頭痛と PFO の関連については、1990 年代後半から数多くの研究が行われてきた。近年、片頭痛に対する経皮的 PFO 閉鎖術の有効性を示唆する報告がみられたが、前向きランダム化比較試験（RCT）でその有効性が相次いで否定され、海外では閉鎖術は推奨されていない。2017 年 5 月、日本頭痛学会からも「片頭痛に対する経皮的卵円孔閉鎖術に関するステートメント」が発表され、閉鎖術を推奨していない。

潜在性脳梗塞二次予防のための経皮的 PFO 閉鎖術は 2019 年 12 月に保険適用となったが、片頭痛に対しては保険適用外である。

解説・エビデンス

片頭痛患者総計 2,444 例を対象に PFO 有病率を検討したレビューでは、前兆のある片頭痛で 16～90%、前兆のない片頭痛で 11～34% であった¹⁾。10 の患者対照研究、症例シリーズにおいて前兆のある片頭痛で PFO 有病率が 50% 以上であり、前兆のある片頭痛と PFO の関連が示されている。2008 年の Schwedt ら²⁾ のレビューでは片頭痛患者における PFO 共存の OR は 1.87～5.88 で、エビデンスレベルが低い～中等度の観察研究のメタアナリシスから算出された OR は 2.54 (95% CI: 2.01～3.08) であった。また、わが国で行われた片頭痛患者 112 例を対象にした経頭蓋ドプラを用いた検討では、PFO の有病率は前兆のある片頭痛で 54.8%、前兆のない片頭痛で 30.0% であり、従来の研究を支持する結果であった ($p=.008$)³⁾。

一方、PFO 患者総計 2,602 例を対象に片頭痛有病率を検討したレビューでは、片頭痛全体で 16~64%、前兆のある片頭痛で 10~50%、前兆のない片頭痛患者で 3~25% であった¹⁾。2008 年の Schwedt らのレビューでは PFO 患者における片頭痛の OR は 1.82~5.88 で、メタアナリシスでは OR 5.13 (95% CI : 4.67~5.59) であり、PFO 患者は片頭痛有病率が有意に高いことが示され、主に前兆のある片頭痛の有病率の OR が 3.21 (95% CI : 2.38~4.17) と高いことに起因していた²⁾。しかしながら、この OR はエビデンスレベルの低い観察研究から算出された値であることに留意する必要がある。

PFO と片頭痛、特に前兆のある片頭痛との関連についてのエビデンス集積に伴い、PFO 閉鎖術と片頭痛の改善効果の検討がなされている。初期の報告は有効とするものが多かったが、非盲検、対照群を欠く、対象患者が少ない、sham 群がなく処置に伴うプラセボ効果を除外できない、奇異性脳塞栓症の既往を有する患者の混在などの問題があり、エビデンスレベルは高くなかった¹⁾。

近年行われた 3 つの RCT は、いずれも PFO 閉鎖術の有効性を否定するものであった。1 つ目は MIST 試験で、2 種類以上の予防薬で治療効果が得られなかった中等度以上の右左シャントのある PFO を有する前兆のある片頭痛患者を経皮的デバイス STARFlex による閉鎖術群 (74 例) と sham 処置群 (73 例) に無作為に割り付け、二重盲検で検討がなされた⁴⁾。追跡期間は 6 ヶ月で、主要評価項目は片頭痛の消失、二次評価項目は頭痛日数の 50% 以上の減少とされた。結果はいずれも両群に有意差はなく、頭痛消失は両群とも 4.1% にとどまった ($p = .51$)。

2 つ目は PRIMA 試験で、前兆のある片頭痛患者を Amplatzer PFO 閉鎖栓を用いた閉鎖術群 (40 例) と薬物治療群 (43 例) のいずれかに無作為に割り付けて行われた国際多施設共同試験である⁵⁾。主要評価項目は 9~12 ヶ月後の頭痛日数の減少 (ベースライン比) とされたが、閉鎖術群 -2.9 日 (ベースライン 8.0 日)、薬物治療群 -1.7 日 (ベースライン 8.3 日) で両群間に有意差はなかった ($p = .17$)。二次評価項目のなかで、頭痛日数 50% 以上の減少者の割合は、閉鎖術群 (38%) が薬物治療群 (15%) に比し高率であった ($p = .0189$)。

3 つ目は PREMIUM 試験で、片頭痛発作が月に 6~14 日、かつ少なくとも 3 つの片頭痛予防薬が奏効しなかった片頭痛患者を Amplatzer PFO 閉鎖栓を用いた閉鎖術群 (117 例) と sham 処置群 (103 例) に無作為に割り付け、二重盲検で検討がなされた⁶⁾。両群とも約 2/3 が前兆のある片頭痛であった。主要評価項目は 10~12 ヶ月後の頭痛日数の 50% 以上の減少とされたが、結果は閉鎖術群 (38%)、対照群 (32%) で有意差はなかった ($p = .32$)。二次評価項目の頭痛日数の減少では閉鎖術群 (3.4 日) で対照群 (2.0 日) に比べて有意な減少がみられた ($p = .025$)。

上記 3 つの RCT からいえることは、PFO 閉鎖術による片頭痛改善の程度はきわめて低く、閉鎖術が薬物療法に優先されるものではない⁷⁾。

文献

- 1) Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS : Patent foramen ovale and migraine : closing the debate—a review. *Headache* 2016 ; 56 (3) : 462-478.
- 2) Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW : Patent foramen ovale and migraine : a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008 ; 28 (5) : 531-540.
- 3) Iwasaki A, Suzuki K, Takekawa H, et al : Prevalence of right to left shunts in Japanese patients with migraine : a single-center study. *Intern Med* 2017 ; 56 (12) : 1491-1495.
- 4) Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al : Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial : a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with

- STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008 ; 117(11) : 1397-1404.
- 5) Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, et al : Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016 ; 37(26) : 2029-2036.
 - 6) Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, et al : Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine : The PREMIUM Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 70(22) : 2766-2774.
 - 7) 片頭痛に対する経皮的卵円孔閉鎖術に関するステートメント委員会：片頭痛に対する経皮的卵円孔閉鎖術に関するステートメント. *日本頭痛学会誌* 2019 ; 46(1) : 215-218.
<https://www.jhsnet.net/GUIDELINE/furoku4.pdf>(2017年5月1日付)

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/10/1)
 - migraine & patent foramen ovale 533 件
 - migraine & patent foramen ovale closure 285 件

2. 急性期治療

CO 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、薬物療法が中心となる。治療薬として①アセトアミノフェン、②NSAIDs、③トリプタン、④エルゴタミン、⑤制吐薬があり、片頭痛の重症度に応じた stratified care（層別治療）が推奨される（CO II-2-2 参照）。処方にあたり薬剤の使用方法（タイミング、使用量、使用頻度）、妊娠中や授乳中の薬剤の選択、急性発作時における対処法についての説明が必要である。トリプタンにはノンレスポonderの存在や血管収縮作用のため使用できない症例もあるため、血管収縮作用をもたない選択的 5-HT_{1F} 受容体作動薬（ditan）や CGRP 受容体拮抗薬（gepant）の開発が進められている。Ditan である lasmiditan は 2 つの第Ⅲ相試験が報告され、2019 年 10 月に片頭痛の急性期治療薬として米国食品医薬品局（FDA）で認可され、わが国でも 2020 年 6 月に臨床試験が終了している。Gepant は ubrogepant や rimegepant の第Ⅲ相試験の RCT が報告され、それぞれ 2019 年 12 月、2020 年 2 月に FDA で認可された。

強い推奨/エビデンスの確実性 A~C（表 1 参照）

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。理想的な治療の条件は、次の 7 点である。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、②NSAIDs、③トリプタン、④エルゴタミン、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）¹⁻¹⁵⁾。作用機序より、アセトアミノフェンと NSAIDs は片頭痛非特異的治療薬に、トリプタンとエルゴタミンは片頭痛特異的治療薬に位置づけられている。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（段階的治療）”と“stratified care（層別治療）”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、最初の治療の効果がみ

表 1 | 急性期治療薬エビデンスサマリ

薬剤	推奨の強さ	エビデンスの確実性	副作用	薬効の group	推奨用量
トリプタン					
スマトリプタン経口薬	強い	A	時々	1	50 mg/回・200 mg/日
スマトリプタン点鼻薬	強い	A	時々	1	20 mg/回・40 mg/日
スマトリプタン皮下注 [§]	強い	A	時々	1	3 mg/回・6 mg/日
スマトリプタンキット皮下注	強い	A	時々	1	3 mg/回・6 mg/日
スマトリプタン坐薬 [†]		A	—	1	—
スマトリプタン経皮薬 [†]		A	—	1	—
ゾルミトリプタン経口薬	強い	A	時々	1	2.5 mg/回・10 mg/日
ゾルミトリプタン点鼻薬 [†]		A	—	1	—
エレトリプタン	強い	A	時々	1	20 mg/回・40 mg/日
リザトリプタン	強い	A	時々	1	10 mg/回・20 mg/日
ナラトリプタン	強い	A	時々	1	2.5 mg/回・5 mg/日
almotriptan [†]		A	—	1	—
frovatriptan [†]		A	—	1	—
ditan					
lasmiditan [†]		A	—	1	—
gepant					
ubrogepant [†]		A	—	1	—
rimegepant [†]		A	—	1	—
抗不安薬、抗精神病薬、麻酔薬、制吐薬					
メトクロプラミド**	強い	A	時々	2	5 mg/回・30 mg/日
メトクロプラミド筋注・静注**	強い	A	時々	2	10 mg/回・20 mg/日
ドンペリドン**	強い	B	時々	2	10 mg/回・30 mg/日
ドンペリドン坐薬**	弱い	B	時々	4	60 mg/回
プロクロルペラジン**	弱い	A	時々～頻繁	4	5 mg/回
プロクロルペラジン筋注**	弱い	A	時々～頻繁	4	5 mg/回
クロルプロマジン**	弱い	A	時々～頻繁	4	30 mg/回
クロルプロマジン筋注**	弱い	A	時々～頻繁	4	10 mg/回
ドロペリドール筋注**	弱い	B	時々～頻繁	4	—
プロポフォール静注**	弱い	C	頻繁	4	—
ジアゼパム筋注・静注**	弱い	C	頻繁	4	5～10 mg/回
アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬					
アセトアミノフェン	強い	A	時々	2	300～1,000 mg/回・4,000 mg/日
アセトアミノフェン点滴静注**	強い	A	時々	2	300～1,000 mg/回・4,000 mg/日
アスピリン	強い	A	時々	2	0.5～1.5 g/回・1～4.5 g/日
イブプロフェン**	強い	A	時々	2	200 mg/回・600 mg/日

(つづく)

表 1 | 急性期治療薬エビデンスサマリ (つづき)

薬剤	推奨の強さ	エビデンスの確実性	副作用	薬効の group	推奨用量
ジクロフェナク*	強い	A	時々	2	25~50 mg/回・ 75~100 mg/日
ナプロキセン**	強い	A	時々	2	200~300 mg/回・ 300~600 mg/日
インドメタシン経口薬† (わが国では販売中止)		B	時々	2	
インドメタシン坐薬**	強い	B	時々	2	25~50 mg/回・ 50~100 mg/日
インドメタシン フェルネシル*	強い	B	時々	2	200 mg/回・400 mg/日
アセメタシン**	弱い	C	時々	2	30 mg/回・ 90~180 mg/日
セレコキシブ**	強い	B	まれ~時々	2	100~200 mg/回・ 400 mg/日
エトドラク**	強い	B	時々	2	100~200 mg/回・ 400 mg/日
メフェナム酸	強い	B	時々	2	250~500 mg/回・ 1,500 mg/日
ロキソプロフェン*	強い	C	時々	2	60~120 mg/回・ 240 mg/日
プラノプロフェン**	弱い	C	時々	2	75~150 mg/回・ 225 mg/日
ザルトプロフェン**	弱い	C	時々	2	80~160 mg/回・ 240 mg/日
ロルノキシカム**	弱い	C	時々	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・ピリン系配合剤	弱い	B	頻繁	4	1錠/回・3錠/日・ 週10錠まで トリプタンとの併用禁忌
エルゴタミン・カフェイン配合剤† (わが国では販売中止)		B	頻繁	4	
ジヒドロエルゴタミン† (わが国では販売中止)		B	頻繁	4	
ステロイド					
デキサメタゾン点滴静注**	弱い	C	時々	3	2~8 mg/回
ヒドロコルチゾン点滴静注**	弱い	C	時々	3	200~500 mg/回
メチルプレドニゾン点滴静注**	弱い	C	時々	3	40~125 mg/回
その他					
トラマドール**	弱い	C	時々~頻繁	4	100 mg/回・300 mg/日
トラマドール筋注**	弱い	C	時々~頻繁	4	—
トラマドール・アセトアミノフェン配合剤**	弱い	C	時々~頻繁	4	1錠/回・4錠/日
マグネシウム製剤**	弱い	C	まれ	2	—

推奨の強さ：ガイドライン本文に記載されている基準による。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。

薬効の group：表 2 を参照。

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。

*保険診療における片頭痛に対する適応外使用が認められている

**保険適用外である

†わが国では販売されていないもの

‡2021年12月に販売中止

英語表記は、他の剤形、適応も含め、これまでにわが国で承認されたことがないもの

表 2 | 急性期治療薬の薬効 group

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薬 スマトリプタン皮下注 [‡] スマトリプタンキット皮下注 スマトリプタン坐薬 [†] スマトリプタン経皮薬 [†] ゾルミトリプタン ゾルミトリプタン点鼻薬 [‡] エレトリプタン リザトリプタン ナラトリプタン almotriptan [†] frovatriptan [†] ditan lasmiditan [†] gepant ubrogepant [†] rimegepant [†]	制吐薬 メトクロプラミド** メトクロプラミド筋注・静注** ドンペリドン** アセトアミノフェン, 非ステロイド性抗炎症薬 アセトアミノフェン アセトアミノフェン点注 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** インドメタシン経口薬 [†] (わが国では販売中止) インドメタシン坐薬* インドメタシン フェルネシル* アセメタシン** セレコキシブ** エトドラク** メフェナム酸 ロキソプロフェン* プラノプロフェン** ギルトプロフェン** ロルノキシカム** その他 マグネシウム製剤**	ステロイド デキサメタゾン点滴静注** ヒドロコルチゾン点滴静注** メチルプレドニゾン点滴静注**	抗不安薬, 抗精神病薬, 麻酔薬, 制吐薬 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・ピリン系配合剤 エルゴタミン・カフェイン配合剤 [†] (わが国では販売中止) ジヒドロエルゴタミン [†] (わが国では販売中止) その他 ترامドール** ترامドール筋注** ترامドール・アセトアミノフェン配合剤**	

*保険診療における片頭痛に対する適応外使用が認められている

**保険適用外である

†わが国では販売されていないもの

‡2021年12月販売中止

英語表記は、他の剤形、適応も含め、これまでにわが国で承認されたことがないもの

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 (CQ II-2-2 参照)。

トリプタンは経口薬、点鼻薬、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て選択する。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。

トリプタンには血管収縮作用があり、5-HT_{1B/1D}受容体を刺激せず、5-HT_{1F}受容体のみを刺激できれば、トリプタンの副作用に対する懸念が払拭される。このような状況下で、5-HT_{1B/1D}受容体よりも5-HT_{1F}受容体に対する親和性が450倍以上の選択的5-HT_{1F}受容体作動薬 (ditan) である lasmiditan が開発された¹⁷⁾。

Lasmiditan は確立された片頭痛の動物実験モデルでは、血漿蛋白質の血管外漏出を減少させ、三叉神経脊髄路核尾側亜核での c-fos 発現を抑制し、シナプス活性化レベルを低下させる¹⁸⁾。欧米では第II相試験である静脈内投与や経口投与で有効性が確認され、第III相試験である SAMURAI 試験¹⁹⁾ と SPARTAN 試験²⁰⁾ において、プラセボと比較して用量依存性に、2時間後の頭痛および最も煩わしい随伴症状 (most bothersome symptom : MBS) の消失率が有意に高かった。有害事象としては用量依存的に浮動性めまい、傾眠、異常感覚などの神経系の副作用

の発現が多かったが、死亡などの重篤な有害事象はなく、有害事象による服薬中止やトリプタンでみられる胸部不快感、胸痛、咽喉絞扼感は非常に少なかった。SAMURAI 試験と SPARTAN 試験の結果を受けて、2019年10月、lasmiditan は米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) において承認され、わが国でも、2020年6月に臨床試験が終了している。SPARTAN 試験では、米国心臓病学会/米国心臓病協会が指摘する心血管系危険因子 (40歳以上、喫煙、高コレステロール血症、低HDL血症、高血圧、糖尿病) をもつ症例も登録されており、事後解析では危険因子を2つ以上もつ症例と1つ以下の症例において、有効性と有害事象が比較されたが、有意差はみられなかった²¹⁾。オープンラベルの第Ⅲ相長期試験の GLADIATOR 試験の中間解析では、最大1年間の片頭痛発作の急性期治療に対して、一貫した有効性が示された²²⁾。Lasmiditan は心血管系に危険因子をもつ片頭痛患者の急性期治療薬として期待され²¹⁾、さらにはトリプタンが忌避される特殊型片頭痛や可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome : RCSV) の既往がある片頭痛に対する応用も期待される。Lasmiditan は浮動性めまい、傾眠の副作用があるため、FDA では投与後8時間以内に、自動車運転や機械操作に従事しないようにとの注意喚起がなされており、実臨床で使用可能となった場合には注意が必要である。

CGRP を標的とした新たな片頭痛治療薬として、gepant の開発が2000年代に開始された。Gepant は三叉神経終末から放出される CGRP によって誘発される血漿蛋白質漏出、神経原性炎症および血管拡張を抑制し、単独では血管収縮作用を惹起しないので、トリプタンの副作用を補完する有望な薬剤として開発されてきた。最初に開発された経口投与可能な telcagepant は重篤な肝機能障害がみられ、開発が中止されたが、2019年になって、rimegepant と ubrogepant の第Ⅲ相試験の結果^{23,24)} が報告され、いずれもプラセボと比較して、2時間後の頭痛および MBS 消失率が有意に高く、肝機能障害もみられなかった。これらの結果を受け、ubrogepant と rimegepant はそれぞれ2019年12月、2020年2月に FDA で認可された。(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。)

近年は非薬物療法にも改めて注目が集まっており、エビデンスも集積されつつある。海外のガイドラインやステートメントでは片頭痛急性期に対する非薬物療法としてニューロモデュレーション²⁵⁾ (磁気刺激・電気刺激) や認知行動療法²⁵⁾ (認知療法、バイオフィードバック、リラクセーション)、鍼治療²⁶⁾ が紹介されている。ニューロモデュレーションとして近年はリスクもコストも低減可能な多様な非侵襲的神経刺激法が開発されてきており、経皮的三叉神経刺激装置 (CEFALY[®])、非侵襲的迷走神経刺激 (nVNS) 装置 (gammaCore Sapphire[™])、単発経頭蓋磁気刺激装置 (sTMS mini[™]) の3つのデバイスが FDA により認可されている (急性期治療としては3種とも認可、予防療法としては CEFALY[®] および gammaCore Sapphire[™] のみ認可。CQ II-3-18 参照)。非薬物療法は、薬物療法に対する不応例、不耐例、禁忌例、患者の嗜好、妊娠中・授乳中の女性患者などに対して考慮されるが、薬物療法との併用により単独治療に比べより高い効果が期待しうることも示されている²⁷⁻²⁹⁾。

文献

- 1) Evers S, Afra J, Frese A, et al : 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.
- 2) Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, et al : Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group : Canadian Headache Society Guideline : acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci* 2013 ; 40(5 Suppl3) : S1-S80.
- 3) Hsu YC, Lin KC : Taiwan Headache Society TGSOTHS : Medical Treatment Guidelines for Acute Migraine Attacks. *Acta Neurol Taiwan* 2017 ; 26(2) : 78-96.

- 4) Buse DC, Sollars CM, Steiner TJ, et al : Why HURT? A Review of Clinical Instruments for Headache Management. *Curr Pain Headache Rep* 2012 ; 16(6) : 237-254.
- 5) Goadsby PJ, Sprenger T : Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010 ; 9(3) : 285-298.
- 6) Silberstein SD : Treatment recommendations for migraine. *Nat Clin Pract Neurol* 2008 ; 4(9) : 482-489.
- 7) 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-S24.
- 8) Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, et al : 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-S47.
- 9) Lantéri-Minet M : What do patients want from their acute migraine therapy? *Eur Neurol* 2005 ; 53(Suppl 1) : 3-9.
- 10) Kelley NE, Tepper DE : Rescue Therapy for Acute Migraine, Part 1 : Triptans, Dihydroergotamine, and Magnesium. *Headache* 2012 ; 52(1) : 114-128.
- 11) Kelley NE, Tepper DE : Rescue Therapy for Acute Migraine, Part 2 : Neuroleptics, Antihistamines, and Others. *Headache* 2012 ; 52(2) : 292-306.
- 12) Kelley NE, Tepper DE : Rescue Therapy for Acute Migraine, Part 3 : Opioids, NSAIDs, Steroids, and Post-Discharge Medication. *Headache* 2012 ; 52(3) : 467-482.
- 13) Becker WJ : Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache* 2015 ; 55(6) : 778-793.
- 14) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会 : 日本神経学会治療ガイドライン「頭痛治療ガイドライン」(II. 片頭痛 Migraine). *明日の臨床* 2006 ; 18(2) : 55-70.
- 15) 竹島多賀夫, 菊井祥二 : 第3章 片頭痛 急性期治療. 坂井文彦編集, 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC21/神経2 頭痛, 最新医学社, 大阪, pp 106-117, 2013.
- 16) Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al : 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.
- 17) Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al : Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia* 2010 ; 30(10) : 1159-69.
- 18) Oswald JC, Schuster NM : Lasmiditan for the treatment of acute migraine : a review and potential role in clinical practice. *J Pain Res* 2018 ; 11 : 2221-2227
- 19) Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al : COL MIG-301 Study Group : Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine : a phase 3 randomized study. *Neurology* 2018 ; 91(24) : e2222-e32.
- 20) Goadsby PJ, Denhehy EB, Kuca B, et al : Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019 ; 142(7) : 1894-1904.
- 21) Shapiro RE, Hochstetler HM, Denhehy EB, et al : Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors : Post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 Trials. *J Headache Pain* 2019 ; 20(1) : 90.
- 22) Brandes JL, Klise S, Kregel JH, et al : Interim results of a prospective, randomized, open-label, phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (The GLADIATOR Study). *Cephalalgia* 2019 ; 39(11) : 1343-57.
- 23) Lipton RB, Croop R, et al : Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019 ; 381(2) : 142-149.
- 24) Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al : Ubrogapant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2019 ; 381(23) : 2230-2241.
- 25) American Headache Society : The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019 ; 59(1) : 1-18.
- 26) Diener HC, Holle-Lee D, Nägel S, et al : Treatment of migraine attacks and prevention of migraine : guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience* 2019 ; 3(1) : 1-40.
- 27) Andrasik F : Biofeedback in headache : an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med* 2010 ; 77(Suppl 3) : S72-S76.
- 28) Harris P, Loveman E, Clegg A, et al : Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain* 2015 ; 9(4) : 213-224.
- 29) Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al : Effect of preventive(beta blocker)treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine : randomised controlled trial. *BMJ* 2010 ; 341 : c4871.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/12/4)
- migraine & management 5,103 件
- migraine & management & acute 1,148 件

migraine & management & acute & treatment 1,048 件
migraine & management & acute & treatment & review 505 件
migraine & management & acute & treatment & guideline 42 件
migraine & management & acute & treatment & RCT 43 件
migraine & 5-HT_{1F} 65 件
migraine & gepant 13 件
23 件採用

- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/12/4)
片頭痛 & 急性期治療 136 件
片頭痛 & 治療ガイドライン 268 件
1 件採用
- ・ ハンドサーチにより 4 文献追加 (文献 15, 27~29)

片頭痛の急性期治療のゴールはどのように設定し、実施するか

推奨

片頭痛の急性期治療の理想的なゴールは、副作用・副反応なく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。

片頭痛急性期の治療は、薬物療法が中心となる。主な治療薬として①アセトアミノフェン、②NSAIDs、③トリプタン、④エルゴタミン、⑤制吐薬がある。

軽～中等度の頭痛にはNSAIDsを使用する。中等～重度の頭痛、または軽～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。それでも効果が不十分な場合はNSAIDsとトリプタンの併用を考慮する。いずれの場合でも制吐薬の併用は有用である。

急性期治療の効果は、服用2時間後の頭痛の消失または明らかな軽減で判断されることが一般的である。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

片頭痛の急性期治療の理想的なゴールは、副作用・副反応なく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。具体的なゴール設定とそのための治療戦略について文献的な検討を行い、解説する。

解説・エビデンス

片頭痛の急性期治療のゴールとそれに向けての治療戦略については、これまでわが国あるいは海外の片頭痛治療ガイドラインやステートメントにおいて、科学的エビデンスや専門家のコンセンサスも踏まえたうえで、その時期のその国の実情に合った指針が示されてきた。

1. 海外のガイドライン・ステートメントの現状

2018年に米国頭痛学会が発表したポジションステートメント¹⁾では2000年の米国神経学会の頭痛ガイドライン²⁾を引き継ぎ、片頭痛急性期治療ゴールとして、①再発のない、迅速かつ持続的な頭痛と随伴症状の消失、②患者の機能回復、③薬剤の反復あるいは追加使用が最小限である、④患者自身の自己ケアが最適化され、(救急外来受診や診断のための画像検査などの)医療資源の過剰な利用が減少する、⑤副作用がないか最小限である、という条件が示されている。そしてこのゴールに向けた薬物療法の原則として、①最適なエビデンスのある薬剤を使用する、②片頭痛発作出現後できるだけ速やかに治療する、③必要な患者には非経口投与を選択する、④忍容性と安全性に配慮する、⑤自己管理可能なレスキュー薬について検

討する、⑥急性期治療薬の過剰使用を避ける、を挙げている。具体的な治療戦略として、軽～中等度の片頭痛発作にはNSAIDs、アセトアミノフェンなどの非特異的鎮痛薬が、中等～重度の片頭痛発作および軽～中等度でも鎮痛薬に反応しない片頭痛発作にはトリプタンまたはジヒドロエルゴタミンが推奨されている。

英国のNICE (National Institute for Health and Care Excellence) ガイドライン³⁾では、ゴール設定についての言及はないが、患者の嗜好、共存症、有害事象のリスクを考慮したうえで、トリプタンかNSAIDs、またはトリプタンとアセトアミノフェンの併用療法を考慮するよう提案している。2019年の英国頭痛学会 (British Association for the Study of Headache: BASH) ガイドライン⁴⁾では、急性期治療の全般的原則として、①患者に対する頭痛の影響度を検証する、②片頭痛は多くの場合効果的に管理できることを説明する、③深刻な障害がないことを説明し、安心を与える、④患者の自己管理の促進を支援する、⑤患者の臨床症状と将来計画 (妊娠や避妊など) に配慮する、⑥薬剤使用過多の問題についても議論する、を挙げたうえで、片頭痛急性期治療の効果判定評価項目として2時間後の著効を推奨している。2時間で著効しない場合には薬剤を変更または併用する、1つのトリプタンで2回効果を認めなかった場合には別のトリプタンを考慮する、などの実践的な提案もなされている。

2013年のカナダ頭痛学会の急性期薬物療法ガイドライン⁵⁾では、片頭痛急性期治療のゴールを、①患者がすぐに普段と同じレベルの活動 (function) に戻ることができるように、②頭痛と随伴症状から迅速かつ一貫して解放し、③有害事象は最小限かあるいは全くなく、④片頭痛関連の障害を軽減すること、としている。また、このゴール達成に向けた治療原則として、①片頭痛急性期治療薬の効果予測は困難であり、いくつかの薬剤の使用が必要な場合があること、②発作早期に急性期治療薬を服用するよう奨励すること、③患者に合わせて適切な治療アプローチを選択する必要があること (ここでは、“stratified care” にエビデンスがあることを示したうえで、より全般的な患者に適応できる方法として “stratified care” と “step care” を組み合わせた “hybrid care” を推奨している)、④消化器症状が強いなど特別な事情のある患者に対しては特別な投与経路 (注射薬、点鼻薬、口腔内崩壊錠など) を考慮すること、⑤MOHを避けるため、必要時には予防治療を考慮すること、⑥必要に応じて急性期治療薬の併用 (NSAIDsとトリプタン、NSAIDsと制吐薬、トリプタンと制吐薬) を考慮すること、を挙げている。

2014年のフランス頭痛学会のガイドライン⁶⁾では実践的な指標として、①使用後1～2時間で頭痛が十分改善するか、②1日に1回の内服で済むか、③3回の発作中少なくとも2回には有効であるか、④忍容性は十分あるか、を挙げている。また、このガイドラインでは、“step care” を推奨しており、①最初にNSAIDsを試みる、②3回中2回以上効果がない場合にはトリプタンを試みる、③トリプタンの効果がない場合には服用タイミングを再度確認し、トリプタンの変更も試みる、④それでも効果がない場合にはNSAIDsとトリプタンの併用を行う、としている。

2019年のドイツ頭痛学会のガイドライン⁷⁾には急性期治療のゴールについての記載はない。治療戦略としては “step care” が推奨されており、①軽～中等度の片頭痛患者にはNSAIDsを使用する、重症例の一部でも効果は期待できる、②トリプタンは鎮痛薬の効かない片頭痛に使用するべきである、③スマトリプタンとナプロキセンの併用は単剤療法よりも有用である、などとしている。

2. 本ガイドラインにおける「理想的な片頭痛急性期治療」

国際頭痛学会¹¹⁾は片頭痛急性期治療薬の臨床試験において推奨すべき主要評価項目として2時間後の頭痛消失を挙げているが、実臨床においては服用2時間後の頭痛の消失または明らかに軽減で判断されることが一般的である。現時点における理想的な片頭痛急性期治療は、①2時間以内に頭痛が消失し、②普段と同じレベルの活動（function）が可能となり、③不快な有害事象（締めつけ感、だるさなど）がないか最小限である、と規定できる（エキスパートオピニオン）。

3. 片頭痛急性期治療のゴールに向けた実践的な治療戦略

主な片頭痛急性期治療薬には、①アセトアミノフェン、②NSAIDs、③トリプタン、④エルゴタミン、⑤制吐薬がある。急性期治療薬をどのように選択し、使い分けるかについては“step care”と“stratified care”という考え方がある。“step care”は最初に安全性が高く安価な薬剤（アセトアミノフェンあるいはNSAIDs）を投与し、最初の治療の効果がみられなかった場合により高価な特異的治療薬（トリプタン）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、軽度であればNSAIDsを、中等～重度であれば当初よりトリプタンを選択する治療方法である。RCTでは2時間後の頭痛改善、頭痛による障害時間の軽減、間接費用の削減において“stratified care”の有効性が示されている^{12,13)}。しかしながら“stratified care”は支障度の高い頭痛に対して当初からトリプタンを使うとした治療戦略であり、支障度は軽度であるもののNSAIDsの効果が乏しい症例に対するその後の治療選択は示されていない。したがってより実践的には、両者を組み合わせた治療戦略が現実的であろう。すなわち、①軽～中等度の頭痛では最初にNSAIDsを使用する、②中等～重度の頭痛、あるいは軽～中等度でもNSAIDsの効果が乏しい場合にはトリプタンを使用する、③トリプタン単独で効果がなければ、次にはトリプタン+NSAIDsを試みる、という方法である。明確なエビデンスはないが、いずれのステップも3回は効果を試すことが一般的である。また、いずれの急性期治療薬も頭痛発現後できるだけ早期に内服するよう指導する。1つのトリプタンが無効でも、別のトリプタンが有効なこともある¹⁴⁾が、片頭痛患者の約1/3はトリプタンに反応しないとされている¹⁵⁾。トリプタンとNSAIDsの併用のエビデンスとしては、スマトリプタンとナプロキセン併用の有効性が示されている¹⁶⁾が、その他の組み合わせでも効果は期待できるものと考えられる。なお、頭痛の強度のいかんにかかわらず、随伴症状として悪心・嘔吐を認める場合には制吐薬の併用が有用である。

実際に急性期治療薬の選択にあたっては、①これまでの治療歴、②共存症と禁忌、③発作の性状（頻度、強さ、生活支障度）、④悪心・嘔吐などの随伴症状、⑤忍容性や効果、費用負担を含めた患者の嗜好、などを考慮する。特に、患者の嗜好に十分配慮することが、現実的な治療効果を高めることにつながる¹⁾。片頭痛は国際的にも疾病負担が非常に高い疾患であることが知られている¹⁷⁾が、労働生産性低下の観点からも患者個人の活動性障害の観点からも、欠勤（アブゼンティーイズム）のみならず「出勤しているものの頭痛のためにパフォーマンスが低下している状態（プレゼンティーイズム）が近年大いに注目されている^{18,19)}。片頭痛急性期治療においてはプレゼンティーイズムにも配慮した薬剤選択が望ましい。

4. 患者への説明・指導の重要性

片頭痛急性期治療は、早期服薬が強く推奨される一方で過剰使用になるリスクを避けなくてはならないというジレンマをはらんだ治療であり、患者に対する十分な説明と患者の納得が不

可欠である。他の慢性疼痛に対する治療薬処方で見受けられるような、鎮痛薬の定期服用と
いった処方方は、MOHの発症を避けるためにも厳に慎むべきである。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ことは当然のことであるが、片頭痛治療に
おいては急性期治療薬と予防薬間で併用禁忌薬があることから（リザトリプタンとプロプラノ
ロール）、ことさらに注意が必要である。急性期治療薬を処方する際には、いずれの薬剤も
3ヵ月を超える定期的過剰服用（非オピオイド系鎮痛薬では15日/月以上、トリプタンでは10日/月
以上）によりMOHをきたす可能性があることを患者に説明し、注意を促す。発作頻度の高い
患者では、積極的に予防治療の併用を提案することが望ましい。また発作中には、静かな暗い
場所で休む、痛む箇所を冷却する、入浴を控えるなどの対処法を指導することも重要である。

文献

- 1) American Headache Society : The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019 ; 59(1) : 1-18.
- 2) 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.
- 3) National Institute for Health and Clinical Excellence : Headaches overview. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches>
- 4) British Association for the Study of Headache : BASH guidelines 2019. <http://www.bash.org.uk/guidelines/>
- 5) Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, et al : Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group : Canadian Headache Society Guideline : acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci* 2013 ; 40(5 Suppl 3) : S1-80.
- 6) Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al : Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014 ; 15(1) : 2.
- 7) Diener HC, Holle-Lee D, Nägel S, et al : Treatment of migraine attacks and prevention of migraine : guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience* 2019 ; 3(1) : 1-40.
- 8) 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，他：日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 2002 ; 42(4) : 330-362.
- 9) 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.
- 10) 日本神経学会・日本頭痛学会(監修)：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院，2013.
- 11) Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, et al : International Headache Society Clinical Trials Subcommittee : Guidelines for controlled trials of drugs in migraine : third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012 ; 32(1) : 6-38.
- 12) Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al : 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.
- 13) Sculpher M, Millson D, Meddis D, et al : Cost-effectiveness analysis of stratified versus stepped care strategies for acute treatment of migraine : the Disability in Strategies of Care(DISC) Study. *Pharmacoeconomics* 2002 ; 20(2) : 91-100.
- 14) Ferrari Md, Goadsby PJ, Roon KL, et al : 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.
- 15) Dodick DW : Triptan nonresponder studies : implications for clinical practice. *Headache* 2005 ; 45(2) : 156-162.
- 16) Law S, Derry S, Moore RA : Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; (4) : CD008541.
- 17) GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators : Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017 ; 390(10100) : 1211-1259.
- 18) Vo P, Fang J, Bilitou A, et al : Patients' perspective on the burden of migraine in Europe : a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 82.
- 19) Hjalte F, Olofsson S, Persson U, et al : Burden and costs of migraine in a Swedish defined patient population — a questionnaire-based study. *J Headache Pain* 2019 ; 20(1) : 65.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/6/25)
 - migraine & management 5,351 件
 - migraine & management & acute 1,197 件
 - migraine & management & acute & treatment 1,087 件
 - migraine & management & acute & treatment & review 433 件
 - migraine & management & acute & treatment & guideline 47 件
 - migraine & management & acute & treatment & RCT 9 件
- ・ ハンドサーチにより 9 文献追加(文献 11~19)

片頭痛の急性期治療薬として、 トリプタンは非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)よりも有用か

推奨

- ・片頭痛の急性期治療薬として、成人の日常生活に支障をきたす片頭痛発作では、NSAIDsよりもトリプタンを使用することを提案する。
- ・付帯事項：治療に関しては効果と副作用、患者の共存症、年齢、preference、コストなどのバランスを考慮する。ただし、片麻痺性片頭痛、脳幹性前兆を伴う片頭痛でのトリプタンの使用は現時点では勧められない。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

わが国では2000年以降、次々にトリプタンが登場した。現在、5種類のトリプタンが使用できるようになり、急性期治療は長足の進歩を遂げ、多くの片頭痛患者の日常生活支障度の軽減がはかられた。片頭痛の急性期治療薬としてのトリプタンのNSAIDsに対する有用性を検証した。

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、②NSAIDs、③トリプタン、④エルゴタミン、⑤制吐薬がある。制吐薬の内服は鎮痛薬との併用が推奨されているので、アセトアミノフェン、NSAIDs、エルゴタミンをトリプタンと比較した。

アセトアミノフェン単独でトリプタンと比較した報告は、1件のみであるが、アセトアミノフェン群、リザトリプタン群がいずれも43例と少数例での検討であった¹⁾。アセトアミノフェンは制吐薬(メトプロクラミド2件²⁾、ドンペリドン1件³⁾)と併用し、スマトリプタンと投与2時間時点での頭痛軽減を比較した報告がみられ、いずれも有意差はみられなかった。

片頭痛の急性期治療開始の際に、経口投与でNSAIDsとトリプタンのアウトカムを比較した報告は、アスピリン2件^{4,5)}、イブプロフェン2件^{5,6)}(1件はアスピリンの報告と重複)、ジクロフェナク1件⁷⁾、ナプロキセン3件⁸⁻¹⁰⁾、ケトプロフェン1件¹¹⁾、トルフェナム酸1件¹²⁾、valdecoxib 1件¹³⁾の11件で認められた。ケトプロフェン内服薬、トルフェナム酸はわが国では販売中止となっている(ケトプロフェンの筋注用製剤は存在)。また、valdecoxibはわが国では承認されておらず、米国では販売中止になっていることから、対象から除外した。ナプロキセンの1件は救急外来受診後の片頭痛再発時の効果を検討しており、他の報告と同一線上での検討ができないと判断し、対象から除外した¹⁰⁾。

エルゴタミンに関しては、エルゴタミン200mgと無水カフェイン200mgを併用し、投与2時間時点での頭痛軽減または消失を主要評価項目として、トリプタン4件(スマトリプタン1

件¹⁴⁾、エレクトリプタン1件¹⁵⁾、リザトリプタン1件¹⁶⁾、almotriptan 1件¹⁷⁾)と比較し、いずれもトリプタンで有意に頭痛の軽減または消失がみられていた。ジヒドロエルゴタミン(点鼻1件¹⁸⁾、皮下注1件¹⁹⁾)については、スマトリプタン皮下注と投与1時間または2時間時点での頭痛軽減を比較し、いずれもスマトリプタン皮下注において有意な頭痛の軽減がみられている。わが国では、2009年に海外と同成分のカフェルゴット[®](酒石酸エルゴタミン1mg+無水カフェイン100mg)、2016年にジヒドロエルゴタミンの販売が中止された。現在、わが国で使用可能なエルゴタミンは、クリアミン配合錠A1.0[®](酒石酸エルゴタミン1mg+無水カフェイン50mg+イソプロピルアンチピリン300mg)およびクリアミン配合錠S0.5[®](A1.0の半量)のみである。クリアミン[®]の成分でトリプタンとの有効性を比較検討した報告はない。

以上からこのCQでは、トリプタンとNSAIDsのアウトカムを6件のRCT⁴⁻⁹⁾を用いて、比較・検討した。RCTはすべて18歳以上を対象としていることから、本CQの対象は成人とした。統計にはRevMan 5.3(Cochrane Cooperation)を使用した。検討においては、トリプタン、NSAIDsに関して報告されているシステマティックレビューやメタアナリシスを参考にした²⁰⁻²²⁾。

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、以下の7点に集約される。①痛みと随伴症状を迅速に消失させる、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である、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。また、国際頭痛学会は2019年に「成人片頭痛発作の急性期治療の対照試験に関するガイドライン 第4版」を公表し、表1の評価項目を挙げている²³⁾。

パネル会議で検討した結果、①片頭痛急性期への有効性(9点)、②片頭痛の悪心・嘔吐への有効性(8点)、③薬剤の有害事象(8点)、④24時間以内の再発(8点)、⑤24時間以内のレスキュー薬の使用(7点)を重大なアウトカム、片頭痛の光過敏・音過敏への有効性(6点)を重要なアウトカムとして選定した。推奨決定のための検討には、重大なアウトカムを用いた。

表1 | 国際頭痛学会「成人片頭痛発作の急性期治療の対照試験に関するガイドライン 第4版」²³⁾における評価項目

主要評価項目
投与2時間時点での頭痛消失
共主要評価項目
投与2時間時点でのMBSの消失
副次評価項目
<ul style="list-style-type: none"> ・再発(最初の頭痛発生から48時間以内に生じた発作) ・持続的な頭痛消失(レスキュー薬を使用しなくても2時間後に痛みが消失しており、初回治療後24時間あるいは48時間の時点において痛みが消失している) ・片頭痛からの完全な開放(主要評価項目の評価時点での頭痛も随伴症状もない状態) ・30分ごとの頭痛強度(4-point scale, 100 mm VAS, 11-point NRS) ・投与2時間時点での頭痛軽減(重度・中等度→軽度・消失) ・意味のある頭痛軽減が得られるまでの時間、頭痛消失までの時間 ・レスキュー薬の使用 ・全般的評価(global evaluation) ・全般的インパクト(機能的障害度やQOL) ・随伴症状(悪心・嘔吐、光過敏、音過敏)

MBS:最も煩わしい随伴症状(most bothersome associated symptom)、VAS:視覚的アナログスケール、NRS: Numerical Rating Scale、QOL:生活の質

1. アウトカムの検討結果

a. アウトカム 1：片頭痛急性期への有効性

投与 2 時間時点での頭痛消失については、トリプタンと NSAIDs を比較した RCT が 5 報みられた。それらを統合すると、NSAIDs と比較して、トリプタンで頭痛の消失率が有意に高かった〔リスク比 (risk ratio: RR) : 1.30, 95% CI : 1.14~1.48〕。絶対差の大きさはトリプタンが 1,000 対 63 増 (95% CI : 29 増~101 増) であったが、これは臨床決断の閾値をまたいでいると考えられた。

b. アウトカム 2：片頭痛の随伴症状への有効性

随伴症状として、MBS、悪心の消失、光過敏の消失、音過敏の消失を検討した。MBS を検討した報告はなかった。投与 2 時間時点の悪心の消失については、トリプタンと NSAIDs とを比較した RCT が 3 報みられた。それらを統合すると、トリプタンが NSAIDs と比較してごく軽度であるが有意に悪心の消失率が低かった (RR : 0.92, 95% CI : 0.86~0.97, 絶対差 1,000 対 56 減, 95% CI : 97 減~21 減)。投与 2 時間時点の光過敏および音過敏の消失については、トリプタンと NSAIDs とを比較した RCT が 3 報みられた。いずれも統合して検討したが、有意差はなかった (トリプタンで RR : 0.95, 95% CI : 0.87~1.03, NSAIDs で RR : 1.00, 95% CI : 0.92~1.08)。

c. アウトカム 3：薬剤の有害事象

全般的な有害事象、薬剤特有の有害事象を検討した。投与 24 時間以内の全ての有害事象については、トリプタンと NSAIDs を比較した RCT が 6 報みられた。それらを統合すると、NSAIDs と比較してトリプタンで有意に有害事象が多かった (RR : 1.65, 95% CI : 1.43~1.90, 絶対差 1,000 対 96 増, 95% CI : 64 増~133 増)。投与 24 時間以内の薬剤特有の有害事象については、トリプタンと NSAIDs を比較した RCT が 4 報みられた。それらを統合すると、NSAIDs と比較してトリプタンで有意に有害事象が多かった (RR : 1.64, 95% CI : 1.27~2.12, 絶対差 1,000 対 79 増, 95% CI : 33 増~138 増)。重篤な有害事象はいずれの群においても少数例であり、有意差はなかった。

d. アウトカム 4：24 時間以内の再発

持続的な頭痛の消失と、持続的な頭痛の軽減を検討した。投与 24 時間の持続的な頭痛消失について、トリプタンと NSAIDs を比較した RCT の 2 報を統合したところ、トリプタンが NSAIDs と比較して 24 時間の持続的な頭痛消失率が高かった (RR : 1.32, 95% CI : 1.04~1.68, 絶対差 1,000 対 34 増, 95% CI : 4 増~73 増)。

24 時間の持続的な頭痛軽減について、トリプタンと NSAIDs を比較した 4 報の RCT においても、トリプタンで頭痛軽減率が高かった (RR : 1.19, 95% CI : 1.07~1.33, 絶対差 1,000 対 56 増, 95% CI : 21 増~98 増)。

e. アウトカム 5：24 時間以内のレスキュー薬の使用

24 時間以内のレスキュー薬の使用について、トリプタンと NSAIDs を比較した RCT の 5 報を統合したが、有意差はみられなかった (トリプタンで RR : 0.92, 95% CI : 0.84~1.00, NSAIDs で RR : 0.90, 95% CI : 0.80~1.00, 絶対差 1,000 対 34 減, 95% CI : 68 減~0 減)。

2. パネル会議での推奨決定の4要素の検討

a. アウトカム全般に関するエビデンスの確実性（質）はどうか

集まった研究に関してのバイアスのリスクは低く、深刻ではないと判断した。結果の非一貫性に関して、アウトカム2の光過敏の検討のみ異質性が高く、1段階グレードダウンし、深刻とした。非直接性については、いずれも問題なく深刻でないとして判断した。不精確さは、アウトカム1は絶対差の信頼区間が1,000対29増～101増、アウトカム2の光過敏消失は69減～16増、音過敏消失は44減～44増、アウトカム5は臨床決断の閾値をまたいでいると考えられたためそれぞれ1段階グレードダウンし、それ以外のアウトカムでは臨床決断の閾値をまたがず、またイベント発生数は十分に最適情報量（optimal information size：OIS）を超えていたため、深刻でないとして判断した。いずれのアウトカムも9件以下のRCTの検討であり、明らかな出版バイアスがあるとはいえない。

このため、各アウトカムのエビデンスの確実性（質）は、アウトカム1、アウトカム2の音過敏消失、アウトカム5は「中」、アウトカム2の光過敏は「低」、それ以外のアウトカムは「高」であり、全体的なエビデンスの確実性（質）は重大なアウトカムのみを考慮して「B（中）」とした。

b. 利益と不利益のバランスはどうか

今回のシステマティックレビューの結果において、トリプタンはNSAIDsと比較して、有害事象と薬剤特有の有害事象が多く、悪心消失が少なかったが、それを凌駕する頭痛消失、24時間後の再発予防効果がみられ、利益と不利益のバランスはトリプタンがNSAIDsよりも優れるという結果だった。

片頭痛の急性期治療において、アセトアミノフェンやNSAIDsを選択するか、トリプタンを使用するかについては、患者の重症度や支障度を評価し、トリプタンの必要性があると判断できる場合には、最初からトリプタンを使用する stratified care が患者の満足度や治療効果が高いとして推奨されている²⁴⁾。トリプタンを複数回服用しても効果の発現がみられないいわゆる「ノンレスポnder」は約10～30%程度と考えられていたが、トリプタンの服薬タイミングの見直し、ブランド、投与量および投与ルートの変更などである程度の対策は可能である²⁵⁾。喉や頸部の締めつけ感、胸部症状などのトリプタン特有の副作用は、一過性で重篤ではなく、虚血によって説明できないことが確認されている^{26,27)}。Triptan Cardiovascular Safety Expert Panelによると、胸部症状はプラセボを対象とした対照試験では、1～7%、1～2年間の長期間オープンラベル試験では3～10%の頻度でみられたが、いずれも重篤な心血管系の問題は起こっていない²⁷⁾。スマトリプタンで、1991～1996年に行われた欧米での市販後調査において、500万人の片頭痛患者の1億回以上の片頭痛発作で、スマトリプタン使用後24時間以内に心血管系の原因による19例の死亡が報告されている²⁸⁾。23,339例の片頭痛患者における12ヵ月の前向き研究で、1,855,579発作で、スマトリプタン6mg皮下注での治療後、13件の心血管系イベント（心筋梗塞3件、狭心症6件、不整脈4件）が報告されている²⁹⁾。以上から、トリプタンの心血管イベントの発生率は非常に低く、心血管系リスクをもたない片頭痛患者のトリプタンの使用を支持している^{26,30)}。わが国での20年余りの臨床経験からは深刻な副作用は皆無である。しかし、トリプタンは5-HT_{1B}受容体刺激による血管収縮作用のため、心筋梗塞、虚血性心疾患、脳血管障害、一過性脳虚血性発作のある患者、コントロールされていない高血圧症の患者には使用禁忌である。また、片麻痺性片頭痛、脳幹性前兆を伴う片頭痛など特殊な片頭痛患者にも使用できない。

以上から、トリプタンは有効性、安全性の高い薬剤であり、トリプタンを使用できない症例を適切に除外することで、利益が不利益を上回ると考えられる。

c. 患者の価値観や意向はどうか

今回の検討では、トリプタンはNSAIDsと比較して、有効性が高い一方有害事象も多いことが示された。トリプタン登場後、アセトアミノフェンやNSAIDsと比較して、日常生活支障度が著明に改善した人がいるのに対し、逆にトリプタンが無効であったり、副作用のため服用できなかったりなど恩恵を十分に受けていない人もいるという意見があった。検討に使用されたRCTのなかには、NSAIDsの投与量がわが国での保険適用量より高用量の検討もあり（イブプロフェン 400 mg/回^{5,6)}、ジクロフェナク 100 mg/回⁷⁾、ナプロキセン 500 mg/回^{8,9)}）、日本人ではNSAIDsに伴う胃腸障害がもっと多くなるのではないかという意見がみられた。トリプタンの喉や頸部の締めつけ感、胸部症状は重篤な副作用でないことは知られているが、日常生活支障度を低下させるため、服薬拒否の要因になりうるので、事前に十分な説明が必要であるという意見もみられた。片頭痛は20～40歳代の女性に多い疾患であるので、妊娠中や授乳中のトリプタンの服用を心配する意見もあった（CQ II-2-12 参照）。

以上から、患者の価値観や意向は、患者によってばらつきが大きいと考えられた。

d. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

NSAIDsの薬価はトリプタンと比較すると低いため、NSAIDsで片頭痛の急性期治療を行う場合はトリプタンで行う場合と比較して薬剤コストは抑制できる（後掲の資料12参照）。しかし、効果不十分な急性期治療の繰り返しが片頭痛の慢性化の誘因になるという報告もある³¹⁾。片頭痛の慢性化がQOLに影響を及ぼし、生産性が低下することもあるため、一概に薬剤コストによる不利益が利益を上回るとはいえない。

e. 推奨のグレーディング

片頭痛の急性期治療において、NSAIDsよりもトリプタンを用いるべきかについて議論がなされた。

今回の検討から、トリプタンはNSAIDsと比較して、有意に投与2時間後の頭痛消失率が高く、24時間以内の再発率が低いことが示された。逆に有害事象はトリプタンのほうが多かったが、重篤なものはなく、わが国での20年余りの臨床経験からも深刻な副作用は皆無である。トリプタンは有効性、安全性の高い薬剤であり、トリプタンを使用できない症例を適切に除外することで、利益が不利益を上回ると考えられた。

患者の価値観や意向は患者によってばらつきが大きく、またNSAIDsとトリプタンとの価格の差を考えると、推奨の強さは「弱い」とするのが妥当と判断された。

以上から、片頭痛の急性期治療薬として、トリプタンはNSAIDsよりも有用であり、成人の日常生活に支障をきたす片頭痛発作では、トリプタンを使用することを**弱い推奨/エビデンスの確実性 B**とした。

3. 関連する他のガイドラインの記載

『慢性頭痛の診療ガイドライン2013』では、片頭痛の急性期治療において、片頭痛の重症度に応じたstratified careを推奨しており、軽度～中等度の頭痛にはNSAIDs、中等度～重度の頭痛や過去にNSAIDsの効果がなかった場合には、トリプタンを推奨している。今版（本書）

との大きな相違はみられない。

4. 今後の研究の可能性

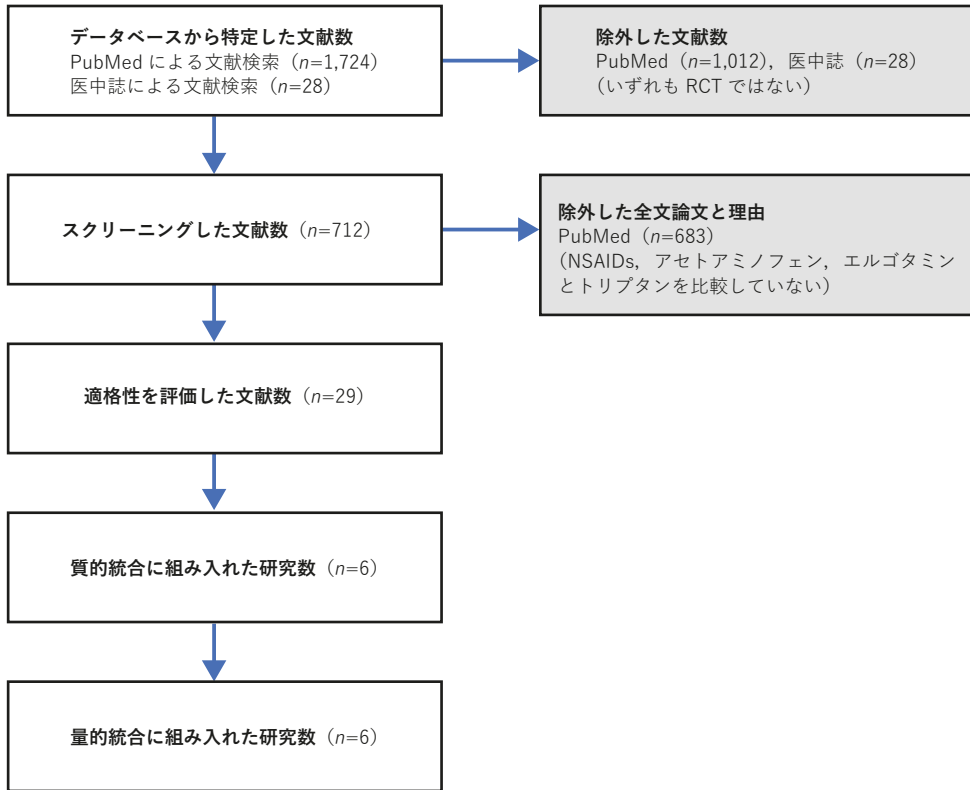
トリプタンと NSAIDs の併用で、トリプタン単独よりも有効性が高いことが報告され、海外ではすでに合剤が販売されている²¹⁾。また、トリプタンの短所である 5-HT_{1B} 受容体刺激による血管収縮作用を克服するために、血管収縮作用をもたない選択的 5-HT_{1F} 受容体作動薬 (ditan) や CGRP 受容体拮抗薬 (gepant) の開発が進められ、わが国でも臨床試験が進行している。今後、これらの薬剤とトリプタンの使い分けや片麻痺性片頭痛、脳幹性前兆を伴う片頭痛に対する急性期治療についての検討がなされると考えられる。

資料 1 | GRADE evidence profile

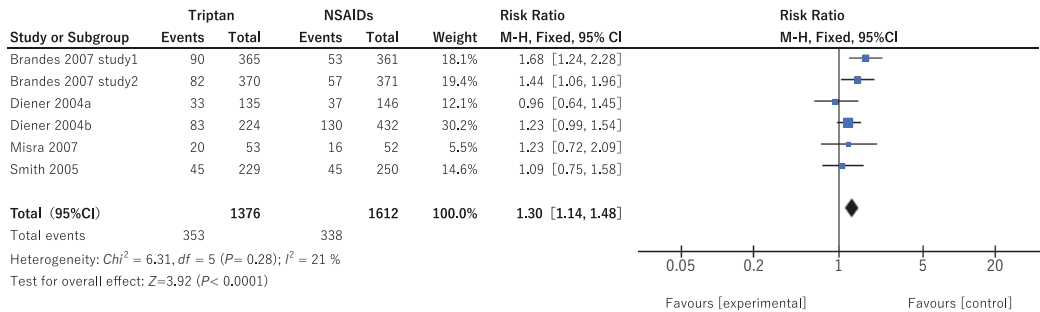
研究数	デザイン	限界	質評価			その他の要因	結果の要約			重要性		
			非一貫性	非直接性	不精確さ		患者数(人)		効果		質	
							トリプタン	NSAIDs				相対 (95%CI)
投与2時間時点での頭痛消失												
6	RCT	深刻な限界なし	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻 ^{*1}	なし	353/1,376 (25.7%)	338/1,612 (21.0%)	RR 1.30 (1.14~1.48)	63増/1,000対 (29増~101増)	⊕⊕⊕○ 中(B)	重大
投与2時間時点での悪心消失												
4	RCT	深刻な限界なし	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻な不精確さなし ^{*2}	なし	671/1,058 (63.4%)	823/1,186 (69.3%)	RR 0.92 (0.86~0.97)	56減/1,000対 (97減~21減)	⊕⊕⊕⊕ 高(A)	重大
投与2時間時点での光過敏消失												
4	RCT	深刻な限界なし	深刻 ^{*3}	深刻な非直接性なし	深刻 ^{*1}	なし	511/1,058 (48.3%)	626/1,186 (52.8%)	RR 0.95 (0.87~1.03)	26減/1,000対 (69減~16増)	⊕⊕⊕○ 低(Cx)	重要
投与2時間時点での首過敏消失												
4	RCT	深刻な限界なし	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻 ^{*1}	なし	558/1,058 (52.7%)	645/1,186 (54.4%)	RR 1.00 (0.92~1.08)	0減/1,000対 (44減~44増)	⊕⊕⊕⊕ 中(B)	重要
投与24時間での有害事象												
7	RCT	深刻な限界なし	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻な不精確さなし ^{*2}	なし	365/1,508 (24.2%)	276/1,868 (14.8%)	RR 1.65 (1.43~1.90)	96増/1,000対 (64増~133増)	⊕⊕⊕⊕ 高(A)	重大
投与24時間での薬剤特有の有害事象												
4	RCT	深刻な限界なし	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻な不精確さなし ^{*2}	なし	103/552 (18.7%)	87/706 (12.3%)	RR 1.64 (1.27~2.12)	79増/1,000対 (33増~138増)	⊕⊕⊕⊕ 高(A)	重大
投与24時間での頭痛軽減												
3	RCT	深刻な限界なし	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻な不精確さなし ^{*2}	なし	135/949 (14.2%)	104/967 (10.8%)	RR 1.32 (1.04~1.68)	34増/1,000対 (4増~73増)	⊕⊕⊕⊕ 高(A)	重大
投与24時間での頭痛軽減												
5	RCT	深刻な限界なし	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻な不精確さなし ^{*2}	なし	449/1,273 (35.3%)	382/1,291 (29.6%)	RR 1.19 (1.07~1.33)	56増/1,000対 (21増~98増)	⊕⊕⊕⊕ 高(A)	重大
投与24時間以内でのレスキュー薬の使用												
6	RCT	深刻な限界なし	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻 ^{*1}	なし	526/1,361 (38.6%)	680/1,600 (42.5%)	RR 0.92 (0.84~1.00)	34減/1,000対 (68減~0減)	⊕⊕⊕⊕ 中(B)	重大

^{*1} 絶対差の信頼区間は、臨床決断の閾値をまたいでいる。
^{*2} 絶対差の信頼区間が臨床決断の閾値をまたがない、またイベント発生数は十分にOISを超える。
^{*3} I²が82%である。

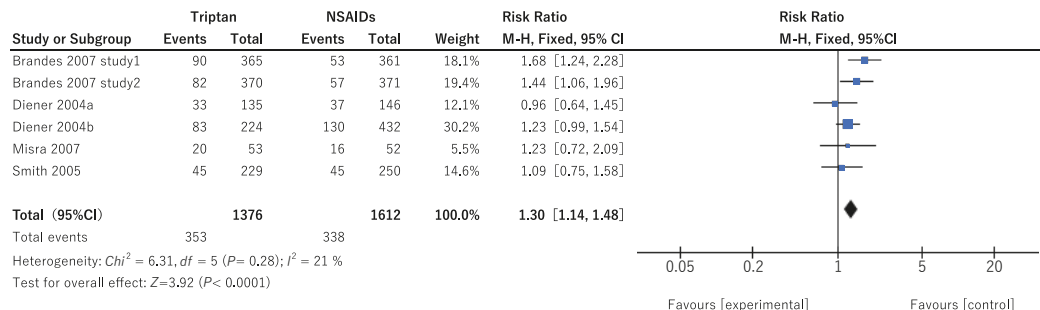
資料 2 | PRISMA flow



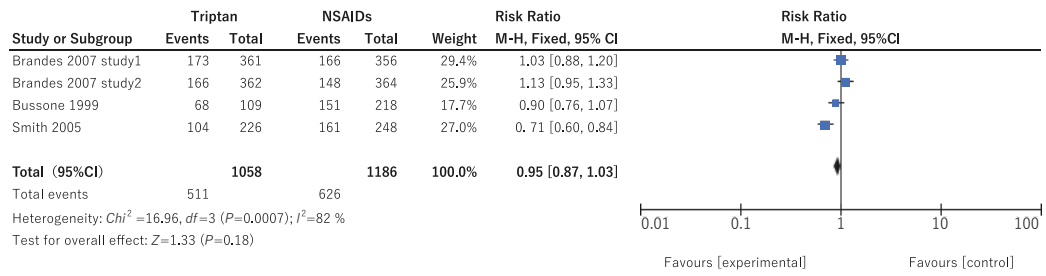
資料 3 | 投与 2 時間時点での頭痛消失



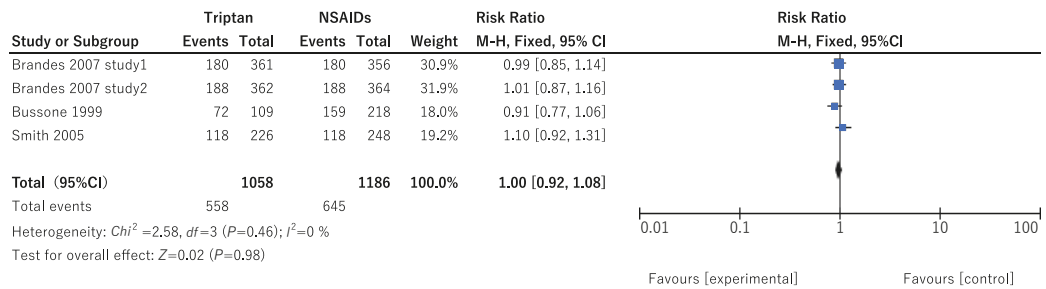
資料 4 | 投与 2 時間時点での悪心消失



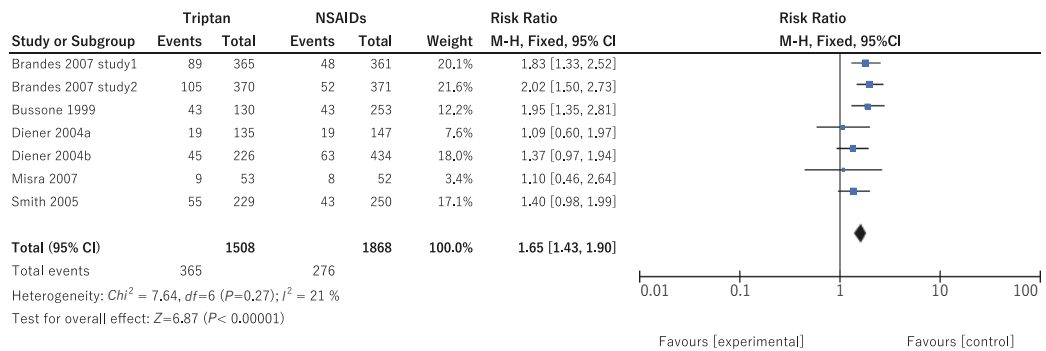
資料 5 | 投与 2 時間時点での光過敏消失



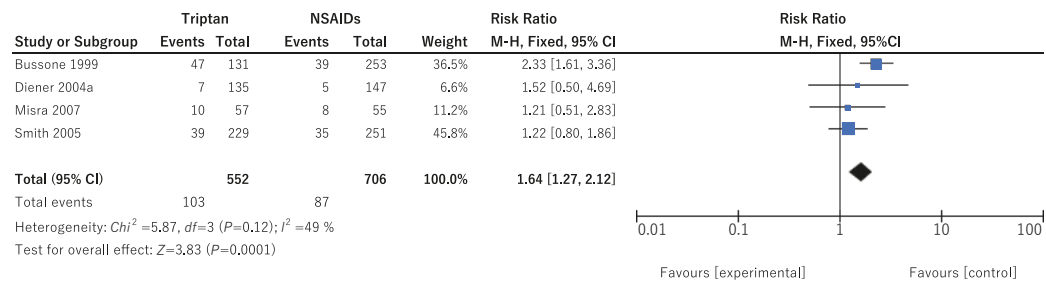
資料 6 | 投与 2 時間時点での音過敏消失



資料 7 | 投与 24 時間での有害事象



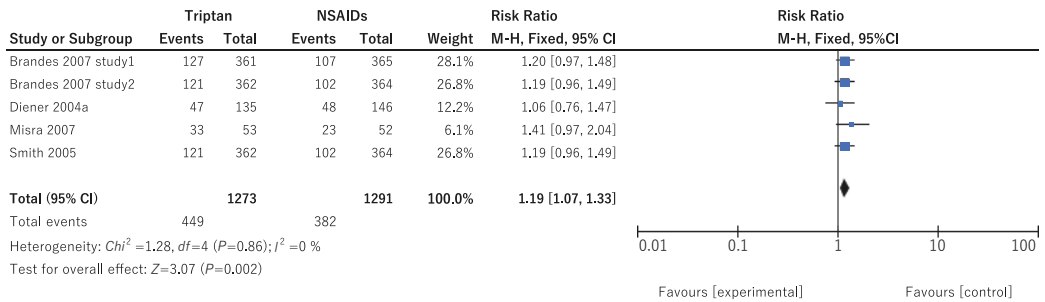
資料 8 | 投与 24 時間での薬剤特有の有害事象



資料 9 | 投与 24 時間での頭痛消失



資料 10 | 投与 24 時間での頭痛軽減



資料 11 | 投与 24 時間以内でのレスキュー薬の使用



資料 12 | トリプタンと NSAIDs の薬価の比較 (2021 年 4 月現在)

トリプタン	先発品 (円)	後発品 (円)
スマトリプタン 50 mg	579.9	203.8
ゾルミトリプタン 2.5 mg	639.6	190
ゾルミトリプタン OD2.5 mg	639.6	215.3
エレトリプタン 20 mg	610.4	214.2
リザトリプタン 10 mg	587.5	155.8
リザトリプタン OD10 mg	590.2	180.7
ナラトリプタン 2.5 mg	749.8	278
NSAIDs	先発品 (円)	後発品 (円)
アスピリン末 1.0 g	3.33	—
イブプロフェン 100 mg**	5.9	5.1
ジクロフェナク 25 mg*	10	5.7
ナプロキセン 100 mg**	6.5	—
ロキソプロフェン 60 mg*	12.4	8~9.8

* 保険診療における片頭痛に対する適応外使用が認められている。

** 保険適用外である。

文献

- 1) Freitag F, Diamond M, Diamond S, et al : Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache* 2008 ; 48(6) : 921-930.
- 2) Derry S, Moore RA : Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (4) : CD008040.
- 3) Dowson A, Ball K, Haworth D : Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (Domperamol) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine : a randomised UK primary care study. *Curr Med Res Opin* 2000 ; 16(3) : 190-197.
- 4) Diener HC, Eikermann A, Gessner U, et al : Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004 ; 52(1) : 50-56.
- 5) Diener HC, Bussone G, de Liano H, et al : EMSASI Study Group : Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004 ; 24(11) : 947-954.
- 6) Misra UK, Kalita J, Yadav RK : Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine : a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007 ; 8(3) : 175-179.
- 7) Bussone G, Grazi L, D'Amico D, et al : 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(4) : 232-240.
- 8) Smith TR, Sunshine A, Stark SR, et al : Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005 ; 45(8) : 983-991.
- 9) Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al : Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine : a randomized trial. *JAMA* 2007 ; 297(13) : 1443-1454.
- 10) Friedman BW, Solorzano C, Esses D, et al : Treating headache recurrence after emergency department discharge : a randomized controlled trial of naproxen versus sumatriptan. *Ann Emerg Med* 2010 ; 56(1) : 7-17.
- 11) Dib M, Massiou H, Weber M, et al : Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine — a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002 ; 58(11) : 1660-1665.
- 12) Myllylä 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* 1999 ; 38(3) : 201-207.
- 13) Kudrow D, Thomas HM, Ruoff G, et al : Valdecobix for treatment of a single, acute, moderate to severe migraine headache. *Headache* 2005 ; 45(9) : 1151-1162.
- 14) 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(5) : 314-322.
- 15) Diener HC, Jansen JP, Reches A, et al : 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 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002 ; 47(2) : 99-107.
- 16) Christie S, Göbel H, Mateos V, et al : 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.
- 17) Láinez MJ, Galván J, Heras J, et al : Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007 ; 14(3) : 269-275.
- 18) Winner P, Ricalde O, LeForce B, et al : A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996 ; 53(2) : 180-184.
- 19) Touchon J, Bertin L, Pilgrim AJ, et al : A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1996 ; 47(2) : 361-365.
- 20) Derry CJ, Derry S, Moore RA : Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; (2) : CD008615.
- 21) Law S, Derry S, Moore RA : Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; (4) : CD008541.
- 22) Rabbie R, Derry S, Moore RA : Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (4) : CD008039.
- 23) Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al : International Headache Society Clinical Trials Standing Committee : Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults : fourth edition. *Cephalalgia* 2019 ; 39(6) : 687-710.
- 24) Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al : 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.
- 25) 竹島多賀夫, 菊井祥二, 山下 晋 : 片頭痛の治療—最近の進歩. *神経内科* 2012 ; 77(4) : 359-367.
- 26) Tomita M, Suzuki N, Igarashi H, et al : Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcutaneous sumatriptan injection. *Internal Medicine* 2002 ; 41(8) : 622-625.
- 27) Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al : Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel : Consensus statement : cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004 ; 44(5) : 414-425.
- 28) Dahlöf CG, Mathew N : Cardiovascular safety of 5HT_{1B/1D} agonists—is there a cause for concern ? *Cephalalgia* 18(8) : 539-545, 1998.

- 29) O'Quinn S, Davis RL, Gutterman DL, et al : Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 19(4) : 223-231, 1999.
- 30) Hall GC, Brown MM, Mo J, et al : Triptans in migraine : the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004 : 62(4) : 563-568.
- 31) Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al : Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology* 2015 : 84(7) : 688-695.

■ 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2021/1/6)

#1 トリプタン 1,078 件

((migraine [TW]) OR (vascular headache [TW]) OR (hemicrania [TW])) AND ((triptan [TW]) OR (sumatriptan [TW]) OR (zolmitriptan [TW]) OR (eletriptan [TW]) OR (rizatriptan [TW]) OR (naratriptan [TW]) OR (almotriptan [TW]) OR (frovatriptan [TW])) AND ((randomized controlled trial [PT]) OR (controlled clinical trial [PT]) OR (randomized [TIAB]) OR (placebo [TIAB]) OR (clinical trials as topic [mesh : noexp]) OR (randomly [TIAB]) OR (trial [TI])) NOT (animals [MH]) NOT humans [MH]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])

#2 NSAIDs, アセトアミノフェン 421 件

((migraine [TW]) OR (vascular headache [TW]) OR (hemicrania [TW])) AND ((non-steroidal anti-inflammatory drugs [TW]) OR (aspirin [TW]) OR (acetaminophen [TW]) OR (ibuprofen [TW]) OR (naproxen [TW]) OR (indomethacin [TW]) OR (indometacin [TW]) OR (diclofenac [TW]) OR (ketoprofen [TW]) OR (mefenamic acid [TW]) OR (celecoxib [TW]) OR (etodolac [TW])) AND ((randomized controlled trial [PT]) OR (controlled clinical trial [PT]) OR (randomized [TIAB]) OR (placebo [TIAB]) OR (clinical trials as topic [mesh : noexp]) OR (randomly [TIAB]) OR (trial [TI])) NOT (animals [MH]) NOT humans [MH]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])

#3 エルゴタミン 225 件

((migraine [TW]) OR (vascular headache [TW]) OR (hemicrania [TW])) AND ((ergotamine [TW]) OR (dihydroergotamine [TW])) AND ((randomized controlled trial [PT]) OR (controlled clinical trial [PT]) OR (randomized [TIAB]) OR (placebo [TIAB]) OR (clinical trials as topic [mesh : noexp]) OR (randomly [TIAB]) OR (trial [TI])) NOT (animals [MH]) NOT humans [MH]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])

・ 検索 DB : 医中誌 Web(2021/1/6)

#1 トリプタン 26 件

((片頭痛/TH) OR (偏頭痛/TH) OR (血管性頭痛 TH)) AND ((トリプタン/TH) OR (スマトリプタン/AL) OR (ゾルミトリプタン/AL) OR (エレトリプタン/AL) OR (リザトリプタン/AL) OR (ナラトリプタン/AL)) AND (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン) AND (PT=会議録除く)

#2 NSAIDs, アセトアミノフェン 1 件

((片頭痛/TH) OR (偏頭痛/TH) OR (血管性頭痛 TH)) AND ((非ステロイド系消炎鎮痛薬/TH) OR (アスピリン/AL) OR (アセトアミノフェン/AL) OR (イブプロフェン/AL) OR (ナプロキセン/AL) OR (インドメタシン/AL) OR (インドメタシンファルネシル/AL) OR (ジクロフェナク/AL) OR (セレコキシブ/AL) OR (ロキソプロフェン/AL)) AND (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン) AND (PT=会議録除く)

#3 エルゴタミン 1 件

((片頭痛/TH) OR (偏頭痛/TH) OR (血管性頭痛 TH)) AND ((エルゴタミン/AL) OR (ジヒドロエルゴタミン/AL)) AND (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン) AND (PT=会議録除く)

・ 二次資料, ハンドサーチにより 8 文献追加(文献 24~31)

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、もしくは片頭痛発作早期（発症より1時間くらいまで）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。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

トリプタン使用に関しては、おおむね片頭痛発作早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、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、発作開始後早期の使用が効果的であることが複数の研究報告より明らかである¹⁻⁹⁾。Act when Mild (AwM) study⁹⁾では、491人の片頭痛患者に対するRCTにおいて、almotriptan 12.5 mg内服のタイミングを軽度で発作早期の群と、中等度もしくは重度の群に分けて検討しており、軽度の片頭痛発作時の服用と発作開始から1時間以内の服用が効果的であると結論している。アロディニアを有する症例ではトリプタンの効果が減じることが報告されている¹⁰⁻¹³⁾。TEMPO study¹⁴⁾では、医師がトリプタンの服用タイミングを早期に切り替えるよう指導することにより、3回の片頭痛発作中少なくとも2回で服用2時間以内に無痛状態を達成した患者の割合が、遅延服用時の38%から54%に増加し($p < .05$)、医師によるトリプタン早期服用指導の有用性が確認されている。さらにこの研究では、ロジスティックス解析により頭痛の重症度は評価項目には影響を与えなかったことも示されており、中等度/重度の頭痛発作であっても早期の服用により軽度の発作と同様に頭痛が改善することが示唆されている。このように早期服用の効果についてのエビデンスは確立している。

患者が早期服用を躊躇する要因の検討では、①トリプタンの不足を心配して、②薬の内服が嫌いである、③トリプタンの副作用を心配して、④トリプタンが高額な薬であるから、といった理由が挙げられている¹⁵⁾。いわゆる「我慢服用」(頭痛がひどくなるまで待ってから服用するパターン)でも、一定の効果は期待できるものの、有効率が著しく低下するため、「MOHのリスクを考慮しながらも、我慢服用は避け、できる限り早期服用をすること。これによりトリプタンの効果が最大限発揮される」という患者指導が望ましい。トリプタンはNSAIDsと比較すると高価な薬剤ではあるが、頭痛発作の持続時間および生産性喪失の時間を短縮し、患者のQOLを改善することから、早期服用は社会的観点からもトータルコストを減少させること

が示されている¹⁶⁾。

前兆期のトリプタン服用については、スマトリプタン、エレクトリプタン、ゾルミトリプタンで片頭痛の改善に効果はなかったことが示されている¹⁷⁻¹⁹⁾。一方で、小規模オープンラベル試験において、前兆期のスマトリプタン 100 mg が有用であったという報告²⁰⁾もあり、明確な結論を出すまでには至っていない。前兆期のトリプタン服用は積極的には推奨されないが、発作回数が少なく、前兆後には必ず重度の頭痛発作が生じるような症例では試みる価値はあるかもしれない。ただしこのような場合でも、経過とともに「典型的な前兆のみで頭痛の伴わないもの」へ移行する症例もあることから、漫然とした前兆期のトリプタン服用継続は避け、定期的な確認と見直しを指示することが望ましい。予兆期のトリプタン服用については報告が少なく、有効性は不明である。これらのエビデンスを踏まえ、エキスパートオピニオンは次の2点である。① 前兆などにより明確に頭痛発現時期が推定できる患者では頭痛発現前のトリプタン使用も有効である場合がある、② 経験的に予兆期・前兆期にトリプタンを使用して頭痛発作の発現が抑制できている患者では、服薬日数が過多にならず MOH への進展のリスクが低いと判断できれば使用は容認する。これ以外の患者でのトリプタンの予兆期・前兆期の使用は避けるべきである。

文献

- 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, et al : 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, et al : 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, et al : 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, et al : 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, et al : Symptoms of cutaneous sensitivity pre-treatment and post-treatment : results from the rizatriptan TAME studies. *Cephalalgia* 2007 ; 27 (9) : 1055-1060.
- 13) Lipton RB, Munjal S, Buse DC, et al : Allodynia is associated with initial and sustained response to acute migraine treatment : results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2017 ; 57 (7) : 1026-1040.
- 14) Lantéri-Miner M, Mick G, Allaf B : Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment : the TEMPO study. *Cephalalgia* 2012 ; 32 (3) : 226-235.
- 15) Landy SH, Turner IM, Runken MC, et al : A cross-sectional survey to assess the migraineur's medication decision-making beliefs : determining when a migraine is triptan-worthy. *Headache* 2013 ; 53 (7) : 1134-1146.
- 16) Slof J : Cost-effectiveness analysis of early versus non-early intervention in acute migraine based on evidence from the 'Act when Mild' study. *Appl Health Econ Health Policy* 2012 ; 10 (3) : 201-215.
- 17) Bates D, Ashford E, Dawson R, et al : Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Sumatriptan Aura Study Group. Neurology* 1994 ; 44 (9) : 1587-1592.
- 18) Dowson A : Can oral 311C90, a novel 5-HT_{1D} agonist, prevent migraine headache when taken during an aura? *Eur Neurol* 1996 ; 36 (Suppl 2) : 28-31.
- 19) Olesen J, Diener HC, Schoenen J, et al : No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004 ; 11 (10) : 671-677.
- 20) Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, et al : Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. *Headache* 2009 ; 49 (7) : 1001-1004.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/12/27)
 - migraine & triptan & early 213 件
 - migraine & timing & trial 21 件 OR randomized 13 件
 - migraine & treatment & triptan 2,327 件
 - migraine & treatment & triptan & preference 69 件 OR comparison 131 件
 - migraine & treatment & triptan & aura 278 件
 - migraine & treatment & triptan & prodromal 3 件

複数のトリプタンをどう使い分けるか

推奨

いずれのトリプタンも片頭痛発作に対する急性期治療薬としての臨床効果は明らかである。しかしながら、個々のトリプタンの特性についてはわずかながら差異がある。

推奨：該当なし

背景・目的

トリプタンは片頭痛の急性期治療薬として効果があり広く用いられている。片頭痛 663 人において頭痛発作時に、52% はトリプタン、21% は非トリプタン治療を好み、18% はトリプタンと鎮痛薬双方を個々の発作に使い、9% は嗜好なし、と回答した¹⁾。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、個々の患者により臨床効果に差異があり、嗜好も多様であることはしばしば経験される。これらのトリプタンに対する患者個々の反応性の差や嗜好の多様性を踏まえて、トリプタン経口薬の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。現在、海外では7種類のトリプタン製剤がある。スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、ナラトリプタン、almotriptan、frovatriptan は5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1F} 受容体に作用し、リザトリプタンは5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 受容体に作用する²⁾。わが国では5種類（スマトリプタンのみ経口薬のほか、点鼻薬、皮下注射薬もあり）が使用可能である。表1に示すようにトリプタンの薬理学的特性では、ゾルミトリプタンとナラトリプタンを除き経口薬では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（特に在宅自己注射は0.18時間）、片頭痛発作重積例やトリプタンの服用のタイミングを逃してしまった症例などにスマトリプタン注射薬は有効であり、悪心・嘔吐などによりトリプタンの服用が困難な場合にはスマトリプタン点鼻薬や注射薬が有用である。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。海外では半減期の長いfrovatriptan（25時間）がある。わが国では片頭痛発作の再燃や月経開始前後2日で生じる月経時片頭痛の際にはナラトリプタンの選択を考慮する。

個々のトリプタン製剤では薬理学的特性に差異があるため（表1）、各種トリプタン製剤の比較検討が必要であるが、すべてのトリプタン製剤を比較検討した研究はない。個々の患者のトリプタン製剤の選択においては、効果発現の速さ、効果の持続時間の長さ、副作用の少なさが、選択基準として挙げられる。

Almotriptan 12.5 mg とリザトリプタン 10 mg の嗜好に関するランダム化オープンラベルク

表 1 | トリプタンの薬物動態

薬剤名		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® (GSK)	錠	50	1.8 ± 0.9	2.2 ± 0.3
		点鼻液	20	1.30 ± 0.73	1.87 ± 0.53
		注射 (アンプル) §	3	0.23 ± 0.06	1.78 ± 0.27
		キット	3	0.18 ± 0.04	1.71 ± 0.26
	スマトリプタン (サンドファーマ)	錠	50	1.8 ± 0.9	2.2 ± 0.3
スマトリプタン (日医工)	錠	50	1.43 ± 0.73	2.27 ± 1.08	
ゾルミトリプタン	ゾーミッグ® (沢井)	錠	2.5	3.00*	2.40 [†]
		口腔内速溶錠	2.5	2.98*	2.90 [†]
	ゾルミトリプタン (日医工)	口腔内崩壊錠	2.5	3.2 ± 1.6	3.25 ± 1.06
エレトリプタン	レルボックス® (ファイザー)	錠	20	1.0 ± 0.32	3.2
	エレトリプタン (ファイザー)	錠	20	1.0 ± 0.32	3.2
	エレトリプタン (日医工)	錠	20	0.85 ± 0.31	4.96 ± 0.79
	エレトリプタン (アメル)	口腔内崩壊錠	20	1.71 ± 0.79	4.44 ± 0.73
リザトリプタン	マクスルト® (エーザイ)	錠	10	1.0	1.6
		口腔内崩壊錠	10	1.3	1.7
	リザトリプタン (ファイザー)	口腔内崩壊錠	10	0.96 ± 0.37	1.96 ± 0.22
ナラトリプタン	アマージ® (GSK)	錠	2.5	2.68 ± 1.34	5.05 ± 1.71
	ナラトリプタン (寿)	錠	2.5	2.3 ± 1.3	7.8 ± 1.2

T_{max} : 最高血中濃度到達時間, T_{1/2} : 消失半減期, *中央値, †平均, §販売中止
 (各薬剤の薬物動態は、国内添付文書および製薬会社からの情報収集により作成)

ロスオーバー、オープンラベル試験では 54.5% が almotriptan を好み、その理由として有効性が 43%、即効性が 34% であった³⁾。

リザトリプタンと他のトリプタン製剤との比較を行った 5 つのプラセボ対照 RCT の事後解析では、患者の満足度はリザトリプタン群で高かった (リザトリプタン 10 mg 対スマトリプタン 50 mg : 40% 対 35%, リザトリプタン 10 mg 対スマトリプタン 100 mg : 33% 対 26%, リザトリプタン 10 mg 対ナラトリプタン 2.5 mg : 33% 対 19%, リザトリプタン対ゾルミトリプタン 2.5 mg : 38% 対 30%)⁴⁾。また悪心に対する有効性に関して 2 時間以内に悪心が消失した割合はリザトリプタン 10 mg がスマトリプタン 100 mg (66% 対 58%), スマトリプタン 50 mg (68% 対 57%), ナラトリプタン 2.5 mg (59% 対 45%) より高かったが、ゾルミトリプタン 2.5 mg (65% 対 61%) とは差がなかった⁵⁾。

ゾルミトリプタン 2.5 mg とスマトリプタン 50 mg の嗜好に関する片頭痛患者 100 人を対象にしたオープンラベル試験では、44% がゾルミトリプタン、27% がスマトリプタンを好み、27% は同等と回答した。いずれかを選んだ理由は即効性 73%、長い持続時間 39%、少ない副作用 35%、安価 13% であった⁶⁾。

片頭痛患者 176 人のスマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンの嗜好と切り替えのパターンに関する後ろ向き調査では全体ではトリプタンの嗜好に差はなかったが、女性はゾルミトリプタンを好み、男性より他のトリプタンへの切り替えが多く、前兆のある片頭痛で

はスマトリプタンの使用が多かった⁷⁾。

エレクトリプタンとゾルミトリプタンの効果に関する片頭痛患者 1,587 人を対象にした多施設二重盲検ダブルダミー並行群間試験では、治療 2 時間後の頭痛に対する有効性はエレクトリプタン 80 mg で 74%、エレクトリプタン 40 mg で 64%、ゾルミトリプタン 2.5 mg で 60% であり、患者の許容性（嗜好）はエレクトリプタン 80 mg で 61%、エレクトリプタン 40 mg で 64%、ゾルミトリプタン 2.5 mg で 53% であった⁸⁾。

53 RCT のメタアナリシスではすべてのトリプタン製剤（スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、エレクトリプタン、almotriptan）は有効であり忍容性も高かったが、そのなかでもリザトリプタン 10 mg、エレクトリプタン 80 mg、almotriptan 12.5 mg による頭痛治療の成功率が高かった⁹⁾。

副作用の観点からみると、リザトリプタン、ゾルミトリプタンは副作用が少なく、エレクトリプタンでは薬物相互作用が、ナラトリプタンでは緩徐な効果発現および低い有効性が、スマトリプタン注射薬では副作用（倦怠感、脱力感、悪心・嘔吐、眠気など）が多いことが問題となる。一方有益な点としては、スマトリプタン注射薬では効果発現が最も速く、効果も高い。リザトリプタン口腔内崩壊錠は内服薬のなかでは効果発現が最も速く、再発率が低く、エレクトリプタンも再発率が低い¹⁰⁾。スマトリプタン注射薬で効果が得られなかった患者の 70~80% ではリザトリプタンおよびゾルミトリプタンいずれかの効果が得られた。すべてのトリプタンを組み合わせれば頭痛に対する反応性は 90% に達した¹⁰⁾。

トリプタン製剤にはジェネリック医薬品（後発医薬品）が使用可能なものが多い。その薬物動態は先発品とほぼ同等であるが（表 1）、有効性は患者の嗜好により異なる可能性がある。

片頭痛を対象にした 74 RCT のメタアナリシスではすべてのトリプタン製剤（エレクトリプタン、スマトリプタン、リザトリプタン、almotriptan、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン）はプラセボに比べて頭痛に対する有意な有効性を示した¹¹⁾。そのなかでもエレクトリプタンは最も高い有効性を示した（発症 2 時間後の頭痛消失 68%、24 時間持続する頭痛消失 54%）。

患者は個々のトリプタン製剤の効果に違いを感じ、そのため患者によってトリプタンの嗜好が異なる¹⁾。トリプタン製剤はすべて急性期片頭痛治療薬として有効である。前述した通りすべてのトリプタンの組み合わせにより反応性は著明に増加することから、頭痛への反応性をみながら、よりよい効果が得られるようにトリプタンを変更していくことが望ましい。

文献

- 1) Dowson AJ, Tepper SJ, Dahlof C : Patients' 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) Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Haanes KA, et al : Characterization of binding, functional activity, and contractile responses of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Br J Pharmacol* 2019 ; 176(24) : 4681-4695.
- 3) Diez 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.
- 4) Gerth WC, McCarroll KA, Santanello NC, et al : Patient satisfaction with rizatriptan versus other triptans : direct head-to-head comparisons. *Int J Clin Pract* 2001 ; 55(8) : 552-556.
- 5) Lipton RB, Pascual J, Goadsby PJ, et al : Effect of rizatriptan and other triptans on the nausea symptom of migraine : a post hoc analysis. *Headache* 2001 ; 41(8) : 754-763.
- 6) Pascual J, Munoz R, Leira R : An open preference study with sumatriptan 50 mg and zolmitriptan 2.5 mg in 100 migraine patients. *Cephalalgia* 2001 ; 21(6) : 680-684.
- 7) Sandor P, Agosti R : Which triptan would you like? A retrospective triptan preference study. *Cephalalgia* 2001 ; 21(4) : 408 (Abstract of the 10th Congress of the International Headache Society).
- 8) Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, et al : Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003 ; 23(10) : 942-952.
- 9) Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al : Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists in acute migraine treatment : a

- meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001 ; 358 (9294) : 1668-1675.
- 10) Oliver RL, Taylor A : Choosing the right triptan : discussion of current triptan options in the treatment of migraine. *Pract Pain Manag* 2017 ; 3 (1).
<https://www.practicalpainmanagement.com/pain/headache/migraine/choosing-right-triptan>
- 11) Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, et al : Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine : a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* 2014 ; 34 (4) : 258-267

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/26)
 - migraine & treatment & triptan 3,192 件
 - migraine & treatment & triptan & preference 81 件
 - migraine & treatment & triptan & (preference OR comparison) 242 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、坐薬、経皮薬の適応となる。効果発現のスピードは注射薬が最も速く、点鼻薬と坐薬はほぼ同等であり、患者の用途に合わせて選択する。

注射薬	強い推奨/エビデンスの確実性 A
点鼻薬	強い推奨/エビデンスの確実性 A

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 5-HT 作動薬であるトリプタンの非経口薬が開発されてきた。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（2020 年 11 月において、坐薬、経皮薬は日本未発売）の効果には差があり、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

非経口トリプタンは片頭痛発作期の治療薬として、特に経口薬に比較して早期に効果を示し、片頭痛重症発作に有効である^{1,2)}。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³⁾、スマトリプタン点鼻薬⁴⁾の 2 剤形ある。海外では上記以外にナラトリプタン注射薬⁵⁾、ゾルミトリプタン点鼻薬^{6,7)}、スマトリプタン坐薬⁸⁾、スマトリプタン経皮薬^{9,10)}が使用されている。

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、胃腸障害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、注射薬、点鼻薬、坐薬、経皮薬の適応となる。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。ただし、スマトリプタンの坐薬と経皮薬については、その知見が十分なく、近年は研究報告も減少している。

文献

- 1) Tfelt-Hansen P: Pharmacological strategies to treat attacks of episodic migraine in adults. Expert Opin Pharmacother 2021; 22(3): 305-316.
- 2) Tfelt-Hansen P, Diener HC: Onset of action in placebo-controlled migraine attacks trials: a literature review and recommendation. Cephalalgia 2021; 41(2): 148-155.

- 3) Derry CJ, Derry S, Moore RA : Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults — overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; (5) : CD009108.
- 4) Menshawy A, Ahmed H, Ismail A, et al : Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks : a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2018 ; 39(1) : 31-44.
- 5) Tfelt-Hansen P : Maximum effect of triptans in migraine? A comment. *Cephalalgia* 2008 ; 28(7) : 767-768.
- 6) Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, et al : Zolmitriptan (Zomig). *Expert Rev Neurother* 2004 ; 4(1) : 33-41.
- 7) Lampl C, Huber G, Haas S, et al : Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. *Cephalalgia* 2008 ; 28(10) : 1031-1038.
- 8) Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, et al : Sumatriptan (50 mg tablets vs. 25 mg suppositories) in the acute treatment of menstrually related migraine and oral contraceptive-induced menstrual migraine : a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2010 ; 26(10) : 773-779.
- 9) Schulman EA : Transdermal sumatriptan for acute treatment of migraineurs with baseline nausea. *Headache* 2012 ; 52(2) : 204-212.
- 10) Rapoport AM, Freitag F, Pearlman SH, et al : 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.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/11/12)
- migraine
 - {& randomized controlled trial} 2,652 件
 - {& meta analysis} 742 件
 - {& guideline} 469 件
 - & sumatriptan 415 件
 - & injection 292 件
 - & subcutaneous 164 件
 - & nasal spray 49 件
 - & transdermal 29 件
 - & rectal 20 件

スマトリプタン在宅自己注射は、どのような患者に、 どう使用するか(適応, 副作用, 禁忌)

推奨

スマトリプタン在宅自己注射の適応は群発頭痛あるいは片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が困難なためコントロールが難しい場合に適応となる。

スマトリプタン皮下注の主な副作用には、悪心、胸部不快感、動悸、注射部位出血、倦怠感、傾眠がある。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。家族性片麻痺性片頭痛（FHM）、孤発性片麻痺性片頭痛（SHM）、脳幹性前兆を伴う片頭痛の患者、心疾患・脳血管障害・末梢循環障害の既往がある患者、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。エルゴタミン系製剤・スマトリプタン以外のトリプタンを内服中の患者にスマトリプタン在宅自己注射を処方する場合には、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。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

スマトリプタン皮下注は群発頭痛発作に有効な治療手段である。群発頭痛は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、診察した時点では発作が改善していることも多い。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。群発頭痛発作時、重度の片頭痛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。

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プタン在宅自己注射については救急外来を受診し注射薬で対処し効果があつた患者など、極めて重度の発作を起こした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。ただしスマトリプタ

在宅自己注射の適応を決める際には、従来の経口薬・他の併用薬などによる十分な治療を実践し、さらに医療機関においてスマトリプタン注射薬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、スマトリプタン注射薬は、錠剤、点鼻薬と同様に高い有効性と安全性が確認されている¹⁾。スマトリプタン自己注射薬「イミグランキット皮下注3mg」の国内での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、倦怠感および傾眠(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⁾。

小児でのスマトリプタン皮下注の症例対照研究はない。片頭痛患者でのスマトリプタン皮下注のオープンラベル試験では、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、在宅自己注射は用いないことが望ましい。

スマトリプタン投与後の心疾患発症の可能性については、スマトリプ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⁾。また、トリプタン投与後に血管イベントを起こした32例の報告⁵⁾では、心臓が21例と最も多かった。心疾患の既往、他の血管作動性の薬剤との併用、血管イベントリスク(高血圧、脂質異常症、喫煙など)の危険因子をもたないものは32例中4人だけであった。以上のことから、トリプ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まれ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

- ① 必ず、二次性頭痛を除外し、片頭痛、群発頭痛または片頭痛の確定診断を行う。
- ② 患者自身が自分で片頭痛あるいは群発頭痛の判断ができる患者に限定して処方する。
- ③ 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。実際は、「イミグランキット皮下注3mg用注器スターパック」を用いて説明する。場合によって、発売元の動画サイトも参照するよう指導する。
- ④ 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。
- ⑤ 片頭痛患者で経口薬や点鼻薬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、スマトリプタン在宅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。
- ⑥ スマトリプタン在宅自己注射は、その剤形特性から、投与時の血中濃度の上昇が急であり、経口薬や点鼻薬でみられなかった副作用が現われる可能性があることを念頭におき処方を検討する。
- ⑦ 片頭痛における処方量は、1回あたり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。
- ⑧ 過去にスマトリプタン皮下注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。スマトリプ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。

- ⑨ 数年間、スマトリプタン在宅自己注射を処方していない患者には、再度、使用手順を説明し、器材、注射薬の使用期限を確認する。
- ⑩ 「注射薬」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。
- ⑪ 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, 他: 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, 他: 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, et al: 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, et al: Evidence against strong correlation between chest symptoms and ischemic coronary changes after subcutaneous sumatriptan injection. Intern Med 2002; 41(8): 622-625.
- 5) 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(2019/10/12)
sumatriptan & injection 407件
sumatriptan & injection & self 34件
- ・検索 DB: 医中誌 Web(2019/10/12)
スマトリプタン & 皮下注 94件
スマトリプタン & 自己注 24件

片麻痺性片頭痛の急性期にトリプタンは有効か

推奨

片麻痺性片頭痛の急性期にはトリプタンを使用しないことが推奨される。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

片頭痛前兆の発症機序として、過去には脳血管の収縮が原因と考えられていた時期がある^{1,2)}。片頭痛急性期治療薬であるトリプタンは5-HT_{1B/1D}受容体作動薬であり、作用機序として拡張した脳血管収縮、および三叉神経からの血管作動性ニューロペプチド放出の抑制、侵害受容性神経伝達物質の放出抑制などが知られている³⁾。またエルゴタミンは、血管収縮がトリプタンよりも約3倍長く持続するとされるが、Wolffらは1938年の論文で、片頭痛に対するエルゴタミンの有効性は脳血管の血管収縮によるものであると報告している⁴⁾。このような背景があり、トリプタンやエルゴタミンは、片頭痛性脳梗塞や前兆を増悪させる懸念から、片麻痺性片頭痛および脳幹性前兆を伴う片頭痛では使用が禁じられており^{1,2,5)}、添付文書上も禁忌とされている。現在では、片頭痛前兆の発症機序としてCSDが関与すると考えられているため、これらの使用禁忌について疑問を投げかける医師もいる^{1,2)}。本CQでは、片麻痺性片頭痛に対するトリプタン使用についてのエビデンスを含めた、急性期の対応について文献検索を行った。

解説・エビデンス

片麻痺性片頭痛は比較的まれな疾患であるため^{6,7)}、片麻痺性片頭痛の急性期治療について前向きに検討されたまとまったデータはない。原則的に通常の片頭痛と同様であるとされており⁸⁾、NSAIDsや制吐薬、また脱水に対する輸液などで加療を行うのが望ましいと考えられるが検索可能なエビデンスはない。一方、片麻痺性片頭痛に対するトリプタンの使用については、背景・目的の項で示したように議論がある。

後ろ向きな検討では、4人の運動性前兆を有する患者を含む13人の前兆の目立つ片頭痛患者がトリプタンにより治療されたが、有害事象はなかったと報告されている¹⁾。また40人の脳幹性前兆を伴う片頭痛（原文ではbasilar migraine）患者、および5人の片麻痺性片頭痛患者に対してトリプタンが投与されたが、脳梗塞や心筋梗塞などの有害事象は認められず、前兆のある片頭痛と比較して血管イベントのリスクが高いという明確な証拠はなかった⁵⁾。さらにトリプタンが使用された76人の片麻痺性片頭痛患者における検討では、37人が脳幹性前兆を伴う片頭痛（原文ではbasilar-type migraine）の診断基準も満たしており、1人あたり平均257.2回トリプタンを使用していた。トリプタンは47人（61.8%）の患者で有効であったが、11例（14.5%）の患者では無効であった。ほとんどの有害事象は胸痛や悪心、倦怠感など一過性のも

のであり、1人の患者でトリプタン使用後に片麻痺や失調、視覚症状などを伴う、数ヵ月続く遷延性発作を起こしたがMRIでは原因となる所見を認めず、ほとんどの片麻痺性片頭痛患者ではトリプタン使用は安全で有効であると考えられたと報告されている⁹⁾。以上のようにトリプタン有効例も数多く報告されており禁忌であるというエビデンスはないが、安全性について十分に検討されているとはいえないため、現時点では片麻痺性片頭痛の急性期におけるトリプタンの使用は行わないことが推奨される。

トリプタン以外の急性期治療として、FHMを有する患者で、低用量ベラパミル(5mg)の静脈内投与によって頭痛および片麻痺に対して有効であった一例が報告されているが¹⁰⁾、他の患者では頭痛のみに有効であり片麻痺には影響を及ぼさなかったと報告されている¹¹⁾。一方で、*ATP1A2* 遺伝子異常を有するFHM症例の遷延性発作に対してCa拮抗薬であるnimodipineを持続静脈投与したところ数時間で症状の悪化をきたし強直間代発作をきたした症例が報告されている。これに関して理論上nimodipineは、FHMの血管痙攣を予防する可能性があるが、脱水による循環血液量減少に加えて、nimodipineの持続静脈投与による血管拡張と脳血流減少が発作に関与したと考察されている¹²⁾。わが国ではnimodipineは未承認であるが、FHMの遷延性発作に対するnimodipine静脈投与は避けるべきであり、脱水による循環血液量減少を避けるため、十分な輸液をする必要があると報告されており、注意する必要がある。

NMDA型グルタミン酸受容体阻害薬であるケタミンは、動物実験においてCSDをブロックすると報告されている¹³⁾。FHMに対してケタミンを経鼻投与した11人についての検討では5人で前兆症状の程度と持続時間を低下させ、ケタミンが重篤な片頭痛前兆の治療に有効である可能性があると報告されている¹⁴⁾。そのほか、遷延する片麻痺性片頭痛前兆に対する後頭神経ブロックの有効性も報告されている^{15,16)}。

片麻痺性片頭痛の病態において、CSDに引き続いて生じる三叉神経血管系の過度な活性化により、罹患側の血流低下から血流増加に転ずる現象が*ATP1A2* 遺伝子のH916L変異を有する1家系で報告されている¹⁷⁾。さらに同家系の発端者では、急性期に罹患側皮質の浮腫と脳溝への造影剤の漏出が確認されたが、三叉神経血管系の過度な活性化による二次的な血液脳関門の破綻による浮腫がその要因と考えられ、ステロイドを短期に使用し改善したと報告されている¹⁸⁾。そのほか、*CACNA1A* 遺伝子のR1349Q変異を有する片麻痺性片頭痛発作においてもステロイド^{19,20)}が急性期の有効な治療として報告されているが、いずれも少数例での検討である。片麻痺性片頭痛の急性期治療については今後のエビデンスの蓄積が不可欠である。

文献

- 1) Klapper J, Mathew N, Nett R : Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache* 2001 ; 41(10) : 981-984.
- 2) Pelzer N, Stam AH, Haan J, et al : Familial and sporadic hemiplegic migraine : diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2013 ; 15(1) : 13-27.
- 3) Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD : Mechanisms of action of the 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. *Arch Neurol* 2002 ; 59(7) : 1084-1088.
- 4) Graham JR, Wolff HG : Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938 ; 39(4) : 737-763.
- 5) Mathew PG, Krel R, Buddhdev B, et al : A retrospective analysis of triptan and the use for basilar and hemiplegic migraine. *Headache* 2016 ; 56(5) : 841-848.
- 6) Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, et al : A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain* 2002 ; 125(Pt 6) : 1379-1391.
- 7) Thomsen LL, Ostergaard E, Olesen J, et al : Evidence for a separate type of migraine with aura : sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 2003 ; 60(4) : 595-601.
- 8) Russell MB, Ducros A : Sporadic and familial hemiplegic migraine : pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011 ; 10(5) : 457-470.

- 9) Artto V, Nissilä M, Wessman M, et al : Treatment of hemiplegic migraine with triptans. *Eur J Neurol* 2007 ; 14(9) : 1053-1056.
- 10) Yu W, Horowitz SH : Familial hemiplegic migraine and its abortive therapy with intravenous verapamil. *Neurology* 2001 ; 57(9) : 1732-1733.
- 11) Hsu DA, Stafstrom CE, Rowley HA, et al : Hemiplegic migraine : hyperperfusion and abortive therapy with intravenous verapamil. *Brain Dev* 2008 ; 30(1) : 86-90.
- 12) Mjåset C, Russell MB : Intravenous nimodipine worsening prolonged attack of familial hemiplegic migraine. *J Headache Pain* 2008 ; 9(6) : 381-384.
- 13) Lauritzen M, Hansen AJ : The effect of glutamate receptor blockade on anoxic depolarization and cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992 ; 12(2) : 223-229.
- 14) Kaube H, Herzog J, Käufer T, et al : Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine. *Neurology* 2000 ; 55(1) : 139-141.
- 15) Rozen T : Cessation of hemiplegic migraine auras with greater occipital nerve blockade. *Headache* 2007 ; 47(6) : 917-919.
- 16) Casas-Limón J, Aledo-Serrano Á, Abarregui B, et al : Greater occipital nerve blockade : a safe and effective option for the acute treatment of hemiplegic aura. *Headache* 2015 ; 55(7) : 1000-1003.
- 17) Iizuka T, Tominaga N, Kaneko J, et al : Biphasic neurovascular changes in prolonged migraine aura in familial hemiplegic migraine type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86(3) : 344-353.
- 18) Iizuka T, Sakai F, Suzuki K, et al : Implication of augmented vasogenic leakage in the mechanism of persistent aura in sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2006 ; 26(3) : 332-335.
- 19) Sánchez-Albisua I, Schöning M, Jurkat-Rott K, et al : Possible effect of corticoids on hemiplegic attacks in severe hemiplegic migraine. *Pediatr Neurol* 2013 ; 49(4) : 286-288.
- 20) Camia F, Pisciotta L, Morana G, et al : Combined early treatment in hemiplegic attacks related to CACNA1A encephalopathy with brain oedema : blocking the cascade? *Cephalalgia* 2017 ; 37(12) : 1202-1206.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/5/27)
 - #1 migraine with brainstem aura 315 件
 - #2 basilar migraine 5,975 件
 - #3 basilar-type migraine 5,721 件
 - #4 #1 OR #2 OR #3 6,010 件
 - #5 #4 & treatment 2,325 件
 - #6 #5 & triptan 508 件
 - #7 hemiplegic migraine & treatment 250 件
 - #8 hemiplegic migraine & triptan 20 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/5/27)
 - 脳底型片頭痛 90 件
 - 片麻痺性片頭痛 & 治療 58 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 3 文献追加(文献 13, 17, 18)

アセトアミノフェン，非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は片頭痛治療に有効か

推奨

アセトアミノフェン単剤投与および NSAIDs の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には効果がみられ，早期に服用する第一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，トリプタンの早期からの投与も検討する。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

アセトアミノフェンは市販薬（OTC 医薬品）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 NSAIDs は処方薬，OTC 医薬品のいずれにも多用されている。片頭痛患者に対してアセトアミノフェン，NSAIDs は発作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は効果がみられる。しかし一般に片頭痛患者は OTC 医薬品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からの投与も検討する。それぞれのアセトアミノフェン，NSAIDs 薬剤に対する多数の RCT やコクランレビューがあり，その有効性は明らかである（**エビデンスの確実性 A**）。

各薬剤は RCT 論文数によりエビデンスの確実性が異なる。

エビデンスの確実性 A：アセトアミノフェン^{1,2)}，イブプロフェン³⁾，ナプロキセン⁴⁾，アスピリン⁵⁾

エビデンスの確実性 B：メフェナム酸⁶⁾，ケトプロフェン⁷⁾ など

エビデンスの確実性 C：ロキソプロフェン，セレコキシブ⁸⁾ など

エビデンスの確実性は各薬剤の効果の強さを表すものではない。またその用量に関しても，近年，アセトアミノフェン 600～1,000 mg という海外用量を使用する日本の頭痛診療のエキスパートも存在する。その一方，アセトアミノフェンの肝障害の報告や NSAIDs の消化管出血，腎機能障害，また，その使用過多が頭痛を引き起こすこともあり，用量，頻度，方法については検討が必要である。

以下に，上記グレード各種の NSAIDs における論文を記載した。

- ・アセトアミノフェン 1,000 mg はコクランレビューにてコントロールと比べて効果を示した。さらにメトクロプラミド 10 mg を追加した群では経口スマトリプタン 100 mg と比べて

同等に効果があった。小児の片頭痛にはアセトアミノフェン 15 mg/kg、イブプロフェン 7.5 ~10 mg/kg で効果を認めた^{1,2)}。

- ・中等度～重度の片頭痛発作に対するナプロキセン 750 mg とプラセボとの比較では、ナプロキセンは 2 時間後の頭痛改善率が有意に高かったが有害事象もプラセボより多くみられたため、注意して使用する⁴⁾。
- ・月経関連頭痛はフ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⁶⁾。
- ・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、悪心と嘔吐の苦痛を改善する⁵⁾。
- ・イブプロフェン 200 mg と 400 mg が頭痛の強さを減らして、2 時間後の寛解を有意に認めた。400 mg で光過敏、音過敏に対する軽減効果がある可能性を示した³⁾。
- ・ケトプロフェン 75 mg、150 mg とプラセボ、ゾルミトリプタン 2.5 mg の比較では、ケトプロフェンはゾルミトリプタンとほぼ同等の効果を示した⁷⁾。
- ・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、今後 COX-2 製剤も片頭痛治療薬として期待される⁸⁾。
- ・日本を中心に発売され、使用されているロキソプロフェン 60 mg を片頭痛発作に使用し効果の得られることも多いが、RCT レベルの論文はない。

文献

- 1) Silver S, Gano D, Gerretsen P : Acute treatment of paediatric migraine : a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health 2008 ; 44(1-2) : 3-9.
- 2) 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.
- 3) Suthisisang C, Poolsup N, Kittikuluth W, et al : Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment : systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother 2007 ; 41(11) : 1782-1791.
- 4) Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, et al : Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. Headache 2010 ; 50(5) : 808-818.
- 5) Kirthi V, Derry S, Moore RA, et al : Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; (4) : CD008041.
- 6) Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D, et al : Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache : evidence-based review. Neurology 2008 ; 70(17) : 1555-1563.
- 7) Dib M, Massiou H, Weber M, et al : Bi-Profenid Migraine Study Group : Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine : a double-blind randomized clinical trial. Neurology 2002 ; 58(11) : 1660-1665.
- 8) Loo C Y, Tan HJ, Teh HS, et al : Randomised, open label, controlled trial of celecoxib in the treatment of acute migraine. Singapore Med J 2007 ; 48(9) : 834-839.

検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed (2019/8/7)
- migraine
 - {& randomized controlled trial} 2,372 件
 - {& meta-analysis} 589 件
 - & acetaminophen 11 OR paracetamol 17 件
 - & aspirin 13 件
 - & indometacin 2 件
 - & mefenamic acid 1 件
 - & naproxen sodium 9 件
 - & NSAIDs 16 件
 - & celecoxib 3 件
 - & renal failure 5 件

急性期治療において制吐薬は有用か

推奨

制吐薬は片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐に効果がある。メトクロプラミド静注は穏やかな片頭痛の鎮痛効果をもち、片頭痛発作急性期に使用が勧められる。メトクロプラミド、ドンペリドン内服は鎮痛薬との併用が望ましい。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

片頭痛急性期には悪心・嘔吐や消化管吸収障害などがみられる。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、急性期治療薬の服用不能や吸収遅延を引き起こす。制吐薬は悪心・嘔吐の改善や薬剤の吸収障害を改善するほか、制吐薬単独で鎮痛効果があるという説もある。片頭痛急性期治療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

片頭痛の急性期治療として、経口制吐薬の少数のランダム化オープンラベル試験、二重盲検クロスオーバー試験では、アスピリンやスマトリプタンとメトクロプラミドの併用がアスピリン、スマトリプタンの単独より有効であった^{1,2)}。118例のクロスオーバー試験ではアスピリンとメトクロプラミドの併用がプラセボより有効であったが、アスピリン単独とは有意差がなかった³⁾。46例のクロスオーバープラセボ比較試験では、アセトアミノフェンとドンペリドンの併用はアセトアミノフェン単独と比べ痛みの強さは変わらなかったが、頭痛の持続時間を有意に短縮した⁴⁾。19例の二重盲検試験で片頭痛予兆期にドンペリドン 30 mg を服用することで、プラセボと比較し有意に頭痛を抑制した⁵⁾。コクランレビューでは片頭痛の悪心と嘔吐に最もよい組み合わせとしてアスピリンとメトクロプラミドの組み合わせを提示している⁶⁾。

10~20 mg のメトクロプラミド静注の有効性について症例報告は多い⁷⁻¹⁰⁾ が、プラセボ比較試験では一貫した結果ではない。113例のメトクロプラミド、マグネシウム、プラセボ静注の比較試験¹¹⁾、64例のメトクロプラミドとハロペリドール静注のRCT¹²⁾、91例のメトクロプラミドとクロルプロマジン静注のRCT¹³⁾、77例のメトクロプラミドとプロクロルペラジン静注のRCT¹⁴⁾では有意差がなかった。50例のプラセボ比較試験¹⁵⁾、40例のプラセボ、イブプロフェン 600 mg 経口との比較試験¹⁶⁾では有効であった。70例の比較試験で、メトクロプラミド 10 mg 静注はプロクロルペラジン、プラセボと比べてわずかに有効であった¹⁷⁾。メトクロプラミド 10 mg と ketorolac 30 mg とバルプロ酸 1,000 mg の静注による 330例のRCTでは、メトクロプラミドはバルプロ酸より有効で ketorolac よりわずかに有効であった¹⁸⁾。78例のRCTにてメトクロプラミド 20 mg 静注を最大4回まで使用した（ジフェンヒドラミン静注併用）群とスマトリプタン 6 mg 皮下注群において痛みの軽減は同等であったが、2時間後の頭痛消失とレスキュー薬必要度の低減ではメトクロプラミドが優れていた⁷⁾。124例のメトクロ

プラミド 20 mg 静注とスマトリプタン 6 mg 皮下注の RCT では、メトクロプラミドが 1 時間後の頭痛軽減で優れており、副作用がみられなかった¹⁹⁾。メタアナリシスでは、メトクロプラミド静注は救急外来において、片頭痛急性期治療の選択肢の 1 つと結論された²⁰⁾。特に片頭痛発作による救急外来受診の際は、通常内服薬で効果が得られなかった場合が多いため、静注療法が推奨されている。

86 例のメトクロプラミド 10 mg 筋注とプロクロルペラジン、プラセボとの比較ではプラセボより効果がなかった²¹⁾。

以上より、制吐薬は片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐に効果があった。メトクロプラミド、ドンペリドン内服は片頭痛の悪心・嘔吐に効果があるが、単独使用では有効性に限りがあり、他の鎮痛薬との併用が望ましい。ドンペリドン内服は片頭痛の持続時間を短縮するかもしれない。また、ドンペリドンの予兆期服用では効果がある可能性があった。メトクロプラミド静注は穏やかな片頭痛の鎮痛効果をもつが、一般的には制吐薬単独では鎮痛効果を認めなかった。メトクロプラミド静注は片頭痛救急治療での使用が勧められる。

プロクロルペラジン、クロルプロマジン製吐薬として使用することもあるが、ここでは扱わず、CQ II-2-11 のその他の治療に含めた。

文献

- 1) Gardner DM, Lynd LD : Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1998 ; 32(1) : 33-38.
- 2) Schulman EA, Dermott KF : Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003 ; 43(7) : 729-733.
- 3) 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(2) : 107-111.
- 4) MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K : Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993 ; 13(2) : 124-127.
- 5) Waelkens J : Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 ; 284(6320) : 944.
- 6) Kirthi V, Derry S, Moore RA : Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (4) : CD008041.
- 7) Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, et al : A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005 ; 64(3) : 463-468.
- 8) Griffith JD, Mycyk MB, Kyriacou DN : Metoclopramide versus hydromorphone for the emergency department treatment of migraine headache. *J Pain* 2008 ; 9(1) : 88-94.
- 9) Salazar G, Fragoso M, Vergez L, et al : Metoclopramide as an analgesic in severe migraine attacks : an open, single-blind parallel control study. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2011 ; 6(2) : 141-145.
- 10) Friedman BW, Mulvey L, Esses D, et al : Metoclopramide for acute migraine : a dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2011 ; 57(5) : 475-482.
- 11) Cete Y, Dora B, Ertan C, et al : 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.
- 12) Gaffigan ME, Bruner DI, Wason C, et al : A randomized controlled trial of intravenous haloperidol vs. intravenous metoclopramide for acute migraine therapy in the emergency department. *J Emerg Med* 2015 ; 49(3) : 326-334.
- 13) Cameron JD, Lane PL, Speechley M : Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995 ; 2(7) : 597-602.
- 14) Friedman BW, Esses D, Solorzano C, et al : A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med* 2008 ; 52(4) : 399-406.
- 15) 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(10) : 1083-1087.
- 16) Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, et al : The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993 ; 22(2) : 191-195.
- 17) 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.
- 18) Friedman BW, Garber L, Yoon A, et al : Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology* 2014 ; 82(11) : 976-983.

- 19) Talabi S, Masoumi B, Azizkhani R, et al : Metoclopramide versus sumatriptan for treatment of migraine headache : a randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2013 ; 18(8) : 695-698.
- 20) Colman I, Brown MD, Innes GD, et al : Parenteral metoclopramide for acute migraine : meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004 ; 329(7479) : 1369-1373.
- 21) 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.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/8/21)
 - {migraine} & randomized controlled study 2,921 件
 - & metoclopramide 92 件
 - & prochlorperazine 39 件
 - & domperidone 8 件
 - & chlorpromazine 13 件

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

推奨文

- ・片頭痛急性期の悪心と嘔吐に対してプロクロルペラジン静注が有効であるが、わが国では保険適用がない。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・片頭痛発作重積や慢性片頭痛の急性発作時にデキサメタゾン静注が選択肢の1つとなる。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・クロルプロマジン静注、マグネシウム静注を使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠と保険適用がない。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・トラマドール/アセトアミノフェン配合剤は中枢感作や薬剤の使用過多による頭痛（MOH）を引き起こすという危険があり勧められない。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・呉茱萸湯、五苓散、桂枝人参湯など漢方薬の頓用も選択肢の1つである。補完代替療法として鍼治療、ナツシロギク（feverfew）、カフェイン等があるが（**弱い推奨/エビデンスの確実性 B**）、副作用や使用中の薬剤との相互作用を考慮して使用することが必要である（**弱い推奨/エビデンスの確実性 C**）。

背景・目的

片頭痛の急性期に通常の治療で効果がない場合あるいは、通常の治療を行うことができない場合、多くの治療薬が片頭痛頓挫効果を期待され、経験的に用いられてきた。また、セルフケアの観点から、補完代替療法も使用されてきた。その他の急性期治療としてドパミン拮抗薬、ステロイド静注、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剤内服、漢方薬、鍼治療、ハーブ、カフェインなどの有効性について検索した。

解説・エビデンス

欧米の救急医療機関では、通常の治療で効果のなかった片頭痛患者に対し、特に悪心と嘔吐のある場合の治療選択肢の1つとして、ドパミン拮抗薬が使用される¹⁾。プロクロルペラジンやクロルプロマジンはドパミン D₁、D₂、D₃、D₄ 受容体のほか、ヒスタミン H₁ 受容体をブロックし制吐作用を発揮する²⁾。プロクロルペラジン 10 mg+ジフェンヒドラミン 12.5 mg の静注は、スマトリプタン 6 mg 皮下注との RCT において、80 分後の痛みが有意に減少していた³⁾。クロルプロマジン 0.1 mg/kg 静注の RCT では、プラセボと比較し前兆のある片頭痛および前兆のない片頭痛において効果があった⁴⁾。また、クロルプロマジン 25 mg 静注は ketorolac 60 mg 筋注と同等の効果があった⁵⁾。ハロペリドール 5 mg の静注とメトクロプラミド 10 mg の静注では明らかな違いがなかった。ドロペリドールとプラセボの筋注試験では、ドロペリドール群の片頭痛に対する有効性が示されず副作用が多かった⁶⁾。ドパミン拮抗薬の副作用として眠気、体重増加、起立性低血圧、鎮静、口渴、霧視、QT 延長、不整脈、尿閉、錐体

外路症状などがあり、使用時は注意が必要である。ただし、片頭痛発作時の単回使用では副作用の出現は少ない。いくつかの新しい非定型抗精神病薬は片頭痛の急性期治療と予防療法の両方に有効で副作用が少ないとの報告がある¹⁾。最近の知見ではドパミンが慢性頭痛に重要な役割をもつことが示唆されており、専門家は神経抑制薬を主に片頭痛発作重積や MOH に使用している¹⁾。

ステロイドは片頭痛の痛みが硬膜の神経原性炎症に起因するという動物実験⁷⁾に基づき使用されているが、片頭痛急性期治療における役割は確立していない。メトクロプラミドとジフェンヒドラミンでの治療後にデキサメタゾン 10 mg あるいはプラセボを静注した RCT では両群に有意差がなかった。システマティックレビューによる⁸⁾と、25 件の研究のうち 19 件はステロイドの有効性を示し、6 件は有効性を認めなかった。24 時間の頭痛再発率は 30% (6~48.2%)、72 時間では 11% (6~48.6%) であり、使用したステロイドはデキサメタゾン非経口投与で、投与量は中央値 10 mg (4~24 mg) であった。メタアナリシスによると、痛みによる支障度が高い場合、片頭痛発作重積、痛みが完全にとれない場合、明らかな再発性の頭痛歴がある場合に有効で、再発時の頭痛がより穏やかになり、非ステロイド療法に反応するようになる。単回のデキサメタゾン静注は、治療抵抗性の重篤な、あるいは遷延性の片頭痛発作の治療選択肢の 1 つである⁹⁾。

マグネシウムの鎮痛作用は NMDA 受容体を介していると考えられている。また、マグネシウムは Ca チャネルをブロックし、Ca の流入を防ぎ、感覚処理を妨げることで中枢性感作減少効果をもたらす¹⁰⁾。片頭痛急性期のマグネシウムの静注治療には 6 件の RCT があり、マグネシウム静注群では対照群に比べ 60~120 分での痛みの改善が優れていた。しかし、痛みの 50% 軽減の評価項目では、改善、有意差なし、対照群が優れていると分かれた。1 件では、前兆のある片頭痛群が他の群に比べて、完全な痛みの改善において優れていた。24 時間後の頭痛の再発率は 1 件ではマグネシウム静注群が優れており、1 件では対照群と有意差がなかった。マグネシウム静注は片頭痛前兆のコントロールに有効である可能性があったが、追加の鎮痛薬が必要であったとしている¹¹⁾。わが国では硫酸マグネシウムの静注が片頭痛に即効性があったとの報告がある¹²⁾が、硫酸マグネシウムの静注の適応は低マグネシウム血症、子痫、頻脈性不整脈のみである。

オピオイドであるトラマドールとアセトアミノフェンの組み合わせは、片頭痛急性発作に有効と報告された¹³⁾。しかし、オピオイドの使用は中枢感作や MOH を引き起こすという危険がある。また、オピオイドはトリプタンの反応低下をもたらすことが報告されており、安易な処方 は 慎むべきである¹⁴⁾。

漢方薬はわが国の伝統医療をもとに使用されてきた治療である (CQ I-14 参照)。各自の体質に合わせ、周囲や体内環境の変化を考慮し処方される。片頭痛予防薬として使用されエビデンスが蓄積されつつあるが、片頭痛急性期における頓用薬として呉茱萸湯、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、五苓散、桂枝加葛根湯、小建中湯、桂枝人参湯、半夏厚朴湯、半夏白朮天麻湯、川芎茶調散、桂枝茯苓丸、加味逍遙散、当帰芍薬散などが冷え性や気圧低下に伴うもの、悪心・嘔吐の強いもの、神経緊張、月経関連などの体調、環境、随伴症状に合わせて選択される^{15,16)}。片頭痛急性期に対する漢方薬頓用は経験的あるいは伝統的に効果および安全性が確認されているが、明確なエビデンスはないため、臨床経験の集積、共有が必要と思われる。

片頭痛急性期の補完代替療法としては、鍼治療、ハーブ、カフェインなどがある。

片頭痛急性期の鍼治療は偽鍼治療や自然経過より有効であるがトリプタンより効果は少ないと報告されている¹⁷⁾。トリプタンの使用できない例や薬物療法を希望しない例、薬物を用いづ

らい例の治療オプションとなりうる¹⁸⁾。鎮痛の作用機序としては、鍼刺激により神経線維の受容器であるポリモーダル受容器が興奮し、続いて、A δ 線維やC線維が興奮すると脊髄後角を經由し延髄大縫線核や中脳水道中心灰白質などの下降性抑制系や広汎性侵害抑制調節などの鎮痛機構が賦活されることによるとされる^{19,20)}。

片頭痛の急性期に用いられるハーブにはナツシロギク (feverfew)、西洋フキ (butterbur)、オオイタドリなどがある。ナツシロギクに含まれるパルテノライドという成分には血小板のセロトニン放出を抑制する効果があり、片頭痛を緩和するとされている。RCTで片頭痛予防に効果があると報告されている。エビデンスはないが急性期使用も行われている²¹⁾。米国ではナツシロギクとショウガを混合した製品が市販されており、片頭痛発作時に舌下投与される²²⁾。ただし子宮収縮刺激作用もあるため、妊娠中の女性には禁忌である。西洋フキはドイツでは医薬品として使用されている。西洋フキの根から抽出したペタシンとイソペタシンは脳内血管の調子を整え、抗痙攣作用、抗炎症作用がある。これらの作用により片頭痛を抑制する。重篤な肝障害を起こす疑いのあるピロリジジナルカロイドを除去したものでも急性肝炎や肝不全を起こす可能性があり注意が必要である²³⁾。オオイタドリは北海道のアイヌ民族をはじめ、わが国で伝承的に健康保持機能が期待される野草として知られており、若芽にはポリフェノールの一種であるケルセチンが含まれ鎮痛、抗炎症、抗アレルギー作用があるとされる²⁴⁾。ケルセチンはCYP2C8、CYP2C9の阻害、CYP3A4の誘導および阻害作用を有するとされ、併用薬に注意が必要である。

カフェインは穏やかな興奮薬として作用するアルカロイドであり、血管に緊張を与え、片頭痛を楽にすると考えられており、急性期の代替療法として使用されている²⁵⁾。近年ではカフェイン自体の鎮痛効果も証明されている²⁶⁾。片頭痛への作用機序としては①アデノシンA_{2A}受容体阻害により脳血管抵抗を亢進させ、脳血流や一酸化窒素を低下させることから、血管を収縮させる、また②脳脊髄液産生を増加させ血管を収縮させる、③胃酸を急速に下げることによって鎮痛薬の吸収を促進させる、などが考えられている²⁷⁾。カフェイン単独での明確なエビデンスはないが、アセトアミノフェン/アスピリン/カフェイン配合剤が片頭痛急性期治療に有効であるとの報告がある²⁸⁾。また、救急医療機関を受診した片頭痛患者にカフェインクエン酸塩60mg静注あるいは硫酸マグネシウム2g静注を行う疑似試験では、いずれも片頭痛の重症度を軽減したと報告された²⁹⁾。わが国ではカフェインクエン酸塩の静注は未熟児無呼吸発作にしか適応がない。カフェイン過剰摂取は片頭痛の誘因や離脱性頭痛の原因となるため、200mg/日以上以上の連用には注意が必要である。

これらの補完代替療法を使用する場合、副作用や服用中の他薬剤との相互作用について検討すべきである。

今後、海外ではすでに発売されているditanやgepantの経口薬 (ubrogepant, rimegepant)、開発中のgepantの経口薬、経鼻薬、吸入薬、舌下薬、神経型一酸化窒素合成酵素 (neuronal nitric oxide synthase : nNOS) 阻害薬の効果も期待される。

文献

- 1) Marmura MJ : Use of dopamine antagonists in treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2012 ; 14(1) : 27-35.
- 2) Ong JYJ, Felice MD : Migraine treatment : current acute medications and their potential mechanisms of action. *Neurotherapeutics* 2018 ; 15(2) : 274-290.
- 3) Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, et al : 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.
- 4) Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG : Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines : a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2002 ; 23(2) : 141-148.

- 5) 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(15) : 1725-1728.
- 6) Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, et al : Acute migraine treatment with droperidol : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003 ; 60(2) : 315-321.
- 7) Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA : Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater : effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache. *Cephalalgia* 1988 ; 8(2) : 83-91.
- 8) Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP : The place of corticosteroids in migraine attack management : a 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia* 2015 ; 35(11) : 996-1024.
- 9) Diener HC, Lee DH, Nägel S, et al : Treatment of migraine attacks and prevention of migraine : guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience* 2019 ; 3(1) : 1-40.
- 10) Ruppertsberg JP, Kitzing EV, Schoepfer R : The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. *Seminars in Neurosciences* 1994 ; 6 : 87-96.
- 11) Miller AC, K Preffer B, Lawson MR, et al : Intravenous magnesium sulfate to treat acute headaches in the emergency department : a systematic review. *Headache* 2019 ; 59(10) : 1674-1686.
- 12) 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(1) : 13-15.
- 13) Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, et al : Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain : findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005 ; 45(10) : 1317-1327.
- 14) 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.
- 15) 五野由佳理 : 頭痛診療における漢方の役割. *医学のあゆみ* 2012 ; 243(13) : 1140-1145.
- 16) 石田和之 : 神経内科に役立つ漢方薬 : 症例と頻用処方. *臨床神経* 2013 ; 53(11) : 938-941.
- 17) Li Y, Liang F, Yang X, et al : Acupuncture for treating acute attacks of migraine : a randomized controlled trial. *Headache* 2009 ; 49(6) : 805-816.
- 18) 菊地友和, 山口 智, 荒木信夫 : 片頭痛に対する鍼治療の臨床的効果とその作用機序. *脳神経内科* 2020 ; 92(4) : 465-470.
- 19) Kawakita K : Role of the polymodal receptors in acupuncture analgesia of the rat. *Am J Clin Med* 1978 ; 6(4) : 312-321.
- 20) Yang J, Zeng F, Feng Y, et al : A PET-CT study on the specificity of acupoints through acupuncture treatment in migraine patients. *BMC Complement Altern Med* 2012 ; 12 : 123.
- 21) Lopresti AL, Smith SJ, Drummond PD, et al : Herbal treatments for migraine : a systematic review of randomised-controlled studies. *Phytother Res* 2020 ; 34(10) : 2493-2517.
- 22) Cady RK, Schreiber CP, Beach ME, et al : Gelstat Migraine (sublingually administered feverfew and ginger compound) for acute treatment of migraine when administered during the mild pain phase. *Med Sci Monit* 2005 ; 11(9) : PI65-69.
- 23) Wells RE, Beuthin J, Granetzke L : Complementary and integrative medicine for episodic migraine : an update of evidence from the last 3 years. *Curr Pain Headache Rep* 2019 ; 23(2) : 10.
- 24) 阿部尚樹 : いま, ここに注目!! 食材パワーの源 “フードファクター”. *日本母乳哺育学会雑誌* 2019 ; 13(1) : 3-13.
- 25) 間中信也 : 片頭痛の博物誌. *Pharma Medica* 2002 ; 20(7) : 13-19.
- 26) Ward N, Whitney C, Avery D, et al : The analgesic effects of caffeine in headache. *Pain* 1991 ; 44(2) : 151-155.
- 27) Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W : The ambiguous role of caffeine in migraine headache : from trigger to treatment. *Nutrients* 2020 ; 12(8) : 2259.
- 28) Baratloo A, Mirbaha S, Kasmaei HD : Intravenous caffeine citrate vs. magnesium sulfate for reducing pain in patients with acute migraine headache : a prospective quasi-experimental study. *Korean J Pain* 2017 ; 30(3) : 176-182.
- 29) Goldstein J, Hagen M, Gold M : Results of a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, single-dose study comparing the fixed combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid, and caffeine with ibuprofen for acute treatment of patients with severe migraine. *Cephalalgia* 2014 ; 34(13) : 1070-1078.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/1/20)
 {migraine} & {acute therapy} 3,728 件
 & randomized study 932 件
 & RCT 19 件
 & not NSAIDs not triptans 1,982 件
 & chlorpromazine 23 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/8/21)
 片頭痛 & 急性期治療 not(トリプタン OR エルゴタミン OR NSAIDs OR 制吐薬) 49 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2020/12/17)
 片頭痛 & 漢方 335 件
 片頭痛 & 発作時 & 漢方 7 件

片頭痛 & 代替療法 OR 相補療法 & 会議録を除く 261 件
片頭痛 & 代替 & 補完 4 件
片頭痛 & 鍼 & 会議録を除く 113 件
片頭痛 & ハーブ 3 件
片頭痛 & カフェイン 23 件
片頭痛 & マグネシウム 30 件

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

片頭痛重症発作，発作重積の急性期治療は下記のように行う。

- ・ 二次性頭痛の除外 **強い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・ 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。 **強い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・ 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。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・ 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 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・ プロポフォール静注 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・ ハロペリドール静注 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・ デキサメタゾン静注または経口プレドニゾン **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**

背景・目的

片頭痛発作重積は「前兆のない片頭痛」または「前兆のある片頭痛」（あるいはその両方）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3版（ICHD-3）：1.4.1〕。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⁸，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，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。プラセボとの比較試験で，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⁶有効性が示されている。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。また，ハロペリドール静注は，メトクロプラミド静注と同等の効果があると報告されている⁹。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¹⁰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発売である。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¹¹⁾. ドロペリドール 2.5 mg 筋注はペチジン (メペリジン) (1.5 mg/kg) 筋注と同等の効果を示した¹²⁾. 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, FDA から黒枠警告 (black-box warning) が出されている¹³⁾. 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, その注射薬の治療後にメチルエルゴメトリン投与により片頭痛発作重積の再燃を予防できるとの報告がある¹⁴⁾. 中等～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 RCT¹⁵⁾ 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¹⁶⁾, 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¹⁷⁾ 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 (メペリジン) はプラセボと比較して有効性がみられる¹⁸⁾ が, Friedman ら¹⁹⁾ 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, NSAID の ketorolac と有意差はなかった. 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, 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²⁰⁾・無効²¹⁻²⁴⁾ 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²⁵⁾. 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²²⁾. また, デキサメタゾン, 経口のプレドニゾロンともにプラセボとの有意差はみられていない²⁴⁾. プロポフォールは, スマトリプタン皮下注と同等の効果があり, さらに悪心・嘔吐などを抑制する効果がある²⁶⁾. 近年, 翼口蓋神経節ブロックが発作重積に速やかな効果を示すことが報告されている²⁷⁾.

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, 静脈ルート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, プロポフォール静注, ハロペリドール静注, デキサメタゾン静注または経口プレドニゾロンを考慮する.

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, et al : 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, et al : 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, et al : 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, et al : A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005 ; 64(3) : 463-468.
- 9) Gaffigan ME, Bruner D, Wason C, et al : A randomized controlled trial of intravenous haloperidol vs. intravenous metoclopramide for acute migraine therapy in the emergency department. *J Emerg Med* 2015 ; 49(3) : 326-334.
- 10) Kelly AM, Ardagh M, Curry C, et al : Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Accid Emerg Med* 1997 ; 14(4) : 209-211.
- 11) Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, et al : Acute migraine treatment with droperidol : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003 ; 60(2) : 315-321.
- 12) Richman PB, Allegra J, Eskin B, et al : A randomized clinical trial to assess the efficacy of intramuscular droperidol for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 2002 ; 20(1) : 39-42.
- 13) 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.
- 14) Haque N, Tarig N : Short term oral methylergonovine maleate prophylaxis for status migrainosus. Case series and review of literature. *Front Neurol* 2019 ; 10 : 201.
- 15) Winner P, Ricalde O, Le Force B, et al : A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996 ; 53(2) : 180-184.
- 16) 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.
- 17) Tanen DA, Miller S, French T, et al : 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.
- 18) Cicek M, Karcioğlu O, Parlak I, et al : 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.
- 19) Friedman BW, Kapoor A, Friedman MS, et al : 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.
- 20) Innes GD, Macphail I, Dillon EC, et al : Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine : a randomized clinical trial. *CJEM* 1999 ; 1(1) : 26-33.
- 21) Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, et al : Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008 ; 48(3) : 333-340.
- 22) Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, et al : Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007 ; 69(22) : 2038-2044.
- 23) Donaldson D, Sundermann R, Jackson R, et al : 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.
- 24) Fiesseler FW, Shih R, Szucs P, et al : Steroids for migraine headaches : a randomized double-blind, two-armed, placebo-controlled trial. *J Emerg Med* 2011 ; 40(4) : 463-468.
- 25) 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.
- 26) Moshtaghian H, Heiranizadeh N, Rahimdel A, et al : The efficacy of propofol vs. subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine headaches in the emergency department : a double-blinded clinical trial. *Pain Pract* 2015 ; 15(8) : 701-705.
- 27) Mehta D, Leary MC, Yacoub HA, et al : The effect of regional anesthetic sphenopalatine ganglion block on self-reported pain in patients with status migrainosus *Headache* 2019 ; 59(1) : 69-76.

■ 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2019/9/18)

1. "status migrainosus" 117 件
 & treatment 96 件
 & management 23 件
 & randomized controlled trial 0 件
2. migraine & (refractory or intractable OR "very severe") 3,786 件
 & (treatment OR management) 2,335 件
 & (treatment OR management) & randomized controlled trial 2 件
3. migraine & emergency 1,046 件
 & randomized controlled trial 2 件

・ ハンドサーチにより 1 文献追加(文献 13)

妊娠中、授乳中の片頭痛はどのように治療(急性期・予防)するか

推奨

- ・発作が重度で、治療が必要な場合には急性期治療薬としてアセトアミノフェンが勧められる。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・妊娠中におけるトリプタンの安全性は確立していないが、妊娠初期の使用での催奇形率の増加は報告されていない。トリプタンは重度発作時にリスクとベネフィットを考慮して使用する。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・妊娠期中において予防薬は投与しないほうが望ましいが、必要な場合には β 遮断薬および少量のアミトリプチリンが挙げられる。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・授乳中の急性期治療では、NSAIDsおよびトリプタンのうち、安全性の高い薬剤を選択して使用する。その他の薬剤や予防療法については個別の対応が必要である。 **強い推奨/エビデンスの確実性 B**

背景・目的

片頭痛は妊娠可能年齢の女性に多く、妊娠中・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検索を行った。

解説・エビデンス

妊娠初期から後期にかけ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ヵ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それ以外で頭痛頻度、程度とも差を認めないという報告もある³⁾が、母乳栄養が片頭痛の再発を抑える可能性が示唆されている^{1,7)}。

片頭痛患者では、妊娠中の心血管疾患が増加するという報告が集積されつつあり^{8,9)}、2015年のシステマティックレビューでは、片頭痛と妊娠高血圧症候群、急性心筋梗塞、および血栓塞栓症、また妊娠中の活動性片頭痛と虚血性脳卒中との関連が指摘された¹⁰⁾。早産や低出生体重児など、妊娠予後と片頭痛との関連についても報告されている^{11,12)}。片頭痛を有する妊産婦はハイリスクであるという認識を医療者がもつことで、母体および児の周産期予後改善につながる可能性がある。

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使用時期が問題とな

る。最終月経初日～27日目は無影響期のため、この期間に片頭痛治療薬を数回使用したとしても特に心配はない。妊娠初期、特に妊娠4～12週末は胎児の器官形成期のため薬剤の使用はできるだけ控える。妊娠13週以降には催奇形性（形成異常誘発性）はないが³、胎児機能障害・胎児毒性が問題となる。

妊娠していると知らずに、妊娠初期に添付文書上いわゆる禁忌*である薬剤を服用・投与された場合（偶発的使用）に、NSAIDsのインドメタシン、ジクロフェナク、スリンダク、メロキシカム（ただしこれらは妊娠中期以降では胎児毒性を示す）、制吐薬のドンペリドン、予防療法で用いられるアンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme：ACE）阻害薬およびアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensinⅡ receptor blocker：ARB）（ただしこれらは妊娠中期以降では胎児毒性を示す）は、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断できる薬剤として挙げられている¹³。患者への情報提供を行い、服用・投与中止可能な医薬品については中止し、必要な場合は代替薬への変更を考慮する。

*「添付文書上いわゆる禁忌」とは

1. 添付文書の記載要領（改訂前）による記載として以下のいずれかとする。
 - 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦への投与』項目に以下の記載がある。
「投与を避けること」「使用しないこと」「投与しない」「絶対に投与しないこと」
 - 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある。
2. 添付文書の記載要領（改訂後）による記載として以下のいずれかとする。
 - 1) 『禁忌（次の患者には投与しないこと）』の項目に妊婦が記載されている。
 - 2) 『特定の背景を有する患者に関する注意』の『妊婦』の項目に「投与しないこと」あるいは「投与しないことが望ましい」との記載がある。

1. 妊娠中の治療

a. 急性期治療薬

妊婦における片頭痛発作の治療薬に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^{14,15}。ただし、アセトアミノフェンの長期使用と児の神経運動発達障害との関連が報告されており¹⁶、漫然とした投与は避けたほうがよい。アスピリン（低用量は除く）は母体および新生児の出血傾向を引き起こす場合があり、妊娠後期は禁忌である。また、アスピリン（低用量は除く）を含むNSAIDsは、胎児の動脈管閉鎖などの可能性があることから妊娠後期は禁忌であったが、まれではあるが胎児の腎障害による羊水量減少が報告されており、2020年にFDAから妊娠20週以降は使用を控えるよう勧告が出された。エルゴタミンは子宮収縮作用があるため、禁忌である。メトクロプラミドは妊娠悪阻に対しわが国で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¹⁷。そのほか、2019年10月に片頭痛の急性期治療薬として、FDAで認可された選択的5-HT_{1F}受容体作動薬である lasmiditan は、妊娠中の使用によるリスクについてのエビデンスが十分ではない。2019年12月、2020年2月にFDAで片頭痛の急性期治療薬としてそれぞれ認可された CGRP 受容体拮抗薬である ubrogepant と rimegepant も、妊娠中の使用によるリスクについてのエビデンスが不足している。

トリプタンの安全性については、2015年のメタアナリシスにおいて妊娠初期の使用によって催奇形率や流早産率の増加を認めなかった¹⁸。トリプタンのうち、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、妊娠初期での使用は催奇形率を増加させなかった¹⁹⁻²¹。その他の各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催奇形率を大

幅に増加させるものではなく、妊娠予後について重篤な影響を与えなかったと報告されている^{22,23)}。一方、前述の大規模なコホート研究の1つである Norwegian Mother and Child Cohort Study において、妊娠中のトリプタン曝露と出生児の18ヵ月および36ヵ月時の神経発達障害のリスク増加との関連が指摘されている。ただし、5歳児の検討では有意な関連は認めなかった²⁴⁾。トリプタンは重度発作の場合に、リスクとベネフィットを検討して投与する必要がある。

b. 予防療法

多くの片頭痛患者では、妊娠中に片頭痛発作の頻度が低下するため、予防薬が必要となる患者は少ない。

予防療法のうち、抗てんかん薬のバルプロ酸は神経管閉鎖障害などの催奇形性が知られている。さらに、抗てんかん薬の胎内曝露と児の神経発達予後に関するコクランレビュー²⁵⁾では、非服薬てんかん患者群および他の抗てんかん薬の単剤投与を受けていたてんかん患者群に比して、胎内でバルプロ酸に曝露した児は発達指数・知能指数ともに有意な低下を認めたと報告されている。催奇形性と児の高次機能への影響から、妊婦または妊娠している可能性のある女性ではバルプロ酸は禁忌である。トピラマートも催奇形リスク増加の可能性があり、特に妊娠初期は避けることが望ましい。ACE阻害薬およびARBも妊娠中期以降は胎児循環障害が報告されている²⁶⁾。Ca拮抗薬も妊娠初期は禁忌である。CGRP関連薬剤の妊娠中の使用によるリスクについてのエビデンスは十分ではない。妊娠可能年齢女性への投与では、半減期の長い薬剤があることに注意する。

妊娠中に予防薬が必要な場合には、経験的に β 遮断薬、プロプラノロールやメトプロロールが選択肢として挙げられている^{14,27)}。 β 遮断薬（特にアテノロール）は妊娠中期以降の使用では胎児発育不全や胎盤重量の減少の可能性があるとして、分娩直前まで使用していた場合は児の β 遮断症状発現の可能性があるため、24～48時間の児のモニタリングが必要である²⁶⁾。そのほかに各国のガイドラインではアミトリプチリンやマグネシウムが挙げられている^{28,29)}。アミトリプチリンを投与する場合は必要最低量（30 mg/日以下）とし、児の離脱症候群が懸念されるため、分娩2～3週間前に中止することが望ましい。

2. 授乳中の治療

一般的に使用される片頭痛治療薬の多くは、授乳中の使用が可能である。相対的乳児薬物投与量（relative infant dose：RID）は、経母乳で摂取される総薬物量/当該薬物の児への投与常用量×100で表され、RID 10%未満であれば児への影響は少ないとみなされる。

a. 急性期治療薬

アセトアミノフェンやNSAIDsのうち母乳移行率の低い薬剤（イブプロフェン、ジクロフェナクなど）は授乳中も使用可能である³⁰⁾。使用を避けたほうがよい薬剤は急性期治療薬ではアスピリンとオピオイドである。エルゴタミンは乳汁分泌低下作用がある。

授乳中のトリプタン使用については、スマトリプタン6 mg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³¹⁾。米国小児科学会の勧告では授乳可能な薬剤とみなされている³²⁾。また、エレトリプタン80 mgを1回投与された8人の女性で投与後24時間の母乳に移行したエレトリプタンの平均総量は投与量の0.02%であったとの製薬会社からの報告がある³³⁾。そ

の他のトリプタンに関して母乳移行率は不明である。『Hale's Medications & Mothers' Milk 2019: A Manual of Lactational Pharmacology』や『Drugs in Pregnancy and Lactation 第11版』では、エレクトリプタンのみ level 2 (比較的安全) および「使用可能」に分類され、その他のトリプタンは level 3 (安全性は中等度) および「おそらく使用可能」に分類されている^{26,34)}。また、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「妊娠と薬情報センター」のウェブサイト³⁵⁾において、スマトリプタンとエレクトリプタンは授乳中に安全に使用できると考えられる薬にあげられている。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24時間授乳を避けると記載されている。

b. 予防療法

予防療法に用いられる薬剤のうち、使用を避けたほうがよい薬剤として、抗てんかん薬のうちRID 10%以上のもの(ラモトリギン、ゾニサミドなど)、アテノロール、チザニジン、抗不安薬(ジアゼパム、アルプラゾラム)などが挙げられる。その他の薬剤については母乳移行率や児における半減期を踏まえ個別に対応する必要がある。母乳栄養を継続しながら予防療法を行える薬剤として欧米のガイドラインでは β 遮断薬(プロプラノロール、メトプロロール)やマグネシウム、およびアミトリプチリンが推奨されている^{28,29)}。

妊娠中、授乳中ともに薬剤の影響については常に情報のアップデートが必要であり、専門書やウェブサイトを参考に^{26,36)}。わが国では先述の国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」のウェブサイト³⁵⁾などが利用できる。

文献

- 1) Sances G, Granella F, Nappi RE, et al : Course of migraine during pregnancy and postpartum : a prospective study. *Cephalalgia* 2003 ; 23(3) : 197-205.
- 2) Ertresvag JM, Zwart JA, Helde G, et al : 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, et al : 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, et al : Migraine with aura and reproductive life events : a case control study. *Cephalalgia* 2000 ; 20(8) : 701-707.
- 5) Cupini LM, Matteis M, Troisi E, et al : 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) Hoshiyama E, Tatsumoto M, Iwanami H, et al : Postpartum migraines : a long-term prospective study. *Intern Med* 2012 ; 51(22) : 3119-3123.
- 8) 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.
- 9) Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, et al : Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy : a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2009 ; 29(3) : 286-292.
- 10) Wabnitz A, Bushnell C : Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy : systematic review of the literature. *Cephalalgia* 2015 ; 35(2) : 132-139.
- 11) Grossman TB, Robbins MS, Govindappagari S, et al : Delivery outcomes of patients with acute migraine in pregnancy : a retrospective study. *Headache* 2017 ; 57(4) : 605-611.
- 12) Chen HM, Chen SF, Chen YH, et al : Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines : a nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2010 ; 30(4) : 433-438.
- 13) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会(編). 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2020. 日本産科婦人科学会, 2020.
- 14) 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.
- 15) 日本神経学会・日本頭痛学会(監修) : 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院, 2013.
- 16) Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, et al : Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014 ; 168(4) : 313-320.

- 17) Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al : The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009 ; 360(24) : 2528-2535.
- 18) Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, et al : Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications : a meta-analysis. *Headache* 2015 ; 55(4) : 490-501.
- 19) Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, et al : Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002 ; 42(1) : 8-15.
- 20) Spielmann K, Kayser A, Beck E, et al : Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use : a prospective observational cohort study. *Cephalalgia* 2018 ; 38(6) : 1081-1092.
- 21) Ephross SA, Sinclair SM : Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. *Headache* 2014 ; 54(7) : 1158-1172.
- 22) Nezvalova-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.
- 23) 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.
- 24) Harris GE, Wood M, Ystrom E, et al : Prenatal triptan exposure and neurodevelopmental outcomes in 5-year-old children : follow-up from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018 ; 32(3) : 247-255.
- 25) Bromley R, Weston J, Adab N, et al : Treatment for epilepsy in pregnancy : neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; (10) : CD010236.
- 26) Briggs GG : *Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal Neonatal Risk*, 11th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2017.
- 27) Evers S, Afra J, Frese A, et al : EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 ; 16(9) : 968-981.
- 28) British Association for the Study of Headache : *Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine*. 2010.
- 29) Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al : Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39(2 Suppl 2) : S1-59.
- 30) Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, et al : Use of common migraine treatments in breast-feeding women : a summary of recommendations. *Headache* 2013 ; 53(4) : 614-627.
- 31) Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P, et al : Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; 41(3) : 217-221.
- 32) American Academy of Pediatrics Committee of Drugs : Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 ; 108(3) : 776-789.
- 33) Pfizer. Relpax (eletriptan hydrobromide) [product monograph]. 2012.
- 34) Hale TW : *Hale's Medications & Mothers' Milk 2019 : A Manual of Lactational Pharmacology*. Springer Publishing Company, New York, 2019.
- 35) 国立成育医療研究センター : 妊娠と薬情報センター.
<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
- 36) LactMed. (Drugs and Lactation Database)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/6/5)
 1. pregnancy & migraine 856 件
 2. #1 & treatment 530 件
 3. #2 & prevention 106 件
 lactation OR breast feeding & migraine 97 件
- ・ 検索 DB : NGC (2019/6/5)
 1. pregnancy & migraine 30 件
 2. lactation or breastfeeding & migraine 0 件
- ・ 検索 DB : WHO (2019/6/5)
 1. pregnancy & migraine 57 件
 2. lactation OR breastfeeding 18 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/6/5)
 妊娠 & 片頭痛 189 件
 授乳 & 片頭痛 54 件

月経時片頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・月経時片頭痛の診断は ICHD-3 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）。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

- ・月経周期に関連して起こる前兆のない片頭痛は重度のものが多いため、急性期治療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。

強い推奨/エビデンスの確実性 B

- ・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。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

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-3 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)}。前兆のある片頭痛も同様に分類されているが、月経に関連した頭痛の大半が前兆のない片頭痛である。

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、A1.1.2 「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。

薬物療法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、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⁴⁾ および経口薬 (50 mg, 100 mg)⁵⁾、ゾルミトリプタン経口薬 (1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg)^{6,7)}、リザトリプタン経口薬 (10 mg)⁸⁾、ナラトリプタン経口薬 (2.5 mg)⁹⁾ は RCT にて月経関連片頭痛への効果を示す報告がある。月経時片頭痛の治療についてのシステマティックレビューでは、トリプタンのうちリザトリプタン経口薬 10 mg が月経時

片頭痛への投与2時間時点での頭痛消失率および投与2～24時間の頭痛軽減率において、最良のエビデンスを有するとされた¹⁰⁾。NSAIDsでは、初回月経時片頭痛発作から月経期間中メフェナム酸500mgを8時間ごと¹¹⁾や、わが国では未承認であるが³⁾、スマトリプタン85mg＋ナプロキセン500mgの経口合剤もRCTで効果を認めている¹²⁾。

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^{13,14)}や、ナプロキセンなどのNSAIDs¹⁵⁾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。トリプタンでは、月経周辺期にゾルミトリプタン2.5mgを1日2～3回投与する方法や、ナラトリプタン1mgを1日2回投与する方法の有効性が確認されており、米国神経学会のガイドラインにおいてエビデンスレベルBで推奨されている^{16,17)}。ただし予防療法としてのトリプタンの使用は保険適用外である。その他の短期予防療法として、ビタミンE¹⁸⁾、マグネシウム¹⁹⁾、植物性エストロゲン²⁰⁾などの報告がある。ホルモン療法として、エストラジオール投与の効果を示すRCTがあり²¹⁾、月経周辺期に1.5mg/日の経皮エストラジオールを投与する方法が、米国神経学会のガイドライン¹⁷⁾においてエビデンスレベルCで推奨されている。

なお、近年、片頭痛の新たな予防薬としてCGRP関連薬剤が注目されている。過去に少なくとも3種類の治療薬の効果がみられなかった40例の月経関連片頭痛患者にCGRP関連抗体薬を6回投与後、月経時片頭痛の頻度、痛みの強さ、持続時間が減少し、鎮痛薬への反応が向上したとの報告がみられた²²⁾。わが国でも2021年にCGRP関連抗体薬が上市されており、今後月経時片頭痛の予防薬の選択肢として期待される。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia 2018 ; 38(1) : 1-211.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
- 3) MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, et al : Migraine and menstruation : a pilot study. Cephalgia 1990 ; 10(6) : 305-310.
- 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(6) : 911-916.
- 5) Nett R, Landy S, Shackelford S, et al : Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. Obstet Gynecol 2003 ; 102(4) : 835-842.
- 6) Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S, et al : 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.
- 7) Tuchman M, Hee A, Emeribe U, et al : Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the acute treatment of menstrual migraine. CNS Drugs 2006 ; 20(12) : 1019-1026.
- 8) Mannix LK, Loder E, Nett R, et al : Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine : two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. Cephalgia 2007 ; 27(5) : 414-421.
- 9) Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, et al : Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. Eur J Neurol 2005 ; 12(10) : 774-781.
- 10) Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS : Menstrual migraine and treatment options : review. Headache 2017 ; 57(2) : 194-208.
- 11) 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.
- 12) Mannix LK, Martin VT, Cady RK, et al : Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen : two randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2009 ; 114(1) : 106-113.
- 13) Newman L, Mannix LK, Landy S, et al : Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001 ; 41(3) : 248-256.
- 14) Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, et al : Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine : a ran-

- domized, placebo-controlled study. *CNS Drugs* 2008 ; 22(10) : 877-886.
- 15) Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al : Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis : a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990 ; 30(11) : 705-709.
 - 16) Hu Y, Guan X, Fan L, et al : Triptans in prevention of menstrual migraine : a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain* 2013 ; 14(1) : 7.
 - 17) Loder E, Burch R, Rizzoli P : The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine : a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache* 2012 ; 52(6) : 930-945.
 - 18) 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.
 - 19) Facchinetti F, Sances G, Borella P, et al : Magnesium prophylaxis of menstrual migraine : effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991 ; 31(5) : 298-301.
 - 20) 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.
 - 21) MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al : Prevention of menstrual attacks of migraine : a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006 ; 67(12) : 2159-2163.
 - 22) Silvestro M, Orologio I, Bonavita S, et al : Effectiveness and safety of CGRP-mAbs in menstrual-related migraine : a real-world experience. *Pain Ther* 2021 Jun 9[Online ahead of print]

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/6/11)
 - #1 menstrual migraine 859 件
 - #2 #1 &systematic review or meta-analysis 13 件
- ・ 検索 DB : Cochrane library(2019/6/11)
 - menstrual migraine 176 件

3. 予防療法

CO 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、あるいは生活に支障をきたす頭痛が月に3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。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

片頭痛の予防療法をどのような患者に行うべきかについてのエビデンスは不足しているが、一般的に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に、予防療法が行われている。片頭痛予防療法の目的は、①発作頻度の減少、重症度の軽減と頭痛持続時間の短縮、②急性期治療への反応性の改善、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剤の使用過多による頭痛（MOH）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

片頭痛治療の主な目的は、痛みの軽減、生活機能の回復、および頭痛の頻度の減少などであり、反復性片頭痛から慢性片頭痛への進行を防ぐことも含まれる。治療法は、頭痛頻度、障害レベル、過去の治療歴、および患者の嗜好に基づいて決定される。治療法として教育的介入、生活習慣の改善、および片頭痛誘因や増悪因子の管理、ならびに急性および予防療法が含まれる¹⁾。一般的に慢性片頭痛患者では片頭痛の誘因を避け、急性期治療薬の使用を最小限にするとともに予防療法が必要であるが、反復性片頭痛患者の予防療法についてはどのような患者がその適応となるかの明確な指針はない^{1,2)}。

諸外国の片頭痛治療ガイドラインやステートメントでは、それら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の科学的なエビデンスと使用経験を踏まえて、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。2018年に米国頭痛学会が発表した最新のポジションステートメント^{3,4)}では、予防療法の適応についてこれまでと同様に、急性期治療を行っても発作が患者の日常生活を著しく妨げる場合、頻回の発作（1ヵ月の頭痛日数が4日以上）がある場合、急性期治療が禁忌もしくは無効または急性期治療薬の乱用がある場合、急性期治療による有害事象がある場合、および患者の嗜好を挙げている。また発作頻度が

低い場合でも、片麻痺性片頭痛、脳幹性前兆を伴う片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛の患者、および以前に片頭痛性脳梗塞を経験したことのある患者など、特定のまれな片頭痛サブタイプについては予防療法を考慮する必要があるとしている。

英国のNICEガイドライン⁵⁾では片頭痛の予防療法について、患者の嗜好、共存性、有害事象のリスク、および頭痛が生活の質(QOL)に与える影響などを考慮しながら予防療法のリスクとベネフィットについて患者と議論するように推奨している。また、2010年の英国頭痛学会(BASH)のガイドライン⁶⁾では片頭痛の予防療法について、急性期治療が適切に行われているにもかかわらず、症状のコントロールが十分でない場合に適応になるとしている。

2012年のカナダ頭痛学会の片頭痛予防療法ガイドライン⁷⁾では、適切な急性期治療や誘因の管理、ライフスタイルの調整にもかかわらず片頭痛発作が生活に重大な影響を与える場合、急性期治療薬のみではMOHのリスクがあるほど発作頻度が高い場合、急性期治療薬の効果が不確実で重度の頭痛が1ヵ月に3日を超える場合、頭痛が1ヵ月に8日を超え、急性期治療薬は有効であるがMOHのリスクがある場合、比較的発作頻度は低いが患者が希望する場合、例えば片麻痺性片頭痛のケースのように医師が必要と判断する場合、急性期治療薬が禁忌である場合に予防療法が適応になるとしている。

2014年のフランス頭痛学会のガイドライン⁸⁾では、発作頻度と強度のみならず、発作による家庭や社会、職務上における不利益に応じて、または、患者が1週間に2日を超えて急性期治療薬を3ヵ月にわたって使用している場合は、それが有効であっても薬物乱用を避けるために予防療法を考慮するとしている。

2019年のドイツ頭痛学会のガイドライン⁹⁾では、片頭痛の予防療法の適応は片頭痛発作の頻度やQOLの低下、薬物乱用のリスクに基づくとしており、エビデンスに基づかない追加基準として、1ヵ月に3回以上の片頭痛発作がありQOLに悪影響を及ぼす場合、定期的に72時間を超える片頭痛発作を有する場合、推奨に従ってなされたトリプタンを含む急性期治療に反応しない発作を有する場合、副作用のため急性期治療が使用できない場合、1ヵ月あたりの発作頻度および鎮痛薬もしくは片頭痛治療薬摂取頻度が10日以上に増加する場合、片麻痺性片頭痛や遷延する前兆を伴う複雑な片頭痛発作を有する場合、片頭痛性脳梗塞後で他の脳梗塞の原因が除外できる場合、を挙げている。

2002年の日本神経学会の「慢性頭痛治療ガイドライン」では、予防療法の適応として、「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」し、「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(引用者註: ICHD-3では脳幹性前兆を伴う片頭痛)、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」としている¹⁰⁾。

2002年の米国内科学会のガイドラインでは、頭痛発作が1ヵ月に2回以上あり、それによる生活への支障が1ヵ月あたり3日以上持続する場合、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、片麻痺性片頭痛や遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞などのまれな片頭痛の場合、急性期治療による有害事象がある場合、患者の嗜好、急性期治療と予防療法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¹¹⁾。

さらに2006年と2013年に日本頭痛学会から刊行された『慢性頭痛の診療ガイドライン』ではいずれも、片頭痛発作が月に2回以上ある患者での予防療法の実施について検討してみることが勧められている^{12,13)}。

今後、副作用が少ない優れた予防療法の開発されれば予防療法の適応範囲は広がるものと考えられる。したがって、今後の予防薬の開発の進展に応じて、予防療法の適応基準は変化するものと考えられる。また、予防療法の適応について今後のさらなるエビデンスの蓄積も期待される。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文に示した適応が勧められる。

文献

- 1) Lipton RB, Silberstein SD : Episodic and chronic migraine headache : breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015 ; 55 (Suppl 2) : 103-122.
- 2) Schwedt TJ : Chronic migraine. *BMJ* 2014 ; 348 : g1416.
- 3) American Headache Society : The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019 ; 59(1) : 1-18.
- 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) National Institute for Health and Clinical Excellence : Headaches overview.
<https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches>
- 6) British Association for the Study of Headache : BASH guidelines 2019.
<http://www.bash.org.uk/guidelines/>
- 7) Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al : Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group : Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39(2 Suppl 2) : S1-59.
- 8) Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al : Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014 ; 15(1) : 2.
- 9) Diener HC, Holle-Lee D, Nagel S, et al : Treatment of migraine attacks and prevention of migraine : guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience* 2019 ; 3(1) : 1-40.
- 10) 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，他：日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 2002 ; 42(4) : 330-362.
- 11) Snow V, Weiss K, Wall EM, et al : 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.
- 12) 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。
- 13) 日本神経学会・日本頭痛学会(監修)：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013。医学書院，2013。

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/6/15)
migraine & prophylaxis 3,733 件
migraine & prevention 3,690 件
migraine & guideline 414 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/6/15)
片頭痛 & 予防療法 96 件
- ・ 二次資料，ハンドサーチにより 6 文献追加(文献 5, 6, 9, 10, 12, 13)

片頭痛の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。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

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、エビデンスレビュー、FDA に承認された新規予防薬情報や国内製薬会社情報¹⁻²⁷⁾などを参照し、本研究班のコンセンサスを加えて片頭痛予防薬のエビデンスサマリ (表 1)、薬効 group (表 2) を示した。

片頭痛の新規予防療法として新たに、CGRP および CGRP 受容体を標的にしたモノクローナル抗体が開発された。抗 CGRP 抗体としてガルカネズマブ、フレマネズマブ、eptinezumab が、抗 CGRP 受容体抗体としてエレヌマブが開発され、いずれの製剤も大規模臨床試験でプ

表 1 | 予防薬エビデンスサマリ

薬剤	推奨の強さ	エビデンスの確実性	副作用	薬効の group	推奨用量
抗 CGRP 抗体					
ガルカネズマブ	強い	A	まれ	1	120 mg/月 (初回のみ 240 mg)
フレマネズマブ	強い	A	まれ	1	225 mg/4 週または 675 mg/12 週
eptinezumab [†]		A	まれ	1	
抗 CGRP 受容体抗体					
エレヌマブ	強い	A	まれ	1	70 mg/4 週
CGRP 受容体拮抗薬					
rimegepant [†]		A	まれ	1	
atogepant [†]		A	まれ	1	

(つづく)

表 1 | 予防薬エビデンスサマリ (つづき)

薬剤	推奨の強さ	エビデンスの確実性	副作用	薬効のgroup	推奨用量
抗てんかん薬					
バルプロ酸	強い	A	時々～頻繁	1	400～600 mg/日
トピラマート**	強い	A	時々～頻繁	1	50～200 mg/日
ガバペンチン**	弱い	B	時々～頻繁	2	
レベチラセタム**	弱い	B	時々～頻繁	2	
抗うつ薬					
アミトリプチリン*	強い	A	頻繁	1	10～60 mg/日
ノルトリプチリン**	弱い	C	頻繁	3	
イミプラミン**	弱い	C	頻繁	3	
クロミプラミン**	弱い	C	頻繁	3	
トラゾドン**	弱い	C	時々～頻繁	3	
ミアンセリン**	弱い	C	時々～頻繁	3	
フルボキサミン**	弱い	C	時々	3	
パロキセチン**	弱い	C	時々	3	
スルピリド**	弱い	C	まれ	3	
デュロキセチン**	弱い	C	時々	3	
fluoxetine†		B	時々	2	
β遮断薬					
プロプラノロール	強い	A	まれ～時々	1	20～60 mg/日
チモロール**		A	まれ～時々	1	
メトプロロール**	強い	B	まれ～時々	2	40～120 mg/日
アテノロール**	弱い	B	まれ～時々	2	
ナドロール**	弱い	B	まれ～時々	2	
Ca拮抗薬					
ロメリジン	弱い	B	まれ	2	10～20 mg/日
ベラパミル*	弱い	B	まれ～時々	2	80～240 mg/日
ジルチアゼム**	弱い	B	まれ～時々	3	
ニカルジピン**	弱い	B	まれ～時々	3	
フルナリジン† (わが国では発売中止)		A	頻繁	4	
ARB/ACE阻害薬					
カンデサルタン**	弱い	B	まれ	2	8～12 mg/日
リシノプリル**	弱い	B	時々	2	5～20 mg/日
エナラプリル**	弱い	C	時々	3	
オルメサルタン**	弱い	C	時々	3	
その他					
ジヒドロエルゴタミン† (わが国では発売中止)		A	時々	4	2～3 mg/日
methysergide†		A	頻繁	4	
A型ボツリヌス毒素** (慢性片頭痛に対して)	強い	A	まれ	1	

(つづく)

表 1 | 予防薬エビデンスサマリ (つづき)

薬剤	推奨の強さ	エビデンスの確実性	副作用	薬効の group	推奨用量
ジメトチアジン	弱い	C	まれ	2	
ナツシロギク	弱い	C	まれ	2	
マグネシウム製剤**	弱い	C	まれ	2	
ビタミン B ₂ **	弱い	C	まれ	2	
チザニジン**	弱い	C	まれ	2	
メラトニン†	弱い	C	まれ	4	
オランザピン**	弱い	C	頻繁	4	

推奨の強さ/エビデンスの確実性：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。

薬効の group：表 2 を参照。

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応外使用が認められている。

**保険適用外である。

†わが国では販売されていないもの

英語表記は、他の剤形、適応も含め、これまでにわが国で承認されたことがないもの

表 2 | 予防薬の薬効 group

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 CGRP 抗体 ガルカネズマブ フレマネズマブ eptinezumab† 抗 CGRP 受容体抗体 エレヌマブ CGRP 受容体拮抗薬 rimegepant† atogepant† 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 チモロール** 抗うつ薬 アミトリプチリン* その他 A型ボツリヌス毒素** (慢性片頭痛に対して) 	抗てんかん薬 ガバベンチン** レベチラセタム** 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 ペラパミル* ARB/ACE阻害薬 カンデサルタン** リシノプリル** その他 ジメトチアジン ナツシロギク マグネシウム製剤** ビタミン B ₂ ** チザニジン** 	抗うつ薬 ノルトリプチリン** イミプラミン** トラゾドン** ミアンセリン** フルボキサミン** パロキシセチン** スルピリド デュロキシセチン** 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 フルナリジン† その他 ジヒドロエルゴタミン† methysergide† メラトニン† オランザピン** 	抗てんかん薬 クロナゼバム** 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** オキシプレノロール** 抗うつ薬 クロミプラミン** その他 クロニジン**

*保険診療における片頭痛に対する適応外使用が認められている。

**保険適用外である。

†わが国では販売されていないもの

英語表記は、他の剤形、適応も含め、これまでにわが国で承認されたことがないもの

ラセボに対して有意な片頭痛予防効果が示され、FDA 認可に至った²²⁾。

また、片頭痛急性期治療としてすでに海外で市販されている経口 CGRP 受容体拮抗薬である rimegepant, ubrogepant のうち、rimegepant が大規模臨床試験でプラセボに対して有意な片頭痛予防効果が示され²³⁾、今後の予防適用拡大に期待がもたれる。一方で、同じく経口

CGRP 受容体拮抗薬である atogepant も大規模臨床試験でプラセボに対して有意な片頭痛予防効果が示され²⁴⁾、2021年8月時点で、FDAで承認審査中となっている。

なお、現在日本で片頭痛予防薬として保険適用されているのは、ロメリジン、バルプロ酸、プロプラノロールと、新たに加わった前述のガルカネズマブ、フレマネズマブ、エレヌマブである。ガルカネズマブは2021年4月に、エレヌマブ、フレマネズマブは同年8月に上市された²⁵⁾。

ベラパミル、アミトリプチリンは厚生労働省医療課長通知により適応外使用が認められている。

文献

- 1) American Headache Society : The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019 ; 59(1) : 1-18.
- 2) National Institute for Health and Clinical Excellence : Headaches overview. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches>
- 3) British Association for the Study of Headache : BASH guidelines 2019. <http://www.bash.org.uk/guidelines/>
- 4) Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al ; Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group : Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39(2 Suppl2) : S1-59.
- 5) Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al : Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014 ; 15(1) : 2.
- 6) Diener HC, Holle-Lee D, Nägel S, et al : Treatment of migraine attacks and prevention of migraine : guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience* 2019 ; 3(1) : 1-40.
- 7) 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，他：日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 2002 ; 42(4) : 330-362.
- 8) 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.
- 9) 日本神経学会・日本頭痛学会(監修)：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院, 2013.
- 10) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache(SISC). *Funct Neurol* 1993 ; 8(6) : 441-446.
- 11) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, et al : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Canadian Headache Society. CMAJ* 1997 ; 156(9) : 1273-1287.
- 12) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalalgia* 1998 ; 18(1) : 9-22.
- 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) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, et al : Evidence-based guidelines for migraine headache : pharmacological management for prevention of migraine. *Online Pub* 2000.
- 15) Snow V, Weiss K, Wall EM, et al : Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002 ; 137(10) : 840-849.
- 16) Géraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, et al : French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004 ; 26(8) : 1305-1318.
- 17) Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society : Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2008 ; 17(2) : 132-148.
- 18) Evers S, Afra J, Frese A, et al ; 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.
- 19) 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.
- 20) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, et al : 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.
- 21) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al : 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.
- 22) Dodick DW : CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: evidence review and clinical implications. *Cephalalgia* 2019 ; 39(3) : 445-458.
- 23) Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al : Oral rimegepant for preventive treatment of migraine : a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 ; 397(10268) : 51-60.

- 24) Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, et al : Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults : a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020 ; 19(9) : 727-737.
- 25) 日本頭痛学会 : CGRP 関連新規片頭痛治療薬ガイドライン(暫定版)(2021年8月23日最終更新).
https://www.jhsnet.net/guideline_CGRP.html

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2021/7/26)
- migraine 42,388 件
- migraine & prophylaxis 4,222 件
- & benefit 351 件
- & QOL 18 件
- & guideline 214 件
- & efficacy 1,107 件
- migraine & preventive 6,342 件
- & benefit 520 件
- & QOL 31 件
- & guideline 182 件
- & efficacy 1,464 件

片頭痛予防療法のゴールはどのように設定し、実施するか

推奨

片頭痛予防療法のゴールは、①片頭痛の発作頻度の減少、重症度の軽減と頭痛持続時間の短縮、②急性期治療への反応性の改善、③生活機能の向上と生活への支障の軽減である。

主な片頭痛予防薬として、①β遮断薬（プロプラノロール）、②抗てんかん薬（バルプロ酸、トピラマート**）、③抗うつ薬〔アミトリプチリン*、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）/セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）**〕、④Ca拮抗薬（ロメリジン）、⑤アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬**およびアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）**、⑥カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）関連薬剤（ガルカネズマブ、フレマネズマブ、エレヌマブ）がある。

片頭痛予防薬の選択において gold standard は存在しないため、患者の状況や頭痛の性状、共存症や禁忌、効果と副作用などを総合的に勘案し薬剤選択を行う。予防療法の効果は、発作頻度または日数の50%以上の減少で判断されることが一般的である。

片頭痛予防に対する非薬物療法として、ニューロモデュレーションや認知行動療法、鍼治療を考慮してもよい。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

*保険診療における片頭痛に対する適応外使用が認められている。

**保険適用外である。

背景・目的

片頭痛予防療法のゴールは、①片頭痛の発作頻度の減少、重症度の軽減と頭痛持続時間の短縮、②急性期治療への反応性の改善、③生活機能の向上と生活への支障の軽減である。具体的なゴール設定とそのための治療戦略について文献的な検討を行い、解説する。

解説・エビデンス

片頭痛予防療法のゴールとそれに向けての治療戦略については、これまでわが国あるいは海外の片頭痛治療ガイドラインやステートメントにおいて、科学的エビデンスや専門家のコンセンサスも踏まえたうえで、その時期のその国の実情に合った指針が示されてきた。

2018年に米国頭痛学会が発表したポジションステートメント¹⁾では片頭痛予防療法のゴールとして、①片頭痛発作の頻度、重症度、持続時間、および頭痛による障害を減らす、②急性期治療に対する反応性を改善し、増悪を回避する、③患者の機能を改善し、生活への支障を減らす、④忍容性が不十分であったり、無効な、あるいは望ましくない急性期治療への依存を減らす、⑤片頭痛の治療に関連する全般的なコストを削減する、⑥患者が自身の疾患を管理し、自己コントロール感を高めることができる、⑦HRQoLを改善する、⑧頭痛に関連する苦痛と心理的症状を軽減する、を挙げている。そしてこのゴールに向けた薬物療法の原則

として、①エビデンスに基づいた予防薬を使用する〔ここでは有効性が確立された薬剤として抗てんかん薬（バルプロ酸, divalproex, トピラマート）、 β 遮断薬（メトプロロール, プロプラノロール, チモロール）が挙げられているが、他の選択肢を否定するものではない〕、②低用量から始め、ゆっくりと増量する、③治療量まで到達させる、④8週間以上の適切な期間、治療を継続する、⑤片頭痛予防療法が目指すのは頭痛の消失ではなく、上記に掲げたゴールのいずれかが達成できれば成功であるという現実的な認識について患者に理解を促す、⑥効果や忍容性、治療者の経験、患者の嗜好、頭痛の性状、共存症や禁忌、体調、女性の場合は妊娠やその可能性も含めて勘案し、最適な薬剤選択を行う、⑦アドヒアランスを最大化する、という条件が示されている。また、治療効果判定の指標としては、一般的には片頭痛発作日数の50%以上の減少が用いられるとしつつも、何を有効ととらえるかは患者によってさまざまであるとして、患者の機能や生活への支障などに対する効果を評価する「患者中心の (patient-centric)」転帰判定の重要性が強調されている。

英国のNICEガイドライン²⁾では、ゴール設定についての言及はないが、患者の嗜好、共存症、有害事象のリスク、頭痛の生活へ影響を考慮したうえで、トピラマートまたはプロプラノロールの使用を提案している。2019年のBASHガイドライン³⁾では、①片頭痛予防療法を行うか否かの判断をする際は患者の現在の臨床状況と将来の計画（妊娠や避妊など）を考慮する、②予防療法は頭痛頻度と、急性期治療の段階的拡大のリスクと、その結果として生じるMOHの発生リスクを軽減させる、③（比較対照試験が多くないことから）薬剤選択は主に薬剤の副作用プロファイルと共存症を勘案して行う、④効果的な用量または最大許容用量までゆっくりと増量し、効果を適切に評価するためには少なくとも6～8週間継続する、⑤頭痛ダイアリーの使用が有用である、としている。推奨される片頭痛予防薬としては、アミトリプチリン、カンデサルタン、プロプラノロール、トピラマートが挙げられている。

2012年のカナダ頭痛学会の片頭痛予防療法ガイドライン⁴⁾では、予防療法のゴールは、①主には発作の頻度を減らすこと、そして最終的には②片頭痛患者が被る頭痛関連の障害を減らすことである、としている。また、具体的なゴール指標としては片頭痛の頻度または頭痛日数の50%以上の減少が用いられることが多いとしつつも、一部の患者では頭痛の強度や持続時間の減少、あるいは急性期治療に対する反応性の改善が恩恵となる場合もあるため、有効性の判定は個別化する必要があることが示されている。実践的な対応として、①（理想的な第一選択薬といえる薬剤は存在しないことから）薬剤のエビデンスと、副作用プロファイル、共存症や禁忌を勘案して薬剤選択を行う、②至適用量または最大許容用量で少なくとも2ヵ月以上治療を行った後に効果判定する、③潜在的な副作用の監視と有効性判定のため定期的な再評価を行う、④有効性評価のためにも頭痛ダイアリーの使用が強く推奨される、などが挙げられている。エビデンスの高い予防薬としては、トピラマート、プロプラノロール、メトプロロール、およびアミトリプチリンが挙げられている。

2014年のフランス頭痛学会のガイドライン⁵⁾では、治療の開始にあたって、片頭痛予防療法は発作を防ぐためではなくその頻度と強度を低下させるための治療であることを患者が理解することと、有効性評価のために頭痛ダイアリーを記録することの重要性が強調されている。予防薬としては、効果、リスク/ベネフィット比、保険適用を勘案したうえで β 遮断薬（プロプラノロール、メトプロロール）が推奨されており、禁忌例に対してはその他の諸条件を考慮して選択するとしている。実践的な治療戦略として、①単剤を低用量から開始し、副作用に配慮しつつ最適用量まで徐々に増量する、②発作頻度が50%以上減少した場合に有効があるとみなが、急性期治療薬使用量の減少や発作の強度・持続時間も考慮する、③有効性は3ヵ月

後に評価する，④ 不応例には（副作用のない場合）用量を増やすか，治療薬変更を考慮する，⑤ 低用量での予防薬の併用はそれぞれの薬剤の副作用を軽減する目的で考慮してもよい，などとしている。

2019年のドイツ頭痛学会のガイドライン⁶⁾では，片頭痛予防療法のゴールは，片頭痛の発作頻度の減少，重症度の軽減と持続時間の短縮，ならびに薬物の使用過多とそれにより生じるMOHの予防である，としている。高いエビデンスのある薬剤として β 遮断薬（プロプラノロール，メトプロロール），Ca拮抗薬（フルナリジン），抗てんかん薬（バルプロ酸およびトピラマート），抗うつ薬（アミトリプチリン）が挙げられている。①片頭痛予防薬は少量から漸増し，最大耐用量に達してから2ヵ月後に評価する，②片頭痛の発作頻度あるいは日数が50%減少した場合に有効とみなす，③有効性判定のために頭痛ダイアリーを用いる，④薬剤選択は共存症や禁忌を勘案する，などの具体的な提言もなされている。

これまでのわが国のガイドラインを振り返ると，2002年の日本神経学会の「慢性頭痛治療ガイドライン」⁷⁾では，片頭痛予防療法のゴールは，①片頭痛発作の軽減（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，と要約されている。2006年，2013年の『慢性頭痛の診療ガイドライン』^{8,9)}もほぼこれを踏襲し，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により，③生活機能の向上と，生活への支障の軽減にある，としている。

「理想的な」片頭痛予防療法のゴールは，片頭痛発作の完全抑制，すなわち片頭痛からの解放であるが，現実的にはいまだそのレベルには達していないため，片頭痛予防療法の実践にあたっては，まず，治療のゴールに向けて患者との次のような合意形成が重要である。①予防療法のゴールは頭痛の消失ではなく頭痛の軽減であり，②一般的には頻度または頭痛日数が50%以上減少すれば成功とみなす。ほかに，③急性期治療薬の効きが良くなる，頭痛の程度や持続時間が減少するといった効果も期待しうる。片頭痛予防薬は全般的に副作用が懸念される薬剤が多いため，多少の副作用のリスクは受容してでも，より効果が期待できる薬剤を使用するか，あるいは効果はややマイルドとなることが予想されるが，より安全性の高い薬剤を希望するかなど，患者が何を求め，何を望んでいるかについてあらかじめ話し合っておくことは非常に有用である。

わが国で用いられる片頭痛予防薬としては，① β 遮断薬（プロプラノロール），②抗てんかん薬（バルプロ酸，トピラマート**），③抗うつ薬〔アミトリプチリン*，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）/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）**〕，④Ca拮抗薬（ロメリジン），⑤ACE阻害薬**およびARB**，CGRP関連薬剤（ガルカネズマブ，フレマネズマブ，エレヌマブ）などがある。予防薬の薬剤選択については他項に譲るが，わが国で開発されわが国のみで使用されているロメリジンは，エビデンスの質こそ低いものの重篤な副作用の懸念がほとんどなく，特にプライマリケアにおいては片頭痛予防療法の第一選択薬として考慮してもよい（エキスパートオピニオン）。トピラマートは片頭痛予防に対して高いエビデンスをもつ薬剤であり，海外の多くのガイドライン^{1-4,6)}において片頭痛予防療法の第一選択薬の1つとして推奨されている。また，A型ボツリヌス毒素（botulinum neurotoxin type A：BoNT-A）**は慢性片頭痛に対する有効性が証明されており，同じく多くのガイドライン^{1-4,6)}において使用が推奨されている。わが国では両薬剤とも保険適用外であり，重度の頭痛に苦しむ片頭痛患者救済のためにも早期の適応拡大が望まれている。

片頭痛予防療法の原則として、①エビデンスのある薬剤を、②少量から開始し、至適用量まで漸増する、③至適用量または最大許容用量まで増量後、最低2ヵ月間継続する、④2ヵ月経っても効果が認められない場合には、アドヒアランスを確認後、副作用がなく可能であれば増量を、あるいは薬剤変更を考慮する、⑤片頭痛発作の頻度や日数、急性期治療薬の使用頻度などを客観的に評価できるよう頭痛ダイアリーを使用する、が挙げられる。片頭痛予防薬の選択において gold standard は存在せず、試行錯誤が必要となることも多いが、事前に患者に説明しておく、薬剤変更を繰り返すことについての不安軽減をはかることができる。

片頭痛予防療法において、単剤療法に対する併用療法の有効性は比較対照試験では示されていないが、実臨床においては無効例、効果不十分例、また難治例に対しては、作用機序の異なる予防薬の併用療法も考慮される。その際には相互作用と共存症に対する一層の留意が必要である。少数のオープンラベルの検討ではあるが、 β 遮断薬あるいはフルナリジンとトピラマートとの併用やバルプロ酸と β 遮断薬との併用の有効性が報告されている¹⁰⁻¹²。また、少数の二重盲検試験において、アミトリプチリンとトピラマートの併用により、片頭痛発作の頻度、強度、持続時間には変化はないものの患者満足度が向上したとの報告がある¹³。さらに、エビデンスは乏しいが、副作用回避の観点から予防薬の少量併用も選択肢となりうる。ただし、漫然とした投与とならないよう、各々単剤での一定の効果を確認後に併用療法を行うことが望ましい。

CGRP 関連モノクローナル抗体については最近の海外ガイドラインやステートメントにおいて言及されている。米国頭痛学会のポジションステートメント¹⁾ではエレヌマブ、ガルカネズマブ、フレマネズマブ、eptinezumab が emerging preventive option として紹介されており、「少なくとも2つの既存予防薬の効果が不十分であること」などの適応基準が広く理解され正しく準拠されることが費用対効果を高めるためには必要であるとしている。英国 NICE ガイドライン²⁾では、エレヌマブ、ガルカネズマブ、フレネズマブが、「少なくとも3つの予防治療が無効であること」などの条件付きで推奨されている。英国 BASH ガイドライン³⁾では、他の推奨経口予防薬とともにエレヌマブ、フレネズマブ、ガルカネズマブが推奨薬として一覧表記されている。ドイツ頭痛学会ガイドライン⁶⁾では、eptinezumab、フレマネズマブ、ガルカネズマブ、エレヌマブについて、既存治療薬が効果不十分である、忍容性が低い、あるいは禁忌である場合に推奨されるとしている。今後、わが国においてもこれら新規薬剤について知見の集積が望まれる。

さらに近年は非薬物療法にも改めて注目が集まっており、エビデンスも集積されつつある。多くの海外のガイドラインやステートメントが非薬物療法の片頭痛予防効果について言及しており、ニューロモデュレーション^{1,3,6)} (磁気刺激、電気刺激) や認知行動療法^{1,6)} (認知療法、バイオフィードバック、リラクゼーション)、鍼治療^{2,3,6)}、有酸素運動⁶⁾ が紹介されている。ニューロモデュレーションとして近年はリスクもコストも軽減可能な多様な非侵襲的神経刺激法が開発されてきており、経皮的三叉神経刺激装置 (CEFALY[®])、nVNS 装置 (gammaCore Sapphire[™])、単発経頭蓋磁気刺激装置 (sTMS mini[™]) の3つのデバイスが FDA により認可されている (急性期治療としては3種とも認可、予防療法としては CEFALY[®] および gammaCore Sapphire[™] のみ認可、CQ II-3-18 参照)。

非薬物療法は、薬物療法に対する不応例、不耐例、禁忌例、患者の嗜好、妊娠中・授乳中の女性患者などに対して考慮されるが、薬物療法との併用や複数の非薬物療法の組み合わせにより単独治療に比べ一層高い効果が期待しうることも示されている¹⁴⁻¹⁶⁾。わが国においてもいくつかの施設では片頭痛に対する非薬物療法の試みがなされているが、今後は片頭痛治療における非薬物療法の役割の明確化と、体系立った知見の集積が求められよう (各種薬剤の詳細な使用

方法など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) American Headache Society : The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019 ; 59(1) : 1-18.
- 2) National Institute for Health and Clinical Excellence : Headaches overview. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches>
- 3) British Association for the Study of Headache : BASH guidelines 2019. <http://www.bash.org.uk/guidelines/>
- 4) Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al : Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group : Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39(2 Suppl 2) : S1-59.
- 5) Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al : Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014 ; 15(1) : 2.
- 6) Diener HC, Holle-Lee D, Nägel S, et al : Treatment of migraine attacks and prevention of migraine : guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience* 2019 ; 3(1) : 1-40.
- 7) 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, 他 : 日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 2002 ; 42(4) : 330-362.
- 8) 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.
- 9) 日本神経学会・日本頭痛学会(監修) : 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院, 2013.
- 10) Pascual J, Rivas MT, Leira R : Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 2007 ; 115(2) : 81-83.
- 11) Martinez HR, Londono O, Cantu-Martinez L, et al : Topiramate as an adjunctive treatment in migraine prophylaxis. *Headache* 2003 ; 43(10) : 1080-1084.
- 12) Pascual J, Leira R, Láinez JM : Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a b-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. *Cephalalgia* 2003 ; 23(10) : 961-962.
- 13) Keskinbora K, Aydinli I : A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 ; 110(10) : 979-984.
- 14) Andrasik F : Biofeedback in headache : an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med* 2010 ; 77(Suppl 3) : S72-76.
- 15) Harris P, Loveman E, Clegg A, et al : Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain* 2015 ; 9(4) : 213-224.
- 16) Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al : Effect of preventive(beta blocker)treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine : randomised controlled trial. *BMJ* 2010 ; 341 : c4871.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/6/25)
 - migraine & prophylaxis 3,930 件
 - migraine & prophylaxis & guideline 114 件
 - migraine & prophylaxis & guideline & goal 4 件
 - migraine & prophylaxis & goal 71 件
 - migraine & preventive 5,734 件
 - migraine & preventive & guideline 160 件
 - migraine & preventive & guideline & goal 6 件
 - migraine & preventive & goal 120 件
- ・ ハンドサーチにより 7 文献追加(文献 10~16)

複数の予防療法をどのように使い分けるか

推奨

予防療法の選択においては、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ヵ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。片頭痛以外の共存症や妊娠の有無も勘案して薬剤を選択することが勧められる。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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。予防療法のゴールは、①片頭痛の発作頻度の減少、重症度の軽減と頭痛持続時間の短縮、②急性期治療薬への反応性を改善し、③生活機能の向上と生活への支障の軽減することである¹⁾。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²⁻¹⁶⁾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、選択の基準に関しては明確なエビデンスに乏しい¹⁷⁾。米国神経学会・米国頭痛学会ガイドライン^{5,6)}では、予防薬の選択と使用に際して考慮する事項として、①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剤の投与から予防療法を始める、②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、③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最低2~3ヵ月（時に6ヵ月¹⁶⁾）かかる可能性がある、④有害な薬物使用（例えば急性期治療薬の乱用）を回避する、⑤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。

予防薬の選択には共存症（脳卒中、心筋梗塞、Raynaud 現象、てんかん、情緒障害および不安性疾患など）や妊娠の有無に配慮する必要がある¹⁸⁾。すなわち、①可能ならば、共存症と片頭痛の双方を治療できる薬を選択する、②片頭痛のために使用する治療薬は、共存症の禁忌でないものを選択する、③共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、④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になる^{5,6)}。

共存症を有する片頭痛患者の予防薬使用例は以下の通りである。三環系抗うつ薬が片頭痛で使用されることがあるが、うつ病が片頭痛に共存している症例では、うつ病を適切に管理するために高い用量の三環系抗うつ薬が必要になることが多い。その結果、多くの有害事象が発現

する可能性がある。これに対する1つの治療戦略としてSSRIまたはSNRIでうつ病を治療し、片頭痛に対しては抗てんかん薬の使用を検討する¹⁸⁾、太りすぎの患者では体重が増加しやすい三環系抗うつ薬ではなく、トピラマートを使用し、痩せすぎの患者ではその使用を控える、不眠症を伴う片頭痛患者では鎮静作用を有する三環系抗うつ薬の使用を検討する、などがある¹⁸⁾。また、妊婦または妊娠希望のある女性には、催奇形性を有するバルプロ酸やトピラマートは使用せず¹⁶⁾、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^{5,6)}。

3ヵ月間で片頭痛の発作頻度、日数が50%以上減少できれば、その予防薬の効果があったと判断できる¹⁸⁾。予防療法の評価には、頭痛の性状や持続時間の観察、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は多いが、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)}。予防療法の効果判定としては少なくとも2~3ヵ月間予防薬を使用し、効果がないと判断されれば他の予防薬への変更を検討してもよい。部分的に効果があると判断されたときには、6~12ヵ月継続することですらなる効果が得られる可能性を考慮に入れる必要がある¹⁶⁾。

2015年の米国神経学会の総説によると¹⁸⁾、バルプロ酸(500~2,000 mg/日)、トピラマート(50~200 mg/日)、メトプロロール(100~200 mg/日)、プロプラノロール(40~240 mg/日)、チモロール(20~60 mg)、frovatriptan(月経時片頭痛)がレベルAの推奨に、アミトリプチリン(10~200 mg/日)、ベンラファキシン(75~250 mg/日)、アテノロール(50~200 mg/日)、ナドロール(20~160 mg/日)、ナラトリプタン(月経時片頭痛)、ゾルミトリプタン(月経時片頭痛)がエビデンスレベルBの推奨になっている(わが国未発売は英語表記)。2018年の米国頭痛学会のポジションステートメントでも同様に、片頭痛予防の有効性が確立されている薬剤として、divalproex、バルプロ酸、トピラマート、メトプロロール、プロプラノロール、チモロール、onabotulinumtoxin Aが挙げられている¹⁶⁾。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、わが国では未発売のトリプタンであるfrovatriptanが推奨されている¹⁶⁾。非医薬品である西洋フキ(butterbur)も片頭痛予防に有効とされていたが、肝毒性との関連が示唆され、わが国では摂取を控えるよう厚生労働省¹⁹⁾から注意喚起がされており(英国でも同様)、使用は勧められない。

いずれにしても、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。

またCGRP関連薬剤(CGRP受容体拮抗薬、抗CGRP抗体、抗CGRP受容体抗体)による片頭痛予防効果が報告されているが、費用が高いことが問題の1つとなっている。そこで、費用対効果を得るために、CGRP関連薬剤使用の適応基準が提唱されている。要約すると、米国頭痛学会のポジションステートメントでは、①18歳以上、前兆のある・なしにかかわらずICHD-3の片頭痛の診断基準を満たす、もしくはICHD-3の慢性片頭痛の診断基準を満たす症例、②有効性が確立された片頭痛予防薬を最低2種類を6週間使用して効果がない、もしくは副作用のために継続できない症例、③少なくとも重症度が中等度以上の症例(MIDAS>11, HIT-6>50)、これらすべてを満たすことが推奨されている。さらに上記とは別に、継続使用の適応基準も提唱されている¹⁶⁾。

わが国におけるCGRP関連抗体薬の使用に際しては、保険適用の要件、各薬剤の最適使用推進ガイドライン、頭痛学会の推奨²⁰⁾本ガイドライン該当章(CQ II-3-14)なども参照し進める必要がある。

文献

- 1) Dodick DW, Silberstein SD : Migraine prevention. *Pract Neurol* 2007 ; 7(6) : 383-393.
- 2) Lanzi G, Balottin U, Zambino CA, et al : Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache(SISC). *Funct Neurol* 1993 ; 8(6) : 441-446.
- 3) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, et al : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society. *CMAJ* 1997 ; 156(9) : 1273-1287.
- 4) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalalgia* 1998 ; 18(1) : 9-22.
- 5) 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.
- 6) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, et al : Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting : Pharmacological Management for Prevention of Migraine. the American Academy of Neurology 2000. <https://www.researchgate.net/publication/255412873>
- 7) 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, 他 : 日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 2002 ; 42(4) : 330-362.
- 8) Snow V, Weiss K, Wall EM, et al : 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.
- 9) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, et al : 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.
- 10) Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society : Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2008 ; 17(2) : 132-148.
- 11) Evers S, Afra J, Frese A, et al : 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.
- 12) Gallai V, Sarchielli P, and for the Ad Hoc Committee for the Diagnostic and Therapeutic Guidelines of Migraine and Cluster Headache : Diagnostic and therapeutic guidelines for migraine. Italian Society for the Study of Headaches(SISC). *J Headache Pain* 2001 ; 2(Suppl 1) : s125-129.
- 13) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, et al : 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.
- 14) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al : 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.
- 15) Loder E, Burch R, Rizzoli P : The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine : a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache* 2012 ; 52(6) : 930-945.
- 16) American Headache Society : The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019 ; 59(1) : 1-18.
- 17) Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ : Migraine prophylactic drugs : proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia* 1997 ; 17(2) : 73-80.
- 18) Silberstein SD : Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis)* 2015 ; 21(4 Headache) : 973-989.
- 19) 厚生労働省 : バターバー(西洋フキ)を含む食品の摂取に関する注意喚起についての対応. 2012. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002293g.html>
- 20) 日本頭痛学会 : CGRP 関連新規片頭痛治療薬ガイドライン(暫定版)(2021年8月23日最終更新). https://www.jhsnet.net/guideline_CGRP.html

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/9/2)
- migraine and prophylaxis 3,395 件
- migraine and benefit 817 件
- migraine and QOL 93 件
- migraine and guidelines 694 件
- migraine and efficacy 2,927 件
- migraine and preventive 1,206 件

予防療法はいつまで続ける必要があるか

推奨

片頭痛予防療法の効果判定には少なくとも2ヵ月を要する。有効性を確認したうえで、有害事象がなければ少なくとも3ヵ月、忍容性が良好であれば6~12ヵ月は予防療法を継続する。片頭痛のコントロールが良好になれば予防薬を徐々に減量し、可能であれば中止する。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

片頭痛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る。予防療法のゴールは、片頭痛の発作頻度、重症度と頭痛持続時間の軽減、急性期治療への反応性の改善、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も考慮される。

解説・エビデンス

1. 海外、国内のガイドライン・ステートメント

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、一律に定めることは困難である。わが国あるいは海外の片頭痛治療ガイドラインやステートメントにおいては以下のような提言がなされている。

2018年に米国頭痛学会が発表したポジションステートメント¹⁾では、①片頭痛予防薬の効果判定のためには至適用量で少なくとも8週間の継続治療を行う、②8週間後も治療に反応がない場合には予防薬の変更が推奨される、③部分的に効果のある患者においては6~12ヵ月の継続使用により累積効果を認める場合もあることを助言する、としている。

英国のNICEガイドライン²⁾では、片頭痛予防療法の開始から6ヵ月後に予防療法継続の必要性について確認する、としている。2019年のBASHガイドライン³⁾では、少なくとも6~8週間継続の後に予防療法の有効性を判定し、有効であればその後は6~12ヵ月継続後に段階的な離脱について検討する、としている。

2012年のカナダ頭痛学会の片頭痛予防療法ガイドライン⁴⁾では、①至適用量または最大許容用量で少なくとも2ヵ月以上治療を行った後に効果判定する、②有効な予防療法を6~12ヵ月継続後、予防薬の漸減・中止を検討する、③予防薬の減量・中止後に頭痛の頻度が増加した場合には、投与量の再増量や予防薬再開を考慮する、としている。

2014年のフランス頭痛学会のガイドライン⁵⁾では、①片頭痛予防薬の有効性は3ヵ月後に評価する、②有効量での予防的治療を6~12ヵ月継続後、できるだけ徐々に減量・休止する、③発作頻度が再増加した場合には、治療の再開を考慮する、としている。

2019年のドイツ頭痛学会のガイドライン⁶⁾では、①片頭痛予防薬は少量から漸増し、最大

耐用量に達してから2ヵ月後に評価する、②片頭痛の予防が成功した場合、治療の継続の必要性を6～12ヵ月後に検討する、③ゆっくりと減量または中止する、④片頭痛が再増悪した場合は治療を再開する、としている。

これまでのわが国のガイドラインを振り返ると、2002年の日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン⁷⁾では、「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」との記載はあるが、予防療法の継続期間についての言及はない。2006年、2013年の『慢性頭痛の診療ガイドライン』^{8,9)}では、「予防治療の効果判定には少なくとも2ヵ月を要する。有害事象がなければ3～6ヵ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」としている。

2. 主な研究報告とアドヒアランスの課題

片頭痛のコントロールが成功した後に予防療法をどれくらいの期間継続すべきかについてのエビデンスはほとんどない。多くの患者において予防療法中止後にはある程度頭痛が再燃することが知られているが、予防療法中止後に75%の患者において頭痛頻度が増加したとの報告がある¹⁰⁾。再燃までの期間は患者ごとに変動が大きい¹⁰⁾が、中止後平均6ヵ月で再燃していた。26週間の予防療法成功後にトピラマートを中止したところ、頭痛頻度は増加したものの、さらに26週経過後でもトピラマート開始前のレベルにまでは増加していなかったとする報告があるが、トピラマートの直接的な長期的効果というよりは、予防療法による神経機能障害の是正が片頭痛コントロールの長期安定に功を奏した可能性が示唆されている¹¹⁾。バルプロ酸¹²⁾あるいはフルナリジン¹³⁾による比較的短期間(4ヵ月)の予防療法では、終了後4週間以内に予防療法の効果が減退し始めることが示されている。これらの結果からは、より長期の予防療法が頭痛のコントロールには望ましいことがうかがわれるが、その一方で、片頭痛予防療法のアドヒアランスは非常に低いことが知られている。観察研究のレビューにおいて、予防療法開始2ヵ月で41～95%、6ヵ月で21～80%、12ヵ月で35～56%のアドヒアランス率であったことが示されている¹⁴⁾。主な中止の要因は有害事象であった。ほかにも、予防療法開始1年後の調査では65%の患者が予防療法を受けていなかった¹⁵⁾、抗うつ薬、抗てんかん薬、またはβ遮断薬で片頭痛予防を開始した患者の多くが、6ヵ月後にはこれらの薬を服用していなかった¹⁶⁾、といった報告もある。片頭痛予防療法においてアドヒアランスの改善は大きな課題である。

3. 「予防療法の継続および中止」に関する推奨

以上をふまえて本ガイドラインでの推奨は、①片頭痛予防療法の効果判定には少なくとも2ヵ月を要する、②有効性を確認したうえで、有害事象がなければ少なくとも3ヵ月、忍容性が良好であれば6～12ヵ月は予防療法を継続する、③片頭痛のコントロールが良好になれば予防薬を徐々に減量し、可能であれば中止する、とした(エキスパートオピニオン)。経過が長く、発作頻度の高い片頭痛患者では、より長期の予防療法継続が有用な場合もある。片麻痺性片頭痛や脳幹性前兆を伴う片頭痛、遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの、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) American Headache Society : The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments

- into clinical practice. *Headache* 2019 ; 59(1) : 1-18.
- 2) National Institute for Health and Clinical Excellence : Headaches overview.
[https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches\(2020/3/31](https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches(2020/3/31) 閲覧)
 - 3) British Association for the Study of Headache : BASH guidelines 2019.
[http://www.bash.org.uk/guidelines/\(2020/3/31](http://www.bash.org.uk/guidelines/(2020/3/31) 閲覧)
 - 4) Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al : Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group : Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39(2 Suppl 2) : S1-59.
 - 5) Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al : Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014 ; 15(1) : 2.
 - 6) Diener HC, Holle-Lee D, Nagel S, et al : Treatment of migraine attacks and prevention of migraine : guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience* 2019 ; 3(1) : 1-40.
 - 7) 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，他：日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 2002 ; 42(4) : 330-362.
 - 8) 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.
 - 9) 日本神経学会・日本頭痛学会(監修)：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院，2013.
 - 10) Wöber C, Wöber-Bingöl C, Koch G, et al : Long-term results of migraine prophylaxis with flunarizine and beta-blockers. *Cephalalgia* 1991 ; 11(6) : 251-256.
 - 11) Diener HC, Agosti R, Allais G, et al : TOPMAT-MIG 303 Investigator Group : Cessation versus continuation of 6-month migraine preventative therapy with topiramate(PROMPT) : a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007 ; 6(12) : 1054-1062.
 - 12) 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.
 - 13) Sørensen PS, Hansen K, Olesen J : A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia* 1986 ; 6(1) : 7-14.
 - 14) Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF : Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014 ; 20(1) : 22-33.
 - 15) Woolley JM, Bonafede MM, Maiese BA, et al : Migraine prophylaxis and acute treatment patterns among commercially insured patients in the United States. *Headache* 2017 ; 57(9) : 1399-1408.
 - 16) Berger A, Bloudek LM, Varon SF, et al : Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012 ; 12(7) : 541-549.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/6/25)
 - migraine & prophylaxis 3,930 件
 - migraine & prophylaxis & guideline 114 件
 - migraine & prophylaxis & guideline & goal 4 件
 - migraine & prophylaxis & goal 71 件
 - migraine & preventive 5,734 件
 - migraine & preventive & guideline 160 件
 - migraine & preventive & guideline & goal 6 件
 - migraine & preventive & goal 120 件
- ・ ハンドサーチにより 7 文献追加(文献 10~16)

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、QOLを阻害する片頭痛発作がある患者の第一選択薬の1つとして勧められる。投与量は20~30 mg/日より開始し、効果が不十分な場合には60 mg/日まで漸増する。β 遮断薬は高血圧や冠動脈疾患合併例にも使用でき、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。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

β 遮断薬は主に高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈の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。

その作用機序、薬理学的根拠はいまだ明確でない点も多いが、末梢血管や自律神経へのβ 遮断作用ばかりでなく、動物実験ではCSDを抑制することが知られている^{1,2)}。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(表1)。喘息など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³⁾。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。なお、副作用として心不全や抑うつ状態をきたすことがあるため注意深い観察を要する。

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も認められた。

表1 | 片頭痛治療におけるβ 遮断薬の推奨度

	本ガイドライン	EFNS ガイドライン (2009)	米国神経学会・ 米国頭痛学会 ガイドライン (2012)	心臓選択性	わが国に おける 保険適用	使用量 (mg/日)
プロプラノロール	A	A	A	非選択性	○	20~60 ^{*1}
メトプロロール	A	A	A	β ₁ 選択性	×	40~120 ^{*1}
チモロール	ND	ND	A	非選択性	×	20~30 ^{*2}
アテノロール	ND	ND	B	β ₁ 選択性	×	100 ^{*2}
ナドロール	ND	ND	B	非選択性	×	ND
ビソプロロール	ND	B	U	β ₁ 選択性	×	5~10 ^{*3}
nebivolol	ND	ND	C	β ₁ 選択性	×	ND

*1 本書、*2 米国神経学会・米国頭痛学会ガイドライン、*3 EFNS ガイドライン、U：証拠不十分か矛盾がある、ND：no date of publication

Holroyd ら⁴⁾ の 53 試験 (2,403 人) を対象としたメタアナリシスでは、プロプラノロールの典型的な投与量は 160 mg/日、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 ($p < .001$)。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った。Jackson ら⁵⁾ は成人の片頭痛予防に対する β 遮断薬の効果のシステマティックレビューとメタアナリシスを行い、代表的な β 遮断薬であるプロプラノロールおよびメトプロロールはそれぞれ 74 試験、21 試験が評価されている。プロプラノロールはプラセボと比較して、8 週間で反復性片頭痛を 1 ヶ月で 1.5 回減少させ [95% 信頼区間 (CI) : -2.3 ~ -0.65]、50% 頭痛減少率も高く [リスク比 (RR) : 1.4, 95% CI : 1.1 ~ 1.8]、効果はバルプロ酸、トピラマート、フルナリジンなどと同等であった。メトプロロールはプラセボと比較して、8 週間で反復性片頭痛を 1 ヶ月で 0.86 回減少させ (95% CI : -1.4 ~ -0.34)、50% 頭痛減少率も高かった (RR : 1.7, 95% CI : 1.0 ~ 2.9)。ややエビデンスはプロプラノロールより劣っていたが、ほぼ同等の予防効果があると考えられる。チモロールは 3 件のプラセボと比較したランダム化比較試験 (RCT)⁶⁻⁸⁾ 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、内服薬は使用できない。

アテノロールは 3 件のプラセボとの RCT⁹⁻¹¹⁾ で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 RCT では¹²⁾、片頭痛患者 48 例にナドロール 80 mg、160 mg、プロプラノロール 160 mg を 12 週間服用させると、ナドロール 80 mg 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 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 群が最も高い改善効果を示した。ビソプロロールは 1 件のプラセボとの RCT¹³⁾ で有効性が示されている。Nebivolol は 1 件のメトプロロールとの RCT¹⁴⁾ 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。

β 遮断薬のうち内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity : ISA) を有するアセプトロール¹⁵⁾、ピンドロール、アルプレノロール¹⁶⁾、オクスプレノロール¹⁷⁾ 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。理由は不明であるが、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。

プロプラノロールは欧州神経学会 (European Federation of Neurological Science : EFNS) の片頭痛治療ガイドライン¹⁸⁾ では 40 ~ 240 mg/日、米国神経学会・米国頭痛学会のガイドライン^{19,20)} では 120 ~ 240 mg/日とともにレベル A で推奨されており、メトプロロールとともに欧米ではバルプロ酸、トピラマート、アミトリプチリンと並んで高いエビデンスがある標準的治療薬とされ、国際的コンセンサスも得られている。プロプラノロールの片頭痛予防療法に対する各国の承認用量は、英国では 80 ~ 160 mg/日、米国では 80 ~ 240 mg/日である。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、オープンラベル試験であるが、有効かつ安全である報告がなされている²¹⁻²³⁾。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、わが国での使用経験に基づき海外のエビデンスより低用量の 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て

きている^{24,25)}。

片頭痛患者においては、いくつかの共存症が存在するため、共存症と片頭痛双方を治療でき、共存症に禁忌ではないあるいは共存症を悪化させない薬剤を選択することが重要である。プロプラノロールは忍容性が高く、重篤な副作用も少なく、片頭痛予防薬として積極的に使用が推奨され、高血圧や冠動脈疾患、頻拍性不整脈共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一選択薬として勧められる。喘息など β 遮断薬禁忌の共存症がない限り積極的に使用できる。喘息患者では β_1 選択性のメトプロロールを使用する。

これまでに刊行されたガイドラインでは、妊娠中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おり^{18,26,27)}、妊娠中に予防療法が必要な場合は、プロプラノロールまたはメトプロロールの最少有効量での使用が選択肢として挙げられる³⁾。小児においてバルプロ酸とプロプラノロールに同等の有用性があったという研究報告²⁸⁾やプラセボとの比較試験で有効であったという報告もあるが、エビデンスが不十分であり、欧米のガイドラインでは小児科領域においてプロプラノロールは弱い推奨のみで積極的には推奨されていない²⁹⁾。

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脱アミノ化であり、プロプラノロール投与中はリザトリプタンの血中濃度が上昇し³⁰⁾、作用が増強される可能性があるため併用は禁忌である³¹⁾。リザトリプタン併用時にはプロプラノロールをメトプロロールに変更することで、片頭痛治療に有効であったという報告もある³²⁾。

文献

- 1) Ayata C, Jin H, Kudo C, et al : Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006 ; 59(4) : 652-661.
- 2) Kurauchi Y, Haruta M, Tanaka R, et al : Propranolol prevents cerebral blood flow changes and painrelated behaviors in migraine model mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2019 ; 508(2) : 445-450.
- 3) MacGregor EA : Migraine in pregnancy and lactation : a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007 ; 33(2) : 83-93.
- 4) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE : Propranolol in the management of recurrent migraine : a meta-analytic review. *Headache* 1991 ; 31(5) : 333-340.
- 5) Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, et al : Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019 ; 14(3) : e0212785.
- 6) Briggs RS, Millac PA : Timolol in migraine prophylaxis. *Headache* 1979 ; 19(7) : 379-381.
- 7) Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, et al : Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 1984 ; 252(18) : 2576-2580.
- 8) 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) : 1-8.
- 9) Stensrud P, Sjaastad O : Comparative trial of Tenormin (atenolol) and Inderal (propranolol) in migraine. *Headache* 1980 ; 20(4) : 204-207.
- 10) Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V : Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1983 ; 23(4) : 188-190.
- 11) Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, et al : Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987 ; 27(7) : 372-374.
- 12) Ryan RE Sr : Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. *Am Heart J* 1984 ; 108(4 Pt 2) : 1156-1159.
- 13) van de Ven LL, Franke CL, Koehler PJ : Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol : a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1997 ; 17(5) : 596-599.
- 14) Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, et al : Nebivolol and metoprolol for treating migraine : an advance on beta-blocker treatment? *Headache* 2008 ; 48(1) : 118-125.
- 15) Nanda RN, Johnson RH, Gray J, et al : A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1978 ; 18(1) : 20-22.
- 16) Ekbohm K : Alprenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1975 ; 15(2) : 129-132.
- 17) Ekbohm K, Zetterman M : Oxprenolol in the treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 1977 ; 56(2) : 181-184.
- 18) Evers S, Afra J, Frese A, et al : 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.

- 19) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al : 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.
- 20) Loder E, Burch R, Rizzoli P : The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine : a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache* 2012 ; 52(6) : 930-945.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 飯ヶ谷美峰, 薄井健介, 小池 愛, 他：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.
- 25) 菊井祥二, 神吉理枝, 山下 晋, 他：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) : 191.
- 26) Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et al ; Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group : Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Treatment strategies : pharmacological prophylaxis — section III. *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39(Suppl 2) : S29-40.
- 27) Huang TC, Lai TH : Taiwan Headache Society TGSOTHS : Medical Treatment Guidelines for Preventive Treatment of Migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2017 ; 26(1) : 33-53.
- 28) 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.
- 29) Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, et al : Practice guideline update summary : Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention : report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2019 ; 93(11) : 500-509.
- 30) Goldberg MR, Sciberras D, Smet MD, et al : 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.
- 31) 杏林製薬, エーザイ：マクスルト[®]錠 10 mg, マクスルト RPD[®]錠 10 mg 添付文書. 2020年7月改訂(第1版).
- 32) 菊井祥二, 宮原淳一, 杉山華子, 他：メトプロロールによる片頭痛予防療法の有用性. *神経内科* 84(5) : 2016 : 499-503.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/9/24)
 - {migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 103,919 件
 - & propranolol 754 件
 - & metoprolol 180 件
 - & timolol 88 件
 - & pindolol 38 件
 - & nadolol 48 件
 - & nebivolol 26 件
 - & atenolol 124 件
 - & acebutolol 14 件
 - & alprenolol 7 件
 - & acebutolol 14 件
 - & bisoprolol 27 件
 - & practolol 7 件
 - & labetalol 54 件
 - & carteolol 4 件
 - & oxprenolol 10 件
 - migraine & propranolol 638 件
 - & guideline 20 件
 - & prophylaxis 317 件
 - & preventive 312 件
 - & pregnancy 22 件
 - & pediatric 41 件
 - & side effect 34 件
 - & interaction 19 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/9/24)
 - 片頭痛 & プロプラノロール 137 件
 - 片頭痛 & メトプロロール 5 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 2 文献追加(文献 3, 31)

Ca拮抗薬(ロメリジン)は片頭痛の予防に有効か

推奨

Ca拮抗薬(ロメリジン)は片頭痛の予防に有効である。QOLを阻害する片頭痛発作がある患者の予防薬の1つとして勧められる。投与量は10mg/日で1日最大20mgまで増量できる。安全性が高いため、十分な効果が得られるまで増量できる薬剤である。

弱い推奨/エビデンスの確実性B

背景・目的

Ca拮抗薬は主に降圧薬として広く使われる薬剤であり、片頭痛予防薬としても以前より用いられてきた。フルナリジンは海外において片頭痛予防薬として推奨されるが、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、1999年に片頭痛予防薬として保険適用が承認され、現在まで使用されてきた。主にわが国で使用できる各種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

Ca拮抗薬は主に高血圧や冠動脈疾患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。Ca拮抗薬はCSDを抑制し、さらにCGRPなどの血管作動性物質の放出も抑制すると考えられている^{1,2)}。

ロメリジンは、1つのオープンラベル試験で有効³⁾、1つのプラセボ対照二重盲検RCT⁴⁾で、月に2回以上の発作がある片頭痛患者に10mg/日経口投与すると、8週間後には64%の患者で片頭痛発作の頻度、程度の有意な減少が確認され、有効性と有用性が示されている。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。いずれもわが国からの報告で、現在のところロメリジンはわが国でのみ使用されている。フルナリジン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は、ロメリジン使用に際しても注意を要するが、臨床試験での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。オープンラベル試験³⁾でも、ロメリジンは6ヵ月の長期投与後も片頭痛発作の減少率が55.2%で、副作用はなく安全であったことが報告されている。

Ca拮抗薬のなかではフルナリジンのエビデンスの質が最も高く、12件以上のプラセボ対照二重盲検RCTで有効性が示されている⁵⁻¹²⁾。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、現在のところわが国では発売中止となっており使用できない。

フェニルアルキルアミン系Ca拮抗薬のベラパミルは2つのプラセボ対照二重盲検RCT^{13,14)}で有用性が示されている。ベラパミル320mg/日を片頭痛患者に3ヵ月投与すると、片頭痛発作頻度が6.7回/月から3.8回/月に減少した¹⁴⁾。ベラパミル240mg/日を8週間投与

したクロスオーバー試験¹⁵⁾では、片頭痛発作頻度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。2011年にベラパミルは保険診療上の適外使用が承認され、用法は80 mg/日から開始し必要に応じて240 mg/日まで増量できる。徐脈、心抑制、重度便秘、イレウスに注意する。

ベンゾジアゼピン系のジルチアゼムは1つのオープンラベル試験¹⁶⁾で有用性が示されている。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^{17,18)}とされ、ニカルジピンは1試験のプラセボ対照二重盲検RCT¹⁹⁾で有用性が示されている。

シクランデラートには有効とする報告が3件あったが、2001年のプラセボを用いたRCTでは片頭痛予防効果はプラセボと同程度で無効と報告されている。

ロメリジンは、わが国で開発されたCa拮抗薬であり海外での使用実績はない。そのため、試験数が少なく十分なエビデンスはないが、わが国では20年以上の使用実績がある。保険適用があるロメリジンは片頭痛患者の予防薬としてまず勧められる。特に前兆のある片頭痛には、経験的に有効²⁾であり予防薬の第一選択薬になりうる。また、ロメリジンは全身の末梢血管に対する作用は少ないとされ、血圧の過度な低下によるめまいなどの有害事象はプラセボと同程度で安全な薬剤として使用できる。その次の選択肢としては、保険による適外使用が認められているベラパミルが勧められる。

文献

- 1) Ishii M, Iizuka R, Kiuchi Y, et al : Neuroprotection by lomerizine, a prophylactic drug for migraine, against hydrogen peroxide-induced hippocampal neurotoxicity. *Mol Cell Biochem* 2011 ; 358(1-2) : 1-11.
- 2) Aoyagi J, Ikeda K, Kiyozuka T, et al : Alleviation of brain hypoperfusion after preventative treatment with lomerizine in an elderly migraineur with aura. *Int J Mol Imaging* 2011 ; 2011 : 782758.
- 3) 後藤文男, 田代邦雄, 香沢尚之, 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.
- 4) 後藤文男, 田代邦雄, 香沢尚之, 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.
- 5) Louis P : A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 1981 ; 21(6) : 235-239.
- 6) al Deeb SM, Biary N, Bahou Y, et al : Flunarizine in migraine : a double-blind placebo-controlled study (in a Saudi population). *Headache* 1992 ; 32(9) : 461-462.
- 7) Pini LA, Ferrari A, Guidetti G, et al : Influence of flunarizine on the altered electronystagmographic (ENG) recordings in migraine. *Cephalalgia* 1985 ; 5(Suppl 2) : 173-175.
- 8) 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.
- 9) Thomas M, Behari M, Ahuja GK : Flunarizine in migraine prophylaxis : an Indian trial. *Headache* 1991 ; 31(9) : 613-615.
- 10) Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, et al : Flunarizine in the prevention of classical migraine : a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia* 1985 ; 5(1) : 31-37.
- 11) 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.
- 12) Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, et al : Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine : a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2019 ; 160(4) : 762-772.
- 13) Imai N, Konishi T, Serizawa M, et al : Do the effects of long-term lomerizine administration differ with age? *Intern Med* 2007 ; 46(10) : 683-684.
- 14) Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ : Verapamil prophylaxis of migraine. A double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 1983 ; 250(18) : 2500-2502.
- 15) Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW : Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology* 1984 ; 34(7) : 973-976.
- 16) Smith R, Schwartz A : Diltiazem prophylaxis in refractory migraine. *N Engl J Med* 1984 ; 310(20) : 1327-1328.
- 17) 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(11) : 770-772.
- 18) 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(2 Pt 1) : 284-286.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/9/29)
- {migraine} or {vascular headache} or {hemicrania} 104,025 件
- & {calcium antagonists} or {Ca antagonists} 2,283 件
- & flunarizine 444 件
- & diltiazem 119 件
- & nifedipine 333 件
- & verapamil 389 件
- & nimodipine 185 件
- & nicardipine 82 件
- & lomerizine 36 件
- & cinnarizine 82 件
- & dotarizine 7 件
- & amlodipine 148 件
- & azelnidipine 3 件
- & aranidipine 2 件
- & efonidipine 0 件
- & cilnidipine 1 件
- & nisoldipine 16 件
- & nitrendipine 53 件
- & barnidipine 4 件
- & felodipine 64 件
- & benidipine 1 件
- & manidipine 7 件
- & nilvadipine 8 件
- & cyclandelate 14 件

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 (リシノプリル), アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) (カンデサルタン) は 片頭痛の予防に有効か

推奨

ACE 阻害薬 (リシノプリル), ARB (カンデサルタン) は高血圧がある片頭痛の予防に有効である。リシノプリルは 5 mg/日から開始し, 片頭痛発作の減少が不十分であれば, 20 mg/日まで増量する。カンデサルタンは, 8 mg/日の使用を推奨する。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

ACE 阻害薬および ARB は副作用の少ない降圧薬として世界で広く使用されている。高血圧治療のために 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, 18 以上の RCT やメタアナリシスおよびシステマティックレビューが実施され, ACE 阻害薬リシノプリルと ARB のカンデサルタンは片頭痛の予防薬として有用性が示されている¹⁻⁶⁾。

その作用機序は不明な点も多いが, ACE 阻害薬および ARB の脳血管における抗炎症作用と脳血管安定作用などにより片頭痛予防効果を示すことが報告されている⁷⁻¹⁰⁾。さらに ACE-I の遺伝子変異と片頭痛や脳血管障害の関連について報告がなされ^{11,12)}、脳血管異常と片頭痛の基礎的理解が深まりつつある。

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であるが, ACE 阻害薬では咳嗽の副作用に注意を要する。ACE 阻害薬あるいは ARB がアルドステロン分泌を抑制し, ナトリウム排泄を促進することにより腎尿細管でのリチウム再吸収が促進される可能性があるため, リチウムを併用する場合はリチウム中毒に留意して使用する必要がある。なお, わが国では ACE 阻害薬, ARB は片頭痛に保険適用は認められていない。

解説・エビデンス

1995 年, 片頭痛患者 17 例における ACE 阻害薬の片頭痛予防効果の検討が報告された¹³⁾。対象は月 2 回以上の片頭痛発作がある 18~59 歳の中等~重症の片頭痛患者で 3 ヶ月~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 4 例に認め, そのうち 3 例は服薬中

止、1例は内服を継続している。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¹⁾。リシノプリル 20 mg/日は片頭痛患者の頭痛持続時間数、頭痛日数、片頭痛日数をプラセボと比較して各々 20% (95% CI: 5~36%)、17% (同: 5~30%)、21% (同: 9~34%) 減少させた。また、60人中14人(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。リシノプリルについてはそのほかに比較的良好にデザインされた症例シリーズ研究¹³⁾や患者データベース^{14,15)}を用いた研究があり、リシノプリル 5 mg/日はオープンラベル試験でその有効性が示されている¹⁶⁾。エナラプリルにも不十分ながらエビデンスがある^{13,17)}。そのほかの 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示されている^{2,5-7,18-20)}。主要評価項目を頭痛日数とした 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スと定義すると、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%)がレスポンスであった。2006年のEFNSの片頭痛治療ガイドライン²¹⁾ではカンデサルタン 16 mg/日の使用を第三選択肢として掲載している。米国神経学会と米国頭痛学会が作成した2012年のガイドライン⁴⁾ではリシノプリル、カンデサルタンともにレベル C に位置づけられている。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ラベル試験にて、その有用性と高い忍容性が示された²²⁾。テルミサルタン 80 mg/日の片頭痛予防効果は RCT により評価され、その有用性が示唆されているが³⁾、統計学的有意差は認められていない³⁾。

わが国では、エナラプリルによる有効例²³⁾、カンデサルタン、テルミサルタンの有効例²⁴⁻²⁶⁾などが報告されている。

以上より、高血圧患者の片頭痛予防薬として 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/日から開始し、片頭痛発作の減少が不十分であれば、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、わが国ではカンデサルタン 8 mg/日を用いたオープンラベル試験の報告がある。わが国における使用経験と安全性を考慮し、片頭痛の予防にカンデサルタン 8 mg/日の使用を推奨する。なお、わが国でのカンデサルタンの高血圧への保険適用量は 8~12 mg であり、片頭痛予防のために増量を必要とする場合 12 mg までとする。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。

高血圧のない片頭痛患者に対する ARB は、エビデンスが弱いものの有用性は示されているため、他の予防薬が無効な場合には選択肢となりうる。

文献

- 1) 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(7277) : 19-22.
- 2) Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al : Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; 289(1) : 65-69.
- 3) Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, et al : Telmisartan in migraine prophylaxis : a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2009 ; 29(9) : 921-927.
- 4) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al : 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.
- 5) Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, et al : Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the

- prevention of migraines. *Ann Pharmacother* 2010 ; 44(2) : 360-366.
- 6) Dorosch T, Ganzer CA, Lin M, et al : Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the preventative treatment of episodic migraine in adults. *Curr Pain Headache Rep* 2019 ; 23(11) : 85.
 - 7) Halker RB, Starling AJ, Vargas BB, et al : ACE and ARB agents in the prophylactic therapy of migraine—how effective are they? *Curr Treat Options Neurol* 2016 ; 18(4) : 15.
 - 8) Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M, et al : Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacology* 2011 ; 36(4) : 857-870.
 - 9) Liu H, Kitazato KT, Uno M, et al : Protective mechanisms of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan against cerebral ischemia : in-vivo and in-vitro studies. *J Hypertens* 2008 ; 26(7) : 1435-1445.
 - 10) Krikov M, Thone-Reineke C, Müller S, et al : Candesartan but not ramipril pretreatment improves outcome after stroke and stimulates neurotrophin BDNF/TrkB system in rats. *J Hypertens* 2008 ; 26(3) : 544-552.
 - 11) Tronvik E, Stovner LJ, Bovim G, et al : Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in migraine patients. *BMC Neurol* 2008 ; 8 : 4.
 - 12) Pizza V, Bisogno A, Lamaida E, et al : Migraine and coronary artery disease : an open study on the genetic polymorphism of the 5, 10 methylenetetrahydrofolate(MTHFR) and angiotensin I-converting enzyme(ACE) genes. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2010 ; 10(2) : 91-96.
 - 13) Bender WI : ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. *Headache* 1995 ; 35(8) : 470-471.
 - 14) Onder G, Pahor M, Gambassi G, et al : 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.
 - 15) Rahimtoola H, Buurma H, Tijssen CC, et al : 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.
 - 16) Schuh-Hofer S, Flach U, Meisel A, et al : Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis—an open label study. *Eur J Neurol* 2007 ; 14(6) : 701-703.
 - 17) Camarda R, Monastero R, Mannino M, et al : Enalapril prophylaxis for migraine with aura. *Headache* 2003 ; 43(2) : 170.
 - 18) Morris B, Neher J, Safranek S : Clinical Inquiries. How effectively do ACE inhibitors and ARBs prevent migraines? *J Fam Pract* 2018 ; 67(10) : 652-654.
 - 19) Stark RJ, Stark CD : Migraine prophylaxis. *Med J Aust* 2008 ; 189(5) : 283-288.
 - 20) Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, et al : A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis : a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2014 ; 34(7) : 523-532.
 - 21) Members of the task force : Evers S, Afra J, Frese A, et al : EFNS guideline on the drug treatment of migraine—report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006 ; 13(6) : 560-572.
 - 22) Charles MD, Jotkowitz S, Byrd LH : Prevention of migraine with olmesartan in patients with hypertension/prehypertension. *Headache* 2006 ; 46(3) : 503-507.
 - 23) 古和久典, 竹島多賀夫, 福原葉子. 他 : 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.
 - 24) Owada K : Efficacy of candesartan in the treatment of migraine in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2004 ; 27(6) : 441-446.
 - 25) 岩崎泰雄, 池田 憲, 井口裕章. 他 : 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.
 - 26) 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効性—5 症例での検討. *神経内科* 2006 ; 64(2) : 186-188.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/9/30)
migraine OR vascular headache OR hemicrania 104,045 件
& angiotensin-converting enzyme inhibitors 285 件
& angiotensin receptor blockers 221 件
& losartan 50 件
& candesartan 62 件
& valsartan 52 件
& telmisartan 36 件
& irbesartan 20 件
& azilsartan 9 件
& lisinopril 54 件
& enalapril 92 件
- ・ 検索 DB : Cochrane Library(2019/10/4)
neurology & headache & migraine 36 件
& management 23 件
& prevention 13 件

抗てんかん薬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、トピラマートを経口投与すると、1ヵ月あたりの発作回数を減少させることが期待できる。ただし、妊娠可能年齢の患者における片頭痛の予防には他の予防薬を考慮し、バルプロ酸を第一選択としない。また妊娠中のバルプロ酸の使用は禁忌である。

- ・バルプロ酸 **強い推奨/エビデンスの確実性 A**
- ・トピラマート **強い推奨/エビデンスの確実性 A**

背景・目的

バルプロ酸、トピラマートは、片頭痛予防薬としてその使用経験が国内外で蓄積されてきた。バルプロ酸、トピラマートをはじめ、抗てんかん薬の片頭痛予防薬としての効果を検討した臨床研究をレビューする。

解説・エビデンス

コクランレビュー¹⁾では、バルプロ酸は頭痛発作回数を減少させ、発作頻度が50%以上減少することを示していた。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)}。片頭痛予防には成人の場合、バルプロ酸400~600 mg/日の内服が勧められる^{4,5)}。妊娠可能年齢の患者にバルプロ酸を使用する場合は、葉酸を併用する。片頭痛の発作予防のためのバルプロ酸の血中濃度は、21~50 µg/mLが至適と考えられ、血中濃度を50 µg/mL以上に上げてても効果は乏しい^{6,7)}。以上から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。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。バルプロ酸以外の抗てんかん薬については、片頭痛予防薬としては、日本で保険適用がない。

トピラマートは、反復性片頭痛におけるRCTで予防効果の有効性が確認されている^{8,9)}。プラセボとの比較の大規模なRCTでは、1ヵ月あたりの発作頻度は、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($p=.008$)、200 mg/日で、2.4日減少した⁹⁾。近年、徐放性のトピラマート(わが国未発売)が、副作用の軽減やアドヒアランスの向上に有用であると報告されている^{8,10)}。

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、1ヵ月の発作頻度が有意に減少したが、軽度~中等度の傾眠やめまいの副作用がみられた¹¹⁾。

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

表 1 | 片頭痛における抗てんかん薬の推奨度

ガイドライン (発行年)	EFNS ¹⁴⁾ (2009)	米国神経学会・ 米国頭痛学会 ¹⁵⁾ (2012)	カナダ ¹⁶⁾ (2013)	フランス ¹⁷⁾ (2014)	片頭痛での 保険適用	用量 (mg/日)
バルプロ酸	A	A	弱く推奨, HQE	A	○	400~600*
トピラマート	A	A	強く推奨, HQE	A	×	50~200**
カルバマゼピン	評価不可	C	評価不可	評価不可	×	ND
ガバペンチン	C	U	強く推奨, MQE	B or C	×	1,200~1,600†
ラモトリギン	評価不可	無効	評価不可	評価不可	×	ND

HQE: 高い質のエビデンス, MQE: 中等度のエビデンス, ND: no data, U: 証拠不十分かつ矛盾がある。
*本ガイドライン, **米国神経学会・米国頭痛学会ガイドライン, †EFNS ガイドライン

は、プラセボと比較し、主要評価項目での有効性が確認できなかった¹²⁾。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。最近、レベチラセタムが片頭痛予防薬として有効であったとするシステマティックレビューの報告¹³⁾がある。

海外各国のガイドラインでは、EFNS の片頭痛治療ガイドライン¹⁴⁾ や、米国神経学会の片頭痛ガイドライン¹⁵⁾、カナダ¹⁶⁾、フランス¹⁷⁾ のガイドラインが、片頭痛予防薬における抗てんかん薬の位置づけの参考になる (表 1)。

抗てんかん薬の妊娠可能年齢の患者への投与には注意を要する。特にバルプロ酸の使用と催奇形性との関連について、未使用群に比べ、有意に高頻度であった¹⁸⁾。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る¹⁹⁻²¹⁾。また非服薬てんかん患者群および他の抗てんかん薬の単剤投与を受けていたてんかん患者群に比して、胎内でバルプロ酸に曝露した児は発達指数・知能指数ともに有意な低下を認めたと報告されている。妊娠可能年齢の患者における片頭痛の予防には、他の予防薬を考慮し、バルプロ酸を第一選択としない。また催奇形性と児の高次機能への影響から、妊娠中のバルプロ酸の使用は禁忌である (CQ II-2-13 参照)。

文献

- Mulleners WM, Chronicle EP: Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. Cephalalgia 2008; 28(6): 585-597.
- Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, et al: Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. Headache 2006; 46(4): 642-648.
- Hering R, Kuritzky A: Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. Cephalalgia 1992; 12(2): 81-84.
- 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.
- Kinze S, Clauss M, Reuter U, et al: Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels: a prospective open-label study. Headache 2001; 41(8): 774-778.
- Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA, et al: 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.
- Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, et al: 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.
- Silberstein SD: Topiramate in migraine prevention: a 2016 perspective. Headache 2017; 57(1): 165-178.
- Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al: MIGR-002 Study Group: Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(8): 965-973.
- O'Neal W, Hur EE, Liranso T, et al: Real-world assessment of treatment with extended-release topiramate (Trokendi XR[®]) and comparison with previous immediate-release topiramate treatment. Comp Eff Res 2018; 7(11): 1095-1105.
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al: Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache 2001; 41(2):

- 119-128.
- 12) Gupta P, Singh S, Goyal V, et al : Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis(the Lotolamp study). Headache 2007 ; 47(3) : 402-412.
 - 13) Watkins AK, Gee ME, Brown JN : Efficacy and safety of levetiracetam for migraine prophylaxis : a systematic review. J Clin Pharm Ther 2018 ; 43(4) : 467-475.
 - 14) Evers S, Afra J, Frese A, et al : 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.
 - 15) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al : 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.
 - 16) Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et al : Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group : Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci 2012 ; 39(2 Suppl 2) : S1-59.
 - 17) Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al : Revised french guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain 2014 ; 15(1) : 2.
 - 18) Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al : Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med 2010 ; 362(23) : 2185-2193.
 - 19) Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al : Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. Neurology 2005 ; 64(11) : 1874-1878.
 - 20) Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al : 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.
 - 21) Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al : Foetal malformations and seizure control : 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. Eur J Neurol 2006 ; 13(6) : 645-654.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/30)
 - #1 {migraine} 37,333 件
 - #2 & {treat} 18,220 件
 - #3 & {prophylaxis} 3,479 件
 - #4 & {antiepileptic drug} 1,368 件
 - #5 & {(valproate) 267 件 or (valproic acid) 192 件 or (topiramate) 457 件}
 - #6 & {guidelines} 47 件
- ・ その他, 委員会が重要と判断した論文

■ 備考

日本頭痛学会(編). パルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン(暫定版). 日本頭痛学会誌 2012. 38(3) : 269-274.

抗うつ薬(アミトリプチリン)は片頭痛の予防に有効か

推奨

アミトリプチリンは片頭痛の予防に関して、最もよく検討されている薬剤の1つである。低用量(5~10 mg/日)から開始して、効果を確認しながら漸増することが推奨される。

強い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

片頭痛の病態には、セロトニンやノルアドレナリ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、中枢神経系でこれらの濃度を高めることにより、抗うつ作用だけでなく鎮痛作用を発揮すると考えられている。抗うつ薬は、抑うつ状態の有無にかかわらず有効である。

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は、1970年代から多くのプラセボ対照試験が行われ、片頭痛予防効果が示されてきたが¹、薬剤上市時の時代背景もあり、エビデンスレベルの高いランダム化二重盲検試験は存在しない。

アミトリプチリンの有効性を検討したメタアナリシス(一部他の三環系抗うつ薬含む)では、片頭痛重症度(頭痛の頻度と強度の積)の半減効果がプラセボに比し1.80(95% CI: 1.24~2.62)、SSRIに比し1.74(同: 1.42~2.14)と高率であった¹⁾。

近年行われたアミトリプチリンとトピラマートとのエビデンスレベルの高い非劣性試験では、月あたりの片頭痛発作減少がアミトリプチリン-2.7回、トピラマート-2.6回と同等の有効性が示されている²⁾。一方、8~17歳の片頭痛患者を対象にしたプラセボ対照RCTでは、頭痛日数50%以上の減少の割合は、アミトリプチリン群(1 mg/kg)で52%、トピラマート群(2 mg/kg)で55%、プラセボ群で61%と実薬群の有効性は示されなかった。有害事象については、アミトリプチリン群で倦怠感、口渇、トピラマート群で感覚異常、体重減少がプラセボ群に比べ多かった³⁾。

アミトリプチリンの代表的な副作用として、抗コリン作用による口渇、便秘、排尿障害、眼圧上昇、心拍数増加および抗ヒスタミン作用による眠気、ふらつきが挙げられる。臨床試験で使用されたアミトリプチリンの用量は25~150 mg/日と実臨床よりも高用量となっているが、忍容性の観点から低用量(5~10 mg/日)から開始して、効果を確認しながら漸増することが推奨される⁴⁾。

アミトリプチリン以外の三環系抗うつ薬であるクロミプラミンやイミプラミンの有効性を示す試験はない。ノルトリプチリンはトピラマート⁵⁾あるいはプロプラノロール⁶⁾との併用で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。

SSRI では、fluoxetine (わが国未発売) の有用性を示すプラセボ対照 RCT が存在するが、エビデンスレベルは非常に低い^{7,8)}。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⁹⁾ が、プラセボ対照試験は実施されていない。セルトラリンの有効性は示されていない。

SNRI では、ベンラファキシン (わが国では片頭痛には保険適用外) がプラセボ対照 RCT で有用性が示されている¹⁰⁾。また、アミトリプチリンとの RCT では同等の有効性が示されている¹¹⁾。デュロキセチンの有用性を示す報告があるが、プラセボ対照試験は実施されていない¹²⁾。

抗うつ薬のうち、片頭痛予防効果が確立しているものは、アミトリプチリン、ベンラファキシン (わが国では片頭痛には保険適用外) の 2 剤である。他剤については、今後さらなる検証が求められる。

文献

- 1) Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al : Tricyclic antidepressants and headaches : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 ; 341 : c 5222.
- 2) Strauss LD, Weizenbaum E, Loder EW, et al : Amitriptyline dose and treatment outcomes in specialty headache practice : a retrospective cohort study. *Headache* 2016 ; 56(10) : 1626-1634.
- 3) Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al : CHAMP Investigators : Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017 ; 376(2) : 115-124.
- 4) Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al : CAPSS-277 Investigator Group : Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention : a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009 ; 31(3) : 542-559.
- 5) 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.
- 6) Domingues RB, Silva AL, Domingues SA, et al : A double-blind randomized controlled trial of low doses of propranolol, nortriptyline, and the combination of propranolol and nortriptyline for the preventive treatment of migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2009 ; 67(4) : 973-977.
- 7) Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, et al : S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine : a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1998 ; 18(5) : 283-286.
- 8) d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, et al : Fluoxetine for migraine prophylaxis : a double-blind trial. *Headache* 1999 ; 39(10) : 716-719.
- 9) Bánk J : A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994 ; 34(8) : 476-478.
- 10) Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al : The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005 ; 45(2) : 144-152.
- 11) Bulut S, Berilgen MS, Baran A, et al : Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine : randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 2004 ; 107(1) : 44-48.
- 12) Young WB, Bradley KC, Anjum MW, et al : Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in persons without depression : a prospective study. *Headache* 2013 ; 53(9) : 1430-1437.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/9/25)
 - migraine and antidepressant 948 件
 - migraine and antidepressant and randomized controlled 119 件
 - migraine and amitriptyline 371 件
 - migraine and SNRI 38 件

抗うつ薬(SSRI/SNRI)とトリプタンの併用は可能か

推奨

トリプタンと抗うつ薬(SSRI/SNRI)の併用は可能である。セロトニン症候群に注意を要するが、両者の併用によりセロトニン症候群の発症リスクが明らかに高くなるという明確なエビデンスはない。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

片頭痛とうつ病・うつ状態は共存頻度が高い。片頭痛患者においてもうつ病やうつ状態の治療として、SSRIあるいはSNRIを使用する場合がある。セロトニン受容体(5-HT_{1B/1D}受容体)作動薬であるトリプタン製剤との併用によりセロトニン症候群の発生の可能性が危惧されている。本CQではその安全性によ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り生じ、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、モノアミン酸化酵素(monoamine oxidase: MAO)阻害薬、炭酸リチウム、鎮痛薬、鎮咳薬、サプリメントなどが関連薬剤として知られている¹⁾。

2006年に米国食品医薬品局(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、注意を促した²⁾。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例であると報告した。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を使用した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³⁾。2011年にはKogutが⁴⁾、米国では年間70万人の外来患者にトリプタンとSSRIないしはSNRIが併用されていることを踏まえ、FDAの29例の勧告は少数例の症例の報告にすぎないことを指摘した⁴⁾。Orlovaらはelectronic health dataを用いて、マサチューセッツのポストンエリアで2001年1月1日から2014年12月31日の期間において47,968例のトリプタンを処方された患者のうち19,017人の患者がSSRIないしはSNRIを用いられており、そのうち7例がセロトニン症候群の診断基準を満たしたことを報告し、FDAの勧告は再考すべきと指摘した⁵⁾。

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
- 2) Food and Drug Administration (FDA): Public Health Advisory—Combined Use of 5-Hydroxytryptamine Receptor Agonist (Triptans), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) or Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) May Result in Life-threatening Serotonin Syndrome. 2006.
<https://wayback.archive-it.org/7993/20170406044820/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124349.htm>
- 3) 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.
- 4) Kogut SJ: Do triptan antimigraine medications interact with SSRI/SNRI antidepressants? What does your decision support system say? JMCP 2011; 17(7): 547-551.
- 5) Orlova Y, Rizzoli P, Loder E: Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants with serotonin syndrome. JAMA Neurol 2018; 75(5): 566-572.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB: PubMed (2021/2/4)
triptans and SSRI/SNRI 3,058 件
triptans and SSRI/SNRI and migraine 1,628 件

マグネシウム、ビタミン B₂ (リボフラビン)、コエンザイム Q10、 ナツシロギク、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 (リボフラビン)、コエンザイム Q10、ナツシロギク、あるいはこれらの合剤は、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。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、副作用や MOH 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。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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 (リボフラビン)、コエンザイム Q10、ナツシロギク (feverfew) が代表的である。処方薬による予防療法を好まないあるいは副作用により内服が困難な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療法にも使用されることがある。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

片頭痛患者では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成人を対象にしたマグネシウム経口投与による RCT は 4 報あり、3 報は有効、1 報は無効と報告している。1996 年に報告された反復性片頭痛患者 81 人を対象にマグネシウム 600 mg/日あるいはプラセボを 12 週間投与した研究では、プラセボ群と比較して有意に発作回数が減少した¹⁾。2008 年に報告された前兆のない反復性片頭痛患者 40 人を対象にマグネシウム 600 mg/日あるいはプラセボを 3 ヶ月間投与した試験では、プラセボ群と比較して有意に片頭痛発作頻度が低下し、重症度が改善した²⁾。2012 年に報告された片頭痛患者 133 人を対象にマグネシウム 500 mg あるいはプラセボを 12 週間投与した試験では、プラセボ群と比較し有意に片頭痛発作頻度が低下した³⁾。一方、1996 年に報告された前兆のない反復性片頭痛患者を対象にマグネシウム 20 mmol/日あるいはプラセボを 12 週間投与した試験では、プラセボ群と比較して片頭痛発作日数および片頭痛発作数に両群間で有意差はみられなかった⁴⁾。2019 年には片頭痛患者 63 人を対象にマグネシウム 500 mg あるいはバルプロ酸 400 mg のランダム化対照クロスオーバー試験が実施され、マグネシウムはバルプロ酸と同等の効果があることが示され

た⁵⁾。小児片頭痛患者を対象にした RCT は 2 報あり、1 報は有効、1 報は無効と報告している。2014 年に報告された 5～16 歳の片頭痛患者 160 人を対象にマグネシウムあるいはプラセボ投与を行った試験では、プラセボ群と比較してマグネシウム投与群で有意に片頭痛発作頻度が低下した⁶⁾。一方、2003 年に報告された 3～17 歳の反復性片頭痛患者 86 人を対象にマグネシウム 9 mg/kg/日あるいはプラセボを 16 週間投与した試験では、片頭痛日数に両群間で有意差はみられなかった⁷⁾。以上より、片頭痛に対するマグネシウムの予防効果は多くの試験で認められており、有用であると考えられる。

ビタミン B₂ (リボフラビン) やコエンザイム Q10 については、片頭痛患者のミトコンドリア機能障害仮説や、片頭痛患者の血中ビタミン B₂ やコエンザイム Q10 濃度低下の報告などから、その予防効果が検討されている。成人を対象にした RCT は 1 報ある。1998 年に報告された反復性片頭痛患者を対象にビタミン B₂ 400 mg/日あるいはプラセボを 3 ヶ月間投与した試験では、プラセボ投与群と比較し有意に片頭痛発作頻度および頭痛日数が減少した⁸⁾。小児を対象にした RCT は 3 報あり、1 報は有効、2 報は無効と報告している。2018 年に報告された 5～13 歳の片頭痛患者 90 人を対象にビタミン B₂ 200 mg/日、100 mg/日あるいはプラセボを 12 週間投与した試験では、200 mg 投与群で有意に片頭痛発作頻度および持続時間が減少した⁹⁾。一方、2008 年に報告された片頭痛患者 48 人にビタミン B₂ 200 mg/日あるいはプラセボを投与した試験では、片頭痛発作が 50% 以上減少した割合は両群間で有意差はなかった¹⁰⁾。2010 年に報告された片頭痛患者 42 人を対象にビタミン B₂ 50 mg/日あるいはプラセボを 16 週間投与した試験では、プラセボ群と比較し片頭痛発作頻度の低下に有意差を示せなかった¹¹⁾。しかしながら、後ろ向き研究ではあるが有効とする報告がある¹²⁾。以上のように片頭痛に対するビタミン B₂ の予防効果は試験によって結果が分かれているが、比較的有用である可能性がある。

ミトコンドリアの電子伝達系の補酵素として ATP 産生に不可欠なコエンザイム Q10 を単独で用いた、小児および青年を対象にした RCT が 2 報あり、1 報は有効、もう 1 報は無効と報告している。2005 年に報告された青年片頭痛患者 42 人を対象にコエンザイム Q10 300 mg/日あるいはプラセボを 4 ヶ月間投与した試験では、プラセボ群と比較し有意に発作頻度および片頭痛発作日数が減少し、さらに発作頻度が 50% 以上低下したレスポナー数が増加した¹³⁾。一方、2011 年に報告された 6～17 歳の片頭痛患者 50 人を対象にコエンザイム Q10 100 mg/日あるいはプラセボを 224 日間投与した試験では、片頭痛の頻度、重症度、持続時間に有意な改善は認められなかった¹⁴⁾。コエンザイム Q10 に酸化ストレスやミトコンドリア代謝に関わる L-カルニチンやナノクルクミンを併用した RCT が 2 報ある。2019 に報告された片頭痛患者 56 名を対象にコエンザイム Q10 30 mg/日と L-カルニチン 500 mg/日を併用あるいはプラセボを 8 週間投与した試験では、プラセボ群と比較し有意に片頭痛発作の重症度、頻度、片頭痛日数が減少した¹⁵⁾。2019 年に報告されたコエンザイム Q10 300 mg/日とナノクルクミン 80 mg/日の併用、コエンザイム Q10 単独、ナノクルクミン単独あるいはプラセボを投与した試験では、併用群でのみその他の群と比較して有意に片頭痛頻度、重症度が改善した¹⁶⁾。以上より、コエンザイム Q10 単独使用や、さまざまなサプリメントとの併用が片頭痛予防に有用である可能性がある。

ナツシロギクはハーブの一種で、古くから片頭痛予防に効果があるとされてきた。現在まで RCT が 5 報あり、4 報は有効、1 報は無効と報告している。1985 年に報告された片頭痛患者 17 人を対象にナツシロギク約 60 mg あるいはプラセボの投与を行った試験では、プラセボ群と比較して有意に片頭痛発作頻度が低下し、随伴症状が改善した¹⁷⁾。1988 年に報告された片

頭痛患者 72 人を対象にナツシロギク約 82 mg の投与を 4 ヶ月間行った試験では、プラセボ群と比較して視覚的アナログスケール (visual analog scale) が有意に改善した¹⁸⁾。2002 年に報告された片頭痛患者 147 人を対象にナツシロギクから抽出した MIG-99 2.08 mg, 6.25 mg, 18.75 mg あるいはプラセボを 12 週間投与した試験では、ITT 解析においてプラセボ群と比較して有意に平均発作頻度が低下した¹⁹⁾。また、6.25 mg 投与群で片頭痛発作が最も減少した。2005 年に報告された片頭痛患者 170 人を対象に MIG-99 6.25 mg あるいはプラセボを 1 日 3 回投与した試験では、プラセボ群と比較し有意に片頭痛発作頻度が低下した²⁰⁾。一方、1996 年に報告された片頭痛患者 44 人を対象にナツシロギク 143 mg あるいはプラセボを 4 ヶ月間投与した試験では、両群間で有意差はみられなかった²¹⁾。以上より、ナツシロギクの予防効果は多くの試験で有効性が示されており、片頭痛の予防療法に有用であると考えられる。

これらを合剤として服用し有効性を調べた RCT は 2 報あり、ともに有効としている。2004 年に報告された片頭痛患者 49 人に対してマグネシウム 300 mg, ビタミン B₂ 400 mg, ナツシロギク 100 mg の合剤と、ビタミン B₂ 25 mg を含有したプラセボを 3 ヶ月間投与した試験では、両群間では片頭痛発作の頻度、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²²⁾。この結果よりマグネシウム、ビタミン B₂、ナツシロギク合剤の効果はもとより、ビタミン B₂ 25 mg での片頭痛予防効果も示された。2015 年に報告された反復性片頭痛患者 57 人を対象にマグネシウム 600 mg, コエンザイム Q10 150 mg, ビタミン B₂ 400 mg の合剤あるいはプラセボを 3 ヶ月間投与した研究では、有意に片頭痛日数および片頭痛の重症度を改善した²³⁾。以上より、マグネシウム、ナツシロギク、ビタミン B₂、コエンザイム Q10 の合剤は、片頭痛の予防療法に有用であると考えられる。

NSAIDs などの鎮痛薬では、ナプロキセンに 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ている。1985 年に報告されたナプロキセン 550 mg/日あるいはプラセボを 8 週間内服した試験では、プラセボ群と比較し有意に重度の頭痛が減少した²⁴⁾。1990 年に報告されたナプロキセン 1,100 mg/日, pizotyline 1.5 mg/日あるいはプラセボの投与を 12 週間行った試験では、プラセボ群と比較し有効であった²⁵⁾。2014 年に報告された、反復性片頭痛患者 32 人を対象として 3 ヶ月間発作時にスマトリプタン 85 mg とナプロキセン 500 mg の併用あるいはナプロキセン 500 mg を単独投与した試験では、ナプロキセン単独投与群でのみベースラインと比較し 3 ヶ月後の片頭痛日数が有意に減少した²⁶⁾。さらに、2014 年に報告された、慢性片頭痛患者 28 人を対象にスマトリプタン 85 mg とナプロキセン 500 mg の併用あるいはナプロキセン 500 mg を単独で 1 ヶ月間予防投与を行い、その後 2 ヶ月間は同用量で発作時の内服を行った試験では、試験を完了したナプロキセン単独群のみでベースラインと比較し 3 ヶ月後の片頭痛日数が有意に減少した²⁷⁾。これらの結果は、反復性片頭痛および慢性片頭痛において、スマトリプタンには予防効果がなく、急性期治療および予防療法ともにナプロキセン単独時のみに片頭痛予防効果が存在することが示唆された。アスピリンの予防効果に関しては、1,300 mg 内服の結果が分かれており^{28,29)}、2017 年に報告されたシステマティックレビューでは、並行試験あるいはクロスオーバー試験を行った 8 報、1,098 人の結果から、アスピリンには片頭痛の発作頻度を減少させる効果はあるもの、適切な内服量に関しては判断ができなかった³⁰⁾。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、ナブメトンには片頭痛予防にエビデンスがない。以上より、ナプロキセンやアスピリンには片頭痛予防効果がみられるが、長期間の投与試験はなく、副作用や MOH の問題を考慮し、短期的な予防療法とするのが適切と思われる。

文献

- 1) Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R : Prophylaxis of migraine with oral magnesium : results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996 ; 16(4) : 257-263.
- 2) Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, et al : The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008 ; 21(2) : 101-108.
- 3) Tarighat Esfanjani A, Mahdavi R, Ebrahimi Mameghani M, et al : The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. *Biol Trace Elem Res* 2012 ; 150(1-3) : 42-48.
- 4) Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al : Magnesium in the prophylaxis of migraine—a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996 ; 16(6) : 436-440.
- 5) Karimi N, Razian A, Heidari M : The efficacy of magnesium oxide and sodium valproate in prevention of migraine headache : a randomized, controlled, double-blind, crossover study. *Acta Neurol Belg* 2021 ; 121(1) : 167-173.
- 6) Gallelli L, Avenoso T, Falcone D, et al : Effects of acetaminophen and ibuprofen in children with migraine receiving preventive treatment with magnesium. *Headache* 2014 ; 54(2) : 313-324.
- 7) Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, et al : Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003 ; 43(6) : 601-610.
- 8) Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M : Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis : a randomized controlled trial. *Neurology* 1998 ; 50(2) : 466-470.
- 9) Talebian A, Soltani B, Banafshe HR, et al : Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Electron Physician* 2018 ; 10(2) : 6279-6285.
- 10) MacLennan SC, Wade FM, Forrest KML, et al : High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008 ; 23(11) : 1300-1304.
- 11) Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, et al : 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.
- 12) Yamanaka G, Suzuki S, Takeshita M, et al : Effectiveness of low-dose riboflavin as a prophylactic agent in pediatric migraine. *Brain Dev* 2020 ; 42(7) : 523-528.
- 13) Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al : Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis : a randomized controlled trial. *Neurology* 2005 ; 64(4) : 713-715.
- 14) Slater SK, Nelson TD, Kabbouche MA, et al : A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine. *Cephalalgia* 2011 ; 31(8) : 897-905.
- 15) Hajjhashemi P, Askari G, Khorvash F, et al : The effects of concurrent Coenzyme Q10, L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Cephalalgia* 2019 ; 39(5) : 648-654.
- 16) Parohan M, Sarraf P, Javanbakht MH, et al : The synergistic effects of nano-curcumin and coenzyme Q10 supplementation in migraine prophylaxis : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutr Neurosci* 2021 ; 24(4) : 317-326.
- 17) Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, et al : Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 ; 291(6495) : 569-573.
- 18) Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR : Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988 ; 2(8604) : 189-192.
- 19) Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, et al : 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.
- 20) Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, et al : 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.
- 21) De Weerd CJ, Bootsma HP, Hendriks H : Herbal medicines in migraine prevention randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of a feverfew preparation. *Phytomedicine* 1996 ; 3(3) : 225-230.
- 22) 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.
- 23) Gaul C, Diener HC, Danesch U : Migravent[®] Study Group : Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10 : a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain* 2015 ; 16 : 516.
- 24) Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA : Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985 ; 35(9) : 1304-1310.
- 25) Bellavance AJ, Meloche JP : A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990 ; 30(11) : 710-715.
- 26) Cady R, O'Carroll P, Dexter K, et al : SumaRT/Nap vs naproxen sodium in treatment and disease modification of migraine : a pilot study. *Headache* 2014 ; 54(1) : 67-79.
- 27) Cady R, Nett R, Dexter K, et al : Treatment of chronic migraine : a 3-month comparator study of naproxen sodium vs SumaRT/Nap. *Headache* 2014 ; 54(1) : 80-93.
- 28) Ryan RE Sr, Ryan RE Jr : Migraine prophylaxis : a new approach. *Laryngoscope* 1981 ; 91(9 Pt 1) : 1501-1506.
- 29) O'Neill BP, Mann JD : Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet* 1978 ; 2(8101) : 1179-1181.
- 30) Baena CP, D'Amico RC, Slongo H, et al : The effectiveness of aspirin for migraine prophylaxis : a systematic review. *Sao*

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/1/17)
migraine OR vascular headache OR hemicrania 112,598 件
 - & magnesium 471 件
 - & vitamin B 131 件
 - & riboflavin 122 件
 - & feverfew 107 件
 - & naproxen 296 件
 - & flurbiprofen 28 件
 - & ketoprofen 81 件
 - & tolfenamic acid 42 件
 - & aspirin 1,018 件
 - & fenoprofen 10 件
 - & ibuprofen 421 件
 - & indomethacin 806 件
 - & lornoxicam 7 件
 - & rofecoxib 36 件
 - & meloxicam 15 件
 - & etodolac 10 件
 - & nabumetone 6 件
 - & loxoprofen 20 件
 - & diclofenac 181 件
 - & mefenamic acid 36 件
 - & tramadol 121 件

- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/10/3)
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (magnesium/TH or マグネシウム/AL) 30 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("magnesium sulfate"/TH or 硫酸マグネシウム/AL) 6 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (riboflavin/TH or ビタミン B₂/AL) 14 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ナツシロギク/AL 5 件 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (aspirin/TH or アスピリン/AL) 80 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (acetaminophen/TH or アセトアミノフェン/AL) 198 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (indomethacin/TH or インドメタシン/AL) 55 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (ibuprofen/TH or イブプロフェン/AL) 92 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (rofecoxib/TH or rofecoxib/AL) 3 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (meloxicam/TH or meloxicam/AL) 1 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (naproxen/TH or naproxen/AL) 17 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (ketoprofen/TH or ketoprofen/AL) 1 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (loxoprofen/TH or loxoprofen/AL) 43 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (diclofenac/TH or diclofenac/AL) 18 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("mefenamic acid"/TH or メフェナム酸/AL) 6 件
 - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("tramadol"/TH or ترامadol/AL) 6 件

片頭痛のその他の予防療法の有効か

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るが、現在わが国では使用できない。

メラトニンの片頭痛予防効果は、有効であるとの報告が散見するが、RCTの報告は非常に少なく、また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。

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し、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。

オレキシン受容体拮抗薬に関してはRCTの報告は1つのみで、片頭痛予防効果は証明できなかった。しかしながら少数例の検討ではあるが、予防効果が認められたとの報告があり他の予防療法が無効な場合などに考慮してもよい。

抗セロトニン薬であるジメトチアジンにはRCTの報告例はないが、二重盲検試験で有効性が報告されている。ジメトチアジンがスイッチ OTC 医薬品として認可される可能性があり(2021年9月現在)、片頭痛予防薬として考慮してもよい。

- ・ジヒドロエルゴタミン（わが国では販売中止） **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・メラトニン **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・オランザピン **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・オレキシン受容体拮抗薬 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・ジメトチアジン **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**

背景・目的

以前より、メラトニンには発作抑制効果があるという報告が複数あるため、有用性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。近年、睡眠・覚醒制御の中核となるオレキシンが片頭痛の病態に関与していると考えられており、睡眠薬として使用されているオレキシン受容体拮抗薬の片頭痛予防効果についてもエビデンス検索を行った。さらにジメトチアジンのエビデンス検索も行った。

解説・エビデンス

1. ジヒドロエルゴタミン

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人の片頭痛患者を対象に1ヵ月のプラセボ投与後に5ヵ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 (dihydroergota-

mine mesilate)〕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、生活が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、おおむ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。近年ジヒドロエルゴタミンは経口投与だけでなく、吸入薬、パッチ剤などの開発も行われている^{2,3)}。しかし、線維症、麦角中毒(痙攣、循環障害など)のリスクが懸念されたため、2013年に欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)よりジヒドロエルゴタミンの使用を制限する勧告がなされた。それに伴いわが国では販売が中止となった^{4,5)}。

2. メラトニン

松果体より分泌されるメラトニンは、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。片頭痛患者ではメラトニン分泌障害による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。片頭痛発作予防としてのメラトニンのシステマティックレビューによると、178人によるRCTで、速放性メラトニン3mg、アミトリプチリン25mg、およびプラセボを1:1:1で比較した結果、速放性メラトニン3mg/日の有効性が確認された^{6,7)}。また非ランダム化比較試験(non-RCT: NRCT)の結果であるが、メラトニン受容体作動薬(agomelatine)25mgおよび徐放性メラトニン4mgの有効性も確認された。いずれにせよ、今後も大規模なRCTが必要と思われる。またメラトニンは一般的に安全であるが、副作用として肝障害、生殖機能障害および自己免疫疾患悪化の可能性があるため、注意が必要である。

3. オランザピン

オランザピンの慢性疼痛抑制効果に関するJimenezら⁸⁾のシステマティックレビューによると、オランザピンの線維筋痛症、頭痛/片頭痛に対する疼痛抑制効果が認められた。しかしながら片頭痛・難治性頭痛に対してはオランザピンに関する文献はいまだ少なく、Silbersteinら⁹⁾の報告が少数例ではあるが、有効性を示した報告である。50例の難治性頭痛に対してオランザピンを少なくとも3ヵ月以上投与した場合、オランザピン5mg/日もしくは10mg/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、副作用としての体重増加が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。

4. オレキシン受容体拮抗薬

オレキシンは、視床下部外側野に散在する神経細胞にごく限定して存在する神経ペプチドである。脳幹・視床下部のモノアミン神経系に投射して興奮性の影響を及ぼし、睡眠・覚醒制御に関与している¹⁰⁾。片頭痛の発症と軽快が睡眠に関連すること、また摂食との関連があることは以前より知られており、このことからオレキシンが片頭痛発症に関与する可能性が報告されている¹¹⁾。オレキシン受容体拮抗薬の片頭痛予防効果に関しての検討はいまだ少ないが、Chabiら¹²⁾の120人によるRCTの報告では、オレキシン受容体拮抗薬(filorexant)10mg/日を夜間に3ヵ月間投与したところ、プラセボ群と比べて片頭痛発現日数に差が認められず、その片頭痛予防効果を証明することができなかった。しかし1つのRCTの報告でしかなく、今後さらなる検討が必要と考えられる。さらに永田ら¹³⁾は、就寝後片頭痛に対してオレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサント投与により、就寝後片頭痛発作が減少したと報告してい

るが³、RCTの報告ではなく、少数例のために今後さらなる検討が必要と考えられる。

5. ジメトチアジン

ジメトチアジンは強力な抗セロトニン作用、抗ヒスタミン作用、抗アナフィラキシー作用、抗潰瘍作用、軽度の交感神経遮断作用を有し、血小板から放出されたセロトニンによる血管収縮を抑制することで片頭痛発作を抑制すると考えられている^{14,15}。また緊張型頭痛に対する予防効果も認められている¹⁵⁻¹⁷。ジメトチアジンの臨床試験はいずれも古いものであり、RCTによる検討はなされていないが片頭痛の改善率は49~54%であり、ロメリジン、ジヒドロエルゴタミンと同程度の効果を有すると報告されている^{14,15,18-20}。副作用は少ないが、眠気・口渇が認められることがある¹⁸。スイッチ OTC 医薬品として認可されるにあたり、自己診断により受診機会を逃す可能性に対応するため、使用は「再発例に限る（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る）」ことを原則とする適正使用が推奨される²¹。

文献

- 1) Pradalier A, Lantéri-Minet M, Géraud G, et al : The PROMISE study : PROphylaxis of Migraine with SEglor(dihydroergotamine mesilate) in French primary care. *CNS Drugs* 2004 ; 18(15) : 1149-1163.
- 2) Tfelt-Hansen P : Is orally inhaled dihydroergotamine(DHE) equivalent in efficacy in migraine to intravenous DHE? *Headache* 2014 ; 54(2) : 383.
- 3) Tas C, Joyce JC, Nguyen HX, et al : Dihydroergotamine mesylate-loaded dissolving microneedle patch made of polyvinylpyrrolidone for management of acute migraine therapy. *J Control Release* 2017 ; 268 : 159-165.
- 4) European Medicines Agency : Restrictions on use of medicines containing ergot derivatives. 2013. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ergot-derivatives>
- 5) 国立医薬品食品衛生研究所 : 医薬品安全性情報 Vol.11 No.16(2013/08/01). <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/16130801.pdf>
- 6) Long R, Zhu Y, Zhou S : Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis : a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; 98(3) : e14099.
- 7) Gonçalves AL, Ferreira MA, Ribeiro RT, et al : Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 ; 87(10) : 1127-1132.
- 8) Jimenez XF, Sundararajan T, Covington EC : A systematic review of atypical antipsychotics in chronic pain management : olanzapine demonstrates potential in central sensitization, fibromyalgia, and headache/migraine. *Clin J Pain* 2018 ; 34(6) : 585-591.
- 9) Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, et al : Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 2002 ; 42(6) : 515-518.
- 10) Sakurai T : The neural circuit of orexin (hypocretin) : maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 2007 ; 8(3) : 171-181.
- 11) 濱田潤一 : 片頭痛の病態生理—generatorを中心に—. *臨床神経* 2008 ; 48(11) : 857-860.
- 12) Chabi A, Zhang Y, Jackson S, et al : Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2015 ; 35(5) : 379-388.
- 13) 永田栄一郎, 安田高志, 森谷祐介, 他 : 片頭痛予防薬としてのオレキシン受容体拮抗薬の効果. *日本頭痛学会誌* 2018 ; 45(1) : 164-167.
- 14) 筒井末春, 斎藤敏二 : 片頭痛に対する Dimetotiazine (8599RP) の double blind controlled trial. *最新医学* 1973 ; 28(2) : 344-348.
- 15) 岩根弘明, 高橋 良, 伊藤 齊, 他 : 二重盲検法による頭痛薬の薬効比較—逐次検定法および Wilcoxon 法による検定—. *最新医学* 1968 ; 23(6) : 1238-1256.
- 16) 工藤義雄 : 頭痛に対する Dimetotiazine の二重盲検実験. *総合臨牀* 1969 ; 18(1) : 185-192.
- 17) 新城之介, 岩根弘明, 花鳥 浩 : Dimetotiazine (8599RP) の臨床応用. *最新医学* 1967 ; 22(12) : 2745-2748.
- 18) 後藤文男, 福内靖男, 田代邦雄, 他 : 塩酸ロメリジンの片頭痛に対する臨床評価—メシル酸ジメトチアジンを対照とした二重盲検比較試験—. *臨床評価* 1995 ; 23(2) : 183-214.
- 19) 梅崎博敏 : 血管性頭痛に対する Dihydroergotamine (DHE45) の治療効果—二重盲検法による Dimetotiazine との比較—. *臨牀と研究* 1979 ; 56(8) : 2740-2748.
- 20) 喜多村 孝, 諏訪 望, 豊倉康夫, 他 : 片頭痛に対する Dihydroergotamine の治療効果—二重盲検法による Dimetotiazine との比較—. *医学のあゆみ* 1977 ; 102(13) : 904-919.
- 21) スイッチ OTC 医薬品とした場合の情報等(セルフメディケーションとしての位置づけ). 頭痛学会内部資料

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/9/21)
 - migraine and melatonin 119 件
 - migraine and olanzapine 11 件
 - migraine and dihydroergotamine 486 件
 - migraine and prevention and dihydroergotamine 85 件
 - migraine and dihydroergotamine and prophylaxis 96 件
 - migraine and orexin 53 件
 - migraine and prevention and orexin 7 件
 - migraine and orexin and prophylaxis 7 件
 - dimetotiazine mesilate and migraine 5 件
 - dimetotiazine and migraine 7 件

CGRP 関連薬剤(CGRP 受容体拮抗薬, 抗 CGRP 抗体, 抗 CGRP 受容体抗体)は片頭痛の予防に有効か

推奨

抗 CGRP 抗体および抗 CGRP 受容体抗体は、反復性および慢性片頭痛に対する予防薬としての安全性と有効性が複数の大規模プラセボ対照ランダム化二重盲検試験によって実証され、わが国でも臨床応用に至った。また、既存の片頭痛予防治療薬で治療が奏効しない症例に対しても有効性が確認されている。

CGRP 受容体拮抗薬についても片頭痛急性期治療薬あるいは予防薬としての有効性と安全性を示す大規模プラセボ対照ランダム化二重盲検試験のデータが存在し、海外ではすでに片頭痛急性期治療薬あるいは予防薬として臨床応用されている。しかし、わが国ではいまだ開発段階にある。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

CGRP は 1980 年代初頭に、カルシトニン遺伝子から選択的スプライシングを経て産生される 37 個のアミノ酸から構成されるペプチドとして発見された¹⁾。その後、別個の遺伝子由来するアイソフォームが存在することも明らかになり²⁾、最初に発見されたほうは CGRP α 、遅れて発見されたほうは CGRP β と呼ばれている。CGRP α は主として小型～中型の三叉神経節ニューロンや後根神経節ニューロンに局在し、細胞体だけでなく末梢側および中枢側の神経終末に集積する³⁾。一方、CGRP β は神経系のみならず腸管にも存在する。CGRP 受容体は CLR (calcitonin receptor-like receptor) と RAMP1 (receptor activity-modifying protein 1) から構成される⁴⁾。CGRP では N 末端の 7 つのアミノ酸が形成するドメインは環状構造を、8～18 番目のアミノ酸からなるドメインは α ヘリックス構造をそれぞれ形成するが、後者は受容体との親和性発現に重要な役割を果たす。受容体の主体をなす CLR は 7 回膜貫通型の G 蛋白質共役受容体であり、RAMP1 は CGRP の C 末側と相互作用する⁵⁾。また、CGRP 結合後に細胞内伝達系を駆動するには RCP (receptor component protein) の存在が必要である⁶⁾。リガンド刺激に反応して G 蛋白質を介してアデニレートシクラーゼ (adenylate cyclase) 活性化が生じ、細胞内 cAMP 濃度が上昇する。最近になり、CTR (calcitonin receptor) と RAMP1 から構成される AMY1 受容体も三叉神経系において CGRP 受容体として機能していることが明らかにされているが、片頭痛病態における役割は十分解明されていない⁷⁾。

CGRP の片頭痛病態への関与を示す臨床的な証拠がいくつか示されている。頸静脈中 CGRP 濃度は発作直後に得られたサンプルにおいて、10 人の前兆のある片頭痛で 92 ± 11 pmol/L、12 人の前兆のない片頭痛で 86 ± 4 pmol/L であり、対照群と比較して有意に高値であった⁸⁾。その後、Tvedskov ら⁹⁾ が、前兆のない片頭痛患者 17 人を対象に、発作時と非発作時の頸静脈血中 CGRP 濃度の測定を行った。この研究は 2 通りの測定法を採用しているが、

いずれの方法においても、発作中にわずかな濃度上昇を示したものの有意差は得られなかった。これに関しては、硬膜での三叉神経終末から CGRP が放出されて頸静脈へ流入したとしても、他の部位から合流する血液によって希釈されてしまい有意な変化が得られなかったのではないかという考察がされている。一部の患者では発作時に CGRP 上昇が認められており、症例によってかなりのばらつきが存在することが明らかにされた。わが国の検討では、発作間欠期の前兆のある片頭痛患者の血中 CGRP は健常対照より低値を示し、アルギニン負荷に反応しなかったとの報告^{10,11)}、発作間欠期の前兆のある片頭痛患者、前兆のない片頭痛患者の血中 CGRP 濃度は対照より有意に高かったとの報告¹²⁾がある。最近になり、103 人の慢性片頭痛患者、43 人の発作間欠期の反復性片頭痛患者、31 人の健常対照者において上肢静脈中の CGRP 濃度が測定されているが、慢性片頭痛患者と健常対照者との間に有意差が認められた¹³⁾。一方、反復性片頭痛患者では上昇傾向は認められたものの健常対照者と比較して有意差は認められなかった。さらに、片頭痛患者に対して CGRP を投与すると片頭痛様発作が誘発されることが報告されている。Lassen ら¹⁴⁾は、前兆のない片頭痛患者 9 人に CGRP あるいはプラセボを投与したところ、前者のうち 3 人に投与 6~12 時間の間に片頭痛様発作が誘発され、プラセボ投与群ではそのような頭痛は認められなかった。Hansen ら¹⁵⁾は、14 人の前兆のある片頭痛患者のうち 8 人において投与 1~13 時間後に片頭痛様発作が誘発されたことを報告している。11 人の健常対照群ではそのような頭痛発作は全く認められなかった。以上の結果から、CGRP による片頭痛様発作誘発作用は、片頭痛患者に特有の現象と考えられる。

解説・エビデンス

CGRP を標的にした片頭痛治療薬として CGRP 受容体拮抗薬がまず開発されたが、CGRP 阻害は血管収縮をきたさないため、トリプタンに比較して安全であるという考えがその背景にあった。Olcegepant (開発コード BIBN 4096 BS) と呼ばれる注射用 CGRP 受容体拮抗薬を用いて、片頭痛発作時に 0.5, 1, 2.5, 5, 10 mg 静注を行ったところ、0.5~5 mg の範囲では用量依存的に発作軽減作用が示された¹⁶⁾。その後、経口投与可能な CGRP 受容体拮抗薬が開発されたが、telcagepant (MK-0974) には片頭痛予防作用があることも明らかにされた¹⁷⁾。しかし、2.5% の患者で ALT 上昇が認められたため開発が中止された。なお、telcagepant は 140 mg 投与で十分な薬効を発揮していたが、中枢での受容体占有率は低値であったことから、頭痛発生に関与する CGRP 受容体は末梢に存在すると考えられている¹⁸⁾。前述の CGRP による片頭痛様発作誘発作用に関しても、CGRP が容易に血液脳関門を透過しないことを考慮すると作用部位が末梢にあることを支持する。その後、肝障害をきたさない CGRP 受容体拮抗薬の開発が行われた。その結果、ubrogepant^{19,20)} と rimegepant^{21,22)} が片頭痛発作による頭痛と最も煩わしい症状の消失効果が安全性とともに第Ⅲ相試験によって証明された。海外では、ubrogepant と rimegepant 口腔内崩壊錠が片頭痛急性期治療薬として認可されている。また、atogepant は第Ⅱ/Ⅲ相試験²³⁾ および第Ⅲ相試験²⁴⁾ で、rimegepant は第Ⅱ/Ⅲ相試験²⁵⁾ で、それぞれ片頭痛予防薬としての有効性と安全性が実証されている (atogepant は反復性片頭痛のみ、rimegepant は反復性および慢性片頭痛)。この過程で atogepant と rimegepant は、慢性投与されても MOH をきたさないことが明らかとなった。さらに、zavegepant の開発も進行中であり、同薬は経鼻投与されることが特徴である。

一方、CGRP および CGRP 受容体を標的にしたモノクローナル抗体による片頭痛予防効果が注目され、抗 CGRP 抗体としてガルカネズマブ、フレマネズマブ、eptinezumab が、抗

CGRP 受容体抗体としてエレヌマブが開発された。いずれの抗体薬もプラセボに対して有意な片頭痛予防効果が第Ⅲ相試験で示され、海外ではすでに認可されている。これらの抗体療法をどのように実臨床で用いるべきかに関して、欧米ではポジションステートメントとガイドラインも発表されている²⁶⁻²⁸⁾。わが国でも、2021年1月にガルカネズマブが、2021年6月にフレマネズマブとエレヌマブが製造承認された。それぞれの製剤に対する最適使用推進ガイドラインも発出されている²⁹⁾。以下に、各薬剤の第Ⅲ相試験と日本人における臨床試験、リアルワールドでの主要なデータについて記載する。

1. ガルカネズマブ

反復性片頭痛患者を対象にした2つの第Ⅲ相試験が施行され、試験薬は1ヵ月ごとに皮下注射された。主要評価項目は24週間の二重盲検期間における1ヵ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化に設定された。

このうちEVOLVE-1では858名を対象とした。ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ投与群9.1日、120 mg 投与群（初回投与時は240 mg）9.2日、240 mg 投与群9.1日であった。プラセボ投与群で2.8日の減少が認められたのに対して、120 mg 投与群では4.7日、240 mg 投与群では4.6日の減少を認め、いずれも有意差が確認された³⁰⁾。有害事象としては注射部位疼痛があったが、発生率に群間有意差は認められなかった。

EVOLVE-2では、915名を対象に同様の検討が行われ、ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ投与群9.2日、120 mg 投与群（初回投与時は240 mg）9.07日、240 mg 投与群9.06日であった。プラセボ投与群で2.3日の減少が認められたのに対して、120 mg 投与群では4.3日、240 mg 投与群では4.2日の減少が認められ、両投与量でプラセボ投与群の2.3日の減少に比較して有意差が確認されている³¹⁾。注射部位反応は実薬投与群で有意に高かった。また、投与1週間後の段階ですでに有意な効果が実証されている³²⁾。

慢性片頭痛患者を対象にした第Ⅲ相試験REGAINでは1,113名が対象となり、3ヵ月間の二重盲検期間における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化を主要評価項目とした。ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ投与群19.6日、120 mg 投与群（初回投与時は240 mg）19.4日、240 mg 投与群19.2日であった。プラセボ投与群で2.7日の減少が認められたのに対して、120 mg 投与群で4.8日、240 mg 投与群で4.6日であり、両投与量ともプラセボ投与群に対して有意差を示した³²⁾。240 mg 投与群で注射部位反応や副鼻腔炎の頻度が有意に高かった。また、これらの臨床試験では片頭痛日数の改善だけでなく、QOL向上も報告されている。治療効果の持続性に関しては、片頭痛日数減少を6ヵ月間にわたって50%以上に維持できた症例は反復性片頭痛患者で約20%、慢性片頭痛患者で約15%であった³³⁾。一方、有害事象に関しては注射部位疼痛が最多であり、重篤な有害事象の発現に関して群間差は認められなかった³⁴⁾。

さらに、EVOLVE-1、EVOLVE-2、REGAINの患者を解析したところ、MOHの合併例でも有効性が確認されている³⁵⁾。日本人反復性片頭痛患者を対象にした第Ⅱ相試験（CGAN試験）においては、二重盲検期間が6ヵ月に設定され、ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ投与群8.6日、120 mg 投与群（初回投与時は240 mg）8.6日、240 mg 投与群9.0日であった。この期間での1ヵ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化は、120 mg 投与群で3.60日、240 mg 投与群で3.36日の減少がそれぞれ認められ、いずれもプラセボ投与群の0.59日の減少に対して有意差が示された³⁶⁾。また、1ヵ月あたりの片頭痛日数が50%以上減少した患者の割合は、120 mg 投与群で49.8%、240 mg 投与群で48.2%であり、いずれもプ

ラセボ投与群の 20.3% に対して有意に高値であった。反復性片頭痛、慢性片頭痛に対する第Ⅲ相非盲検長期投与試験（CGAP 試験）も実施され、安全性と有効性が確認されている³⁷⁾。さらに、日本人患者において治療満足度³⁸⁾と QOL 改善効果³⁹⁾も確認されている。

2. フレマネスズマブ

反復性片頭痛に対する第Ⅲ相試験 HALO-EM では 875 名を対象に、二重盲検期間は 12 週間に設定し、225 mg の 4 週間ごと投与、675 mg の単回投与、プラセボ投与の 3 つの群で比較が行われた⁴⁰⁾。主要評価項目は、試験期間中の 1 ヶ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化であった⁴⁰⁾。ベースラインの片頭痛日数は 225 mg の 4 週間ごと投与群 8.9 日、675 mg の単回投与群 9.2 日、プラセボ投与群 9.1 日であった。225 mg の 4 週間ごと投与群で 3.7 日、675 mg の単回投与群で 3.4 日の減少を認め、プラセボ投与群の 2.2 日の減少に比較して有意差を認め、同等の治療効果が得られている⁴⁰⁾。投与中止に至った有害事象としては注射部位紅斑が 3 例と最も高く、注射部位硬結、下痢、不安、うつが 2 例ずつであった。

慢性片頭痛に対する第Ⅲ相試験 HALO-CM では、1,130 名の患者が対象となり、225 mg の 1 ヶ月ごと投与（初回のみ 675 mg）、675 mg の単回（quarterly）投与、プラセボ投与の 3 つの群について 12 週間の二重盲検期間で比較が行われた。主要評価項目は、4 時間以上持続した中等度以上の頭痛を認めた日数あるいは頭痛の程度や持続時間にかかわらず急性期治療薬が使用された日数のベースラインからの変化（二重盲検期間全体の 1 ヶ月あたりの平均）とした。ベースラインの日数は、225 mg の 1 ヶ月ごと投与群 12.8 日、675 mg の単回（quarterly）投与群 13.2 日、プラセボ投与群 13.3 日であった。225 mg の 1 ヶ月ごと投与群で 4.6 日、675 mg の 3 ヶ月ごと投与群で 4.3 日の減少を認め、プラセボ投与群の 2.5 日の減少に対していずれも有意差を示した⁴¹⁾。一方、有害事象に関しては注射部位の発赤が最多であり、重篤な有害事象の発現に関して群間差は認められなかった。なお、本研究の post hoc 解析によって、治療効果は投与後 1 週間の段階で発現していたことが明らかとなった⁴²⁾。仕事や学習あるいは家事などを遂行する機能を向上させることも実証されている^{43,44)}。また、慢性片頭痛患者に対する効果は、MOH の合併の有無にかかわらず確認されている⁴⁵⁾。

日本および韓国で施行された反復性片頭痛患者を対象にした第Ⅲ相試験においては、二重盲検期間が 3 ヶ月に設定され、主要評価項目は二重盲検期間全体の 1 ヶ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化に設定された⁴⁶⁾。ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ投与群 8.0 日、225 mg の 1 ヶ月ごと投与群 7.6 日、675 mg 単回（quarterly）投与群 7.5 日であった。1 ヶ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化は、225 mg の 1 ヶ月ごとの投与群で 4.0 日、675 mg 単回（quarterly）投与群で 4.0 日の減少がそれぞれ認められ、いずれもプラセボ投与群の 1.0 日の減少に対して有意差が示された。また、1 ヶ月あたりの片頭痛日数が 50% 以上減少した患者の割合は、225 mg の 1 ヶ月ごと投与群で 41.3%、675 mg の単回（quarterly）投与群で 45.3% であり、いずれもプラセボ投与群の 11.2% に対して有意に高値であった。

慢性片頭痛患者を対象にした第Ⅲ相試験も並行して施行された。二重盲検期間は 3 ヶ月に、主要評価項目は二重盲検期間全体の 1 ヶ月あたりの中程度以上の頭痛を認めた日数のベースラインからの変化に設定された⁴⁷⁾。ベースラインの中程度以上の頭痛日数は、プラセボ投与群 13.5 日、225 mg の 1 ヶ月ごと投与群 13.2 日、675 mg 単回（quarterly）投与群 13.4 日であった。1 ヶ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化は、225 mg の 1 ヶ月ごと投与群で 4.1 日、675 mg の単回（quarterly）投与群で 4.1 日の減少がそれぞれ認められ、いずれも

プラセボ投与群の2.4日の減少に対して有意差が示された。また、1ヵ月あたりの中程度以上の頭痛日数が50%以上減少した患者の割合は、225 mgの1ヵ月ごと投与群で29.0%、675 mgの単回(quarterly)投与群で29.1%であり、いずれもプラセボ投与群の13.2%に対して有意に高値であった。

3. エレヌマブ

反復性片頭痛に対する第Ⅲ相試験STRIVEでは955名の患者に対して6ヵ月の二重盲検期間が設定され、70 mgおよび140 mgを月1回投与し、プラセボとの比較が行われた。主要評価項目は、投与4~6ヵ月時点での1ヵ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化に設定された⁴⁸⁾。ベースラインの片頭痛日数は、70 mg投与群で8.3日、140 mg投与群で8.3日、プラセボ投与群で8.2日であった。プラセボ投与群で1.8日の減少が認められたのに対して、70 mg投与群では3.2日、140 mg投与群では3.7日の減少が認められ、有意差が確認された⁴⁸⁾。有害事象については、注射部位疼痛が実薬群で多かったものの群間差は認められなかった。引き続き行われた28週間のオープンラベル試験では、52週における、50%、75%、100%レスポンドの比率は、70 mg投与群で61.0%、38.5%、19.8%であり、140 mg投与群で64.9%、40.8%、21.2%であった⁴⁹⁾。

別個に第Ⅲ相試験ARISEでは577名の患者が、12週間にわたって70 mg投与群とプラセボ投与群にランダム化された。主要評価項目は9~12週における平均片頭痛日数のベースラインからの変化であった。ベースラインの片頭痛日数は、70 mg投与群で8.1日、プラセボ投与群で8.4日であった。70 mg投与群で2.9日の減少となり、プラセボ投与群の1.8日の減少に対して有意差が示された⁵⁰⁾。上気道感染、注射部位疼痛、鼻咽頭炎を認めたが、これらの有害事象の発生に群間差は認められなかった。これらの第Ⅲ相試験では、身体的活動度の改善効果も実証されている。

また、日本人反復性片頭痛患者を対象にした、6ヵ月間の二重盲検期間を設定した第Ⅱ相試験のデータも報告されている⁵¹⁾。主要評価項目は、二重盲検期間中4~6ヵ月の平均片頭痛日数のベースラインからの変化とした。ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ投与群7.7日、28 mg投与群7.7日、70 mg投与群7.8日、140 mg投与群8.1日であった。70 mgと140 mgに加えて28 mgという低用量においてもプラセボに比較して有意な片頭痛日数の減少が認められていた(プラセボ投与群-0.06日、28 mg投与群-1.19日、70 mg投与群-1.83日、140 mg投与群-2.25日)⁵¹⁾。さらに、76週間のオープンラベル期間が設けられ、投与量は70 mgから140 mgへ変更された。最終段階での1ヵ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化は2.9日の減少であり、有害事象発現は二重盲検期間のプラセボ投与群と実薬群と同様であった⁵²⁾。

日本人対象の第Ⅲ相試験の成績も発表されており、6ヵ月間(24週間)の二重盲検期間が設けられ、主要評価項目は第Ⅱ相試験と同様であった。反復性および慢性片頭痛患者261名に対して、ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ投与群11.84日、70 mg投与群12.40日であった。70 mg投与群でプラセボ投与群に比較して有意な片頭痛日数の減少が認められた(プラセボ投与群-1.98日、70 mg投与群-3.60日)。主要評価項目に関するプラセボ投与群との差に関しては、反復性片頭痛患者で-1.67日、慢性片頭痛患者で-1.57日であった。有害事象は鼻咽頭炎であったが、プラセボ投与群28.2%、70 mg投与群26.9%と有意差は認められなかった⁵³⁾。

慢性片頭痛に対する効果もグローバルな第Ⅱ相試験で実証されており、投与52週後の時点

における効果持続性も確認されている。またエレヌマブの効果は MOH 合併例でも実証されている⁵⁴⁾。ドイツの施設では慢性片頭痛患者（66%が MOH 合併）に投与したところ、3 ヶ月後に 52.7% が反復性片頭痛に移行していた⁵⁵⁾。イタリアの研究では、慢性片頭痛患者（78%が MOH 合併）に投与すると 6 ヶ月後には 2/3 の患者が反復性片頭痛へと移行していた⁵⁶⁾。反復性片頭痛と慢性片頭痛に対する効果は投与 1 週間の時点で確認され⁵⁷⁾、生活支障度と HRQoL も改善した⁵⁸⁾。

なお、最近になりエレヌマブによる予防効果と CGRP 受容体拮抗薬 rimegepant による急性期治療の併用効果が安全性とともに報告されている⁵⁹⁾。臨床試験の段階で多く認められた有害事象は鼻咽頭炎と注射部位反応であった⁶⁰⁻⁶²⁾。しかし、リアルワールドデータでは、便秘が問題になることがあり^{63,64)}、海外では FDA と EMA から安全性関連情報が発出されている。

4. Eptinezumab

唯一静注で用いられる抗体薬であり、速効性が期待されている。反復性片頭痛に対する第Ⅲ相試験 PROMISE-1 では、888 名の患者を eptinezumab 30 mg, 100 mg, 300 mg、およびプラセボ投与にランダム化した。試験薬は 12 週ごとに投与され、最大 4 回の投与が行われた。主要評価項目は全二重盲検期間中における 1 ヶ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化に設定された。ベースラインの片頭痛日数は、30 mg 投与群 8.7 日、100 mg 投与群 8.7 日、300 mg 投与群 8.6 日、プラセボ投与群 8.4 日であった。100 mg 投与群で 3.9 日、300 mg 投与群で 4.3 日の減少を認め、プラセボ投与群の 3.2 日の減少に比較して有意差が確認された⁶⁵⁾。有害事象に関しては、eptinezumab 投与群では上気道感染症と疲労感の頻度がプラセボ投与群に比較して高かった⁶⁵⁾。慢性片頭痛に対する第Ⅲ相試験 PROMISE-2 では、PROMISE-1 と同様の主要評価項目が設定され、1,072 名の患者が 100 mg, 300 mg、およびプラセボ投与にランダム化された。ベースラインの片頭痛日数は、100 mg 投与群 16.1 日、300 mg 投与群 16.1 日、プラセボ投与群 16.2 日であった。100 mg 投与群で 7.7 日、300 mg 投与群で 8.2 日の減少を認め、プラセボ投与群の 5.6 日の減少に比較して有意差が確認された。300 mg 投与群では鼻咽頭炎の頻度がプラセボ投与群に比較して上昇していた⁶⁶⁾。慢性片頭痛と MOH の合併例に対する有効性も示されている⁶⁷⁾。また、反復性片頭痛と慢性片頭痛の両者において速効性の指標となる投与翌日における発作頻度の減少効果も実証されている⁶⁸⁾。さらに、発作急性期における投与で発作が早く収まり、かつ次回までの発作期間の延長効果も報告された⁶⁹⁾。

CGRP 関連抗体薬は、既存予防薬で十分な有効性が得られない、あるいは副作用が出現したために投与継続が困難な症例に用いられることが予想される。そのような症例に対する有効性や安全性も検討されている。過去に 2 剤以上の予防薬で治療が奏効しなかった症例に対しても、エレヌマブ⁷⁰⁾、フレマネズマブ⁷¹⁾、ガルカネズマブ^{72,73)} はプラセボに比較して有意な症状改善効果を発揮し、安全性も確認されている。ガルカネズマブに関しては、奏効しなかった既存治療薬が多いほうが、プラセボとの有効性の差が大きい傾向が示されている⁷³⁾。各試験で対象患者の背景やプラセボ効果の程度が異なるために単純な比較はできないが、片頭痛日数を 50% 以下に減少させる効果のプラセボに対するオッズ比は 3~5 となっている。一方、これらの研究では、実薬群において片頭痛日数を 50% 以下に減少できない症例が 60~70% 程度存在しており、CGRP 関連抗体薬で解決できない unmet needs が存在する事実も浮き彫りにされている。

CGRP 関連抗体薬と既存の予防薬との併用療法のエビデンスは現時点で不十分であるが、海外の実臨床では広く使用されており⁷⁴⁻⁷⁶⁾、併用を否定するものではない。

文献

- 1) Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, et al : Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982 ; 298(5871) : 240-244.
- 2) Alevizaki M, Shiraishi A, Rassool FV, et al : The calcitonin-like sequence of the beta CGRP gene. *FEBS Lett* 1986 ; 206(1) : 47-52.
- 3) Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al : Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983 ; 304(5922) : 129-135.
- 4) Walker CS, Conner AC, Poyner DR, et al : Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2010 ; 31(10) : 476-483.
- 5) Liang YL, Khoshouei M, Deganutti G, et al : Cryo-EM structure of the active, Gs-protein complexed, human CGRP receptor. *Nature* 2018 ; 561(7724) : 492-497.
- 6) Luebke AE, Dahl GP, Roos BA, et al : Identification of a protein that confers calcitonin gene-related peptide responsiveness to oocytes by using a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator assay. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 ; 93(8) : 3455-3460.
- 7) Walker CS, Eftekhari S, Bower RL, et al : A second trigeminal CGRP receptor : function and expression of the AMY1 receptor. *Ann Clin Transl Neurol* 2015 ; 2(6) : 595-608.
- 8) Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R : Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990 ; 28(2) : 183-187.
- 9) Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, et al : No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol* 2005 ; 58(4) : 561-568.
- 10) 清水利彦, 福内靖男, 荒木信夫, 他 : 古典型片頭痛患者における L-arginine 投与前後の血中ニューロペプチドの変化. *頭痛研究会誌* 1993 ; 20(1) : 6-8.
- 11) 荒木信夫 : 片頭痛における自律神経機能の検討. *臨床神経* 1995 ; 35(12) : 1336-1338.
- 12) Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, et al : Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain* 2007 ; 128(3) : 209-214.
- 13) Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, et al : Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013 ; 81(14) : 1191-1196.
- 14) Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al : CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002 ; 22(1) : 54-61.
- 15) Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, et al : Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010 ; 30(10) : 1179-1186.
- 16) Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al : Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004 ; 350(11) : 1104-1110.
- 17) Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al : Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014 ; 83(11) : 958-966.
- 18) Hostetler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohorquez S, et al : In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [¹¹C] MK-4232. *J Pharmacol Exp Ther* 2013 ; 347(2) : 478-486.
- 19) Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al : Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine : the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA* 2019 ; 322(19) : 1887-1898.
- 20) Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al : Ubrogapant for the treatment of migraine. *N Engl J Med* 2019 ; 381(23) : 2230-2241.
- 21) Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al : Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019 ; 381(2) : 142-149.
- 22) Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al : Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine : a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 ; 394(10200) : 737-745.
- 23) Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, et al : Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults : a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020 ; 19(9) : 727-737.
- 24) Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al : Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2021 ; 385(8) : 695-706.
- 25) Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al : Oral rimegepant for preventive treatment of migraine : a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021 ; 397(10268) : 51-60.
- 26) Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al : European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019 ; 20(1) : 6.
- 27) American Headache Society : The American Headache Society Position Statement on integrating new migraine treatments

- into clinical practice. *Headache* 2019 ; 59(1) : 1-18.
- 28) Ailani J, Burch RC, Robbins MS, Board of Directors of the American Headache S : The American Headache Society Consensus Statement : Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021 Jun 23 [Online ahead of print].
 - 29) 日本頭痛学会 : CGRP 関連新規片頭痛治療薬ガイドライン(暫定版)(2021年8月23日最終更新).
https://www.jhsnet.net/guideline_CGRP.html
 - 30) Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al : Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine : the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018 ; 75(9) : 1080-1088.
 - 31) Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al : Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine : Results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018 ; 38(8) : 1442-1454.
 - 32) Detke HC, Millen BA, Zhang Q, et al : Rapid onset of effect of galcanezumab for the prevention of episodic migraine : analysis of the EVOLVE studies. *Headache* 2020 ; 60(2) : 348-359.
 - 33) Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, et al : Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent : data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 121.
 - 34) Oakes TM, Kovacs R, Rosen N, et al : Evaluation of cardiovascular outcomes in adult patients with episodic or chronic migraine treated with galcanezumab : data from three phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *Headache* 2020 ; 60(1) : 110-123.
 - 35) Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, et al : Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2020 ; 41(3) : 340-352.
 - 36) Sakai F, Ozeki A, Skljarevski V : Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine : a phase 2 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia Reports* 2020 ; 3 : 1-10.
 - 37) Hirata K, Takeshima T, Sakai F, et al : A long-term open-label safety study of galcanezumab in Japanese patients with migraine. *Expert Opin Drug Saf* 2021 ; 20(6) : 721-733.
 - 38) Tatsuoka Y, Takeshima T, Ozeki A, et al : Treatment satisfaction of galcanezumab in Japanese patients with episodic migraine : a phase 2 randomized controlled study. *Neurol Ther* 2021 ; 10(1) : 265-278.
 - 39) Shibata M, Nakamura T, Ozeki A, et al : Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire(MSQ) version 2.1 score improvement in Japanese patients with episodic migraine by galcanezumab treatment : Japan phase 2 study. *J Pain Res* 2020 ; 2020(13) : 3531-3538.
 - 40) Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al : Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine : a randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 319(19) : 1999-2008.
 - 41) Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al : Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017 ; 377(22) : 2113-2122.
 - 42) Winner PK, Spierings ELH, Yeung PP, et al : Early onset of efficacy with fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *Headache* 2019 ; 59(10) : 1743-1752.
 - 43) VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, et al : Fremanezumab for preventive treatment of migraine : functional status on headache-free days. *Neurology* 2018 ; 91(12) : e1152-1165.
 - 44) Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK, et al : Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine. *Neurology* 2020 ; 95(7) : e878-888.
 - 45) Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al : The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine : subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain* 2020 ; 21(1) : 114.
 - 46) Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al : Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention : multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*. 2021 Jul 29.
 - 47) Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al : Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention : multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*. 2021 Jul 29 [Online ahead of print].
 - 48) Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al : A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017 ; 377(22) : 2123-2132.
 - 49) Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al : One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine : results of the STRIVE study. *Neurology* 2020 ; 95(5) : e469-479.
 - 50) Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al : ARISE : A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018 ; 38(6) : 1026-1037.
 - 51) Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, et al : A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults. *Headache* 2019 ; 59(10) : 1731-1742.
 - 52) Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, et al : Long-term efficacy and safety during open-label erenumab treatment in Japanese patients with episodic migraine. *Headache* 2021 ; 61(4) : 653-661.
 - 53) Takeshima T, Sakai F, Hirata K, et al : Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients : Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2021 ; 61(6) : 927-935.
 - 54) Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al : Erenumab in chronic migraine with medication overuse : subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 2019 ; 92(20) : e2309-2320.
 - 55) Scheffler A, Messel O, Wurthmann S, et al : Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients : first German re-

- al-world evidence. *J Headache Pain* 2020 ; 21(1) : 84.
- 56) Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al : Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with erenumab : real-life data from an Italian region. *J Headache Pain* 2020 ; 21(1) : 102.
- 57) Schwedt T, Reuter U, Tepper S, et al : Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 92.
- 58) Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, et al : Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia* 2018 ; 38(10) : 1622-1631.
- 59) Mullin K, Kudrow D, Croop R, et al : Potential for treatment benefit of small molecule CGRP receptor antagonist plus monoclonal antibody in migraine therapy. *Neurology* 2020 ; 94(20) : e2121-2125.
- 60) Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al : Long-term safety and tolerability of erenumab : three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia* 2019 ; 39(11) : 1455-1464.
- 61) Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al : Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology* 2020 ; 94(5) : e497-510.
- 62) Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al : Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention : Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2021 ; 28(5) : 1716-1725.
- 63) Robblee J, Devick KL, Mendez N, et al : Real-world patient experience with erenumab for the preventive treatment of migraine. *Headache* 2020 ; 60(9) : 2014-2025.
- 64) Kanaan S, Hettie G, Loder E, et al : Real-world effectiveness and tolerability of erenumab : a retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2020 ; 40(13) : 1511-1522.
- 65) Ashina M, Saper J, Cady R, et al : Eptinezumab in episodic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020 ; 40(3) : 241-254.
- 66) Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al : Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine : PROMISE-2. *Neurology* 2020 ; 94(13) : e1365-1377.
- 67) Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, et al : Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache : subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache* 2021 ; 61(1) : 125-136.
- 68) Dodick DW, Gottschalk C, Cady R, et al : Eptinezumab demonstrated efficacy in sustained prevention of episodic and chronic migraine beginning on day 1 after dosing. *Headache* 2020 ; 60(10) : 2220-2231.
- 69) Winner PK, McAllister P, Chakhava G, et al : Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack : a randomized clinical trial. *JAMA* 2021 ; 325(23) : 2348-2356.
- 70) Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al : Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018 ; 392(10161) : 2280-2287.
- 71) Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al : Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019 ; 394(10203) : 1030-1040.
- 72) Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, et al : Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure : results from two global randomized clinical trials. *Eur J Neurol* 2020 ; 27(4) : 609-618.
- 73) Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et al : Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020 ; 19(10) : 814-825.
- 74) Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al : Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine : Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache* 2021 (2) : 61 : 363-372.
- 75) Torres-Ferrús M, Gallardo VJ, Alpuente A, et al : The impact of anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant migraine patients : a real-world evidence observational study. *J Neurol* 2021 Mar 27 [Online ahead of print].
- 76) Belvis R, Irimia P, Pozo-Rosich P, et al : MAB-MIG : registry of the spanish neurological society of erenumab for migraine prevention. *J Headache Pain* 2021 ; 22(1) : 74.

■ 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2021/8/21)
migraine/CGRP/therapy 837 件

ボツリヌス毒素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対照ランダム化二重盲検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も複数のランダム化二重盲検比較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。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

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 NSF) 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わからない点が多いが、CGRPの放出抑制や硬膜に分布する侵害受容体の機能調節が関連するのではないかと推測されている¹⁻³⁾。BoNT-Aの片頭痛予防効果につき検索を行った。

解説・エビデンス

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、プラセボと比較して明らかな差を認めなかったり⁴⁾、BoNT-Aの25Uが75Uの効果を上回る⁵⁾といった解釈困難な結果が得られた。Eversら⁶⁾は、BoNT-Aの反復性片頭痛に対する予防効果は不確実と結論している。一方、北米では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⁷⁾は、355人のCDH患者をプラセボ群とBoNT-A治療群にランダムに割り付けて、180日間にわたって治療効果を検討した。なお、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副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BoNT-A以外の予防療法を受けていな

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持って頭痛症状改善が確認された⁸⁾。さらに、Freitag ら⁹⁾によって薬剤の使用過多のない慢性片頭痛患者に BoNT-A 100 U 投与の有効性がプラセボ対照ランダム化二重盲検試験で示された。これを受けて、北米と欧州の多施設が共同して PREEMPT と呼ばれる BoNT-A の慢性片頭痛に対する薬効を調べる第Ⅲ相試験が企画された。このうち、PREEMPT1¹⁰⁾は北米で、PREEMPT2¹¹⁾は北米と欧州で並行して行われた。これらの研究には、合計 1,384 人も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。PREEMPT1 では、主要評価項目として設定された 28 日間における頭痛エピソードの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。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。PREEMPT1, 2 をまとめたプール解析では、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¹²⁾。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^{13,14)}。PREEMPT1, 2 の結果を受けて、欧米をはじめとした世界各国では慢性片頭痛に対する BoNT-A の使用が認可された。

最近になり、慢性片頭痛患者に対する BoNT-A の有効性と安全性に関する国際多施設長期観察研究の結果が報告されている (COMPEL Study)¹⁵⁾。主要評価項目は、投与開始後 108 週における 28 日間の頭痛日数のベースラインからの減少、副次評価項目は、投与開始後 60 週における 28 日間の頭痛日数のベースラインからの減少、投与開始後 60 週および 108 週における HIT-6 スコアのベースラインからの変化とした。ベースラインにおいては 28 日間における頭痛日数の平均は 22.0 日/月であった。本研究の完遂率は 52.1% であった。投与開始後 60 週および 108 週の時点では、28 日間における頭痛日数のベースラインからの減少は、それぞれ -9.2 日と -10.7 日であり、有意な減少であった ($p < .0001$)。また、HIT-6 スコアも 108 週の時点で -7.1 ポイントと有意な改善を示していた。安全性評価では、治療に関連した有害事象は 131 人 (18.3%) に認められ、筋力低下が最多で 29 人 (4.1%) であった。投与中止が必要とされた有害事象は 13 人 (1.8%) に確認され、眼瞼下垂 3 人 (0.4%)、発疹 3 人 (0.4%) であったと報告されている。

米国神経学会の診療ガイドライン¹⁶⁾では、慢性片頭痛には有効な治療法であり、頭痛のない日数を増加させる目的で、治療選択として提供されるべきであり (レベル A)、HRQoL に対する頭痛の影響を軽減する (レベル B) と記載されている。また、欧州頭痛学会のガイドライン¹⁷⁾では、2~3 種類の既存の予防薬を用いても奏効しない患者に使用し、155~195 U を 12 週間間隔で投与し、各投与時点の 4 週間前と 4 週間後の状態を比較して効果を判定することを推奨している。また、2 回投与しても効果がない場合は中止すべきと記載されている。

文献

- 1) Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, et al : Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis* 2012 ; 48(3) : 367-378.
- 2) Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, et al : Mechanism of action of onabotulinumtoxinA in chronic migraine : a narrative review. *Headache* 2020 ; 60(7) : 1259-1272.
- 3) Shibata M, Tang C : Implications of transient receptor potential cation channels in migraine pathophysiology. *Neurosci Bull* 2021 ; 37(1) : 103-116.
- 4) Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, et al : Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine — a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004 ; 24(10) : 838-843.
- 5) Silberstein S, Mathew N, Saper J, et al : Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000 ; 40(6) : 445-450.

- 6) Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, et al : Treatment of headache with botulinum toxin A — a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002 ; 22(9) : 699-710.
- 7) Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, et al : 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.
- 8) Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, et al : 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.
- 9) Freitag FG, Diamond S, Diamond M, et al : Botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache* 2008 ; 48(2) : 201-209.
- 10) Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al : 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.
- 11) Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al : 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.
- 12) Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al : 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.
- 13) 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.
- 14) Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, et al : A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011 ; 51(1) : 21-32.
- 15) Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, et al : Long-term study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine : COMPEL study. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 13.
- 16) Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al : Practice guideline update summary : botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache : report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016 ; 86(19) : 1818-1826.
- 17) Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, et al : Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine : a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 91.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/6/10)
botulinum neurotoxin and migraine 483 件

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

・診断

国際頭痛分類第3版（ICHD-3）の診断基準に準拠して診断する。

推奨：該当なし

・治療

前兆のある片頭痛患者では、絶対数は非常に少ないものの脳梗塞の発症リスクが高いことが明らかになっているが、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遷延する場合は、片頭痛予防薬、特にバルプロ酸やロメリジンを考慮してもよい。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

ICHD-3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。特に高齢になると多くの患者で典型的な前兆、特に視覚性前兆のみで頭痛が起らない発作を経験する。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3版（ICHD-3）における診断基準^{1,2)}

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

前兆のある片頭痛患者では、40歳以降、頭痛を伴わずに前兆のみが認められることがあり、遅発性片頭痛随伴症状（late-onset migraine accompaniment）として1980年にFisherにより報告された^{3,4)}。その後、典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものとして、いくつかの疫学研究が報告されている。1996年に報告された40歳の健常者4,000例（男性3,000例、女性1,000例）を対象にした研究では、163例に前兆のある片頭痛を認め、そのなかで62例（38.0%）は前兆のある片頭痛および典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものの両方を認め、さらに7例（4.3%）は典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもののみであった⁵⁾。前兆では視覚性前兆が最も多く（99%）、感覚性前兆（31%）、失語性前兆（18%）、運動性前兆（6%）が続いた。1998年に報告された片頭痛患者2,110例を対象にしたFramingham研究では、視覚性前兆のみで頭痛発作を

伴わないものは26例(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1度も頭痛を伴ったことがなかった⁶⁾。1999年に報告された100例の女性片頭痛患者および245例の健常女性を対象にした研究では、片頭痛患者における一過性視覚障害の有病率は37%、一般集団では13%であった⁷⁾。1998年に報告された前兆のある片頭痛患者81例(女性55例、男性26例)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⁸⁾。2010年に報告された眼科外来を受診した1,063例を対象にした研究では、35例(3.3%)に典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものを認め、20~39歳および60~69歳の2相性に分布していた⁹⁾。2012年に報告された50歳以上の前兆のある片頭痛患者57例を対象にしたMarseille研究では、50歳以前より前兆を認める患者の38.5%(15/39)に、50歳を超えて初めて前兆を経験した患者の61.1%(11/18)に典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものを合併していた¹⁰⁾。このように、典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものは、視覚性前兆が圧倒的に多く、その臨床症状は多彩で¹¹⁾、高齢者で比較的多くみられ、前兆のある片頭痛から視覚性前兆のみへ変化する人が多いといえる。

典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものは、その臨床症状から、TIA、再発性脳塞栓症、てんかん発作、くも膜下出血(SAH)、脳腫瘍、網膜疾患などとの鑑別を行うことが重要である。特にTIAやてんかん発作との鑑別が困難な場合が多く、前兆が40歳以降に初発し、陰性症状のみの場合や、突然発症できわめて短時間である場合には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⁾。

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乏しい。1998年に報告された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⁶⁾。一方、前兆のある片頭痛患者では、PFOとの関連性^{12,13)}や、脳梗塞が多いことが明らかにされている¹⁴⁻¹⁶⁾。ただし、脳梗塞症例の絶対数は非常に少なく、現時点で積極的な介入は必要ないと考えられる。ゆえに、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も、同様に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。

一方で、頻回に前兆を認める場合や遷延性前兆の場合など、日常生活に支障をきたすようであれば治療を考慮してもよい。遷延する前兆に対する急性期治療として30例を対象にしたRCTは1報あり、ミダゾラムと比較しケタミン25mg経鼻投与により有意な重症度の改善を認めたが、持続時間には変わりなかった¹⁷⁾。そのほか、急性期治療としてはイソプレナリン吸入やニフェジピン舌下投与などの症例報告にとどまる^{18,19)}。前兆中にスマトリプタン皮下注射およびエレクトリプタン経口投与を行った二重盲検試験がそれぞれ報告されているが、前兆に対する抑制効果は認められず、また、頭痛発作に対しても有意な結果は得られなかった^{20,21)}。以上より、頻回に前兆を認める場合や遷延性前兆の場合における急性期治療は推奨されない。予防療法としては症例報告が中心であり、バルプロ酸やガバペンチン、トピラマート、プロプラノロールなどが使用されている^{18,19)}。前兆のある片頭痛に対してラモトリギン50~300mg/日を3年間投与した前向き非盲検試験では、投与前と比較し前兆の頻度および持続時間の減少を認めたが³⁾($p<.001$)、わが国では保険適用がない²²⁾。Gap junction阻害薬であるtonabersatによるランダム化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ものの、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た²³⁾。2時間以上遷延する前兆に対する両側大後頭神経ブロックの前向き非盲検試験では、22症例中11症例

(50%)で注射後24時間以内に再発なく前兆が消失した²⁴⁾。以上より、十分エビデンスのある報告はないが、頻回に前兆を認める場合や遷延性前兆の症例など、日常生活に支障をきたす場合、経験的にわが国では保険適用のあるバルプロ酸あるいはロメリジンによる予防療法が推奨される。

PFOと前兆のある片頭痛との関連に基づき、2012年に片頭痛発作を伴わない視覚性前兆患者21例に経皮的PFO閉鎖術を施行した観察研究では、12ヵ月後の時点で80%に視覚性前兆の消失を認めたと報告されている²⁵⁾。ただし、エビデンスレベルが低く、典型的な前兆のみで頭痛を伴わない患者に対して経皮的PFO閉鎖術は推奨されない。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
- 3) Fisher CM: Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci* 1980; 7(1): 9-17.
- 4) Fisher CM: Late-life migraine accompaniments - further experience. *Stroke* 1986; 17(5): 1033-1042.
- 5) Russell MB, Olesen J: A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996; 119(Pt 2): 355-361.
- 6) Wijman CA, Wolf PA, Kase CS, et al: Migrainous visual accompaniments are not rare in late life: the Framingham Study. *Stroke* 1998; 29(8): 1539-1543.
- 7) Mattsson P, Lundberg PO: Characteristics and prevalence of transient visual disturbances indicative of migraine visual aura. *Cephalalgia* 1999; 19(5): 479-484.
- 8) 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.
- 9) Aiba S, Tatsumoto M, Saisu A, et al: Prevalence of typical migraine aura without headache in Japanese ophthalmology clinics. *Cephalalgia* 2010; 30(8): 962-967.
- 10) Donner A, Daniel C, Milandre L, et al: Migraine with aura in patients over 50 years of age: the Marseille's registry. *J Neurol* 2012; 259(9): 1868-1873.
- 11) Viana M, Tronvik EA, Do TP, et al: Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 64.
- 12) Snijder RJR, Luermans JGLM, de Heij AH, et al: Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm is strongly associated with migraine with aura: a large observational study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(12): e003771.
- 13) West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, et al: Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke* 2018; 49(5): 1123-1128.
- 14) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al: Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914.
- 15) Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al: Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ* 2011; 342: c7357.
- 16) Mahmoud AN, Mentias A, Elgandy AY, et al: Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018; 8(3): e020498.
- 17) Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al: A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology* 2013; 80(7): 642-647.
- 18) Kunkel RS: Migraine aura without headache: benign, but a diagnosis of exclusion. *Cleve Clin J Med* 2005; 72(6): 529-534.
- 19) Shah DR, Dilwali S, Friedman DI: Migraine aura without headache [corrected]. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22(11): 77.
- 20) Bates D, Ashford E, Dawson R, et al: Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 1994; 44(9): 1587-1592.
- 21) Olesen J, Diener HC, Schoenen J, et al: No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004; 11(10): 671-677.
- 22) Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, et al: Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(12): 1730-1732.
- 23) Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, et al: Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009; 8(8): 718-723.
- 24) Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, López-Ruiz P, et al: Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura. *Cephalalgia* 2017; 37(8): 812-818.
- 25) Khessali H, Mojadidi MK, Gevorgyan R, et al: The effect of patent foramen ovale closure on visual aura without headache or typical aura with migraine headache. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(6): 682-687.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/1/17)
 - typical migraine aura without headache 441 件
 - acephalgic migraine 6,209 件
 - typical aura without headache 6,205 件
 - & stroke 896 件
 - & brain infarction 239 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2021/1/17)
 - 典型的前兆のみで頭痛を伴わないもの 7 件
 - 前兆のみで頭痛を伴わないもの 7 件
 - 視覚性前兆のみで頭痛を伴わないもの 0 件
 - typical migraine aura without headache 0 件

慢性片頭痛はどのように治療するか

推奨

慢性片頭痛の治療は予防療法が中心となる。適切な予防薬による治療（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）を行い、急性期治療薬の使用は最小限にとどめる。誘因を避け、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。非薬物療法も同時に行うことを考慮する。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

慢性片頭痛は、頭痛が月に15日以上頻度で3ヵ月を超えて起こり、少なくとも月に8日の頭痛は片頭痛の特徴をもつ頭痛であり、有病率は1.4~2.2%とされている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り、慢性片頭痛は反復性片頭痛と比較して、重度な機能低下、QOL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⁾、治療の重要性が高いとされる。本項では、慢性片頭痛の治療について文献検索を行った。

解説・エビデンス

慢性片頭痛治療のゴールは、片頭痛の完全寛解や治癒ではなく³⁾、発作頻度、重症度、慢性片頭痛の期間を減らすことであり、日常生活機能・動作を改善させることにある⁴⁾。慢性片頭痛の治療では予防療法が中心となり、反復性片頭痛の予防療法で使用される多くの薬剤が、慢性片頭痛に対する有効性を裏づけるエビデンスは乏しいながらも使用されている。一般に、これらの予防薬は慢性片頭痛に有効であると考えられているが、今後の検証が必要とされている³⁾。

トピラマートは、慢性片頭痛の予防療法について2つのランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験が報告されている^{5,6)}。TOP-CHROME試験では、トピラマート平均100 mg/日(50~200 mg/日)はプラセボ群と比較して4週間あたりの片頭痛日数を減少させ、MOH患者にも有効であったと報告されている。主な副作用は感覚障害、悪心、めまい、ディスペプシア、疲労感であったが重大な安全上の懸念の報告はなかった⁵⁾。同様に、Topiramate Chronic Migraine試験においてもトピラマート平均86 mg/日によりプラセボ群と比較して4週間あたりの片頭痛日数を減少させたと報告されている⁶⁾。

アミトリプチリンは1976~1979年に行われた試験が2011年に報告された⁷⁾。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低下がみられた。副作用は口渇、便秘、尿閉、めまいであった。

バルプロ酸1,000 mg/日を3ヵ月間投与した試験⁸⁾では、プラセボと比較し、慢性片頭痛の患者では視覚的アナログスケールにおける最大時の痛みレベル、頭痛頻度が有意に低下した。

バルプロ酸の副作用はまれであるが、妊娠可能年齢の患者は避ける必要がある。そのほか、エビデンスレベルは低いものの、ガバペンチン⁹⁾、プレガバリン¹⁰⁾、アテノロール¹¹⁾、チザニジン¹²⁾などで慢性片頭痛、CDHに対する有効性が報告されている。

また、慢性片頭痛に対する BoNT-A による症状軽減効果が報告されているが、わが国では保険適用がない。BoNT-A に関しては、別の CQ を参照されたい (CQII-3-15)。

近年、抗 CGRP 抗体および抗 CGRP 受容体抗体 (ガルカネズマブ、フレマネズマブ、eptinezumab、エレスマブ) の反復性および慢性片頭痛予防薬としての安全性と有効性が証明され、臨床応用が進んでいる。わが国でも 2021 年にガルカネズマブ、フレマネズマブ、エレスマブが製造承認され発売されているが、最適使用推進ガイドラインでは、投与開始前 3 ヶ月以上において、1 ヶ月あたりの Migraine Headache Days (MHD、片頭痛または片頭痛の疑いが起こった日数) が平均 4 日以上で、片頭痛発作の発症抑制薬 (プロプラノロール、バルプロ酸、ロメリジンなど) のいずれかが、効果が十分に得られない、忍容性が低い、禁忌または副作用などの観点から安全性への強い懸念がある、のいずれかの理由によって使用または継続できない場合に投与対象となる¹³⁾。CGRP 関連薬剤に関する詳細は、別の CQ を参照されたい (CQII-3-14)。

以上より、わが国で慢性片頭痛の予防療法で使用する薬剤として、バルプロ酸 (妊娠可能年齢の女性は避ける)、トピラマート (わが国では保険適用外)、アミトリプチリン (片頭痛に対しては適応外処方)、ガルカネズマブ、フレマネズマブ、エレスマブが考えられ、今までの経験を考慮してプロプラノロール、ロメリジンも挙げられる。

一方、慢性片頭痛の急性期治療については、反復性片頭痛に対する急性期治療と同様に行うが、MOH への移行を抑制するため、急性期治療薬の使用日数を制限 (週に 2 日以下) することが望ましい¹⁴⁾。

そのほか、慢性片頭痛に対する後頭神経ブロックの短期有効性が報告されている。大後頭神経 (greater occipital nerve : GON) は、主に C2 脊髄神経から始まる感覚線維で後頭部に分布しており、三叉神経頸複合体 (trigemino-cervical complex : TCC) における、C2 脊髄神経からの感覚求心路、および三叉神経の解剖学的機能的収束についてはすでによく確立されている。したがって、後頭神経ブロックは二次ニューロンレベルで神経興奮性の亢進を減少させることによって、三叉神経領域の疼痛を軽減する可能性があると考えられる。36 人の慢性片頭痛患者にブピバカインによる両側後頭神経ブロック、もしくは生理食塩水による sham 処置をランダムに割り付けた二重盲検プラセボ対照試験では、実治療群で 1 週間あたりの中等～高度の頭痛日数、および全頭痛日数が減少した。ブロック後に三叉神経領域の加圧疼痛閾値が上昇したことから、後頭神経ブロックが三叉神経脊髄路核尾側亜核における中枢感作に対して有効であった可能性が示唆されている¹⁵⁾。

近年、慢性片頭痛を含めた一次性頭痛に対するニューロモデュレーションの有効性についての報告がなされつつある。ニューロモデュレーションとは電気刺激や磁気刺激により神経機能を調節する治療法であるが、近年片頭痛治療にも応用されつつある。特に非侵襲的ニューロモデュレーションは、患者への身体的および経済的負担が少なく、自身での実施が可能であるという特徴がある。ニューロモデュレーション治療については現在わが国では保険適用がないが、今後の慢性片頭痛に対する治療選択肢になる可能性がある (CQ II-3-18 参照)¹⁶⁾。

これらの治療に加えて、認知行動療法、理学療法などの非薬物療法なども同時に考慮することが望ましく、それらを組み合わせて治療を進めていく必要がある¹⁴⁾。また、頭痛の性状や頻度、急性期治療薬の使用状況を正確に把握するために、患者に頭痛ダイアリーを記載してもらうことが重要である。頭痛ダイアリーを記載することにより、頭痛の誘因を把握することが可

表 1 | 慢性片頭痛への移行危険因子と反復性片頭痛への回復因子

慢性片頭痛への移行危険因子	反復性片頭痛への回復因子
肥満 いびき 睡眠障害 過度のカフェイン摂取 精神疾患 ベースラインの頭痛が高頻度 片頭痛急性期治療薬の乱用 大きな生活環境の変化 頭および頸部の外傷 皮膚アロディニア 女性 疼痛障害の共存 低い社会経済的地位	片頭痛予防薬服用の遵守 ベースラインの頭痛が低頻度 皮膚アロディニアの欠如 体操 片頭痛急性期治療薬の乱用中止

能となるため、それら避けることが重要である¹⁷⁾。さらに、共存症の同定とそれらの治療や管理は慢性片頭痛の治療結果を改善するとされており、改めて詳細な問診を行い、慢性化の原因や共存症の有無を探ることが重要である³⁾。

表 1 に反復性片頭痛から慢性片頭痛への移行危険因子、および慢性片頭痛から反復性片頭痛への回復因子を示す³⁾。

文献

- Natoli JL, Manack A, Dean B, et al : Global prevalence of chronic migraine : a systematic review. *Cephalalgia* 2010 ; 30 (5) : 599-609.
- Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al : 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.
- Schwedt TJ : Chronic migraine. *BMJ* 2014 ; 348 : g1416.
- D'Amico D : Pharmacological prophylaxis of chronic migraine : a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol Sci* 2010 ; 31 (Suppl 1) : S23-28.
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al : 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.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al : 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.
- Couch JR : Amitriptyline Versus Placebo Study Group : Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011 ; 51 (1) : 33-51.
- Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, et al : The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008 ; 9 (1) : 37-41.
- 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.
- Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, et al : Pregabalin in the treatment of chronic migraine : an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010 ; 33 (1) : 35-39.
- Edvardsson B : Atenolol in the prophylaxis of chronic migraine : a 3-month open-label study. *Springerplus* 2013 ; 2 : 479.
- Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, et al : Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine : a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002 ; 42 (6) : 470-482.
- 日本頭痛学会 : CGRP 関連新規片頭痛治療薬ガイドライン(暫定版)(2021年8月23日最終更新). https://www.jhsnet.net/guideline_CGRP.html
- Cho SJ, Song TJ, Chu MK : Treatment update of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2017 ; 21 (6) : 26.
- Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, et al : Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine : a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2017 ; 37 (9) : 864-872.
- Reuter U, McClure C, Liebler E, et al : Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache : a systematic review of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019 ; 90 (7) : 796-804.

- 17) Nappi G, Jensen R, Nappi RE, et al : Diaries and calendars for migraine. A review. Cephalalgia 2006 Aug ; 26(8) : 905-916.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/7/11)
 - chronic migraine & treatment 3,663 件
 - chronic migraine & management 1,125 件
 - chronic migraine & therapy 3,041 件
 - chronic migraine & therapy & double-blind placebo-controlled trial 79 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/07/11)
 - 慢性片頭痛 & 治療 69 件

片頭痛治療においてニューロモデュレーションは有用か

推奨

海外では片頭痛の治療に、非侵襲的迷走神経刺激（nVNS）、経皮的三叉神経刺激（eTNS）、単発経頭蓋磁気刺激（sTMS）、経皮的複合後頭神経・三叉神経刺激（eCOT-NS）、遠隔電気ニューロモデュレーション（REN）、経皮的耳介迷走神経刺激などの非侵襲的ニューロモデュレーションが臨床応用されている。これらは、比較的安全性が高く片頭痛に有効であることより、片頭痛治療の重要な選択肢になりえる。非侵襲的ニューロモデュレーションによる片頭痛治療は単独療法や、従来の薬物治療との併用療法が可能であるが、現在わが国では保険適用はない。

弱い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

従来の片頭痛薬剤治療の問題点として、不十分な治療効果や有害事象によるアドヒアランス低下が指摘されている¹⁾。ニューロモデュレーションはデバイスを用いて末梢神経や頭蓋内神経領域を電気や磁気で刺激することにより神経機能を調節する治療法であるが、近年片頭痛治療にも応用されている。特に非侵襲的ニューロモデュレーションは、患者への身体的および経済的負担が少なく、自身での実施が可能のため、片頭痛治療の選択肢をひろげる可能性がある^{2,3)}。本項では、片頭痛に対するニューロモデュレーションのエビデンスについて文献検索を行った。

解説・エビデンス

1. 非侵襲的迷走神経刺激（nVNS）

小型充電式デバイスである gammaCore SapphireTM（electroCore, Inc., 米国）により頸部迷走神経を電気刺激する。片頭痛の急性期治療と予防療法に関して欧州連合（EU）では CE マーク〔「CE」はフランス語の「Conformité Européenne（英語：European Conformity）」の略〕を取得し、米国では FDA の承認を受けている⁴⁾。PRESTO 試験では 248 人の片頭痛患者に対して急性期治療を行い、60 分後の頭痛消失率は gammaCore 刺激群で sham 刺激群に比して高率であった（21.0% vs. 10.0%； $p = .023$ ）⁵⁾。EVENT 試験（米国）では慢性片頭痛患者 59 人に対して、1 ヶ月間のベースライン期間後に 2 ヶ月間の二重盲検期間、さらに 6 ヶ月間のオープン期間で予防効果を検討し、頭痛日数の減少は gammaCore 刺激群と sham 刺激群で有意差を認めなかったが、gammaCore 刺激群のうち 8 ヶ月間の治療を完了した患者では頭痛日数がベースラインから平均 7.9 日減少した⁶⁾。反復性片頭痛患者を対象とした PREMIUM 試験（欧州）でも 4 週あたりの片頭痛日数に有意差は認めなかったが、アドヒアランスの高い患者では、gammaCore 刺激群で sham 刺激群より片頭痛日数が減少した⁷⁾。作用機序としては、迷走神経を介した三叉神経脊髄路核への抑制が示唆されている^{8,9)}。

有害事象として治療部位不快感/疼痛，治療部位皮膚反応/紅斑/発赤，眼瞼痙攣，口腔周囲ミオキミア，顔面疼痛および無感覚，感覚異常，片頭痛悪化，群発頭痛発作，眩暈，咽頭痛，上咽頭炎，胃腸症状などが報告されているがいずれも重篤でなかった^{5-7,10-12}。

2. 経皮的三叉神経刺激（external trigeminal nerve stimulation：eTNS）

眼窩上神経を介して経皮的に三叉神経刺激を行う小型充電式デバイスである CEFALY[®]（CEFALY Technology, ベルギー）を使用する。片頭痛の急性期治療と予防療法に関して CE マークを取得し，FDA の承認も受けている⁴。片頭痛患者に対する急性期治療効果を検討した ACME 試験では，CEFALY[®] 刺激群で sham 刺激群に比べて 1 時間後の頭痛強度が有意に低下していた¹³。また，片頭痛予防治療効果を検討した PREMICE 試験では，CEFALY[®] 刺激群と sham 刺激群間で有意差は認めなかったが，CEFALY[®] 刺激群では導入期間に比して 1 ヶ月あたりの平均片頭痛日数が有意に減少した（導入期間：6.94 日 vs. 3 ヶ月目：4.88 日， $p=.023$ ）¹⁴。わが国でも 4 つの頭痛診療施設において，慢性片頭痛患者 23 人を含む片頭痛患者 83 人に毎日 20 分間，12 週間の刺激を行ったところ 4 週間あたりの片頭痛日数はベースラインに比して有意に減少した（8.16 日 vs. 6.84 日， $p=.0036$ ）¹⁵。また片頭痛症例で FDG-PET にて低下していた前頭側頭部，特に眼窩前頭皮質（orbitofrontal cortex：OFC）と吻側前帯状回（rostral anterior cingulate cortex：rACC）の代謝が CEFALY[®] 治療後改善していたことから，CEFALY[®] は中枢疼痛コントロール領域に対する神経調節により効果を発揮している可能性が報告されている¹⁶。さらに，CEFALY[®] の鎮静効果も報告されている¹⁷。大規模市販後調査では 4.3% が有害事象を有し，局所的感覚異常，および覚醒度変化，頭痛，皮膚アレルギーなどが報告されたがいずれも重篤でなかった¹⁸。

3. 単発経頭蓋磁気刺激（single pulse transcranial magnetic stimulation：sTMS）

頭蓋外から後頭部大脳皮質に短時間単発磁気刺激を与える充電式ポータブルデバイスの sTMS miniTM（eNeura Inc., 米国）が用いられる。このデバイスも片頭痛の急性期治療と予防療法に関して CE マークを取得し，FDA の承認も受けている⁴。前兆のある片頭痛 201 人を対象に，視覚前兆出現後早期に後頭部にパルス療法を行い，治療 2 時間後の頭痛消失率が評価された。その結果，sTMS 使用群では sham 刺激群に比して治療 2 時間後の頭痛消失率が有意に高率であった（39% vs. 22%， $p=.0179$ ）¹⁹。予防効果を検討した ESPOUSE 試験では，片頭痛患者に対する 3 ヶ月間の治療により，ベースラインからの頭痛日数が 2.75 日減少した²⁰。また，131 人の慢性片頭痛患者を含む 190 人の片頭痛患者に対して行われた 3 ヶ月間の市販後試験では，62% の患者で頭痛が軽減したと報告されている²¹。動物実験では sTMS 使用より CSD 誘発の抑制が認められたことが報告されている²²。有害事象には，ふらつき，チクチク感，耳鳴り，めまい，頭痛，頭皮不快感，音過敏などが 2～4% で報告されているがいずれも重篤なものはないとされている²⁰。

4. 経皮的複合後頭神経・三叉神経刺激（external combined occipital and trigeminal neurostimulation：eCOT-NS）

Relivion[®]（Neuro Relief Ltd., イスラエル）は，左右の大後頭神経，および三叉神経第 1 枝の分枝である左右の眼窩上神経/滑車神経を計 6 個のマルチチャンネル電極で同時刺激するヘッドセット型デバイスで，片頭痛治療に関して CE マークを取得し，FDA の承認も受けている。専用アプリを用いた医師とのデータ共有や，クラウドデータベースへの治療データアップロー

ドが可能である。慢性片頭痛を含む片頭痛患者 55 人に対して急性期に刺激治療を行ったところ、1 時間後および 2 時間後の頭痛改善率が Relivion[®] 刺激群において sham 刺激群よりも高率であった（1 時間後：66.7% vs. 26.3%, $p=.01$, 2 時間後：76.2% vs. 31.6%, $p=.01$ ）。また、50% 以上痛みが減少した割合も Relivion[®] 群で有意に高率であった。試験中にデバイスによる重篤有害事象は認めなかった²³⁾。

5. 遠隔電気ニューロモデュレーション (remote electrical neuromodulation : REN)

CPM (conditioned pain modulation) 原理を用いたデバイスである Nerivio Migra[®] (Theranica Bio-Electronics Ltd., イスラエル) を使用する。CPM とは、脊髄後角や三叉神経脊髄路核における神経活動が身体の遠隔部位への侵害刺激によって抑制される現象である。現在 CPM には、これらの部位だけでなく、より高位の大縫線核や青斑核を含めた上位脳幹の関与が示唆されており、セロトニン・ノルアドレナリン系などの下行性疼痛抑制系が関与すると考えられている。また、Nerivio Migra[®] は片頭痛急性期治療に対し FDA で承認されており、治療時には上腕に装着して刺激を行う。反復性片頭痛患者 252 人に対して頭痛発作 1 時間以内に刺激を行い、2 時間後の頭痛改善者の割合を検討したところ、実治療群では 66.7% で sham 刺激群の 38.8% に比して高率であった。MBS の軽減も 46.3% であり sham 刺激群の 22.2% に比して有意に高率であった。有害事象について、3.6% で熱感、一過性の手/上肢の無感覚、発赤、かゆみ、チクチク感、筋痙攣、痛みなどを認めたがいずれも軽度であった²⁴⁾。

6. 経皮的耳介迷走神経刺激 (transcutaneous auricular vagus nerve stimulation)

耳用電極を用いる小型デバイス VITOS[®] (VNS Technologies GmbH, ドイツ) により迷走神経耳介枝を経皮的に刺激する。このデバイスも、CE マークを取得している。作用機序として、迷走神経髄感覚 Aβ 求心性神経および延髄孤束核を活性化することにより、脳侵害受容シグナル伝達を調節するとされている²⁵⁾。慢性片頭痛患者 46 人に対して 1 日 4 時間 1Hz もしくは 25 Hz 刺激を 3 ヶ月間行ったところ、1 Hz 群では 25 Hz 群に比べて 28 日当たりの頭痛日数が有意に減少した (-7.0 ± 4.6 日 vs. -3.3 ± 5.4 日, $p=.035$)。また、1 Hz 群の 29.4% で頭痛日数が 50% 以上減少した。当初、25 Hz 群でより効果が高いことが想定されていたにもかかわらず、実際には 1 Hz 群で有効性が高かったが、その理由は明らかになっていない。有害事象には、刺激部疼痛や感覚異常、かゆみなどがある。その他、1 Hz 群で 2 人、25 Hz 群で 1 人が刺激部の潰瘍形成によりデバイス使用中止に至った²⁶⁾。

非侵襲的ニューロモデュレーションは、比較的安全性が高く片頭痛に有効であり、片頭痛治療の重要な選択肢になりえる。また、非侵襲的ニューロモデュレーションは単独での使用や、従来の薬物治療との併用が可能である。このため、片頭痛治療においてニューロモデュレーションは有用であるが、わが国ではまだ導入されていない。

文献

- 1) Hepp Z, Dodick DW, Varon SF et al : Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalgia* 2015 ; 35(6) : 478-488.
- 2) 竹島多賀夫, 菊井祥二, 園野大介 : デバイスを用いた難治性頭痛の治療. *神経内科* 2017 ; 86(6) : 723-730.
- 3) 園野大介, 飯ヶ谷美峰, 今井昇, 他 : 眼窩上経皮的末梢神経電気刺激装置(Cefaly[®])を用いた高頻度片頭痛および慢性片頭痛に対する安全性, および忍容性, 予防効果についての多施設共同前向き研究. *日本頭痛学会誌* 2018 ; 45(1) : 70-74.
- 4) Reuter U, McClure C, Liebler E, et al : Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache : a systematic

- review of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019 ; 90(7) : 796-804.
- 5) Tassorelli C, Grazzi L, de Tommaso M, et al : PRESTO Study Group. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine : The randomized PRESTO study. *Neurology* 2018 ; 91(4) : e364-e373.
 - 6) Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, et al : Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation : The EVENT study. *Neurology* 2016 ; 87(5) : 529-538.
 - 7) Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, et al : Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine : The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia* 2019 ; 39(12) : 1475-1487.
 - 8) Henssen DJHA, Derks B, van Doorn M, et al : Vagus nerve stimulation for primary headache disorders : An anatomical review to explain a clinical phenomenon. *Cephalalgia* 2019 ; 39(9) : 1180-1194.
 - 9) Oshinsky ML, Murphy AL, Hekierski H Jr, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. *Pain* 2014 ; 155(5) : 1037-1042.
 - 10) Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, et al. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache : Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache* 2016 ; 56(8) : 1317-1332.
 - 11) Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, et al : Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache : A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia* 2018 ; 38(5) : 959-969.
 - 12) Gaul C, Diener HC, Silver N, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA) : A randomised controlled study. *Cephalalgia* 2016 ; 36(6) : 534-546.
 - 13) Chou DE, Shnayderman Yurakh M, Winegarner D, et al : Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME) : A randomized controlled trial. *Cephalalgia* 2019 ; 39(1) : 3-14.
 - 14) Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al : Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator : a randomized controlled trial. *Neurology* 2013 ; 80(8) : 697-704.
 - 15) Danno D, Iigaya M, Imai N, et al : The safety and preventive effects of a supraorbital transcutaneous stimulator in Japanese migraine patients. *Sci Rep* 2019 ; 9(1) : 9900.
 - 16) Magis D, D'Ostilio K, Thibaut A, et al : Cerebral metabolism before and after external trigeminal nerve stimulation in episodic migraine. *Cephalalgia* 2017 ; 37(9) : 881-891.
 - 17) Piquet M, Balestra C, Sava SL, et al : Supraorbital transcutaneous neurostimulation has sedative effects in healthy subjects. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : Article number 135.
 - 18) Magis D, Sava S, d'Elia TS, et al : Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment : a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain* 2013 ; 14(1) : 95.
 - 19) Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al : Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura : a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010 ; 9(4) : 373-380.
 - 20) Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, et al : A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia* 2018 ; 38(6) : 1038-1048.
 - 21) Bhola R, Kinsella E, Giffin N, et al : Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine : evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *J Headache Pain* 2015 ; 16 : Article number 51.
 - 22) Andreou AP, Holland PR, Akerman S, et al : Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain* 2016 ; 139(Pt 7) : 2002-2014.
 - 23) Daniel O, Sharon R, Tepper SJ : A device review of Relivion® : an external combined occipital and trigeminal neurostimulation (eCOT-NS) system for self-administered treatment of migraine and major depressive disorder. *Expert Rev Med Devices*. 2021 ; 18(4) : 333-342.
 - 24) Yarnitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, et al : Remote Electrical Neuromodulation (REN) Relieves Acute Migraine : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Headache* 2019 ; 59(8) : 1240-1252.
 - 25) Lloyd J, Biloshytska M, Andreou AP, et al : Noninvasive neuromodulation in headache : an update. *Neurol India*. 2021 ; 69(12 Suppl 1) : S183-S193.
 - 26) Straube A, Ellrich J, Eren O, et al : Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS) : a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain* 2015 ; 16 : 543.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/9/10)
- headache & neuromodulation 11,492 件
- headache & nerve stimulation 1,232 件
- headache & neurostimulation 281 件
- migraine & neuromodulation 8,909 件
- migraine & nerve stimulation 870 件
- migraine & neurostimulation 170 件

migraine & non-invasive vagal nerve stimulation 53 件
migraine & external trigeminal nerve stimulation 36 件
migraine & single-pulse transcranial magnetic stimulation 41 件
migraine & external combined occipital and trigeminal neurostimulation 1 件
migraine & remote electrical neuromodulation 18 件
migraine & transcutaneous auricular vagus nerve stimulation 11 件

III

緊張型頭痛

緊張型頭痛はどのように分類・診断するか

推奨

緊張型頭痛の分類・診断は国際頭痛分類第3版（ICHD-3）に準拠して行う。

推奨：該当なし

背景・目的

1998年の初版（ICHD-1¹⁾）で採り入れられた1ヵ月の頭痛発作の頻度による反復性と慢性の病型への分類以後、国際頭痛分類第2版（ICHD-2²⁾）では、反復性をさらに稀発型と頻発型に細分類した。それ以降、より重症なタイプに関しては、神経生物学的基盤を強く示唆する多数の研究が発表され、この分類はきわめて有用であることがわかった。ICHD-2の分類をICHD-3³⁾/3⁴⁾は踏襲している。

緊張型頭痛は、反復性と慢性に分けられ、さらに反復性は頭痛の頻度により稀発型と頻発型に分けられる。それぞれサブタイプとして頭蓋周囲の圧痛を伴うか伴わないかで細分類されている。

解説・エビデンス

反復性緊張型頭痛は、一般的に両側性で性状は圧迫感または締めつけ感、強さは軽度～中等度で、数十分～数日間持続する頭痛である。痛みは日常的な動作により増悪せず、悪心は伴わないが、光過敏または音過敏を呈する。頭痛の頻度が平均して1ヵ月に1回未満（年間12日未満）の2.1「稀発反復性緊張型頭痛」と、平均して1ヵ月に1～14日（年間12日以上180日未満）の2.2「頻発反復性緊張型頭痛」に分類される。稀発反復性は大多数の人々で起こるが、個人に及ぼす影響はごくわずかである。あえて稀発反復性緊張型頭痛を区別して分類することで、医学的管理を必要としない人々を特定し、大多数の人々が意味のある頭痛疾患をもつとカテゴリー化されるのを避けている。

一方、3ヵ月を超えて平均して1ヵ月に15日以上（年間180日以上）みられる慢性緊張型頭痛は、頻発反復性緊張型頭痛から進展した疾患で、連日または非常に頻繁に発現し、一般的に両側性で、性状は圧迫感または締めつけ感であり、強さは軽度～中等度で、数時間～数日間、または絶え間なく持続する頭痛である。痛みは日常的な動作により増悪しないが、軽度の悪心、光過敏、音過敏を呈することがある。慢性緊張型頭痛は高度の障害を引き起こす深刻な疾患である。

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、緊張型頭痛と前兆のない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。1.5「片頭痛の疑い」と2.2「頻発反復性緊張型頭痛」の両方の診断基準を満たすときには、「確定診断は常に疑い診断に優先される」と

表 1 | ICHD-3 における緊張型頭痛の分類

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」

いう規則に従い 2.2「頻発反復性緊張型頭痛」の診断を与え、2.3「慢性緊張型頭痛」と 1.3「慢性片頭痛」の両方の診断基準を満たすときには、1.3「慢性片頭痛」の診断のみを与えるべきである。

慢性緊張型頭痛の多くの例で治療薬の乱用がみられる。2.3「慢性緊張型頭痛」と 8.2「薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）」の両方の診断基準を満たす場合は、両方の診断名が与えられることになる。

表 1 に分類を、以下に診断基準を示す。

2. 「緊張型頭痛」のサブタイプの診断基準（要約）

A. 発症頻度で 3 つに分けられる。

- 2.1 「稀発反復性緊張型頭痛」は、3 ヶ月を超えて、平均して 1 ヶ月に 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、3 ヶ月を超えて、平均して 1 ヶ月に 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 ヶ月に 15 日以上（年間 180 日以上）の頻度で生じる頭痛

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つけ感（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

【2.1「稀発反復性緊張型頭痛」2.2「頻発反復性緊張型頭痛」】

1. 悪心や嘔吐はない
2. 光過敏や音過敏はあってもどちらか一方のみ

【2.3「慢性緊張型頭痛」】

1. 光過敏、音過敏、軽度の悪心はあってもいずれか 1 つのみ
2. 中等度の悪心や嘔吐はどちらもない

E. その他の疾患によらない

2.4 「緊張型頭痛の疑い」の診断基準（要約）

2.4 「緊張型頭痛の疑い」は、緊張型頭痛のサブタイプの診断に必要な基準項目のうち、1項目を欠いた緊張型頭痛様頭痛、かつ他の頭痛の診断基準を満たさない。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. of headache. Cephalalgia 1988 ; 8(Suppl 7) : 1-96.
- 2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. Cephalalgia 2004 ; 24(Suppl 1) : 1-160. [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) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition(beta version). Cephalalgia 2013 ; 33(9) : 629-808. [日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版 beta版. 医学書院, 2014.]
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. Cephalalgia 2018 ; 38(1) : 1-211. [日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.]

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/10/7)
 - tension type headache 3,734 件
 - & criteria 895 件
 - & classification 736 件

わが国における緊張型頭痛の有病率ほどの程度か。 誘発・増悪因子にはどのようなものがあるか

推奨

緊張型頭痛はきわめて一般的であり、一次性頭痛のなかで最も高い有病率である。わが国の緊張型頭痛の年間有病率は、Sakaiらの全国調査において22.4%、Takeshimaらの大山町の調査においても21.7%であった。緊張型頭痛の危険因子や誘因に確定されたものはない。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。

・有病率 **推奨：該当なし**

・誘発・増悪因子 **弱い推奨/エビデンスの確実性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であるが、不明な点が最も多い頭痛でもある。危険因子や誘因・予後を知るこ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（International Headache Society：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¹⁾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。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年間有病率では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。わが国の疫学調査では、Sakaiら²⁾の15歳以上を対象とした全国調査において緊張型頭痛の年間有病率は22.4%、Takeshimaら³⁾の大山町の調査においても21.7%であった。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はほとんどの調査で共通している。女性のほうが男性よりも一般的に有病率が高いが、片頭痛ほどの大きな差はない。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。有病率が欧州で高く、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⁴⁾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が第一である。慢性片頭痛と慢性緊張型頭痛の両方の診断基準を満たす場合は慢性片頭痛のみにすることや、

慢性緊張型頭痛と新規発症持続性連日性頭痛（NDPH）との鑑別，MOHと慢性緊張型頭痛の合併診断などは，国際頭痛分類の改訂によって判断が異なるため，どの診断基準を用いているかを明らかにする必要がある。

緊張型頭痛の危険因子や誘因についての研究は少なく，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, et al : The global burden of headache : a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007 ; 27(3) : 193-210.
- 2) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : national wide survey. *Cephalalgia* 1997 ; 17(1) : 15-22.
- 3) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al : Population-based doorw-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44(1) : 8-19.
- 4) Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, et al : 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.
- 5) Robberstad L, Dyb G, Hagen K, et al : 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, Jorgensen T, et al : 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(2019/10/8)
 - tension type headache 3,734 件
 - & prevalence 1,180 件
 - & risk factor 358 件
 - & prognosis 464 件

緊張型頭痛の病態はどのように理解されているか

推奨

緊張型頭痛の病態や発症機序に関しては、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は、末梢性感作（peripheral sensitization）、慢性緊張型頭痛は、中枢性感作（central sensitization）による疼痛メカニズムの異常が考えられている。

推奨：該当なし

背景・目的

緊張型頭痛は、一次性頭痛のなかで最も頻度の高い頭痛であるが、正確な病態や発症機序はいまだ不明であり、一次性頭痛のなかで研究が進んでいない疾患の1つである。現在、緊張型頭痛の疼痛メカニズムには、末梢性および中枢性疼痛メカニズムが複雑に関与していると考えられている。

解説・エビデンス

1. 末梢性疼痛メカニズム

緊張型頭痛では健常者より触診による頭蓋周囲筋（前頭筋、側頭筋、咬筋、翼突筋、胸鎖乳突筋、僧帽筋）の圧痛の頻度が高いことが知られている。特に女性で頭蓋周囲筋の圧痛が高頻度に認められたり¹⁾、頭蓋周囲筋の圧痛が、頭痛の頻度、強さと正の相関を呈したり²⁾、筋硬度計を用いた筋硬度が上昇する^{3,4)}などの症状を認める。筋や腱の圧痛をスコア化した Total Tenderness Score (TTS) が、健常者と比べて反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛では高値となることも示されている⁵⁾。メタアナリシスでも僧帽筋の圧疼痛閾値（pressure pain threshold）が慢性緊張型頭痛において有意に低下していることが明らかにされている⁶⁾。

姿勢異常などで頭頸部筋群の緊張が高まると、サブスタンス P やグルタミン酸などの神経伝達物質が放出される。そのことが N-メチル-D-アスパラギン酸（N-methyl-D-aspartate : NMDA）受容体を刺激し、誘導型一酸化窒素合成酵素（inducible nitric oxide synthase : iNOS）およびシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase : COX）酵素の活性化を引き起こす。このためブラジキニン、セロトニン、プロスタグランジン E₂（prostaglandin E₂ : PGE₂）を中心としたプロスタグランジン類などの発痛物質が誘発される。発痛物質による慢性的刺激は、侵害受容器の興奮性を増すことで末梢性感作が生じ、侵害受容器の疼痛閾値が低下し、弱い刺激でも疼痛を自覚ようになる。つまり、末梢性感作とは、頭頸部筋群における頭蓋周囲筋、筋膜などに分布する侵害受容器の疼痛閾値が低下し、一次侵害受容ニューロンが痛覚過敏になる状態をいう⁷⁻¹⁰⁾。稀発反復性緊張型頭痛・頻発反復性緊張型頭痛には、この末梢性感作の関与が考えられている。

また、筋の圧痛の原因として、筋筋膜圧痛点（myofascial trigger points）が注目されている。筋

筋膜圧痛点は索状硬結として触知でき、局所痛や関連痛を呈する。また潜在性、活動性筋筋膜圧痛点に分けられている。筋電図では異常をとらえられない非常に微小な筋損傷が活動性筋筋膜圧痛点を刺激し、末梢性および中枢性感作や関連痛を引き起こすと考える説もある¹⁰⁾。

2. 中枢性疼痛メカニズム

筋・筋膜組織からの侵害刺激が長期間持続することにより、中脳水道周囲灰白質を中心とした下行性疼痛抑制系の機能が低下し、脊髄後角および三叉神経脊髄路核〔三叉神経頸髄複合体 (trigemino-cervical complex : TCC)〕、二次侵害受容ニューロンより中枢に感作を生じることを中枢性感作といい、慢性緊張型頭痛との関連が指摘されている^{7,8,10,11)}。反復性緊張型頭痛から慢性緊張型頭痛への移行には中枢性感作の関与が考えられている。

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¹²⁾、単純な電気刺激および2 Hzの反復刺激による検討での疼痛感度の増大から、頭蓋内だけではなく全身の疼痛が認められ、中枢神経系における疼痛プロセッシング異常が指摘されている¹³⁾。ほかにニトログリセリン静注で緊張型頭痛が誘発されることから、一酸化窒素に関連する中枢性感作も示唆されている¹⁴⁾。一方、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、頭痛が緩和されることから、中枢性感作が緊張型頭痛発症機序に重要な役割を担っていると推察される^{15,16)}。

三叉神経の電気刺激による咬筋収縮に関して、健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筋収縮の抑制機構が働くが、慢性緊張型頭痛においては認めない。このことから、慢性緊張型頭痛では橋被蓋外側中間ニューロンによる筋収縮抑制機構の欠如、もしくはこの抑制介在ニューロンに対する上位からの過剰な抑制作用の存在が示唆されている¹⁷⁾。

Voxel-based morphometryにおいても、慢性緊張型頭痛では前部帯状回、後部帯状回、島皮質、海馬など疼痛に関する灰白質体積の減少を認めている¹⁸⁾。また、片頭痛、緊張型頭痛、健常対照群で灰白質体積を比較した研究では、緊張型頭痛では健常対象群と比べ、前部帯状回、縁上回、側頭・外側後頭皮質、尾状核が増大、片頭痛では前頭眼窩皮質の減少を認め、左上前頭回と右小脳を組み合わせた体積の比較が、片頭痛と緊張型頭痛の鑑別に有用であると報告されている¹⁹⁾。

慢性緊張型頭痛に対してボツリヌス毒素 (BoNT) を投与した検討では、筋収縮は抑制できても、頭痛は改善せず²⁰⁾、安静・運動における僧帽筋の乳酸濃度に健常者と差がないことが示され²¹⁾、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²²⁾。このため、慢性緊張型頭痛の病態には末梢性疼痛メカニズムの関与は低いと考えられる。

3. その他

環境要因、遺伝要因の関与^{23,24)}のほかに、慢性緊張型頭痛において炎症性サイトカインである血清中のインターロイキン-1 β が上昇していることから、神経血管性炎症の関与が示唆される²⁵⁾。

文献

- 1) Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, et al : 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.
- 2) Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, et al : Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain* 1993 ; 52(2) : 193-199.
- 3) Sakai F, Ebihara S, Akiyama M, et al : Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 1995 ; 118(Pt 2) : 523-531.
- 4) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al : Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache : relation to actual headache state. *Pain* 1999 ; 79(2-3) : 201-205.
- 5) Mørk H, Ashina M, Bendtsen L, et al : 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.
- 6) Castien RF, van der Wouden JC, De Hertogh W : Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache : a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 9.
- 7) Chen Y : Advances in the pathophysiology of tension-type headache : from stress to central sensitization. *Curr Pain Headache Rep* 2009 ; 13(6) : 484-494.
- 8) Bendtsen L : Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000 ; 20(5) : 486-508.
- 9) Yu S, Han X : Update of chronic tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2015 ; 19(1) : 469.
- 10) Bendtsen L, Fernández-de-la-Peñas C : The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011 ; 15(6) : 451-458.
- 11) Fumal A, Schoenen J : Tension-type headache : current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008 ; 7(1) : 70-83.
- 12) Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, et al : In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache. *Brain* 2002 ; 125(Pt 2) : 320-326.
- 13) Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, et al : Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2006 ; 26(8) : 940-948.
- 14) 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.
- 15) 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(9149) : 287-289.
- 16) 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.
- 17) Schoenen J, Jamart B, Gerard P, et al : Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. *Neurology* 1987 ; 37(12) : 1834-1836.
- 18) Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al : Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005 ; 65(9) : 1483-1486.
- 19) Chen WT, Chou KH, Lee PL, et al : Comparison of gray matter volume between migraine and "strict-criteria" tension-type headache. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 4.
- 20) Rollnik JD, Karst M, Fink M, et al : Botulinum toxin type A and EMG : a key to the understanding of chronic tension-type headaches? *Headache* 2001 ; 41(10) : 985-989.
- 21) Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, et al : In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache. *Brain* 2002 ; 125(Pt 2) : 320-326.
- 22) Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, et al : Tender points are not sites of ongoing inflammation—in vivo evidence in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2003 ; 23(2) : 109-116.
- 23) Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, et al : Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1999 ; 19(4) : 207-210.
- 24) Ulrich V, Gervil M, Olesen J : The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology* 2004 ; 62(11) : 2065-2069.
- 25) Della Vedova C, Cathcart S, Dohnalek A, et al : Peripheral interleukin-1 β levels are elevated in chronic tension-type headache patients. *Pain Res Manag* 2013 ; 18(6) : 301-306.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/8/11)
- "tension-type headache" [Mesh] AND "physiopathology" [Subheading] 576 件

緊張型頭痛の治療はどのように行うか

推奨

治療は、緊張型頭痛の病型により異なる。稀発反復性緊張型頭痛は、通常治療の対象とはならないが、頻発反復性緊張型頭痛と慢性緊張型頭痛で、日常生活に支障をきたす場合には治療が必要である。治療は、急性期治療と予防療法に分けられ、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、MOHの発症に注意が必要であり、予防療法では副作用に留意すべきである。

強い推奨/エビデンスの確実性：個別

背景・目的

緊張型頭痛は、一次性頭痛のなかでも最も罹患率が多く、経済的に損失の大きい頭痛である。特に、頻発反復性緊張型頭痛と慢性緊張型頭痛は日常生活に支障をきたす場合があり、急性期治療と予防療法が行われている。その治療の必要性と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

緊張型頭痛は、ICHD-3においてICHD-2と同様、頭痛の頻度により、2.1「稀発反復性緊張型頭痛」、2.2「頻発反復性緊張型頭痛」、2.3「慢性緊張型頭痛」、2.4「緊張型頭痛の疑い」の4つに分類されている¹⁾。稀発反復性緊張型頭痛や市販薬（OTC医薬品）で改善するような緊張型頭痛は、医療機関の受診は少なく、通常治療の対象とはならない^{2,3)}。治療の対象となるのは、頭痛により日常生活に支障をきたす場合や、発作頻度や重症度が増大している場合で、頻発反復性緊張型頭痛と慢性緊張型頭痛が挙げられる。治療は、急性期治療と予防療法に分けられるが³⁾、それぞれ薬物療法と非薬物療法がある²⁻⁴⁾（**エビデンスの確実性 A**）。難治性の場合には、薬物療法と非薬物療法を組み合わせた多角的アプローチが推奨される⁵⁾。また、頻発反復性緊張型頭痛では末梢性疼痛メカニズム（末梢性感作）が⁶⁾、慢性緊張型頭痛では中枢性疼痛メカニズム（中枢性感作）が重要な役割を果たしていることにも留意して治療を選択することが重要である（CQ III-3 参照）³⁾。

1. 薬物療法

a. 急性期治療

急性期治療は、アセトアミノフェンと非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による薬物療法が主体となる。アセトアミノフェン⁶⁾、NSAIDsではアスピリン⁷⁾、メフェナム酸、ロキソプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナク、イブプロフェン⁸⁾、ナプロキセンなどが推奨されている（**エビデンスの確実性 A**）。ロキソプロフェン、インドメタシンのプロドラッグであるインドメタシン フェルネシル、ジクロフェナクは保険診療における適応外使用が認められ

表 1 | 緊張型頭痛の急性期治療薬

薬剤	一般名	商品名	エビデンスの 確実性	推奨用量
NSAIDs	アセトアミノフェン	カロナール®	A	500~1,000 mg/回
	アスピリン・ダイアルミニート配合	バファリン®	A	500~1,000 mg/回
	メフェナム酸	ボンタール®	A	500 mg/回
	ロキソプロフェン*	ロキソニン®	A	60 mg/回
	インドメタシン ファルネシル*	インフリー®	A	200 mg/回
	ジクロフェナク*	ボルタレン®	A	12.5~50 mg/回
	イブプロフェン**	ブルフェン®	A	100~200 mg/回
	ナプロキセン**	ナイキサン®	A	100~300 mg/回
複合鎮痛薬	カフェイン配合*		B	65~200 mg/回 (カフェイン量)
筋弛緩薬	チザニジン*	テルネリン®	B	3~6 mg/日
選択的 COX-2 阻害薬	セレコキシブ**	セレコックス®	C	100~200 mg/日

*保険診療で適応外使用が認められている。

**保険適用外。

太字の薬剤は頓用で使用

ている (表 1)。NSAIDs との併用により効果が増強する作用をもつカフェイン配合の複合鎮痛薬は、**エビデンスの確実性 B**³⁾ である。トリプタン、筋弛緩薬、オピオイドの使用は、欧州神経学会 (EFNS) ガイドラインにおいて推奨されていない³⁾。カフェイン配合の複合鎮痛薬やオピオイドは、依存性があり注意が必要である^{2,3)}。筋弛緩薬は、反復性緊張型頭痛では有効である十分なエビデンスはなく⁵⁾、慢性緊張型頭痛でも二重盲検比較試験で有効⁹⁾ と無効¹⁰⁾ の報告があり、エビデンスがまだまだ不十分と考えられている。しかしわが国においては、中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬であり、脊髄 γ 運動ニューロンおよび上位中枢を抑制して、固縮緩解作用、脊髄反射抑制作用などの筋緊張緩和作用、また脊髄後角ニューロンの侵害刺激に対する反応を抑制し鎮痛作用をもつチザニジン (**エビデンスの確実性 B**)¹¹⁾ は、経験的に頻用され適応外使用が認められている。アセトアミノフェンや NSAIDs を 1 週間で 2~3 日使用している症例では、MOH を生じる可能性があるため、適切な治療が必要である¹²⁾ (**エビデンスの確実性 A**)。特に慢性緊張型頭痛では、ストレスや不安症、うつ病の合併も多いことから、鎮痛薬は無効なことが多く、MOH に陥るケースが多くみられ⁵⁾、予防療法や非薬物療法が必要となる。

b. 予防療法

予防療法は、頻発反復性緊張型頭痛や慢性緊張型頭痛が適応となり、三環系抗うつ薬のアミトリプチリンがメタアナリシスでも高い有効性を示し、第一選択となる (**エビデンスの確実性 A**)^{2,3,5,13)} (表 2)。しかし、忍容性が低いので少量から開始し、副作用の口渴、眠気などに注意する必要がある。副作用が少ない三環系抗うつ薬 (クロミプラミン)、四環系抗うつ薬 (マプロチリン、ミアンセリン)、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 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: NaSSA) (ミルタザピン)、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) (ベンラファキシン) は EFNS ガイドラインでは推奨レベル B **エビデンスの確実性 B** である³⁾。しかし、メタアナリシスで有効性は認められず、今後の検討が必要である^{13,14)}。同ガイドラインでは選択的セロトニン再取り込み阻害薬

表 2 | 緊張型頭痛の予防薬

薬剤		一般名	商品名	エビデンスの 確実性	推奨用量
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	アミトリプチリン*	トリプタノール®	A	5~75 mg/日
		クロミプラミン**	アナフラニール®	B	75~150 mg/日
	四環系抗うつ薬	マプロチリン**	ルジオミール®	B	75 mg/日
		ミアンセリン**	テトラミド®	B	30~60 mg/日
	NaSSA	ミルタザピン**	レメロン®	B	30 mg/日
SNRI	ベンラファキシン**	イフェクサー SR®	B	150 mg/日	
抗てんかん薬		トピラマート**	トピナ	C	50~200 mg/日

*保険診療で適応外使用が認められている。

**保険適用外。

(selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI), BoNT, チザニジン, プロプラノロール, バルプロ酸は予防療法として効果を認めていない³⁾。予防療法は, 6~12 ヶ月ごとに再評価し, 治療を続けるか中止するかを検討すべきである^{2,3,5)} (**エビデンスの確実性 A**)。

2. 非薬物療法

非薬物療法は, すべての緊張型頭痛患者に考慮されるべき治療である²⁾。精神療法および行動療法 (psycho-behavioural treatments), 理学療法, 鍼灸, 神経ブロックに大別される。

エビデンスが確認されている非薬物療法には, 精神療法および行動療法の ① 筋電図バイオフィードバック療法 (**エビデンスの確実性 A**), ② 認知行動療法 (**エビデンスの確実性 C**), ③ リラクゼーション法 (**エビデンスの確実性 C**) があり, 特にバイオフィードバックとリラクゼーション法の併用が有用である^{2,3,5,15)}。鍼灸はメタアナリシスで有効が確認されているが, **エビデンスの確実性 C** である¹⁶⁾。理学療法 (運動プログラム, 超音波および電気刺激, 姿勢矯正, 温冷パックなど) は広く行われているが, 有効性のエビデンスは不十分である^{2,3)}。大後頭神経ブロックは慢性緊張型頭痛に対し無効であった¹⁷⁾ が, トリガーポイント注射は RCT で頻発反復性緊張型頭痛, 慢性緊張型頭痛に有効である^{18,19)} (**エビデンスの確実性 B**)。

ストレスや精神的緊張は緊張型頭痛の危険因子である^{20,21)}。緊張型頭痛は全体の 84.8% で心理的ストレス要因や精神疾患を合併しており, 精神疾患では, 不安症, 持続性抑うつ障害, うつ病, パニック症の共存が多く, その治療や危険因子の除去も考慮すべきである^{22,23)} (**エビデンスの確実性 C**)。また, 頭蓋周囲の圧痛を伴う緊張型頭痛と顎関節症 (temporomandibular disorder) に起因する頭痛では, 障害を起こしている筋肉 (側頭筋, 咬筋, 翼突筋など) が重複している場合があり注意が必要である²⁴⁾。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia 2018 ; 38 (1) : 35-40.
- 2) Jensen RH : Tension-type headache—the normal and most prevalent headache. Headache 2018 ; 58 (2) : 339-345.
- 3) Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al : EFNS : EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010 ; 17 (11) : 1318-1325.
- 4) Fumal A, Schoenen J : Tension-type headache : current research and clinical management. Lancet Neurol 2008 ; 7 (1) : 70-83.

- 5) Bendtsen L : Drug and nondrug treatment in tension-type headache. *Ther Adv Neurol Disord* 2009 ; 2(3) : 155-161.
- 6) Stephens G, Derry S, Moore RA : Paracetamol(acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; (6) : CD011889.
- 7) Derry S, Wiffen PJ, Moore RA : Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; (1) : CD011888.
- 8) Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al : Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; (7) : CD011474.
- 9) Fogelholm R, Murros K : Tizanidine in chronic tension-type headache : a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 1992 ; 32(10) : 509-513.
- 10) Murros K, Kataja M, Hedman C, et al : Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache* 2000 ; 40(8) : 633-637.
- 11) 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(9) : 601-604.
- 12) Dodick D, Freitag F : Evidence-based understanding of medication-overuse headache : clinical implications. *Headache* 2006 ; 46(Suppl 4) : 202-211.
- 13) Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, et al : Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults : a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2017 ; 32(12) : 1351-1358.
- 14) Banzi R, Cusi C, Randazzo C, et al : Selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs)and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors(SNRIs)for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; (5) : CD011681.
- 15) 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.
- 16) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al : Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; (4) : CD007587.
- 17) Leinisch-Dahlke E, Jürgens T, Bogdahn U, et al : Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. *Cephalalgia* 2005 ; 25(9) : 704-708.
- 18) Karadaş Ö, Gül HL, Inan LE : Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *J Headache Pain* 2013 ; 22 : 14(1) : article number 44.
- 19) Karadaş Ö, Inan LE, Ulaş Ü, et al : Efficacy of local lidocaine application on anxiety and depression and its curative effect on patients with chronic tension-type headache. *Eur Neurol* 2013 ; 70(1-2) : 95-101.
- 20) Spiering EL, Ranke AH, Honkoop PC : Precipitating and aggravation factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 2001 ; 41(6) : 554-558.
- 21) 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.
- 22) Puca F, Genco S, Prudenzano MP, et al : 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.
- 23) Beghi E, Bussone G, D'Amico D, et al : Headache, anxiety and depressive disorders : the HADAS study. *J Headache Pain* 2010 ; 11(2) : 141-150.
- 24) List T, Jensen RH : Temporomandibular disorders : Old ideas and new concepts. *Cephalalgia* 2017 ; 37(7) : 692-704.

■ 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2019/8/12)
 "tension-type headache" [Mesh] AND "therapy" [Subheading] 917 件

緊張型頭痛の急性期治療にはどのような種類があり、どのように使用するか

推奨

緊張型頭痛の急性期（頓挫）治療は、薬物療法が中心である。治療薬の主体はアセトアミノフェンあるいは非ステロイド性抗炎症薬（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。急性期治療薬を使用する場合はMOHをきたす可能性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。

強い推奨/エビデンスの確実性：表1に記載

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MOH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

急性期治療はアセトアミノフェンとNSAIDsによる薬物療法が主体となる¹⁻⁸⁾。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的な薬剤であり推奨される（表1）。ただし、胃腸障害や造血障害の副作用が出現することが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

表1 | 緊張型頭痛の急性期治療に使用される代表的な薬剤

薬剤名	一般名	エビデンスの確実性	推奨用量
アセトアミノフェン・NSAIDs	① アセトアミノフェン	A	500～1,000 mg/回
	② アスピリン・ダイアルミネート配合	A	500～1,000 mg/回
	③ イブプロフェン**	A	100～200 mg/回
	④ ナプロキセン**	A	100～300 mg/回
	⑤ ジクロフェナク*	A	12.5～50 mg/回
複合鎮痛薬	カフェイン配合*	B	65～200 mg 頓用
筋弛緩薬	チザニジン*	B	3～6 mg/日
選択的COX-2阻害薬	セレコキシブ**	C	100～200 mg/日

*保険診療で適応外使用が認められている

**保険適用外

①～⑤は、すべて頓用で使用

面からアセトアミノフェンが選択される。加えて、筋緊張緩和のためのチザニジンなどの筋弛緩薬の併用治療が施行されている。

また、急性期治療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依存性があり、MOHを誘発する危険性があることを認識しておく。さらには、反復性緊張型頭痛に対する選択的COX-2阻害薬の投与が有効な治療となることもある。不安を強く訴える患者については、抗不安薬の頓用による使用が、治療の即効性が高い。抗不安薬の効果については、Hirataら⁹⁾が稀発型および頻発型緊張型頭痛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ランダム化比較試験(RCT)を報告している。この結果は、エチゾラムの効能・効果に有意差を生じなかったが、女性や若年者のエチゾラム併用群(頓用のみ、連用は不可)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優位であったとしている。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38(1) : 35-40.
- 2) Falsiroli ML, Geri T, Gianola S, et al : Effectiveness of trigger point manual treatment on the frequency, intensity, and duration of attacks in primary headaches : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Neurol 2018 ; 9 : 254-272.
- 3) Bendtsen L, Ashina S, Moore A, et al : Muscles and their role in episodic tension-type headache : implications for treatment. Eur J Pain 2016 ; 20(2) : 166-175.
- 4) Ertsey C, Magyar M, Gyure T, et al : Tension type headache and its treatment possibilities. Ideggyogy Sz 2019 ; 72(1-2) : 13-21.
- 5) Bezov D, Ashina S, Jensen R, et al : Pain perception studies in tension-type headache. Headache 2011 ; 51(2) : 262-271.
- 6) Loder E, Rizzoli P : Tension-type headache. BMJ 2008 ; 336(7635) : 88-92.
- 7) Bendtsen L, Jensen R : Treating tension-type headache—an expert opinion. Expert Opin Pharmacother 2011 ; 12(7) : 1099-1109.
- 8) Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al : EFNS : EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010 ; 17(11) : 1318-1325.
- 9) Hirata K, Tatsumoto M, Araki N, et al : Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. Intern Med 2007 ; 46(8) : 467-472.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/7/14)
tension-type headache & treatment review 546件
tension-type headache & treatment 2,092件

緊張型頭痛の予防療法はどのように行うか

推奨

緊張型頭痛の予防療法は、薬物治療と非薬物治療に大別される。抗うつ薬を主体とした薬物治療と筋電図バイオフィードバック療法、認知行動療法、リラクゼーション法、理学療法（頸・後頭部の筋をリラックスさせるような運動）、鍼灸を中心とした非薬物治療が行われている。抗うつ薬を主体とした薬物療法の治療期間は、3ヵ月（最大6ヵ月）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、非薬物治療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。

強い推奨/エビデンスの確実性：表1に記載

背景・目的

緊張型頭痛の予防療法には、薬物治療と非薬物治療がある。薬物治療は主として抗うつ薬による治療である。非薬物治療は、筋電図バイオフィードバック療法、認知行動療法、リラクゼーション法、理学療法（頸・後頭部の筋をリラックスさせるような運動）、鍼灸などの治療法を組み合わせることで、頭痛の軽減を試みている。

解説・エビデンス

予防療法において、その対象となる緊張型頭痛の病型は、頻発反復性緊張型頭痛および慢性緊張型頭痛が中心である。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が誘発される。さらには、中枢性疼痛メカニズム^{1,2)}が関与することで、疼痛抑制機能不全が起ると推察されている。このため反復性緊張型頭痛の予防療法³⁻⁹⁾としては、抗うつ薬による内服治療が選択される頻度が高い（表1）。なかでもアミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬による予防療法が推奨されている。また、予防薬として使用されることのある四環系抗うつ薬は、副作用の出現頻度が低いことが利点である。

これに対して慢性緊張型頭痛では、鎮痛薬の過剰使用の有無を聴取することが重要である。鎮痛薬の過剰使用が認められる場合は、その使用について中止または減量することを原則とし、その薬物治療においても、反復性緊張型頭痛と同様に、抗うつ薬による予防療法が主体となる。慢性緊張型頭痛は、反復性緊張型頭痛から移行する頻度が高く、その予防効果は、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンが最も有効とされている。アミトリプチリンの服薬方法は、10 mgの少量から開始し、30 mg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。慢性緊張型頭痛では、頭痛自体がストレス要因となり、二次的にうつ病や不安症を生じやすく、これらの心理的要因がさらなる頭痛の増悪を招き、難治化する可能性がある。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

表 1 | 緊張型頭痛の予防療法に使用される代表的な薬剤

薬剤	一般名	エビデンスの 確実性	推奨用量	
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	アミトリプチリン*	A	5~75 mg/日
		クロミプラミン**	B	75~150 mg/日
	四環系抗うつ薬	マプロチリン**	B	75 mg/日
		ミアンセリン**	B	30~60 mg/日
	NaSSA	ミルタザピン**	B	30 mg/日
	SNRI	ベンラファキシン**	B	150 mg/日
抗てんかん薬	トピラマート**	C	50~200 mg/日	

*保険診療で適応外使用が認められている

**保険適用外

環系抗うつ薬に加え、SNRIを適宜選択して使用することが望ましい。

また、慢性緊張型頭痛のなかには、精神疾患の身体症状として頭痛を認める症例も存在し、その共存頻度は低くない。その多くは、疼痛性障害などの身体症状症および関連症群、うつ病や持続性抑うつ障害（気分変調症）などの抑うつ障害群、パニック症や全般性不安症などの不安症群である。このような場合には、心療内科あるいは精神科の医師との併診による治療が望まれる。

その他、予防療法における非薬物治療の代表的なものとしては^{8,10-13}、筋電図バイオフィードバック療法、頭痛体操に加え、認知行動療法、頸部指圧、鍼灸、percutaneous electrical nerve stimulation (PENS)、催眠療法などが施行されている。

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, Ashina S, Moore A, et al: Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. *Eur J Pain* 2016; 20(2): 166-175.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 35-40.
- 4) Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, et al: Impairment inhibition in chronic tension-type headache. *Pain* 2005; 11(1-2): 215-223.
- 5) Ninan TM: 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) Medina Ortiz O, Arango C, Ezpeleta D: Antidepressant drugs in the treatment of tension-type headache. *Med Clin* 2008; 130(19): 751-757.
- 8) Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al: EFNS: EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17(11): 1318-1325.
- 9) Verhagen AP, Damen L, Berger MY, et al: Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. *Fam Pract* 2010; 27(2): 151-165.
- 10) Bolek J: The role of surface electromyography in the restoration of motor function. *Biofeedback* 2007; 35: 23-26.
- 11) Arianne PV, Leonie D, Marjolein YB, et al: Behavioral treatment of chronic tension-type headache in adults: Are they beneficial? *CNS Neurosci Ther* 2009; 15(2): 183-205.
- 12) van Ertkoven 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.
- 13) 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 (2019/7/14)
 - tension headache & treatment 546 件
 - tension(type)headache & treatment 2,092 件

緊張型頭痛の治療法には薬物療法以外に 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、精神療法および行動療法、理学療法、鍼灸などがある。非薬物療法は、薬物療法が禁忌などで使用できない場合や薬物療法と併用する場合などにおいて考慮すべき治療である。

弱い推奨/エビデンスの確実性：個別

背景・目的

緊張型頭痛の非薬物療法には、精神療法および行動療法、理学療法、鍼灸などがあり、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。

- ① 精神療法および行動療法
 - ・筋電図バイオフィードバック療法（エビデンスの確実性 A）
 - ・認知行動療法（マインドフルネス）（エビデンスの確実性 C）
 - ・リラクゼーション法（エビデンスの確実性 C）
 - ・催眠療法（エビデンスの確実性 C）
- ② 理学療法
 - ・運動プログラム（エビデンスの確実性 C）（頭痛体操：エビデンスの確実性 B）
 - ・マッサージ、頸部指圧
 - ・超音波、電気刺激
 - ・姿勢矯正
 - ・口部、顎部の機能異常に対する治療
 - 温冷パック
- ③ 鍼灸（エビデンスの確実性 C）

精神療法および行動療法には、筋電図バイオフィードバック療法、認知行動療法（マインドフルネスなど）、リラクゼーション法、催眠療法などがある。

筋電図バイオフィードバック療法は、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、有効性があると考えられ積極的なリラクゼーション法と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

有効性が異な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)}。また、マインドフルネスのメタアナリシスも報告されたが、緊張型頭痛における頭痛の頻度・持続時間、痛みの程度に有意な差はみられなかった⁴⁾。

リラクゼーション法は、呼吸法や瞑想などにより交感神経の覚醒を制御できるようになると推定されている²⁾。

催眠療法の有効性は不明である^{1,5)}。

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⁶⁾。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 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B** とする。また、マッサージやリラクゼーション法、運動プログラムなどを併用することが効果的である^{7,8)}。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。ほかに、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。

鍼灸はメタアナリシスによって有効性が報告されているが、よりいっそうの検討が必要である^{9,10)}。

文献

- 1) Nestoriuc Y, Rief W, Martin A : Meta-analysis of bio-feedback 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, et al : 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). BMJ Clin Evid 2009 ; 2009 : 1205.
- 4) Anheyer D, Leach MJ, Klose P, et al : Mindfulness-based stress reduction for treating chronic headache : A systematic review and meta-analysis. Cephalalgia 2019 ; 39(4) : 544-555.
- 5) Kröner-Herwig B : Chronic pain syndromes and their treatment by psychological interventions. Curr Opin Psychiatry 2009 ; 22(2) : 200-204.
- 6) Friction J, Velly A, Ouyang W, et al : Does exercise therapy improve headache? a systematic review with meta-analysis. Curr Pain Headache Rep 2009 ; 13(6) : 413-419.
- 7) Torelli P, Jensen R, Olesen J : Physiotherapy for tension-type headache : a controlled study. Cephalalgia 2004 ; 24(1) : 29-36.
- 8) van Eetkoven 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.
- 9) Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al : Acupuncture for tension-type headache. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; (1) : CD007587.
- 10) 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 (2019/12/30)
tension-type headache & treatment 2,128 件
tension-type headache & alternative therapy 361 件

ボツリヌス毒素は緊張型頭痛の予防に有効か

推奨

現時点において、A型ボツリヌス毒素（BoNT-A）の緊張型頭痛に対する有効性は確立していない。BoNT-A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、他の治療法が無効な慢性緊張型頭痛に対して、予防的な頭痛の軽減を目的とする場合には用いてもよいかもしれないが、現時点では実施しないことを推奨する。また、わが国では保険適用はない。

弱い推奨/エビデンスの確実性C

背景・目的

緊張型頭痛の発症機序は、いまだ不明な点が少ないが、①末梢性の要因として、頭頸部組織の疼痛への過敏性、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、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ている。特に慢性緊張型頭痛では、中枢性の要因が多い。

緊張型頭痛ではBoNT-Aの主な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要因の改善も考えられる。これらの効果は数ヶ月（多くは3~4ヶ月）持続するため、即効性の効果よりも予防的な治療としての有用性が期待できる。緊張型頭痛におけるBoNT-Aの効果を評価する。

解説・エビデンス

1994年にZwartら¹⁾が緊張型頭痛に対するBoNT-Aの効果について初めて報告して以降、多くの報告がみられた。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, double blind, 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にあたる報告は2編ある^{2,3)}。

慢性緊張型頭痛（112例）を対象とした報告では、治療前6週と治療後12週で比較したところ、BoNT-A 500 Uとプラセボに有意差は認められず²⁾、別の慢性緊張型頭痛（300例）を対象とした検討では、BoNT-A 施行60日後の改善はプラセボと差がなく³⁾、むしろBoNT-A 150 U使用群における頭痛日数の減少はプラセボより少なかったとされている。

他の報告では、BoNT-A 施行12週の期間内では症状の改善傾向を示唆する傾向にあるが、有意な差は得られておらず^{4,5)}、BoNT-A 施行240日後という長期間の観察で頭痛が減少している⁶⁾。

このような報告から欧米では、慢性緊張型頭痛におけるBoNT-Aの有効性はおそらく認められないと結論づけている^{8,9)}。2012年に報告されたBoNT-Aを用いた慢性緊張型頭痛のメタアナリシスにおける7つの研究結果（BoNT-A 434例、プラセボ 241例）においても、有意な差はみられなかった〔95%信頼区間：-1.43（-3.13~0.27）〕¹⁰⁾。

しかし、BoNT-A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、投与方法には規定によって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）とがある。したがって、緊張型頭痛に対するBoNT-Aの有用性に関しては、今後、投与方法を一定にした比較試験が必要である。

BoNT-Aの副作用は2.5～25%に出現するが、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, et al : Tension headache : botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* 1994 ; 34(8) : 458-462.
- 2) Schulte-Mattler WJ, Krack P : 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, et al : 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, et al : 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, et al : 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) : i12-i14.
- 8) Naumann M, So Y, Argoff CE, et al : 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.
- 9) Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, et al : Practice guideline update summary : Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy : Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016 ; 86(5) : 456-472.
- 10) Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y : Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults : a meta-analysis. *JAMA* 2012 ; 307(16) : 1736-1745.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/12/30)
tension type headache & botulinum 147 件

IV

三叉神經・
自律神經性頭痛
(TACs)

三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) には どのような分類・病型があるか

推奨

国際頭痛分類第3版 (ICHD-3) において、三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) は群発頭痛、発作性片側頭痛、短時間持続性片側神経痛様頭痛発作、持続性片側頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛の疑いの5つのタイプに分類されている。

推奨：該当なし

背景・目的

国際頭痛分類第3版 (ICHD-3) に基づき「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

TACs に分類される疾患は、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-2 では、「三叉神経・自律神経性頭痛 (trigemi-

表 1 ICHD-3 における 3. 「三叉神経・自律神経性頭痛」の分類

3.1 「群発頭痛」
3.1.1 「反復性群発頭痛」
3.1.2 「慢性群発頭痛」
3.2 「発作性片側頭痛」
3.2.1 「反復性発作性片側頭痛」
3.2.2 「慢性発作性片側頭痛」
3.3 「短時間持続性片側神経痛様頭痛発作」*
3.3.1 「結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNCT)」
3.3.2 「頭部自律神経症状を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNA)」
3.4 「持続性片側頭痛」
3.4.1 「持続性片側頭痛, 寛解型」
3.4.2 「持続性片側頭痛, 非寛解型」
3.5 「三叉神経・自律神経性頭痛の疑い」
3.5.1 「群発頭痛の疑い」
3.5.2 「発作性片側頭痛の疑い」
3.5.3 「短時間持続性片側神経痛様頭痛発作の疑い」
3.5.4 「持続性片側頭痛の疑い」

*最近では SUNHA と示されることが多い。

nal autonomic cephalalgias : TACs)」という概念が導入された。ICHD-3 では TACs を、3.1「群発頭痛」、3.2「発作性片側頭痛」、3.3「短時間持続性片側神経痛様頭痛発作」、3.4「持続性片側頭痛」、3.5「三叉神経・自律神経性頭痛の疑い」の5つのタイプに分類している (表 1)。

■文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38(1) : 1-211.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.

■検索式・参考にした二次資料

国際頭痛学会・頭痛分類普及委員会・訳 : 国際頭痛分類第3版日本語版. 東京. 医学書院. 2018

三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) はどのように診断するか

推奨

TACs は ICHD-3 に準拠し診断する。

推奨：該当なし

背景・目的

ICHD-3 の 3 「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

ICHD-3 診断基準

3.1 群発頭痛

- A. B～D を満たす発作が 5 回以上ある
- B. (未治療の場合に) 重度～きわめて重度の側の痛みが眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか 1 つ以上の部位に 15～180 分間持続する
- C. 以下の 1 項目以上を認める
 - ① 頭痛と同側に少なくとも以下の症状あるいは徴候の 1 項目を伴う
 - a) 結膜充血または流涙 (あるいはその両方)
 - b) 鼻閉または鼻漏 (あるいはその両方)
 - c) 眼瞼浮腫
 - d) 前額部および顔面の発汗
 - e) 縮瞳または眼瞼下垂 (あるいはその両方)
 - ② 落ち着きのない、あるいは興奮した様子
- D. 発作の頻度は 1 回/2 日～8 回/日である
- E. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

3.1.1 反復性群発頭痛

- A. 3.1 「群発頭痛」の診断基準を満たす発作があり、発作期 (群発期) が認められる
- B. (未治療の場合に) 7 日～1 年間続く群発期が、3 ヶ月以上の寛解期をはさんで 2 回以上ある

3.1.2 慢性群発頭痛

- A. 3.1 「群発頭痛」の診断基準を満たす発作があり、B を満たす
- B. 1 年間以上発作が起こっており、寛解期がないか、または寛解期があっても 3 ヶ月未満である

3.2 発作性片側頭痛

- A. B～E を満たす発作が 20 回以上ある
- B. 重度の一側性の痛みが、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 2～30 分間持続する
- C. 以下のいずれか、もしくは両方
 - ① 頭痛と同側に少なくとも以下の症状あるいは徴候の 1 項目を伴う
 - a) 結膜充血または流涙 (あるいはその両方)
 - b) 鼻閉または鼻漏 (あるいはその両方)
 - c) 眼瞼浮腫
 - d) 前額部および顔面の発汗
 - e) 縮瞳または眼瞼下垂 (あるいはその両方)
 - ② 落ち着きのない、あるいは興奮した様子
- D. 発作の頻度は、5 回/日を超える (注①)
- E. 発作は治療量のインドメタシンに絶対的な効果を示す (注②)
- F. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

◎注

- ① 3.2「発作性片側頭痛」の活動時期の半分未満においては、発作頻度はこれより低くてもよい。
- ② 成人では経口インドメタシンは最低用量 150 mg/日を初期投与として使用し、必要があれば 225 mg/日を上限に増量する。経静脈投与の用量は 100～200 mg である。維持用量はこれより低用量がしばしば用いられる (日本語版 作成にあたって、前付 15 頁参照のこと*).

*引用者註：文献 2 の該当頁参照

3.3 短時間持続性片側神経痛様頭痛発作

- A. B～D を満たす発作が 20 回以上ある
- B. 中等度～重度の一側性の頭痛が、眼窩部、眼窩上部、側頭部またはその他の三叉神経支配領域に、単発性あるいは多発性の刺痛、鋸歯状パターン (saw-tooth pattern) として 1～600 秒間持続する
- C. 頭痛と同側に少なくとも以下の 5 つの頭部自律神経症状あるいは徴候の 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 前額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. 発作の頻度が 1 日に 1 回以上である
- E. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

3.4 持続性片側頭痛

- A. B～D を満たす一側性の頭痛がある
- B. 3 ヶ月を超えて存在し、中等度～重度の強さの増悪を伴う
- C. 以下の 1 項目以上を認める
 - ① 頭痛と同側に少なくとも以下の症状あるいは徴候の 1 項目を伴う

- a) 結膜充血または流涙（あるいはその両方）
- b) 鼻閉または鼻漏（あるいはその両方）
- c) 眼瞼浮腫
- d) 前額部および顔面の発汗
- e) 縮瞳または眼瞼下垂（あるいはその両方）

② 落ち着きのない，あるいは興奮した様子，あるいは動作による痛みの増悪を認める

- D. 治療量のインドメタシンに絶対的な効果を示す
- E. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

3.5 三叉神経・自律神経性頭痛の疑い

- A. 3.1「群発頭痛」の診断基準 A～D, 3.2「発作性片側頭痛」の診断基準 A～E, 3.3「短時間持続性片側神経痛様頭痛発作」の診断基準 A～D, 3.4「持続性片側頭痛」の診断基準 A～D のいずれか1つを満たさない頭痛発作がある
- B. ICHD-3 のほかのいずれの頭痛性疾患の診断基準も満たさない
- C. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38(1) : 1-211.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.

検索式・参考にした二次資料

日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院. 2018

群発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歳台である。男性における有病率は女性の3～7倍である。群発期には、発作は定期的にかかるほか、アルコール飲料、ヒスタミンまたはニトログリセリンにより誘発される。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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～数ヶ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りやすく、男性に多いとされている。また、群発頭痛の危険因子、増悪因子、予後を把握することは診療上非常に重要であるため、文献検索を行った。

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)¹⁻¹⁰⁾。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

表1 | 群発頭痛の有病率調査

国名	対象年齢	有病率 人口10万人あたり (95% CI)
スウェーデン ¹⁾	18歳	92 (42～174)
サンマリノ ²⁾	全年齢	69 (39～114)
米国 ³⁾	全年齢	401 (262～588)
サンマリノ ⁴⁾	全年齢	56 (31～92)
ノルウェー ⁵⁾	18～65歳	381 (153～254)
イタリア ⁶⁾	18～65歳	200 (146～254)
スウェーデン ⁷⁾	全年齢 (双生児)	151 (108～194)
イタリア ⁸⁾	14歳以上	279 (173～427)
ジョージア ⁹⁾	18歳以上	87 (記載なし～258)
ブラジル ¹⁰⁾	18歳以上	41.4 (記載なし)

し、Manzoni¹¹⁾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(1960年以前の発症例では男女比6.2:1であるが³⁾、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Ekblom¹²⁾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。

発症年齢としては20~40歳での発症が多い。わが国の報告¹³⁾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、ヒスタミンが挙げられている。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¹⁴⁾。

Sjöstrandら¹⁵⁾は60例の長期間経過観察を行い、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。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年以上経過観察した報告¹⁶⁾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。

文献

- 1) Ekblom 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, et al : Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986 ; 6 (3) : 150-162.
- 3) Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE et al : 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, et al : Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology* 2002 ; 58 (9) : 1407-1409.
- 5) Sjaastad O, Bakkeiteig LS : Cluster headache prevalence. Vågå 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) Ekblom K, Svensson DA, Pedersen NL, et al : 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, et al : 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) Jurno ME, Pereira BSR, Fonseca FAS, et al : Epidemiologic study of cluster headache prevalence in a medium-size city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2018 ; 76 (7) : 467-472.
- 11) Manzoni GC : Gender ratio of cluster headache over the years : a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998 ; 18 (3) : 138-142.
- 12) Ekblom K, Svensson DA, Traff H, et al : Age at onset and sex ratio in cluster headache : observations over three decades. *Cephalalgia* 2002 ; 22 (2) : 94-100.
- 13) Imai N, Yagi N, Kuroda R, et al : 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.
- 14) Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, et al : Cluster headache-clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983 ; 3 (1) : 21-30.
- 15) Sjöstrand C, Waldenlind E, Ekblom K : A follow-up study of 60 patients after an assumed first period of cluster headache. *Cephalalgia* 2000 ; 20 (7) : 653-657.
- 16) Manzoni GC, Micieli G, Granella T, et al : 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 (2021/2/10)
 - cluster headache 4,317 件
 - and prevalence 745 件
 - and gender 335 件
 - and clinical findings 1,427 件
 - and prognosis 405 件

群発頭痛の病態はどのように理解されているか

推奨

TACsの病態生理に関しては、以下のように分類される。

- ・視床下部に generator の存在
- ・ニューロペプチドと一酸化窒素 (NO) の役割
- ・内頸動脈の周囲に症候発生の起源を求める考え方
- ・三叉神経の活動興奮による副交感神経の活性化

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 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、TACsのカテゴリに含まれる。

解説・エビデンス

TACsの病態生理に関しては、以下のように分類される。

1. 視床下部の generator の存在

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⁾。MRI (T₁強調画像)を用い、voxel-based morphometry (VBM)の検討では、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、発作性群発頭痛、慢性群発頭痛患者では、片頭痛患者に比し、視床下部前部灰白質が腫大していることが示された⁴⁾。

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^{5,6)}。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^{7,8)}。

Functional MRIでの検討では⁹⁾、群発頭痛患者での視床下部活性化の際、小脳や前頭葉、後頭葉の活性化を認めており、群発頭痛では、視床下部と小脳や視覚皮質を含む非古典的痛覚領域との関連が示唆された。

また、最近の研究では、視床下部前部が三叉神経系の活性化と頭部自律神経系の異常の発現に重要な働きをしていることが示されている¹⁰⁾。

2. ニューロペプチドと一酸化窒素 (NO) の役割

群発頭痛患者の発作期には、頸静脈血中のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、血管作動性腸管ペプチド (VIP) が増加したが、サブスタンス P (substance P: SP)、ニューロペプチド 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、実際の群発頭痛患者で証明された¹¹⁾。抗 CGRP 抗体であるガルカネズマブが反復性群発頭痛の発作頻度を低下させたことも、CGRP の病態への関与を示唆している¹²⁾。さらに、群発頭痛患者の髄液中で 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¹³⁾。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. 内頸動脈の周囲に症候発生の起源を求める考え方

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。

a. 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¹⁴⁾。

b. 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¹⁵⁾。

c. 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¹⁶⁾。

4. 三叉神経の活動興奮による副交感神経の活性化¹⁷⁾

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、TACS¹⁷⁾ 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・鼻粘膜に至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¹⁷⁻¹⁹⁾。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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

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とする報告がある²⁰⁾。また、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²¹⁾が報告されたり、ゲノムワイド関連解析（GWAS）では²²⁾、群発頭痛患者において、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）受容体遺伝子と膜結合型のメタロペプチダーゼであるネプリライシン関連遺伝子との関連が示されたりと、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 et al : Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache *Cephalalgia* 1995 ; 15(3) : 224-229.
- 2) May A, Büchel C, Frackowiak RS, et al : Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998 ; 352(9124) : 275-278.
- 3) May A, Ashburner J, Büchel C, et al : Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999 ; 5(7) : 836-838.
- 4) Arkink EB, Schmitz N, Schoonman GG, et al : The anterior hypothalamus in cluster headache. *Cephalalgia* 2017 ; 37(11) : 1039-1050.
- 5) Wang SJ, Lirng JF, Fuh JL, et al : Reduction in hypothalamic ¹H-MRS metabolite ratios in patients with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77(5) : 622-625.
- 6) Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, et al : Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* 2006 ; 66(8) : 1264-1266.
- 7) Rainiero I, Gallone S, Valfrè W, et al : A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology* 2004 ; 63(7) : 1286-1288.
- 8) Holland P, Goadsby PJ : The hypothalamic orexinergic system : pain and primary headaches. *Headache* 2007 ; 47(6) : 951-962.
- 9) Yang FC, Chou KH, Fuh JL, et al : Altered hypothalamic functional connectivity in cluster headache : a longitudinal resting-state functional MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86(4) : 437-445.
- 10) Möller M, Mehnert J, May A : Hypothalamic activation discriminates painful and non-painful initiation of the trigeminal autonomic reflex—an fMRI study. *Cephalalgia* 2020 ; 40(1) : 79-87.
- 11) 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.
- 12) Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al : Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med* 2019 ; 381(2) : 132-141.
- 13) Steinberg A, Wiklund NP, Brundin L, et al : Levels of nitric oxide metabolites in cerebrospinal fluid in cluster headache. *Cephalalgia* 2010 ; 30(6) : 696-702.
- 14) Moskowitz MA : Cluster headache : evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus. *Headache* 1988 ; 28(9) : 584-586.
- 15) Hardebo JE : How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibers. *Headache* 1994 ; 34(3) : 125-131.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) May A : Cluster headache : pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005 ; 366(9488) : 843-855.
- 19) Drummond PD : Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 2006 ; 26(6) : 633-641.
- 20) Lieba-Samal D, Wöber C : Sex hormones and primary headaches other than migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011 ; 15(5) : 407-414.
- 21) Schürks M : Genetics of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2010 ; 14(2) : 132-139.
- 22) Bacchelli E, Cainazzo MM, Cameli C, et al : A genome-wide analysis in cluster headache points to neprilysin and PACAP receptor gene variants. *J Headache Pain* 2016 ; 17(1) : 114.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/2/10)
cluster headache 4,317 件
and pathophysiology 1,342 件

群発頭痛患者の健康寿命の阻害, QOL の阻害はどの程度か

推奨

群発頭痛患者における QOL の阻害は多数の検討により明らかにされている。片頭痛との比較検討でも、疼痛や社会生活上の障害について有意差が示されている。さらに、群発頭痛患者の医療費に加え、アブセンティーズムやプレゼンティーズムが問題となっており、これらの社会に与える経済的損失が検討されている。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 A

背景・目的

群発頭痛患者の頭痛発作による QOL の阻害および経済的損失が報告されている。特に慢性の群発頭痛患者では片頭痛患者と比較して著しく QOL が損なわれ、日常生活に悪影響を及ぼしている。また、群発頭痛患者が頭痛発作のために欠勤することで仕事の生産性が低下し、そのことが社会に与える経済的損失も問題となっている。

解説・エビデンス

群発頭痛患者における QOL は Short Form Health Survey-36 (SF-36) や Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (MSQ 2.1)¹⁾ などの検討において、健常者に比して有意差を認めた^{1,2)}。また、片頭痛患者に比して SF-36 の頭痛スコアが有意に高く、疼痛のため健康および社会的機能が損なわれていたことが報告されている³⁾。

一方、群発頭痛患者では喫煙歴やアルコール使用歴が一般人口に比して有意に高く、ライフスタイル上の問題も指摘されている⁴⁾。また群発頭痛患者は医療費だけでなく、仕事の生産性に影響を及ぼすアブセンティーズムやプレゼンティーズムが問題となっており、社会に与える経済的損失が検討されている⁵⁾。ドイツにおいて群発頭痛患者のうち慢性患者 72 人および反復性患者 107 人について 6 ヶ月間の観察期間中にかかった治療費 (直接的損失) および、頭痛による欠勤での所得損失 (間接的損失) を調査した。この結果、平均の総経済的損失額は 5,963 ユーロ/人であったが、反復性群発頭痛患者の 2,583 ユーロ/人に比べ慢性群発頭痛患者では 10,985 ユーロ/人と、経済的損失が非常に高いことが報告されている⁶⁾。米国でも経済的損失について群発頭痛患者 9,328 人を対象に調査が行われている。患者 1 人あたりの総医療費は年間 3,132 ドルで、長期欠勤した場合の年間損失額は 4,928 ドル/人、短期間の障害では 803 ドル/人、欠勤および短期間の障害で 3,374 ドル/人の経済的損失が算出されている⁷⁾。

文献

- 1) 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.
- 2) Manzoni GC : Cluster headache and lifestyle : remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia* 1999 ; 19(2) : 88-94.
- 3) Ertsey C, Manhalter N, Bozsik G, et al : Health-related and condition-specific quality of life in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2004 ; 24(3) : 188-196.
- 4) D'Amico D, Rigamonti A, Solari A, et al : Health-related quality of life in patients with cluster headache during active periods. *Cephalalgia* 2002 ; 22(10) : 818-821.
- 5) Choi YJ, Kim BK, Chung PW, et al : Impact of cluster headache on employment status and job burden : a prospective cross-sectional multicenter study. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 78.
- 6) Gaul C, Finken J, Biermann J, et al : Treatment costs and indirect costs of cluster headache : a health economics analysis. *Cephalalgia* 2011 ; 31(16) : 1664-1672.
- 7) Ford JH, Nero D, Kim G, et al : Societal burden of cluster headache in the United States : a descriptive economic analysis. *J Med Econ* 2018 ; 21(1) : 107-111.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/9/30)
 - cluster headache OR trigeminal autonomic cephalalgias OR TACS 5,284 件
 - & quality of life 149 件
 - & burden 70 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、どの程度有効か

推奨

- ・トリプタン使用に関しては、わが国ではスマトリプタン 3 mg 皮下注（1日 6 mg まで）が保険適用を取得しており推奨される。 **強い推奨/エビデンスの確実性 A**
- ・海外では、スマトリプタン 20 mg の鼻腔内投与とゾルミトリプタン 5 mg および 10 mg の経口投与が有効とのエビデンスがあるが、いずれもわが国では保険適用外である。また、海外ではゾルミトリプタンの鼻腔内投与による治療有効性が示されている。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・酸素吸入の有効性もエビデンスが確立している。高濃度酸素が用いられ、フェイスマスク側管より 7 L/分で 15 分間吸入などが推奨される。 **強い推奨/エビデンスの確実性 A**
- ・海外では、翼口蓋神経節刺激術や非侵襲的迷走神経刺激術（nVNS）などのニューロモデュレーションが臨床応用されているが、わが国では導入されていない。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・海外では、ソマトスタチンのアナログであるオクトレオチドの有効性が報告されているが、わが国では保険適用外である。リドカイン、コカイン、ジヒドロエルゴタミン（わが国では販売中止）、NSAIDs の効果は確立されていない。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**

背景・目的

群発頭痛急性期（発作期）の治療に関しては、スマトリプタン皮下注射と酸素吸入に関するエビデンスが最も確立されている。最近では、翼口蓋神経節刺激術や nVNS といったニューロモデュレーションの効果と安全性が検討され、欧米では臨床応用に至っている。ここでは現時点での群発頭痛急性期治療に関するエビデンスを整理し、治療のガイドラインを提示する。

解説・エビデンス

1. トリプタン

海外では、スマトリプタンの皮下注の効果が 2 つのプラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験で実証されている。Ekbom ら¹⁾ の報告では、スマトリプタン皮下注 10 分後時点での頭痛改善率が 6 mg で 49%、12 mg で 63%、プラセボで 25%、15 分後時点では 6 mg で 75%、12 mg で 80%、プラセボで 30% であり、いずれもプラセボに対してスマトリプタンの有効性が認められた ($p < .001$)。また、頭痛と同側の結膜充血や機能的障害度に関してもスマトリプタンがプラセボに比較して有意な改善効果を示した。しかし、12 mg 投与では、頸部の痛みや硬直感などの有害事象の出現がやや多くなったため、6 mg を推奨している。The

Sumatriptan Cluster Headache Study Group²⁾の報告では、スマトリプタン 6 mg 投与 5 分後において 74% の患者で頭痛軽減を観察し、プラセボ投与での 26% に比較して有意差が認められた ($p < .001$)。さらに、投与 10 分後時点の頭痛消失率に関しても、スマトリプタン投与で 36% であったのに対して、プラセボ投与では 3% であり、有意差が認められた ($p < .001$)。わが国でもスマトリプタン 3 mg の皮下注の効果の検討が行われ、投与 30 分後の頭痛改善度 (有効率) は 75.3% であったと報告された³⁾。このように、スマトリプタンの皮下注は即効性があり、高い有効率を示す。

スマトリプタン 10 mg とプラセボの鼻腔内投与の効果がランダム化二重盲検クロスオーバー試験で検討されている⁴⁾。スマトリプタン治療群で、57% の症例において投与 30 分後の時点で頭痛の改善を自覚した。一方、プラセボ投与群では頭痛改善は 26% に認められたが、スマトリプタン投与群と比較して有意差が認められた ($p = .002$)。また、スマトリプタン投与 30 分後での頭痛消失が 47% であったのに対して、プラセボ投与では 18% であり、両者に有意差が認められている ($p = .003$)。ただし、スマトリプタンの鼻腔内投与はわが国では保険適用外である。

ゾルミトリプタン 5 mg および 10 mg の経口投与の群発頭痛発作に対する効果が Bahra^ら⁵⁾によって報告されている。反復性群発頭痛患者においては、投与 15 分後での頭痛改善効果は 10 mg 投与でのみ、30 分後では両投与量で認められた。一方、慢性群発頭痛患者に対してはゾルミトリプタン経口投与の効果は確認されなかった。ゾルミトリプタンの経口投与はわが国では保険適用外である。また、2つのプラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験で、反復性および慢性群発頭痛患者に対するゾルミトリプタン 5 mg および 10 mg 鼻腔内投与による、30 分後の頭痛軽減効果が示されている^{6,7)}。

2. 酸素吸入

Fogan⁸⁾により酸素あるいは空気 6 L/分の最長 15 分間投与の効果が、Cohen^ら⁹⁾により酸素 12 L/分投与時の効果がプラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験によって示された。また、Petersen^ら¹⁰⁾は酸素投与時に使用するマスクの比較検討を行い、単純マスクによる投与よりも、demand valve を用いた投与のほうが 1 回目の投与時の効果が優れていたと報告している。詳細については CQ IV-7 を参照のこと。

3. ニューロモデュレーション

Schoenen^ら¹¹⁾は、植え込み型のデバイスを用いた翼口蓋神経節刺激術の効果を難治性の慢性群発頭痛患者を対象に検討した。28 人をランダムに治療に割り付け、刺激開始後 15 分時点での頭痛軽減効果を主要評価項目とした。その結果、翼口蓋神経節の完全刺激 (full stimulation) で 67.1%、偽刺激 (sham stimulation) で 7.4%、弱刺激 (subperception stimulation) で 7.3% に痛みの改善が認められ、完全刺激において偽刺激に比較して有意な治療効果が認められた ($p < .0001$)。頭痛消失に関しては、完全刺激で 34.1% に認められ、偽刺激での 1.5% に比較して有意に ($p < .0001$) 高値であった。7 例 (25%) においては治療介入を行った発作の半数以上で頭痛軽減が経験された。また、10 例 (36%) では発作頻度が 50% 以下に低下する効果も観察されている。デバイスあるいは手技に関連する重篤有害事象は 5 件認められた。約 80% の症例においては上顎神経支配領域に軽～中等度の感覚脱失が認められた。しかし、発生した有害事象の 65% は 3 ヶ月以内に消失したと報告されている。また、頸部皮膚上にデバイスを当てて迷走神経を刺激する (2 分間の刺激を 3 回施行する) nVNS の効果も検討されている。米国

と欧州で別個に行われた2つのランダム化二重盲検試験において、反復性群発頭痛患者に刺激後15分時点での頭痛軽減効果が確認されている^{12,13)}。ただし、達成率は35~60%程度であり、スマトリプタンの皮下注や酸素吸入に比較するとやや低値であった。これらの治療法は欧米では臨床応用されているが、わが国ではまだ導入されていない。

4. その他

リドカイン¹⁴⁾、コカイン、ジヒドロエルゴタミン鼻腔内投与¹⁵⁾、NSAIDsなどが報告されているが有効性のエビデンスは確立されていない。ソマトスタチンのアナログであるオクトレオチドに関しては、100 μ gの皮下注による頭痛軽減効果がランダム化二重盲検クロスオーバー研究で報告されており、投与30分後の頭痛改善率は約50%であった¹⁶⁾。

文献

- 1) Ekblom K, Monstad I, Prusinski A, et al : Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache : a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol Scand* 1993 ; 88(1) : 63-69.
- 2) The Sumatriptan Cluster Headache Study Group : Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991 ; 325(5) : 322-326.
- 3) 坂井文彦, 岩田 誠, 松本 清, 他 : コハク酸スマトリプタン錠(GW102)の後期第II相臨床試験 片頭痛患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験. *臨床医薬* 2001 ; 17(8) : 1163-1187.
- 4) van Vliet JA, Bahra A, Martin V, et al : Intranasal sumatriptan in cluster headache : randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003 ; 60(4) : 630-633.
- 5) Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, et al : Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000 ; 54(9) : 1832-1839.
- 6) Cittadini E, May A, Straube A, et al : Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache : a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006 ; 63(11) : 1537-1542.
- 7) Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, et al : Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache : a double-blind study. *Neurology* 2007 ; 69(9) : 821-826.
- 8) Fogan L : Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985 ; 42(4) : 362-363.
- 9) Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ : High-flow oxygen for treatment of cluster headache : a randomized trial. *JAMA* 2009 ; 302(22) : 2451-2457.
- 10) Petersen AS, Barloese MC, Lund NL, et al : Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 2017 ; 37(3) : 214-224.
- 11) Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, et al : Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1 : a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013 ; 33(10) : 816-830.
- 12) Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, et al : Non-invasive vagus nerve stimulation for the ACute Treatment of cluster headache : findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study. *Headache* 2016 ; 56(8) : 1317-1332.
- 13) Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, et al : Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache : a randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia* 2018 ; 38(5) : 959-969.
- 14) Robbins L : Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 1995 ; 35(2) : 83-84.
- 15) 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.
- 16) Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, et al : 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

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/6/10)
cluster headache/therapy 1,153 件

群発頭痛の在宅酸素療法はどのように実施するか

推奨

酸素 (>90% 酸素) の 15 分間の吸入 (フェイスマスク側管より 7L/分) は急性期群発頭痛の発作頓挫に有効である。わが国では、在宅酸素療法 (HOT) の酸素供給装置として、酸素濃縮装置と液化酸素装置の使用が可能である。両者の利点と欠点を考慮し、群発頭痛患者の日常生活のニーズに合った酸素供給装置を選択する。HOT を指示する医療機関の医師は酸素投与方法、緊急時の対処法、火気の取り扱いなどについて、患者やその家族などに十分な説明を行うことが必須である。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

酸素吸入は群発頭痛の急性期治療法として、1956年にHortonが提唱してから広く使用され、多くの研究で急性期治療法として評価されてきた¹⁾。わが国では、2007年にスマトリプタンのキット製剤が保険適用になるまで、群発頭痛の発作頓挫において、酸素吸入が必要な患者は医師の指示により酸素販売業者から医療用酸素供給装置をレンタルしていた。しかし、2009年に薬事法が改正されてレンタルすることができなくなり、スマトリプタンに対する使用禁忌や副作用がみられる患者では十分な加療が困難となるケースもあった。2018年度の診療報酬改定で群発頭痛患者における在宅酸素療法 (home oxygen therapy : HOT) の保険適用が認められるようになり、従来の治療法では十分な治療効果が得られなかった患者にも選択肢が増え福音がもたらされた。保険適用に合わせて、HOTの普及と適正使用のためにガイドラインを作成した。

解説・エビデンス

Kudrow²⁾によるとフェイスマスク側管から7L/分の酸素吸入後、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。Fogan³⁾は20~50歳の男性群発頭痛患者 (N=19) の発作に対して、二重盲検 RCT を酸素と対照交叉として空気をそれぞれ6L/分・15分間の吸入を行い、6回の頭痛発作の改善の程度を none (0), slight (1), significant (2), complete relief (3) に分類してスコア化し、統計学的に検討した。改善のスコアは酸素治療群が 1.93 ± 0.22 であるのに対し、空気治療群は 0.77 ± 0.23 であり、酸素治療群で有意に高かった (F検定, $p < .01$)。Cohen⁴⁾は18~70歳の反復性群発頭痛 (N=57) と慢性群発頭痛患者 (N=19) の発作に対して、二重盲検 RCT を酸素と対照交叉として空気をそれぞれ12L/分・15分間の吸入を行い、酸素では78%の症例で群発頭痛が消失したのに対して、室内気吸入時には20%であり、酸素吸入による群発頭痛の改善が有意に高く (Wald test, $p < .001$)、重篤な有害事象はなかった。プラセボと比較したこれらの2つのクラス1の臨床試験において酸素吸入の群発頭痛の急性期治療法としての有用性が示され、EFNS⁵⁾、米国神経学会⁶⁾、米国頭痛学

会⁷⁾において、スマトリプタンの皮下注射とともにレベルAで推奨され、国際的なコンセンサスが得られている。わが国からはオープンラベル試験であるが、五十嵐ら⁸⁾が群発頭痛患者(N=23)の急性期頭痛発作時に対して、酸素(フェイスマスク側管より吸入、7L/分)の投与後、17例で平均3.1±3.1分後より頭痛の改善がみられ、平均13.5±6.2分後に頭痛が消失したと報告している。高気圧酸素療法に関して小規模であるがプラセボ対照ランダム化二重盲検試験の報告があり、高気圧酸素療法が頭痛の改善や持続時間を短縮する傾向が認められたとしているが有意差はなく、群発頭痛の急性期治療としての有効性は不明である^{1,9)}。

酸素の作用機序はいまだ明確でない点が多いが、これまでの研究から、①脳血管の収縮作用、②神経原性炎症の緩和作用、③副交感神経系亢進の緩和作用などが考えられている¹⁾。

HOTは、酸素濃縮装置、液化酸素装置および酸素ポンプを用いて、自宅で高濃度の酸素吸入をする治療法である。1985年に保険適用が認められ、徐々に対象疾患が追加され、2018年度の診療報酬改定で在宅酸素療法指導管理料(C103)の「その他の場合」の対象となる患者として、「関連学会の診断基準により群発頭痛と診断されている患者のうち、群発期間中の患者であって、1日平均1回以上の頭痛発作を認めるもの」が新たに追加された¹⁰⁾。在宅酸素療法指導管理料(C103)は1回/月を限度に2,400点の保険請求が可能であり、HOTを指示する医療機関の医師は、酸素投与方法(使用機器、ガス流量、吸入時間など)および夜間も含めた緊急時の対処法について、患者やその家族などに十分説明する必要がある¹¹⁾。特に喫煙などが原因と考えられる火災により死亡するなどの事故が発生しているため、酸素吸入時の火気の取り扱いについて、厚生労働省からも注意喚起がなされており¹²⁾、繰り返しの説明が必須である。

1. 酸素濃縮装置

保険適用が認められる以前はHOTに用いられる酸素供給装置は、設置型の高圧酸素ポンプが過半数を占めていたが、保険適用以降は空気中の酸素を濃縮する酸素濃縮装置が登場した。当初は、膜型で酸素濃度が40%程度までであったが、現在は吸着型が使用され、酸素濃度は88~95%まで高くなり、技術革新により静音化、低消費電力化、小型軽量化といった開発・改良が進み、慢性呼吸不全症を中心としたわが国のHOTの約95%で酸素濃縮装置が使用されている^{13,14)}。供給される酸素濃度は100%ではなく88~95%で、流量が多いほど酸素濃度は低下する¹⁴⁾。群発頭痛の発作頓挫に濃度が100%未満の酸素が有効であるという十分なエビデンスはないが、酸素濃縮装置の進歩により90%以上の濃度で7L/分以上の酸素供給が可能な装置では、酸素ポンプによる酸素吸入と同様の有用性が確認されている¹⁵⁾。スプレー缶式の酸素吸入では濃度が不足するため効果がない。

酸素濃縮装置は後述する液化酸素装置に比し、設置やメンテナンスに手間がかからない。酸素濃縮装置は最大酸素流量が7L/分であるが、電源があれば連続使用が可能であることから、在宅での使用に適しており¹⁴⁾、群発頭痛において特に夜間就寝後など在宅時の発作が多い患者や煩雑なメンテナンスを嫌う患者などに対しての有用性が期待される。酸素濃縮装置加算(C158)は在宅療養指導管理材料加算として、3回/3月を限度に4,000点の保険請求が可能である¹⁰⁾。

2. 携帯用酸素ポンプ

携帯用酸素ポンプは、患者が外出する際に使用する。勤務先などに、緊急用の中型酸素ポンプを設置する場合もある。酸素ポンプは容器とバルブからなり、高圧ガス保安法に従って製造されている。携帯用酸素ポンプ一式は、酸素ポンプと圧力調整器、流量調整器、運搬用カート

表 1 | 酸素濃縮装置と液化酸素装置の比較

システム	利点	欠点
酸素濃縮装置	<ul style="list-style-type: none"> ・電源があれば連続使用可能 ・メンテナンスに手間がかからず使用は比較的容易 	<ul style="list-style-type: none"> ・停電時は使用できない ・電気代がかかる ・供給酸素濃度は88%以上であるが、流量が増加すると、酸素濃度が低下する機種もある ・高流量の酸素投与には不向き ・外出時は携帯用酸素ポンペを使用するが、外出時間の制限がある
液化酸素装置	<ul style="list-style-type: none"> ・電気代が不要 ・高流量の酸素投与が可能 ・携帯用システムがあり長時間使用可能 ・供給される酸素は100% 	<ul style="list-style-type: none"> ・定期的な親容器交換が必要 ・携帯用液化酸素装置への充填がやや困難 ・容器転倒時の液もれ、低温やけど ・使用に制限がある（使用前に届け出が必要、住宅事情）

〔日本呼吸ケア・リハビリテーション学会酸素療法マニュアル作成委員会，日本呼吸器学会肺生理専門委員会（編）：酸素療法マニュアル，メディカルレビュー社，2017，p72より転載〕

（ないしリュック）などで構成される。使用者は、安全に使用するために1日1回以上点検を行う必要がある¹¹⁾。携帯用酸素ポンペは最も大きなポンペでも70分（7L/分）しか使用できず、また、1本ごとの注文が必要であるため、酸素濃縮装置と携帯用酸素ポンペの組み合わせで処方されることが最も一般的である。携帯用酸素ポンペ（C157-1）は酸素ポンペ加算として使用本数にかかわらず、880点の保険請求が可能である¹⁰⁾。

3. 液化酸素

液化酸素は1990年に保険適用が認められた。液化酸素の沸点は -183°C で、気化すると体積は800～900倍になるので、比較的小さな容器に貯蔵された液化酸素からでも、相当量の酸素を吸入することができる¹¹⁾。家庭用に大きな液化酸素ポンペ（親容器）を設置し、そこから気化した酸素を吸入する。携帯型液化酸素装置である携帯用容器（子容器）に液化酸素を充填し、それを家庭内や外出時に使用することも可能である。携帯用酸素ポンペに比べ、長時間の酸素吸入が可能である。親容器、子容器ともに完全密閉型でないため酸素が自然蒸発するので、使用量が少なくても最低月2回は液化酸素を充填した親容器の交換が必要である¹¹⁾。携帯用酸素ポンペと同様に、使用者は安全に使用するために1日1回以上点検を行う必要がある。設置型液化酸素装置（C159-1）を導入する場合、3回/3月を限度に3,970点の保険請求が可能である。携帯型液化酸素装置（C159-2）を併用するとさらに880点の保険請求が可能である¹⁰⁾。医師の指導管理が必要なことは酸素濃縮装置などと同様であるが、さらに、高圧ガス保安法に基づき、使用開始の20日前までに各都道府県への届け出手続きが必要である¹⁴⁾。やや煩雑な親容器の交換や使用前の届け出が必要であることなどのため、普及率は約5%にとどまっている^{11,13)}。液化酸素装置は電気代不要で、供給される酸素濃度は100%で、さらに、酸素濃縮装置の最大酸素流量が7L/分であるのに対し、より高流量の酸素投与が可能である¹¹⁾。これらの利点を生かし、外出時に発作が多い患者や低流量で発作頓挫効果が乏しい患者などに対しての有用性が期待される。

以上のように、わが国では、HOTの酸素供給装置として、酸素濃縮装置と液化酸素装置の使用が可能である。両者の利点と欠点を考慮し、群発頭痛患者の日常生活のニーズに合った酸素供給装置を選択する。

スマトリプタン自己注射は即効性・利便性の点で優れているが、虚血性心疾患、脳血管障

害、末梢血管障害などがみられる患者への使用は禁忌である。また、悪心、胸部不快感、動悸などの副作用がみられたり、自己注射が困難で使用できない症例も少なくない¹⁶⁾。酸素には重篤な副作用はなく、1日に何度も使用可能なことから、スマトリプタンの使用禁忌例や副作用がみられた症例、発作回数が多くてスマトリプタンのキット製剤での保険適用回数(1日2回)では十分な加療が困難であった症例を中心として、HOTの使用が期待される。

文献

- 1) Petersen AS, Barloese MC, Jensen RH : Oxygen treatment of cluster headache : a review. *Cephalalgia* 2014 ; 34(13) : 1079-1087.
- 2) Kudrow L : Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981 ; 21(1) : 1-4.
- 3) Fogan L : Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen air inhalation. *Arch Neurol* 1985 ; 42(5) : 362-363.
- 4) Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ : High-flow oxygen for treatment of cluster headache : a randomized trial. *JAMA* 2009 ; 302(22) : 2451-2457.
- 5) May A, Leone M, Afra J, et al : EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006 ; 13(10) : 1066-1077.
- 6) Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM : Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010 ; 75(5) : 463-473.
- 7) Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, et al : Treatment of cluster headache : The American Headache Society evidence-based guidelines. *Headache* 2016 ; 56(7) : 1093-1106.
- 8) 五十嵐久佳, 坂井文彦, 神田 直, 他 : 群発頭痛発作に対する酸素吸入療法について. *日本内科学雑誌* 1988 ; 77(2) : 267.
- 9) Leone M, Franzini A, Cecchini AP, et al : Cluster headache : pharmacological treatment and neurostimulation. *Nat Clin Pract Neurol* 2009 ; 5(3) : 153-162.
- 10) 厚生労働省 : 平成 30 年度診療報酬改定について.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html>
- 11) 岸田遼生 : 「酸素供給装置」を正しく理解する. *コミュニティケア* 2010 ; 12(12) : 57-63.
- 12) 厚生労働省 : 在宅酸素療法における火気の取扱いについて.
http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000003m15_1.html
- 13) 宮崎 正 : 在宅酸素療法の機器開発の現状と期待. *THE LUNG perspectives* 2011 ; 19(3) : 272-276.
- 14) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会酸素療法マニュアル作成委員会, 日本呼吸器学会肺生理専門委員会(編) : 酸素療法マニュアル. メディカルレビュー社, 2017, pp 69-72.
- 15) 山田洋司 : 群発頭痛に対する在宅酸素療法. *高知県医師会医学雑誌* 2017 ; 22(1) : 214-219.
- 16) 日本神経学会・日本頭痛学会(監修) : 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院, 2013, pp 306-308.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/9/15)
 - cluster headache & guideline 49 件
 - cluster headache & oxygen inhalation 126 件
 - cluster headache & oxygen inhalation & double blind 10 件
 - cluster headache & home oxygen therapy 5 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web(2019/9/15)
 - 群発頭痛 & 酸素吸入療法 81 件
 - 群発頭痛 & 酸素吸入療法 & 急性期治療 10 件
 - 群発頭痛 & 酸素吸入療法 & 急性期治療 & 二重盲検 1 件
 - 群発頭痛 & 在宅酸素療法 1 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 5 文献追加(文献 10~14)

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

●反復性群発頭痛および慢性群発頭痛に共通の予防療法

- ・ Ca 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。わが国ではベラパミルは適応外使用が認められているが、最大使用量は 240 mg/日である。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（2021 年 9 月現在）。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

- ・ ステロイドの短期間服用は群発頭痛発作の早期終了に有効とされているがエビデンスは明らかではない。しかし、ベラパミルと併用することにより短期的な予防効果を示すことが実証されている。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

- ・ 酒石酸エルゴタミン（1~2 mg）の就寝前の短期間の予防内服は有効なこともある。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

- ・ 後頭部へのステロイド皮下注は予防効果を示すことが報告されている。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

- ・ メラトニンおよび炭酸リチウムはランダム化比較試験（RCT）で有効性が報告されている。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

●反復性群発頭痛の予防療法

- ・ Civamide（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。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

- ・ また米国ではガルカネズマブ皮下注が使用されているが、わが国において臨床試験は未施行である。なお欧州医薬品庁は使用を許可していない。

弱い推奨/エビデンスの確実性 A

●その他の予防療法

ガバペンチン、トピラマート、divalproex、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。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。ガンマナイフ治療も行われているが効果は確立されていない。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

群発頭痛の予防には有効な方法が少ないため、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。

1. 反復性群発頭痛および慢性群発頭痛の予防療法

a) Ca拮抗薬

海外でベラパミル 360 mg/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が、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⁾。さらに便秘の副作用もあるので注意を要する。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に対する保険診療上の適応外使用が認められたが、最大使用量は240 mg/日である。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(2021年9月現在、わが国では保険適用外)。

b) ステロイド

プレドニゾロン 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²⁾、2006年の欧州神経学会(EFNS)のガイドラインでは60~100 mgのプレドニゾロンを少なくとも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、推奨レベルAにランクされている³⁾。また、最近になりベラパミルとプレドニゾロンを併用することで、ベラパミル単独に比較して発作回数を有意に低下させることが明らかとなった⁴⁾。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、RCTは行われていない⁵⁾。またオープンラベル試験において、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⁶⁾。短期間使用による有効性について述べられているがエビデンスレベルの高いRCTが行われていないため⁷⁾、2010年の米国神経学会ガイドライン⁸⁾および2016年の米国頭痛学会ガイドライン⁹⁾では推奨レベルU(エビデンス不十分)に分類されている。わが国においては2011年9月28日に群発頭痛での適応外使用が認められている。

c) 酒石酸エルゴタミン

ステロイドと同様に短期間の予防内服が有効な例も多いが、プラセボとのRCTは行われていない⁸⁾。

d) 後頭部ステロイド皮下注

2つのRCTでプラセボと比較して有意に発作回数が減少したことが報告されている^{10,11)}。これらでは使用されているステロイドの種類のほか希釈液や注射回数³⁾が異なるため、適切な治療法を確立することが必要と2016年の米国頭痛学会ガイドラインに記載されているが、推奨のレベルAに分類されている⁹⁾。

e) メラトニン、炭酸リチウム

メラトニン 10 mg が有効というRCTの結果から¹²⁾、2010年の米国神経学会ガイドライン⁸⁾および2016年の米国頭痛学会ガイドライン⁹⁾では推奨のレベルCに分類している。メラトニンとプラセボの交叉比較試験ではプラセボとの差は認められないとする報告もある¹³⁾。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¹⁴⁾、プラセボとのRCTで効果の有意差は示されていない¹⁵⁾。副作用として振戦、甲状腺機能低下、腎性尿崩症などがあるため、長期使用の際にはリチウム血中濃度、腎機能および甲状腺機能に注意しなければならない。

い⁸⁾。

2. 反復性群発頭痛の予防療法

Civamide は、カプサイシンと類似の構造をもつ物質で、7日間の civamide 点鼻薬 [100 μ L of 0.025% civamide (25 μ g)] 連続使用は頭痛回数を減少させている¹⁶⁾。

3. その他の予防療法

ガバペンチン^{17,18)}、トピラマート¹⁹⁾、divalproex²⁰⁾、バクロフェン²¹⁾の有効性が報告されているが、RCT は行われておらず、効果の確立には至っていない。

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。

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²²⁾、翼口蓋神経節ブロック²³⁾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²⁴⁾は一部の症例で効果が認められているが最近では、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はできないとする報告もある^{25,26)}。

さらに大後頭神経の電気刺激²⁷⁾なども一部の症例では効果が報告されている。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 RCT は行われていない²⁸⁾。一方、スマトリプタン 300 mg/日の予防内服²⁹⁾、バルプロ酸³⁰⁾ および脳深部刺激療法^{31,32)} は RCT の結果、無効であったことが報告されており^{29,30,32)}、2010 年の米国神経学会ガイドライン⁸⁾ および 2016 年の米国頭痛学会ガイドライン⁹⁾ ではこれらの予防療法を行わないことが推奨されている。そのほか、難治性慢性群発頭痛にワルファリンが効果を示した例が報告され^{33,34)}、RCT も行われており³⁵⁾。2016 年の米国頭痛学会ガイドライン⁹⁾ では推奨のレベル C に分類されている。片頭痛の予防療法として FDA に認可されている CGRP モノクローナル抗体のなかでフレマネズマブおよびガルカネズマブの反復性群発頭痛と慢性群発頭痛に対する第Ⅲ相試験が海外で行われている^{36,37)}。プラセボによる発作回数の減少が 5.2 回/週に対し、ガルカネズマブ 300 mg の皮下注は、発作回数を 8.7 回/週と有意に減少させており³⁷⁾、ガルカネズマブは米国において 2019 年 6 月 FDA により反復性群発頭痛の第一選択薬として認可されている。

文献

- 1) Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al : Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache : double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000 ; 54(6) : 1382-1385.
- 2) Ekblom K, Hardebo JE : Cluster headache : aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002 ; 62(1) : 61-69.
- 3) May A, Leone M, Afra J, et al : EFNS Task Force : EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006 ; 13(10) : 1066-1077.
- 4) Obermann M, Nägel S, Ose C, et al : Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache : a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(1) : 29-37.
- 5) Mir P, Alberca R, Navarro A, et al : Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci* 2003 ; 24(5) : 318-321.
- 6) Antonaci F, Costa A, Candeloro E, et al : Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia*. 2005 ; 25(4) : 290-295.
- 7) Jammes JL : The treatment of cluster headaches with prednisone. *Dis Nerv Syst* 1975 ; 36(7) : 375-376.
- 8) Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM : Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010 ; 75(5) : 463-473.
- 9) Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, et al : Treatment of Cluster Headache : The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache* 2016 ; 56(7) : 1093-1106.
- 10) Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al : 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.
- 11) Leroux E, Valade D, Taifas I, et al : Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day : A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011 ; 10(10) :

- 891-897.
- 12) Leone M, D'Amico D, Moschiano F, et al : Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache : a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996 ; 16(7) : 494-496.
 - 13) Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, et al : Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache : a pilot study. *Headache* 2002 ; 42(8) : 787-792.
 - 14) Bussone G, Leone M, Peccarisi C : Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990 ; 30(7) : 411-417.
 - 15) Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, et al : Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997 ; 17(6) : 673-675.
 - 16) Saper JR, Klapper J, Mathew NT, et al : Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. *Arch Neurol* 2002 ; 59(6) : 990-994.
 - 17) Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, et al : Drug-resistant cluster headache responding to gabapentin : a pilot study. *Cephalalgia* 2001 ; 21(7) : 744-746.
 - 18) Vuković V, Lovrenčić-Huzjan A, Budisić M, et al : Gabapentin in the prophylaxis of cluster headache : an observational open label study. *Acta Clin Croat* 2009 ; 48(3) : 311-314.
 - 19) Lainez MJ, Pascual J, Pascual AM, et al : Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003 ; 43(7) : 784-789.
 - 20) 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.
 - 21) Hering-Hanit R, Gadoth N : The use of baclofen in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001 ; 5(1) : 79-82.
 - 22) Peres MF, Stiles MA, Siow HC, et al : Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002 ; 22(7) : 520-522.
 - 23) 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.
 - 24) Ford RG, Ford KT, Swaid S, : Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 1998 ; 38(1) : 3-9.
 - 25) McClelland S 3rd, Tendulkar RD, Barnett GH, et al : Long-term results of radiosurgery for refractory cluster headache. *Neurosurgery* 2006 ; 59(6) : 1258-1262.
 - 26) Donner A, Tamura M, Valade D, et al : Trigeminal nerve radiosurgical treatment in intractable chronic cluster headache : unexpected high toxicity. *Neurosurgery* 2006 ; 59(6) : 1252-1257.
 - 27) Magis D, Allena M, Bolla M, et al : Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache : a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007 ; 6(4) : 314-321.
 - 28) Zebenholzer K, Wöber C, Vigl M, et al : Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. *Headache* 2004 ; 44(4) : 361-364.
 - 29) Monstad I, Krabbe A, Miciceli G, et al : Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995 ; 35(10) : 607-613.
 - 30) El Amrani M, Massiou H, Bousser MG : A negative trial of sodium valproate in cluster headache : methodological issues. *Cephalalgia* 2002 ; 22(3) : 205-208.
 - 31) Franzini A, Ferroli P, Leone M, et al : Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches : first reported series. *Neurosurgery* 2003 ; 52(5) : 1095-1099.
 - 32) Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, et al : 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.
 - 33) Souza JA, Moreira Filho PF, Jevoux Cda C, et al : Remission of refractory chronic cluster headache after warfarin administrations : case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004 ; 62(4) : 1090-1091.
 - 34) Kowacs PA, Piovesan EJ, de Campos RW, et al : Warfarin as a therapeutic option in the control of chronic cluster headache : a report of three cases. *J Headache Pain* 2005 ; 6(5) : 417-419.
 - 35) Hakim SM : Warfarin for refractory chronic cluster headache : a randomized pilot study. *Headache* 2011 ; 51(5) : 713-725.
 - 36) Khan S, Olesen A, Ashina M : CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache : systematic review of clinical data. *Cephalalgia* 2019 ; 39(3) : 374-389.
 - 37) Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al : Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med* 2019 ; 381(2) : 132-141.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/2/16)
- cluster headache/ guideline 97 件
- "prevention" "cluster headache" limits : clinical trial, randomized controlled trial 64 件
- "prevention" "cluster headache" and "randomized controlled trial" 13 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

発作性片側頭痛にはインドメタシンが絶対的な治療効果を示すことから、インドメタシンが推奨される〔インドメタシン経口薬の最高量は75 mg/日まで、直腸投与（坐薬）は最高量100 mg/日まで〕。わが国で唯一のインドメタシン内服薬であったインテバンが販売中止となったが代替薬剤として、プロドラッグのインドメタシン ファルネシル、アセメタシンおよび、プログルメタシンがある。また、ピロシキカム、セレコキシブとそのほかのNSAIDs・COX-2 阻害薬、ベラパミル、アミトリプチリン、ガバペンチン、プレガバリン、トピラマート、メラトニンおよびステロイドなどが有効とする報告があるが、これらについての明確なエビデンスは確立されていない。

・インドメタシン **強い推奨/エビデンスの確実性 A**

・インドメタシンの代替薬剤（プロドラッグ）：

インドメタシン ファルネシル、アセメタシン、プログルメタシン

強い推奨/エビデンスの確実性 A

・その他の薬剤：

ピロシキカム、セレコキシブとそのほかのNSAIDs・COX-2 阻害薬、ベラパミル、アミトリプチリン、ガバペンチン、プレガバリン、トピラマート、メラトニン、ステロイド

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

発作性片側頭痛は片側性で同側の頭部自律神経症状を伴い、インドメタシンが絶対的に有効であることが特徴である¹⁾。TACsの1つに分類されるが、一方でインドメタシン反応性頭痛の1つでもある²⁾。インドメタシンは診断および治療を行ううえで重要な薬剤であるが、わが国において、2019年3月に徐放性インドメタシンカプセル（インテバン[®]SP）の販売が中止となった（経過措置満了日2020年3月末日）。代替薬剤としては、プロドラッグのインドメタシン ファルネシル、アセメタシン、プログルメタシンがある。また、これらの薬剤が胃腸障害などの副作用のため使用できない場合、ピロシキカム、セレコキシブとそのほかのNSAIDs・COX-2 阻害薬、ベラパミル、アミトリプチリン、ガバペンチン、プレガバリン、トピラマート、メラトニンおよびステロイドなどが有用であったとする報告がある。しかし、少数例での報告であり、エビデンスは十分でない。なお、わが国において、これらの薬剤に発作性片側頭痛への保険適用は認められていない。

解説・エビデンス

発作性片側頭痛の治療は、ICHD-3の診断基準には、「成人では経口インドメタシンは最低用量 150 mg/日を初期投与として使用し必要があれば 225 mg/日を上限に増量する」と記載されていた³⁾。しかし、わが国において、インドメタシンは 2019 年 3 月に販売中止となった(経過措置満了日 2020 年 3 月末日)。その代替薬剤としては、胃腸障害の副作用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、アセメタシン、プログルメタシンが使用可能であり(表 1)、経験的に有用である⁴⁾。インドメタシン ファルネシルはインドメタシンに脂溶性物質ファルネソールをキャリアとしてエステル結合させたもので、それによって小腸で加水分解を受けにくく、消化管障害を回避し、肝臓に移行して加水分解を受けるため副作用が軽減される。通常成人には 1 回 200 mg を朝夕 1 日 2 回、食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。アセメタシンは、肝臓でインドメタシンに代謝されて効力を発揮しインドメタシンとほぼ同等の抗炎症作用を示す。通常成人には 1 回 30 mg を 1 日 3~4 回(1 日量として 90~120 mg)経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高量は 180 mg とする。プログルメタシンはインドメタシンに抗潰瘍薬のプログルミドを結合させた薬剤であり、デスプログルミドプログルメタシンを経て最終的にインドメタシンになる。中間代謝産物のデスプログルミドプログルメタシンはロイコトリエン産生抑制作用を有しており、中間代謝産物と最終代謝産物の両方によって作用している。用量・用法は、通常成人 1 回 90 mg を 1 日 3 回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

インドメタシンおよびインドメタシンのプロドラッグであるインドメタシン ファルネシル、アセメタシン、プログルメタシンとカリウム保持性利尿薬であるトリアムテレンは併用禁忌である。これはトリアムテレン投与による腎臓血流低下に基づく腎臓障害防止のために代償性に腎臓で生じるプロスタグランジン合成亢進作用を、インドメタシンおよびそのプロドラッグが抑制するためである。

そのほか、ピロキシカム、セレコキシブとそのほかの NSAIDs・COX-2 阻害薬、ベラパミル、アミトリプチリン、ガバペンチン、プレガバリン、トピラマート、メラトニンおよびステロイド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。Baraldi ら⁵⁾は 1989~2017 年の報告を検索し、発作性片側頭痛に関する 250 報告から 59 の文献を抽出し、比較検討を行った⁶⁻⁶⁴⁾。インドメタシンは最も多く使用され(168 症例)、そのほかベラパミル(30 症例)、スマトリプタン(24 症例)、酸素(18 症例)、カルバマゼピン(15 症例)、トピラマート(12 症例)およびアミトリプチリンとピロキシカム(5 症例)が使用された。比較検討した結果、急性期および長期治療においてインドメタシンが最良であった。インドメタシン以外ではピロキシカムが有効であった。一方、酸素やスマトリプタンの有効性は

表 1 | わが国で使用可能なインドメタシンプロドラッグ

薬名	1 日最高量でのインドメタシン換算
インフリー® (インドメタシン ファルネシル)	51 mg (1 日最高量 200 mg×2)
ランツジール® (アセメタシン)	154.8 mg (1 日最高量 60 mg×3)
ミリダシン® (プログルメタシン)	89.64 mg (1 日最高量 90 mg×3)

※ランツジールの最高量で、ICHD-3の目標量のインドメタシン 150 mg を達成できる。

認められなかった。これは発作性片側頭痛と他の TACs の病態の違いを示唆するものと考えられる⁶⁵⁾。発作性片側頭痛のインドメタシン治療は長期にわたる場合が多いが、その 27% はインドメタシンによる有害事象によって継続することが困難となり、他の治療薬に変更を強いられる。以前はロフェコキシブへの切り替えが有効であったが、副作用のためロフェコキシブは現在使われていない。ピロキシカムもインドメタシン同様に長期間の使用は副作用を鑑みて避けるべきである。

発作性片側頭痛と片頭痛の病因には重複があるという仮説⁶⁶⁾ が提唱されて以来、片頭痛の予防療法として知られるトピラマートと Amitriptyline を用いた発作性片側頭痛への治療法が試みられており、有効性を示している。そのほか、ベラパミルも高い有効性を示している。一方、カルバマゼピンの有用性は低く発作性片側頭痛の治療薬としては推奨されない。いずれも少数の症例報告からの検討であるため、今後さらなる症例の蓄積が待たれる。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (HIS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018 ; 38 (1) : 1-211.
- 2) VanderPluym J : Indomethacin-responsive headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015 ; 15 (2) : 516.
- 3) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
- 4) Nicpoń KJ, Nicpoń KW, Jaroszuk-Nicpoń J : Prophylaxis of hemicrania continua : three cases effectively treated with acetaminophen. *Cephalalgia* 2011 ; 31 (5) : 625-627.
- 5) Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S, et al : Therapeutic approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks : a critical appraisal. *J Headache Pain* 2017 ; 18 (1) : 71.
- 6) Castellanos-Pinedo F, Zurdo M, Martínez-Acebes E : Hemicrania continua evolving from episodic paroxysmal hemicrania. *Cephalalgia* 2006 ; 26 (9) : 1143-1145.
- 7) 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.
- 8) Prakash S, Shah ND, Bhanvadia RJ : Hemicrania continua unresponsive or partially responsive to indomethacin : does it exist? A diagnostic and therapeutic dilemma. *J Headache Pain* 2009 ; 10 (1) : 59-63.
- 9) 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.
- 10) Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, et al : Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua : anesthetic blockades of pericranial nerves. *Funct Neurol* 1997 ; 12 (1) : 11-15.
- 11) Sjaastad O, Antonaci F : A piroxicam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Headache* 1995 ; 35 (9) : 549-550.
- 12) Miceli G, Cavallini A, Facchinetti F, et al : Chronic paroxysmal hemicrania : a chronobiological study (case report). *Cephalalgia* 1989 ; 9 (4) : 281-286.
- 13) Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Pérez-Martínez D, et al : Chronic paroxysmal hemicrania-ric syndrome. *Headache* 2000 ; 40 (8) : 682-685.
- 14) Benoliel R, Sharav Y : Paroxysmal hemicrania. Case studies and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 ; 85 (3) : 285-292.
- 15) Bingel U, Weiller E : An unusual indomethacin-sensitive headache : a case of bilateral episodic paroxysmal hemicrania without autonomic symptoms? *Cephalalgia* 2005 ; 25 (2) : 148-150.
- 16) Blankenburg M, Hechler T, Dubbel G, et al : Paroxysmal hemicrania in children—symptoms, diagnostic criteria, therapy and outcome. *Cephalalgia* 2009 ; 29 (8) : 873-882.
- 17) Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, et al : Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua : lack of efficacy of sumatriptan. *Headache* 1998 ; 38 (3) : 197-200.
- 18) Dodick DW : Extratrigeminal episodic paroxysmal hemicrania. Further clinical evidence of functionally relevant brain stem connections. *Headache* 1998 ; 38 (10) : 794-798.
- 19) Blau JN, Engel H : Episodic paroxysmal hemicrania : a further case and review of literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 ; 53 (4) : 343-344.
- 20) Boes CJ, Swanson JW, Dodick DW : Chronic paroxysmal hemicrania presenting as otalgia with a sensation of external acoustic meatus obstruction : two cases and a pathophysiologic hypothesis. *Headache* 1998 ; 38 (10) : 787-791.
- 21) Mateo I, Pascual J : Coexistence of chronic paroxysmal hemicrania and benign cough headache. *Headache* 1999 ; 39 (6) : 437-438.
- 22) Zidverc-Trajkovic J, Pavlovic AM, Mijajlovic M, et al : Cluster headache and paroxysmal hemicrania : differential diagnosis. *Cephalalgia* 2005 ; 25 (4) : 244-248.
- 23) Newman LC, Lipton RB, Solomon S : Episodic paroxysmal hemicrania : 3 new cases and a review of literature. *Headache*

- 1993 ; 33(4) : 195-197.
- 24) Centonze V, Bassi A, Causarano V, et al : Simultaneous occurrence of ipsilateral cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania : a case report. *Headache* 2000 ; 40(1) : 54-56.
 - 25) Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ : Paroxysmal hemicrania in a family. *Cephalalgia* 2006 ; 26(4) : 486-488.
 - 26) Evans RW, Olesen J : Remitting chronic paroxysmal hemicrania or episodic paroxysmal hemicrania? *Headache* 2000 ; 40(10) : 858-859.
 - 27) Evans RW : Bilateral paroxysmal hemicrania with autonomic symptoms : the first case report. *Cephalalgia* 2007 ; 28(2) : 191-192.
 - 28) de Almeida DB, Cunali PA, Santos HL, et al : Chronic paroxysmal hemicrania in early childhood : case report. *Cephalalgia* 2004 ; 24(7) : 608-609.
 - 29) Sarlani E, Schwartz AH, Greenspan JD, et al : Chronic paroxysmal hemicrania : a case report and review of literature. *J Orofac Pain* 2003 ; 17(1) : 74-78.
 - 30) Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ : Paroxysmal hemicrania : a prospective clinical study of 31 cases. *Brain* 2008 ; 131(Pt4) : 1142-1155.
 - 31) Fuad F, Jones NS : Paroxysmal hemicrania and cluster headache : two discrete entities or is there an overlap? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002 ; 27(6) : 472-479.
 - 32) Warner JS, Wamil AW, McLean MJ : Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1994 ; 34(10) : 597-599.
 - 33) Tehindrazanarivelo AD, Visy JM, Bousser MG : Ipsilateral cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania : two case reports. *Cephalalgia* 1992 ; 12(5) : 318-320.
 - 34) Tarantino S, Vollono C, Capuano A, et al : Chronic paroxysmal hemicrania in pediatric age : report of two cases. *J Headache Pain* 2011 ; 12(2) : 263-267.
 - 35) Totczek A, Diener HC, Gaul C : Concomitant occurrence of different trigeminal autonomic cephalalgias : a case series and review of the literature. *Cephalalgia* 2014 ; 34(3) : 231-235.
 - 36) Talvik I, Peet A, Talvik T : Three-year follow-up of a girl with chronic paroxysmal hemicrania. *Pediatr Neurol* 2009 ; 40(1) : 68-69.
 - 37) Siow HC : Seasonal episodic paroxysmal hemicrania responding to cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cephalalgia* 2004 ; 24(5) : 414-415.
 - 38) Pugach NL : An unusual form of TAC-TAC sine autonomic phenomena. *J Headache Pain* 2008 ; 9(5) : 331-332.
 - 39) Rossi P, Di Lorenzo G, Faraoni J, et al : Seasonal, extratrigeminal, episodic paroxysmal hemicrania successfully treated with single suboccipital steroid injections. *Eur J Neurol* 2005 ; 12(11) : 903-906.
 - 40) Mathew NT, Kailasam J, Fischer A : Responsiveness to celecoxib in chronic paroxysmal hemicrania. *Neurology* 2000 ; 55(2) : 316.
 - 41) Seidel S, Wöber C : Paroxysmal hemicrania with visual aura in a 17-year-old boy. *Headache* 2009 ; 49(4) : 607-609.
 - 42) Morelli N, Mancuso M, Felisati G, et al : Does sphenopalatine endoscopic ganglion block have an effect in paroxysmal hemicrania? A case report. *Cephalalgia* 2009 ; 30(3) : 365-367.
 - 43) Lisotto C, Maggioni F, Mainardi F, et al : Rofecoxib for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Cephalalgia* 2003 ; 23(4) : 318-320.
 - 44) Pascual J, Quijano J : A case of chronic paroxysmal hemicrania responding to subcutaneous sumatriptan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 65(3) : 407.
 - 45) Mulder LJMM, Spierings ELH : Non-lateralized pain in a case of chronic paroxysmal hemicrania? *Cephalalgia* 2004 ; 24(1) : 52-53.
 - 46) Prakash S, Belani P, Susvirkar A, Trivendi A, et al : Paroxysmal hemicrania : a retrospective study of a consecutive series of 22 patients and a critical analysis of the diagnostic criteria. *J Headache Pain* 2013 ; 14(1) : 26.
 - 47) Shah ND, Prakash S : Coexistence of cluster headache and paroxysmal hemicrania : does it exist? A case report and literature review. *J Headache Pain* 2009 ; 10(3) : 219-223.
 - 48) Sanahuja J, Vazquez P, Falguera M : Paroxysmal hemicrania-tic syndrome responsive to acetazolamide. *Cephalalgia* 2005 ; 25(7) : 547-549.
 - 49) Müller KI, Bekkelund SI : Hemicrania continua changed to chronic paroxysmal hemicrania after treatment with cyclooxygenase-2 inhibitor. *Headache* 2011 ; 51(2) : 300-305.
 - 50) Raieli V, Cicala V, Vanadia F : Pediatric paroxysmal hemicrania : a case report and some clinical considerations. *Neurol Sci* 2015 ; 36(12) : 2295-2296.
 - 51) Zukerman E, Peres MFP, Kaup AO, et al : Chronic paroxysmal hemicrania-tic syndrome. *Neurology* 2000 ; 54(7) : 1524-1526.
 - 52) Shabbir N, McAbee G : Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache* 1994 ; 34(4) : 209-210.
 - 53) Maggioni F, Palmieri A, Viaro F, et al : Menstrual paroxysmal hemicrania, a possible new entity? *Cephalalgia* 2007 ; 27(9) : 1085-1087.
 - 54) Caminero AB, Pareja JA, Dobato JL : Chronic paroxysmal hemicrania-tic syndrome. *Cephalalgia* 1998 ; 18(3) : 159-161.
 - 55) Dahlöf C : Subcutaneous sumatriptan does not abort attacks of chronic paroxysmal hemicrania (CPH). *Headache* 1993 ; 33(4) : 201-202.

- 56) Boes CJ, Matharu MS, Goadsby PJ : The paroxysmal hemicrania-tic syndrome. *Cephalalgia* 2003 ; 23(1) : 24-28.
- 57) Pareja J, Pareja J : Chronic paroxysmal hemicrania coexisting with migraine. Differential response to pharmacological treatment. *Headache* 1992 ; 32(2) : 77-78.
- 58) Pareja JA, Caminero AB, Franco E, et al : Dose, efficacy and tolerability for long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Cephalalgia* 2001 ; 21(9) : 906-910.
- 59) Pareja JA : Chronic paroxysmal hemicrania : dissociation of the pain and autonomic features. *Headache* 1995 ; 35(2) : 111-113.
- 60) Boes CJ, Dodick DW : Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania : a review of 74 patients. *Headache* 2002 ; 42(8) : 699-708.
- 61) Evers S, Husstedt IW : Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996 ; 36(7) : 429-432.
- 62) Kudrow DB, Kudrow L : Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1989 ; 29(5) : 280-281.
- 63) Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, et al : Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain* 2001 ; 91(3) : 195-199.
- 64) Walcott BP, Bamber NI, Anderson DE : Successful treatment of chronic paroxysmal hemicrania with posterior hypothalamic stimulation : technical case report. *Neurosurgery* 2009 ; 65(5) : E997.
- 65) Leone M, Bussone G : Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol* 2009 ; 8(8) : 755-764.
- 66) Terlizzi R, Cevoli S, Nicodemo M, et al : A case of strictly unilateral migraine without aura transformed in an episodic hemicrania continua. *Neurol Sci* 2011 ; 32(1) : 169-170.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/9/30)
paroxysmal hemicrania 445 件
& indomethacin 223 件

短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNHA) (SUNCT および 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、大規模の対照研究は行われていない。症例研究などからはラモトリギンが最も有効で、そのほかにガバペンチンやトピラマートが有効とされている。また、日常生活に非常に強く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。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing : SUNCT) および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) は短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks : SUNHA) のサブタイプに分類されている。SUNCT 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 は、結膜充血と流涙のどちらかを有していればよい。SUNCT、SUNA の治療法について文献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 年の EFNS のガイドラインには 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、日常生活に非常に強く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。一方、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レビューが報告されている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%以上低下したと報告されている⁴⁾。

ガバペンチンでは, 600 mg/日で開始し, 1週間経過観察し発作がある場合は900 mg/日まで増量した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を生理食塩水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例で効果があったと報告されている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/日に増量して継続し, 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日後に発作が再発したため内服を再開し, 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, 有痛性感覚消失や片側難聴, 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では三叉神経のガンマナイフによる治療が必ずしも適しているわけではないことも示されている¹¹⁾。

2002~2015年において診察したSUNCTおよびSUNAについての治療のレビューでは急性期治療に関してはリドカイン静注の有効性が報告されている(SUNCT 15例中15例に有効, SUNA 9例中8例に有効)。また予防療法としてSUNCTではラモトリギン〔29例中16例有効(62%)〕およびトピラマート〔27例中13例有効(48%)〕, SUNAではラモトリギン〔16例中5例有効(31%)〕およびガバペンチン〔18例中7例有効(39%)〕での効果が報告されている¹²⁾。さらにSUNCTに対するトピラマート100 mgのランダム化プラセボクロスオーバー試験では5例中, 有効2例, 不変2例, 増悪1例と報告されている¹²⁾。

文献

- 1) May A, Leone M, Afra J, et al : 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, et al : Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 2001 ; 57(9) : 1723-1725.
- 5) Etemadifar M, Maghzi AH, Ghasemi M, et al : 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, 他 : 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, et al : 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.

- 12) Weng HY, Cohen AS, Schankin C, et al : Phenotypic and treatment outcome data on SUNCT and SUNA, including a randomised placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2018 ; 38(9) : 1554-1563.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/6/10)
 - SUNCT and treatment limits activated : clinical trial results 6 件
 - SUNCT and treatment limits activated : meta analysis results 2 件
 - SUNCT and radiosurgery results 4 件

持続性片側頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

・ 診断

ICHD-3 に準拠して診断する。

推奨：該当なし

・ 治療

インドメタシンに絶対的な効果を示す。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

背景・目的

持続性片側頭痛は比較的まれな疾患である。一側に限局した持続性の頭痛があり、繰り返し増悪する。同側の自律神経症状を伴い、インドメタシンに絶対的な効果を示すといった特徴があるが、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。ICHD-3 では、その特徴から「三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs)」に分類が変更された。

解説・エビデンス

1. 診断

ICHD-3 における 3.4 「持続性片側頭痛」の診断基準^{1,2)}

- A. B～D を満たす一側性の頭痛がある
- B. 3 ヶ月を超えて存在し、中等度～重度の強さの増悪を伴う
- C. 以下の 1 項目以上を認める
 - ① 頭痛と同側に少なくとも以下の症状あるいは徴候の 1 項目を伴う
 - a) 結膜充血または流涙 (あるいはその両方)
 - b) 鼻閉または鼻漏 (あるいはその両方)
 - c) 眼瞼浮腫
 - d) 前額部および顔面の発汗
 - e) 縮瞳または眼瞼下垂 (あるいはその両方)
 - ② 落ち着きのない、あるいは興奮した様子、あるいは動作による痛みの増悪を認める
- D. 治療量のインドメタシンに絶対的な効果を示す
- E. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

ICHD-2 では「その他の一次性頭痛」に分類されていたが、ICHD-3 では、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ることから、「三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs)」に含まれることになった。

2. 特徴

持続性片側頭痛は比較的まれな疾患であるが、現在までに1,000例以上の報告例があり、症例集積研究が中心である³⁻¹⁰⁾。1981年のMedinaら¹¹⁾によるものが最初の報告例と考えられ、1984年にSjaastadら¹²⁾がhemicrania continuaと命名した。一側に限局した頭痛のなかでは、群発頭痛、片頭痛、頸原性頭痛に次いで4番目に多いと考えられている¹³⁾。罹患率は、頭痛あるいは神経クリニックを受診した頭痛患者のうち、1.7% (95%信頼区間1.3~2.3%)と報告されている。鑑別診断が困難な症例が多く、発症から診断までの期間は平均8.0±7.2年 (95%信頼区間1.3~21年)である。発症年齢は5~77歳と幅広く、平均発症年齢は約40歳である。男女比は約1:1.8と女性に多い。

頭痛は一側に限局する軽~中等度の持続性の鈍痛や圧痛である。痛みの部位は三叉神経の第1枝領域に多く、眼窩部、上眼窩部、側頭部が中心である。頭痛は持続性だが反復して増悪し、後頭部や頸部、口腔内などにも痛みは広がる。増悪時は片頭痛様の拍動性頭痛や悪心などの随伴症状を呈することが多く、患者の約半分が人生で最もひどい痛みであると述べている¹⁴⁾。増悪時の持続時間は平均32分とする報告があるもの、数秒~約2週間と幅広い。増悪回数は1日20回~4ヵ月に1回とさまざまである。60%以上の患者で同側の自律神経症状がみられ¹⁵⁾、流涙が最も多い。眼内異物感、顔面の腫脹、眼の掻痒感も特徴的な所見と考えられている。増悪の誘因として、ストレスの悪化やストレスからの解放、月経が報告されている。

治療量のインドメタシンで完全寛解することが特徴であり、INDOTESTとして、インドメタシン50~100mg筋注による頭痛消失が診断に有用であるが¹⁶⁾、わが国では注射製剤は1mg製剤しかなく保険適用はない。ICHD-3では、1年以上痛みが持続する非寛解型と、少なくとも1日以上痛みがない期間のある寛解型に分類されている。日本人での報告も認められるが、ごく少数例である¹⁷⁻¹⁹⁾。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-3の診断基準以外の自律神経症状を呈する症例の存在もごく少数であるが報告されている。PETにて対側後部視床下部や同側背側吻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²⁰⁾。

多くの疾患において持続性片側頭痛様の頭痛がみられるため、鑑別診断が非常に重要である。頭部外傷後、開頭術後や産後に発症することや、患者は増悪時の頭痛のみ訴えることが多いため、詳細な病歴や持続する軽~中等度の頭痛の有無を聴取する。鑑別診断として、片側限局性の慢性片頭痛、群発頭痛、頸原性頭痛、副鼻腔疾患の報告が多い。さらに、新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH)、下垂体腫瘍などの頭蓋内腫瘍、動脈解離、脳静脈血栓症、脳幹梗塞、頸動脈海綿静脈洞瘻などの血管疾患、肥厚性硬膜炎、鼻咽頭腫瘍、炎症性眼窩偽腫瘍、Raeder paratrigeminal neuralgia、歯疾患、顎関節疾患、非転移性肺癌、眼部带状疱疹、経皮ニトログリセリン製剤による頭痛などが報告されており、耳鼻科医や歯科・口腔外科医など、各専門医が協力して診断に取り組む必要がある。

3. 治療

治療量のインドメタシンに絶対的な効果を示す。明らかな作用機序は不明だが、中枢神経系への移行や一酸化窒素に依存した血管拡張を阻害することが推測されている²¹⁾。一般的に25~75mgで開始し、効果がない場合は3~5日おきに徐々に増量する。有効量は50~300mg/日と報告されているが、500mg/日必要であった症例も散見される。インドメタシン投与後、24時間以内に10%、1週間以内に43%が寛解している²²⁾。16人を長期にわたり観察した報告では、60%弱が少量のインドメタシンの持続内服が必要であり、15%の患者は中止後

再発している²³⁾。それゆえ頭痛寛解後、インドメタシンは3~6ヵ月ごとに徐々に減量することが推奨されている。長期にわたる内服治療が必要なが多いが、投与患者の20~75%に副作用がみられ、めまいや消化器系の副作用などが問題になる^{14,24)}。また、治療過程でインドメタシン使用過多による頭痛の合併も報告されている^{14,25)}。わが国では、インドメタシンの直腸投与は最高量100mgまでとされている。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 ファルネシルは使用可能で、経験的に有効な場合がある(わが国でのインドメタシン使用に関してはCQ IV-9参照)。

そのほか、メラトニン、イブプロフェン、ナプロキセン、アスピリン、トピラマート、COX-2阻害薬、プレガバリン、ステロイドなどが有効だった例が報告されているが、一定の結果は得られていない。さらに、眼窩上神経あるいは大後頭神経ブロック²⁶⁾、後頭神経刺激療法²⁷⁾、迷走神経刺激術²⁸⁾、A型ボツリヌス毒素(BoNT-A)²⁹⁾、C2腹側枝、C2後根神経節、翼口蓋神経節、眼窩上神経に対するラジオ波焼灼術^{30,31)}などの有効例も報告されているが、エビデンスが十分ではない。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018 ; 38(1) : 1-211.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018年.
- 3) Prakash S, Patel P : Hemicrania continua : clinical review, diagnosis and management. *J Pain Res* 2017 ; 10 : 1493-1509.
- 4) Mehta A, Chilakamarri P, Zubair A, et al : Hemicrania continua : a clinical perspective on diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018 ; 18(12) : 95.
- 5) Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ : Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003 ; 63(16) : 1637-1677.
- 6) Trucco M, Mainardi F, Maggioni F, et al : Chronic paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and UNCT syndrome in association with other pathologies : a review. *Cephalalgia* 2004 ; 24(3) : 173-184.
- 7) 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.
- 8) Peres MF, Silberstein SD, Nahmias S, et al : Hemicrania continua is not that rare. *Neurology* 2001 ; 57(6) : 948-951.
- 9) Pareja JA, Vincent M, Antonaci F, et al : Hemicrania continua : diagnostic criteria and nosologic status. *Cephalalgia* 2001 ; 21(9) : 874-877.
- 10) Marmura MJ, Silberstein SD, Gupta M : Hemicrania continua : who responds to indomethacin? *Cephalalgia* 2009 ; 29(3) : 300-307.
- 11) Medina JL, Diamond S : Cluster headache variant : spectrum of a new headache syndrome. *Arch Neurol* 1981 ; 38(1) : 705-709.
- 12) Sjaastad O, Spierings EL : "Hemicrania continua" : another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 1984 ; 4(1) : 65-70.
- 13) Prakash S, Rathore C : Side-locked headaches : an algorithm-based approach. *J Headache Pain* 2016 ; 17(1) : 95.
- 14) Cittadini E, Goadsby PJ : Hemicrania continua : a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. *Brain* 2010 ; 133(Pt 7) : 1973-1986.
- 15) Newman LC, Lipton RB, Solomon S : Hemicrania continua : ten new cases and a review of the literature. *Neurology* 1994 ; 44(11) : 2111-2114.
- 16) Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, et al : Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin : the 'indotest'. *Headache* 1998 ; 38(2) : 122-128.
- 17) 石崎公郁子, 竹島多賀夫, 井尻珠美, 他 : Hemicrania continua の1例 わが国第1例. *臨床神経* 2002 ; 42(8) : 754-756.
- 18) 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.
- 19) 園野大介 : 持続性片側頭痛. *日本頭痛学会誌* 2019 ; 46(1) : 163-167.
- 20) Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, et al : Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache* 2004 ; 44(8) : 747-761.
- 21) Summ O, Andreou AP, Akerman S, et al : A potential nitrenergic mechanism of action for indomethacin, but not of other COX inhibitors : relevance to indomethacin-sensitive headaches. *J Headache Pain* 2010 ; 11(6) : 477-483.
- 22) Prakash S, Golwala P : A proposal for revision of hemicrania continua diagnostic criteria based on critical analysis of 62 patients. *Cephalalgia* 2012 ; 32(11) : 860-868.
- 23) Pareja JA, Caminero AB, Franco E, et al : Dose, efficacy, and tolerability of long-term indomethacin treatment for chronic

- paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Cephalalgia* 2001 ; 21 (9) : 906-910.
- 24) Prakash S, Husain M, et al : Shah N. Is there need to search for alternatives to indomethacin for hemicrania continua? Case reports and a review. *J Neurol Sci* 2009 ; 277 (1-2) : 187-190.
 - 25) Jürgens TP, Schulte LH, May A : Indomethacin-induced de novo headache in Hemicrania continua—fighting fire with fire? *Cephalalgia* 2013 ; 33 (14) : 1203-1205.
 - 26) Guerrero AL, Herrero-Velázquez S, Peñas ML, et al : Peripheral nerve blocks : a therapeutic alternative for hemicrania continua. *Cephalalgia* 2012 ; 32 (6) : 505-508.
 - 27) Burns B, Watkins L, Goadsby PJ : Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation using the novel bion device : long term follow up of six patients. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 (11) : 1001-1012.
 - 28) Eren O, Straube A, Schöberl F, et al : Hemicrania continua : beneficial effect of non-invasive vagus nerve stimulation in a patient with contraindication for indomethacin. *Headache* 2017 ; 57 (2) : 298-301.
 - 29) Miller S, Correia F, Lagrata S, et al : OnabotulinumtoxinA for hemicrania continua : open label experience in 9 patients. *J Headache Pain* 2015 ; 16 : 19.
 - 30) Beams JL, Kline MT, Rozen TD : Treatment of hemicrania continua with radiofrequency ablation and long-term follow-up. *Cephalalgia* 2015 ; 35 (13) : 1208-1213.
 - 31) Weyker P, Webb C, Mathew L : Radiofrequency ablation of the supraorbital nerve in the treatment algorithm of hemicrania continua. *Pain Physician* 2012 ; 15 (5) : E719-724.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/1/17)
 - hemicrania continua 401 件
 - & indomethacin 221 件
 - & indomethacin farnesil 221 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2021/1/17)
 - hemicrania continua 17 件
 - 持続性片側頭痛 27 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3版（ICHD-3）では「その他の一次性頭痛疾患（Other primary headache disorders）」としてまとめられている。一次性咳嗽性頭痛，一次性運動時頭痛，性行為に伴う一次性頭痛，一次性雷鳴頭痛，寒冷刺激による頭痛，頭蓋外からの圧力による頭痛，一次性穿刺様頭痛，貨幣状頭痛，睡眠時頭痛，新規発症持続性連日性頭痛（NDPH）に分類される

推奨：該当なし

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 ICHD-1^{1,2)} では，これらの頭痛は「Miscellaneous headaches unassociated with structural lesion（器質的病変を伴わない各種の頭痛）」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。

2004年に国際頭痛分類第2版（ICHD-2³⁾）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り，「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（NDPH）」のタイプに分類された。

2013年には ICHD-3⁴⁾ が発表され，5年の試用期間を経て2018年に ICHD-3⁵⁾ および3その日本語版⁶⁾ が発表され，「その他の一次性頭痛」の項も若干の改訂が行われた（ICHD-3^β から英語の分類名はそのままだが，日本語訳が「その他の一次性頭痛疾患」に変更された）。

解説・エビデンス

頭痛の分類は2018年に発表された ICHD-3⁴⁾ に準拠して行われる。ICHD-3では，片頭痛，緊張型頭痛，群発頭痛以外の一次性頭痛は4「その他の一次性頭痛疾患」として以下の10項目に分類されている。すなわち，4.1「一次性咳嗽性頭痛」，4.2「一次性運動時頭痛」，4.3「性行為に伴う一次性頭痛」，4.4「一次性雷鳴頭痛」，4.5「寒冷刺激による頭痛」，4.6「頭

蓋外からの圧力による頭痛」, 4.7「一次性穿刺様頭痛」, 4.8「貨幣状頭痛」, 4.9「睡眠時頭痛」, 4.10「新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH)」である。ICHD-2では「持続性片側頭痛」が含まれていたが、「三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs)」に属するという証拠が示され、ICHD-3 β から3.4にコード化された。

4.1「一次性咳嗽性頭痛」は、頭蓋内疾患が存在しない状態で、咳またはいきみにより誘発される頭痛である。ICHD-2では持続時間が30分までであったが、ICHD-3 β 以降2時間までに変更された。

4.2「一次性運動時頭痛」は、ICHD-2では一次性労作性頭痛と言われていた。以前は労作によって誘発される拍動性頭痛と定義されていたが、ICHD-3 β 以降は頭痛の性状は削除された。

4.3「性行為に伴う一次性頭痛」は、ICHD-2では「オルガスム前頭痛」と「オルガスム時頭痛」に細分類されていたが、ICHD-3 β 以降「性行為に伴う一次性頭痛」に統一された。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、オルガスム直前かオルガスム時に突発するもしくは突然増強する激しい頭痛であるが、原因となる頭蓋内疾患は存在しない。

4.4「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。ICHD-2では発作の持続は1時間～10日間とされていたが、ICHD-3 β 以降は5分以上に変更された。くも膜下出血 (SAH) をはじめとする、重篤な血管性頭蓋内疾患に伴って雷鳴頭痛が出現することがあり、すべての器質的疾患が明確に否定された場合にのみ一次性雷鳴頭痛と診断される。同様に4.1「一次性咳嗽性頭痛」4.2「一次性運動時頭痛」4.3「性行為に伴う一次性頭痛」も雷鳴頭痛として発現することがあるが、「一次性雷鳴頭痛」とはコード化されない。血管攣縮は可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS) の初期には認められないことがある。このようなことから、「一次性雷鳴頭痛の疑い」という病名は仮にでもつけられるべきものではない。

4.5「寒冷刺激による頭痛」は、ICHD-2では「頭部神経痛および中枢性顔面痛」にコード化されていたが、ICHD-3 β からは「その他の一次性頭痛」に移動となった。寒冷刺激による頭痛は、極度の環境温度に無防備に頭部がさらされた後の頭痛である4.5.1「外的寒冷刺激による頭痛」と、アイスクリーム頭痛として知られている4.5.2「冷たいものの摂取または冷気吸息による頭痛」のサブタイプからなる。

4.6「頭蓋外からの圧力による頭痛」は、ICHD-3 β から新たに「その他の一次性頭痛疾患」にコード化された。ICHD-2では「頭部神経痛および中枢性顔面痛」のなかで、きついヘッドバンドや帽子の着用による「外的圧迫による頭痛」とコード化されていたものが4.6.1「頭蓋外からの圧迫による頭痛」となり、新たに追加されたポニーテール頭痛として知られる4.6.2「頭蓋外からの牽引による頭痛」とともにこの分類を構成する。

4.7「一次性穿刺様頭痛」は、局所構造物または脳神経の器質的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。アイスピック頭痛として知られている。ICHD-2の診断基準に、「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」とあったが、70%の症例で三叉神経領域外に起こるため、ICHD-3 β 以降その文言は削除された。

4.8「貨幣状頭痛」はICHD-2では付録 (Appendix) の「頭部神経痛と中枢性顔面痛」のなかにコード化されていたが、ICHD-3 β からは「その他の一次性頭痛」にコード化された。円形または楕円形で直径は1～6 cmの頭皮の小領域に限局した痛みを特徴とする。

4.9「睡眠時頭痛」は睡眠中のみに、頻回に繰り返し起こる頭痛発作である。ICHD-2では

持続時間が15分以上であったのが、ICHD-3 β 以降15分以上4時間までに変更された。また初発年齢が50歳以上と定義されていたが、若年者でも発症することがあるため年齢の基準は削除された。睡眠中に起こり、覚醒を引き起こすほかの頭痛の原因（群発頭痛、睡眠時無呼吸、夜間の高血圧、低血糖、薬剤の使用過多など）を除外する必要がある。

4.10「新規発症持続性連日性頭痛（NDPH）」はICHD-2では片頭痛または緊張型頭痛のいずれかの特徴を伴う場合があると記載されている一方で、診断基準Cでは緊張型頭痛としての性質が強調されていた。ICHD-3 β からはその文言は削除され、発症時点が明確で、24時間以内に持続的かつ非寛解性の痛みとなり、3ヵ月を超えて持続する頭痛として明記された。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(Suppl 7): 1-96.
- 2) 国際頭痛学会, 頭痛分類委員会, 頭痛研究会(訳): 頭痛, 頭痛神経痛, 顔面痛の分類及び診断基準. 頭痛研究会会誌. 1991; 18(1): 91-102.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 1-160.
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition(beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.
- 5) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211.
- 6) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB: PubMed(2019/6/15)
 - headache & headache disorders 3,1046 件
 - headache & primary cough headache 4,056 件(review, human)
 - headache & primary exercise headache 193 件
 - headache & primary headache associated with sexual activity 62 件
 - headache & primary thunderclap headache 4,032 件(review, human)
 - headache & cold stimulus headache 31 件
 - headache & external pressure headache 115 件
 - headache & primary stabbing headache 4,026 件(review, human)
 - headache & primary stabbing headache 4,026 件(review, human)
 - headache & nummular headache 86 件
 - headache & hypnic headache 4,036 件(review, human)
 - headache & new daily persistent headache 219 件
- ・ 検索 DB: 医中誌 Web(2019/6/15)
 - その他の一次性頭痛 39 件

一次性咳嗽性頭痛，一次性運動時頭痛， 一次性穿刺様頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

・診断

一次性咳嗽性頭痛，一次性運動時頭痛，一次性穿刺様頭痛は ICHD-3 の診断基準に準拠して診断する。

推奨：該当なし

・治療

これらの頭痛の治療に関するランダム化比較試験（RCT）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。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

一次性咳嗽性頭痛，一次性運動時頭痛，一次性穿刺様頭痛は，片頭痛，緊張型頭痛，三叉神経・自律神経性頭痛以外のその他の一次性頭痛疾患に含まれる比較的まれな疾患である．本 CQ の目的は，これら 3 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⁾

a. 一次性咳嗽性頭痛

一次性咳嗽性頭痛は，咳嗽やいきみ，Valsalva 手技により瞬時に出現する頭痛であり，通常両側性で後頭部に鋭く刺すような痛みをきたすことが多い．主に 40 歳以上の年齢で見られる．診断基準では 2 回以上のエピソードを要する．以前は良性咳嗽性頭痛（benign cough headache）や Valsalva 手技頭痛（Valsalva-maneuvre headache）と称されていた．頭蓋内器質的疾患により，症候性に咳嗽性頭痛をきたすことがあるので，造影 MRI などの神経画像検査により器質的疾患を除外する必要がある．

4.1 「一次性咳嗽性頭痛」の診断基準

A. B～D を満たす頭痛が 2 回以上ある

B. 咳，いきみ，またはその他のヴァルサルヴァ手技（あるいはこれらの組み合わせ）に伴ってのみ誘発されて起こる（注①）

C. 突発性に起こる（注②）

D. 1 秒～2 時間持続する (注②)

E. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない (注③)

◎注

①頭痛は、咳嗽または他の刺激の後に発現する。

②頭痛は、ほぼ直後にピークに達し、数秒～数分の間で消退する (しかし、軽度～中等度の頭痛が2時間みられる患者がいる)。

③症候群としての咳嗽性頭痛は、約40%が症候性で大半がアルノルド・キアリ奇形I型 (Arnold-Chiari malformation type I) である。その他、特発性低頭蓋内圧性頭痛、頸動脈あるいは椎骨脳底動脈疾患、中・後頭蓋窩の腫瘍、中脳嚢胞、頭蓋底陥入症、扁平頭蓋、硬膜下血腫、脳動脈瘤および可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome : RCVS) が原因となることが報告されている。神経画像検査は、頭蓋内の病変または異常を検索するにあたり重要な役割を果たす。テント下の腫瘍は、小児において頭蓋内占拠性病変の50%以上を占めることから、小児の咳嗽性頭痛は、原因疾患がないことが証明されるまでは症候性であることを考える。

b. 一次性運動時頭痛

ICDH-2では、労作中あるいは労作後に誘発される拍動性頭痛として、一次性労作性頭痛 (primary exertional headache) という用語が使われていたが、ICDH-3で名称が変更された。一次性運動時頭痛はどのような運動の種類によっても誘発されるが、通常、持続的な激しい身体的運動により誘発される。頭痛の性状は拍動性であることが多い。重量挙げ選手頭痛 (weight-lifter's headache) のようなサブタイプも知られているが、個別には分類しない。初発例では頭蓋内器質的疾患を除外する必要がある。

4.2 「一次性運動時頭痛」の診断基準

A. BおよびCを満たす頭痛が2回以上ある

B. 激しい身体的な運動中または運動後にのみ誘発されて起こる

C. 48時間未満の持続

D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない (注①)

◎注

①症候性の症例も存在する。これらの特徴をもつ頭痛が最初に発現した場合は、必ずしも膜下出血、動脈解離、RCVSを除外する必要がある。

c. 一次性穿刺様頭痛

一次性穿刺様頭痛では鋭く刺すような短時間の頭部の痛みが単回または連続して一過性に出現する。以前はアイスピック頭痛 (ice-pick pains) やジャブ・ジョルト (jabs and jolts) などの疾患名で報告されていた。頭痛の程度は強いが、その持続時間は数秒 (3秒以内) のことが多く、頭痛出現の間隔は不規則である。頭痛の起こる部位に関して ICHD-2では「専らまたは主として、三叉神経第1枝領域に生ずる」ことが診断基準に挙げられていた。しかし、実際は三叉神経領域外のことが多く、ICHD-3では部位に関する記載は削除されている。結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛用頭痛発作 (SUNCT) や群発頭痛とは異なり、自律神経症状は伴わない。診断は ICHD-3を参照して行われるが、頭蓋内器質的疾患に伴い短時間の突発性頭痛をきたすことがあり、穿刺様の痛みが常に1ヵ所に限定して起こる場合には、

神経画像検査による除外診断を行う。

4.7 「一次性穿刺様頭痛」の診断基準

- A. BおよびCを満たす自発的な単回または連続して起こる穿刺様の頭部の痛みがある
- B. それぞれの穿刺様の痛みは数秒まで持続する（注①）
- C. 穿刺様の痛みは不規則な頻度で、1日に1～多数回再発する（注②）
- D. 頭部自律神経症状がない
- E. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

◎注

- ① 穿刺様の痛みは、80%で3秒以内であったとする研究がある。まれに10～120秒持続する。
- ② 発作頻度は一般に少なく、1日に1回あるいは数回である。まれな症例では、穿刺様の痛みが数日繰り返し起こり、また1週間持続する重積状態を呈した1つの記載がある。

2. 治療

a. 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。Mathew²⁾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/日の有効性を最初に報告した。16例の患者に対してインドメタシン50～200 mg/日（平均78 mg/日）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³⁾、Pascualらの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例で治療効果を認め⁴⁾、9例に投与した報告でも全例が改善していた⁵⁾。また、Chenらは55例の一次性咳嗽性頭痛患者にインドメタシン75 mg/日を投与し、72.7%（寛解24例、部分寛解16例）で有効であったと報告している⁶⁾。

その他の治療法として、腰椎穿刺による脳脊髄液の少量排除の有効性も報告されている^{3,6,7)}。Raskin³⁾は14例の患者に対して腰椎穿刺を行い、脳脊髄液40 mLの排除を行ったところ、3例では処置後直ちに、他の3例では2日以上かけて効果を認めたと報告している。Wangら⁷⁾はアセタゾラミド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。そのほか、プロプラノロールやmethysergide⁸⁾、ナプロキセン⁹⁾、非侵襲的迷走神経刺激術（nVNS）¹⁰⁾の有効性が症例報告レベルで示されている。

b. 一次性運動時頭痛

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。Diamond¹¹⁾は15例の患者に対してインドメタシン25 mg/日から治療を開始し、最高150 mg/日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。Pascualら⁴⁾はその他の治療薬を投与した16例を検討し、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。また、フルナリジンが2例に投与され1例で効果を認め、予防薬としてプロプラノロールを投与された5例のうち3例で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。Pascualら¹²⁾は別のコホートでもβ遮断薬（ナドロールまたはプロプラノロール）が9例中5例で一次性運動時頭痛

の予防に有効であったと報告している。プロプラノロールはわが国においても予防薬としての有用性が報告されている¹³⁾。

c. 一次性穿刺様頭痛

RCTは施行されていないが、一次性穿刺様頭痛の第一選択薬はインドメタシン（75～150 mg/日）である。Mathew²⁾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、アスピリンおよびプラセボと比較したところ、インドメタシン群では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。

また、Parejaら¹⁴⁾はインドメタシン75 mg/日で15日間治療を受けた17例中6例（35%）で完全寛解、5例（29%）で部分寛解を認めたと報告している。

Fuhら¹⁵⁾も一次性穿刺様頭痛患者80症例の観察研究において、インドメタシンは投与症例の74%で有効であったと報告している。

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/日が有効であった症例¹⁶⁾、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¹⁷⁾、ガバペンチン400 mg/日が奏効した若年発症4症例¹⁸⁾、COX-2阻害薬であるセレコキシブ¹⁹⁾やetoricoxib²⁰⁾が有効であった症例などに関する報告がなされている。なお、予後は比較的良好と考えられているが、再発や慢性の経過をとる症例も報告されている²¹⁾。

補遺

わが国で一次性咳嗽性頭痛、一次性運動時頭痛、一次性穿刺様頭痛の薬物療法に用いられてきたインドメタシン徐放カプセル（インテバン[®]SP）は2018年に製造販売中止となった。その代替品としてはプロドラッグであるインドメタシン フェルネシル（インフリー[®]カプセル）とアセメタシン（ランツジール[®]錠）、プログルメタシン（ミリダシン[®]錠）の内服薬が存在する（CQ IV-9も参照）²²⁾。

文献

- 1) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会(著), 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類第3版. 医学書院, 2018.
- 2) Mathew NT: Indomethacin responsive headache syndromes. *Headache* 1981; 21(4): 147-150.
- 3) Raskin NH: The cough headache syndrome: treatment. *Neurology* 1995; 45(9): 1784.
- 4) Pascual J, Iglesias F, Oterino A, et al: Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology* 1996; 46(6): 1520-1524.
- 5) Pascual J, González-Mandly A, Martín R, et al: Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain* 2008; 9(5): 259-266.
- 6) Chen PK, Fuh JL, Wang SJ: Cough headache: a study of 83 consecutive patients. *Cephalalgia* 2009; 29(10): 1079-1085.
- 7) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR: Benign cough headache is responsive to acetazolamide. *Neurology* 2000; 55(1): 149-150.
- 8) 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.
- 9) Mateo I, Pascual J: Coexistence of chronic paroxysmal hemicrania and benign cough headache. *Headache* 1999; 39(6): 437-438.
- 10) Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ, et al: Primary cough headache treated with non-invasive vagal nerve stimulation. *Neurology* 2020; 95(13): 593-594.
- 11) Diamond S: Prolonged benign exertional headache: its clinical characteristics and response to indomethacin. *Headache* 1982; 22(3): 96-98.
- 12) Pascual J, González-Mandly A, Martín R, et al: Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain* 2008; 9(5): 259-266.
- 13) 池田 憲, 川瀬裕士, 高澤隆紀, 他: Propranolol hydrochlorideによる一次性労作性頭痛の予防効果: indometacin との比較. *神経治療学* 2008; 25(5): 605-608.

- 14) Pareja JA, Ruiz J, de Isla C, et al : Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). Cephalalgia 1996 ; 16(2) : 93-96.
- 15) Fuh JL, Kuo KH, Wang SJ : Primary stabbing headache in a headache clinic. Cephalalgia 2007 ; 27(9) : 1005-1009.
- 16) Jacome DE : Exploding head syndrome and idiopathic stabbing headache relieved by nifedipine. Cephalalgia 2001 ; 21(5) : 617-618.
- 17) Rozen TD : Melatonin as treatment for idiopathic stabbing headache. Neurology 2003 ; 61(6) : 865-866.
- 18) França MC Jr, Costa AL, Maciel JA Jr : Gabapentin-responsive idiopathic stabbing headache. Cephalalgia 2004 ; 24(11) : 993-996.
- 19) Piovesan EJ, Zukerman E, Kowacs PA, et al : COX-2 inhibitor for the treatment of idiopathic stabbing headache secondary to cerebrovascular diseases. Cephalalgia 2002 ; 22(3) : 197-200.
- 20) O'Connor MB, Murphy E, Phelan MJ, et al : Primary stabbing headache can be responsive to etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor. Eur J Neurol 2008 ; 15(1) : e1.
- 21) Kim DY, Lee MJ, Choi HA, et al : Clinical patterns of primary stabbing headache : a single clinic-based prospective study. J Headache Pain 2017 ; 18(1) : 44.
- 22) 日本頭痛学会ニュースレター第37号(2020年新春号)
https://www.jhsnet.net/pdf/newsletter_037.pdf

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/1/14)
 - "primary stabbing headache" 51 件
 - "primary cough headache" 40 件
 - "primary exercise headache" OR "primary exertional headache" 30 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2021/1/14)
 - 一次性穿刺様頭痛/AL or 一次性咳嗽性頭痛/AL or 一次性運動時頭痛/AL or 一次性労作性頭痛/AL 21 件

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

・診断

性行為に伴う一次性頭痛は、ICHD-3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、頭部画像検査や脳脊髄液検査で頭蓋内疾患を除外する。

推奨：該当なし

・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療法が有効な場合がある。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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

4.3 「性行為に伴う一次性頭痛」の診断基準¹⁾

- A. B～Dを満たす頭部または頸部（あるいはその両方）の痛みが2回以上ある
- B. 性行為中にのみ誘発されて起こる
- C. 以下の1項目以上を認める
 - ① 性的興奮の増強に伴い、痛みの強さが増大
 - ② オルガスム直前か、あるいはオルガスムに伴い突発性で爆発性の強い痛み
- D. 重度の痛みが1分～24時間持続、または軽度の痛みが72時間まで持続（あるいはその両方）
- E. ほかに最適なICHD-3の診断がない

初発時には、SAH、内頸動脈や椎骨動脈の解離を必ず除外する必要がある。その他の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、Chiari奇形I型、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⁾。MRAなどによるRCVSの否定も重要であるが、RCVSでは初期には画像上血管攣縮がみられないことがあるため、必要に応じて追跡の画像検査を行う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歳台と40歳台に2つのピークがみられる^{4,6)}。ICHD-1, ICHD-2では2つのサブタイプ(「オルガスム前頭痛」と「オルガスム時頭痛」)に分類していたが臨床研究ではこれらを区別することができなかつたため、ICHD-3β以降はさまざまな発症形式をとる1つの疾患単位とみなされている。性交後に起こる体位性頭痛は、脳脊髄液の漏出によると考えられるため、7.2.3「特発性低頭蓋内圧性頭痛」にコード化される。発症機序は十分には明らかにされていないが、緊張型頭痛や頸部を中心とする筋収縮や⁷⁾、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、強い頭痛は初めの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の頭痛よりオルガスム時の頭痛のほうがより長い。頭痛はパートナーとの性交のほか自慰行為においても出現する。片頭痛、緊張型頭痛、一次性運動時頭痛が共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⁾。オルガスム前に起こる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剤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⁾。トピラマートが有効である報告もある¹³⁾。

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, et al : 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, et al : 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, et al : 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, et al : 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, et al : The cerebral hemodynamics of headache associated with sexual activity. *Pain* 2003 ; 102(1-2) : 73-78.
- 9) Frese A, Rahmann A, Gregor N, et al : 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 with in a 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.
- 13) Bandini F, Arena E, Mauro G : Pre-orgasmic sexual headache responsive to topiramate : a case report. *Cephalalgia* 2012 ; 32(10) : 797-798.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/7/5)
headache
 & [sexual activity] 506 件
 & [migraine] 83 件
sexual headache 1,319 件
 & [migraine] 186 件
 & [treatment] 69 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/7/5)
sexual headache 5 件
性行為に伴う一次性頭痛 4 件

睡眠時頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

・ 診断

睡眠時頭痛は、ICHD-3に準拠して診断する。

推奨：該当なし

・ 治療

カフェインは急性期治療薬としてだけでなく予防薬としても用いられる。予防薬としてそのほかにリチウムが用いられることが多い。

弱い推奨/エビデンスの確実性 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例以上に上る。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、ICHD-3で「その他の一次性頭痛疾患」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

4.9 「睡眠時頭痛」の診断基準¹⁾

- A. B～Eを満たす繰り返す頭痛発作がある
- B. 睡眠中にのみ起こり、覚醒の原因となる
- C. 月に10日以上、3ヵ月を超えて起こる
- D. 覚醒後15分から4時間まで持続する
- E. 頭部自律神経症状や落ち着きのなさを認めない
- F. ほかに最適なICHD-3の診断がない

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²⁻⁴⁾。男女比は1:1.2～1:1.7と女性に多く、通常は50歳以降で比較的高齢者に多いが⁴⁻⁹⁾、若年者の報告もある³⁾。わが国でも少数例が報告されている¹⁰⁾。頭痛の程度は典型的には軽～中等度で、重度の頭痛も患者の約1/5で報告されている。約2/3の症例が両側性で性状は鈍痛である。持続時間は通常15～180分(平均80分)で、6時間持続した報告もある。発作頻度は一晩に1～2回で、1ヵ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、部屋のなかを歩き回ったりといった行動をす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とは異なる⁴⁻⁹⁾。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¹¹⁻¹⁴⁾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^{8,15)}。MRIのvoxel-based morphometry (VBM)を用いた研究では、視床下部灰白質の体積の減少が報告されている¹⁶⁾。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。その他の鑑別診断として、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薬としても用いられる^{3,17,18)}。カップ1杯のコーヒーを、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も効果が得られる。発作予防薬としてリチウムが有効なことも多く、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、ラメルテオン、ラモトリギンなどを用いた治療も報告されている^{19,20)}。自然寛解するものや治療により寛解に至るものもあるが、再発する例もある。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版。医学書院。2018。
- 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) Silva-Néto RP, Santos PEMS, Peres MFP : Hypnic headache : a review of 348 cases published from 1988 to 2018. *J Neurol Sci* 2019 ; 401 : 103-109.
- 5) Ghiotto N, Sances G, Di Lorenzo G, et al : Report of eight new cases of hypnic headache and mini-review of the literature. *Funct Neurol* 2002 ; 17(4) : 211-219.
- 6) Evers S, Goadsby PJ : Hypnic headache : clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003 ; 60(6) : 905-909.
- 7) Donnet A, Lanteri-Minet M : A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia* 2009 ; 29(9) : 928-934.
- 8) Liang JF, Fuh JL, Yu HY, et al : Clinical features, polysomnography and outcome in patients with hypnic headache. *Cephalalgia* 2008 ; 28(3) : 209-215.
- 9) Holle D, Naegel S, Krebs S, et al : Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia* 2010 ; 30(12) : 1435-1442.
- 10) 福原葉子, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 他 : 睡眠時頭痛(hypnic headache)の本邦3症例. *臨床神経学* 2006 ; 46(2) : 148-153.
- 11) Dodick DW : Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache*, 2000 ; 40(9) : 748-752.
- 12) Pinessi L, Rainero I, Cicolin A, et al : Hypnic headache syndrome : association of the attacks with REM sleep. *Cephalalgia* 2003 ; 23(2) : 150-154.
- 13) Manni R, Sances G, Terzaghi M, et al : PSG evidence of both REM- and NREM-related attacks. *Neurology* 2004 ; 62(8) : 1411-1413.
- 14) De Simone R, Marano E, Ranieri A, et al : Hypnic headache : an update. *Neurol Sci* 2006 ; 27(Suppl 2) : S144-148.
- 15) Holle D, Wessendorf TE, Zaremba S, et al : Serial polysomnography in hypnic headache. *Cephalalgia* 2011 ; 31(3) : 286-290.
- 16) Holle D, Naegel S, Krebs S, et al : Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache. *Ann Neurol* 2011 ; 69(3) : 533-539.
- 17) Diener HC, Obermann M, Holle D : Hypnic headache : clinical course and treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2012 ; 14(1) : 15-26.
- 18) Lisotto C, Rossi P, Tassorelli C, et al : Focus on therapy of hypnic headache. *J Headache Pain* 2010 ; 11(4) : 349-354.
- 19) Arai M : A case of unilateral hypnic headache : rapid response to ramelteon, a selective melatonin MT1/MT2 receptor agonist. *Headache* 2015 ; 55(7) : 1010-1011.
- 20) Ouahmane Y, Mounach J, Satte A, et al : Hypnic headache : response to lamotrigine in two cases. *Cephalalgia* 2012 ; 32(8) : 645-648.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/7/5)
hypnic headache 158 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web(2019/7/5)
hypnic headache 4 件

一次性雷鳴頭痛はどのように診断するか

推奨

一次性雷鳴頭痛は ICHD-3 に準拠して診断する。

推奨：該当なし

背景・目的

雷鳴頭痛とは突然発症し、1分未満に痛みがピークに達し、その痛みが5分以上続く重度の頭痛である。一次性雷鳴頭痛は、頭蓋内疾患の存在がなく突発する重度の頭痛であり、画像検査も含めた徹底した原因疾患（二次性疾患）の検索が必要である。二次性頭痛がすべて否定された場合のみ診断される。

解説・エビデンス

診断

4.4 「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. 突然発症で、1分未満で痛みの強さがピークに達する
- C. 5分以上持続する
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

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⁾、脳静脈血栓症⁸⁾、下垂体卒中⁹⁾、RCVS は必ず否定しなければならない。そのほか、中枢神経系原発性血管炎（primary angiitis of the central nervous system : PACNS）、第三脳室コロイド嚢胞、脳脊髄液減少症、急性副鼻腔炎（特に気圧外傷）、後斜台部の血腫、髄膜炎も二次性雷鳴頭痛の原因となる。また RCVS は繰り返し再発する雷鳴頭痛で発症し、発症後3ヵ月以内に改善する可逆性、多巣性、分節性の脳血管攣縮を呈する疾患であるが^{10,11)}、ICHD-3 β から 6. 「頭頸部血管障害による頭痛」に分類されている¹²⁾。その診断基準のなかで、性行為、労作、Valsalva 手技、感情、入浴やシャワーなどが RCVS の誘因になるとされている。雷鳴頭痛をきたす疾患には、4.1 「一次性咳嗽性頭痛」、4.2 「一次性運動時頭痛」、4.3 「性行為に伴う一次性頭痛」¹³⁾、ICHD-3 には含まれていないが入浴関連頭痛¹⁴⁾ があり、これらの一次性頭痛に分類されている症例の一部は RCVS の可能性が考えられる。RCVS の発症急性期に攣縮する血管は末梢血管であるため、MRA で所見がとらえられず、神経放射線学的に正常と診断してしまうことがあるため、RCVS を疑った際は、MRA の再検が望ましい（CQ VIII-7 参照）。ICHD-3 において一次性雷鳴頭痛と診断するには、脳血管造影も含めた脳画像（MRI、CT）、脳脊髄液検査も含めた徹底的な基礎疾患の検索が必要で、すべての器質的要因が明確に否定された場合

にのみたどり着く最終診断であるべきと述べられている¹⁾。したがって雷鳴頭痛が一次性疾患として存在するエビデンスは乏しい¹⁾。

一次性電鳴頭痛の病態は、頭蓋内血管の血管緊張の調節をつかさど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が生じ、頭痛が起こるものと推測されているが¹³⁾、まれな疾患であるため不明な点が多い。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(HIS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38(1) : 48-51.
- 2) Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, 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) Wijidicks 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, et al : 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, et al : 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, et al : Pituitary apoplexy. Clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. J Neurosurg Sci 1999 ; 43(1) : 25-36.
- 10) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al : Narrative review : reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Intern Med 2007 ; 146(1) : 34-44.
- 11) Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al : The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. Brain 2007 ; 130(Pt12) : 3091-3101.
- 12) Headache Classification Committee of the International Headache Society(HIS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013 ; 33(9) : 629-808.
- 13) Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW : Thunderclap headache. Lancet Neurol 2006 ; 5(7) : 621-631.
- 14) Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA, et al : Bath-related thunderclap headache : a study of 21 consecutive patients. Cephalalgia 2008 ; 28(5) : 524-530.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/8/11)
"thunderclap headache" 223 件
"thunderclap headache" [All Fields] AND "therapy" [Subheading] 94 件

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

・ 診断

新規発症持続性連日性頭痛（NDPH）は ICHD-3 に準拠して診断する。

推奨：該当なし

・ 治療

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。難治性では治療が必要であるが、エビデンスが乏しいため個々の症例で有効な治療を探っていく粘り強い対応が必要である。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

NDPH は、明瞭に思い出すことができる発現から連日性にみられる持続性頭痛であり、ICHD-3 では一次性頭痛のなかの、その他の一次性頭痛疾患の 1 つとして分類されている。痛みは特徴的な性状を欠き、片頭痛様あるいは緊張型様であったり、両者の要素をもっていたりすることもある。しかし、治療効果や予後など詳しいことは不明である。診断する際には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

ICHD-3 の診断基準により診断する^{1,2)}。

4.10 「新規発症持続性連日性頭痛（NDPH）」の診断基準

- A. B および C を満たす持続性頭痛がある
- B. 明確な発症で明瞭に想起され、24 時間以内に持続性かつ非寛解性の痛みとなる
- C. 3 ヶ月を超えて持続する
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

NDPH は、発症時から寛解することなく、毎日持続性に起こることが特徴である。NDPH はまれな疾患であると考えられており、ノルウェーの一般人口 3 万人を対象にした研究では年間罹患率は 30～44 歳の年齢層で 0.03% であった³⁾。地域頭痛センターの研究では、小児思春期における NDPH の有病率は成人よりも高いことが示唆されており、慢性連日性頭痛（CDH）に占める NDPH の割合は、小児で 21～28%，成人患者で 1.7～10.8% であったと報告されている⁴⁾。男女比は 0.4～0.77：1 で女性に多いとされるが、わが国における報告では 0.38～1.3：1 とされており、一定でない⁴⁻⁶⁾。発症年齢は 8～78 歳と幅広く、平均発症年齢は成人では女性 32.4 歳、男性 35.8 歳、小児では 14.2 歳と報告されている⁴⁾。

表 1 | NDPH と鑑別を要する二次性頭痛

- ・低髄圧もしくは頭蓋内圧亢進
(特発性脳脊髄液漏出, 特発性頭蓋内圧亢進, 頭蓋内腫瘍)
- ・脳静脈血栓症
- ・脳動脈解離
- ・頭蓋動脈炎
- ・外傷後頭痛 (くも膜下出血, 硬膜下血腫など)
- ・髄膜炎
- ・蝶形骨洞炎
- ・鼻粘膜接触点頭痛

[Yamani N, Olesen J : New daily persistent headache : a systematic review on an enigmatic disorder. J Headache Pain 2019 ; 20 (1) : Article number 80 より改変して転載
<https://doi.org/10.1186/s10194-019-1022-z>]

NDPH は典型的には頭痛の既往がない患者に起こり、以前から片頭痛や緊張型頭痛を有する場合でも除外はされないが⁵、以前からの頭痛の頻度上昇があってはならない。患者は発症について想起して、明確に述べることができる必要があり、もしできなければ、他の頭痛に分類される^{1,2)}。80% 以上の患者で頭痛が始まった日時を明確に回答できたという報告があるが⁷⁾、具体的な日時が回答できなかった場合でも、明確な発症で発症時期が回答でき、かつ発症時の具体的な状況について明瞭に想起できれば診断は可能と考えられる。また、すべての症例において、NDPH に類似した二次性頭痛 (NDPH mimics) (表 1) を、適切な問診や検査によって除外する必要がある。

2. 他の頭痛診断基準も満たした場合^{1,2)}

a. 1.3 「慢性片頭痛」および 2.3 「慢性緊張型頭痛」

NDPH は片頭痛、または緊張型頭痛のいずれかを示唆する特徴を有していることがある。慢性片頭痛や慢性緊張型頭痛 (あるいはその両者) の診断基準を満たし、かつ NDPH の診断基準を満たしている場合には、原則として「NDPH」と診断する。

b. 3.4 「持続性片側頭痛」

NDPH と持続性片側頭痛の両者の診断基準を満たす場合には、原則として「持続性片側頭痛」と診断する。

c. 8.2 「薬剤の使用過多による頭痛 (MOH)」

発作頓挫薬の使用が⁸、MOH の原因とされる上限を上回る場合、連日性頭痛の発症が明瞭に薬剤の使用過多よりも先でなければ NDPH と診断することはできない。このような症例では「NDPH」と「MOH」の両方の診断がなされる。

3. 治療

NDPH は最も治療抵抗性の一次性頭痛の 1 つとして知られているが⁴⁾、治療なしで数ヵ月以内に消失する自然寛解性のサブタイプと、積極的治療に抵抗性を示す難治性のサブタイプがある^{1,2)}。罹病期間が 20 年を超える場合もあり^{5,6)}、NDPH 患者は薬剤の使用過多になりがちである⁴⁾。通常、使用過多薬剤からの離脱によって NDPH の頭痛が改善することはないが、そ

れでも鎮痛薬の使用過多は中止すべきであり⁸⁾、特に市販薬（OTC 医薬品）を含めた詳細な薬剤使用歴を把握する必要がある⁹⁾。

アミトリプチリンや選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などの抗うつ薬、トピラマートなどの抗てんかん薬、筋弛緩薬などが一般的に最も処方されているが、多くは片頭痛と比較して治療反応性は乏しい¹⁰⁾。これまで、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が^{5,7,11)}、まず NDPH の表現型を片頭痛または緊張型頭痛のいずれに最も類似するかで分類し、それらに応じた予防療法で治療する方法が紹介されている⁹⁾。その他、ステロイド、神経ブロック、A 型ボツリヌス毒素（BoNT-A）などによる治療の報告があるが、エビデンスは十分でなく⁴⁾、薬物療法に抵抗性の患者については、個々の症例で有効な治療を探っていく粘り強い対応が必要である⁶⁾。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会（訳）：国際頭痛分類 第3版。医学書院、2018。
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018 ; 38 (1) : 1-211.
- 3) Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, et al : Prevalence of new daily persistent headache in the general population. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia* 2009 ; 29 (11) : 1149-1155.
- 4) Yamani N, Olesen J : New daily persistent headache : a systematic review on an enigmatic disorder. *J Headache Pain* 2019 ; 20 (1) : Article number 80.
- 5) Takase Y, Nakano M, Tatsumi C, et al : 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.
- 6) 小畔美弥子, 立花久大, 横田正幸, 他 : 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) Li D, Rozen TD : The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002 ; 22 (1) : 66-69.
- 8) Rozen TD : New daily persistent headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003 ; 7 (3) : 218-223.
- 9) Goadsby PJ, Boes C : New daily persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 (Suppl 2) : ii6-9.
- 10) Riddle EJ, Smith JH : New daily persistent headache : a diagnostic and therapeutic odyssey. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019 ; 19 (5) : 21.
- 11) Robbins MS, Grosberg BM, Napchan U, et al : Clinical and prognostic subforms of new daily-persistent headache. *Neurology* 2010 ; 74 (17) : 1358-1364.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/7/24)
new daily persistent headache 256 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/7/24)
new daily persistent headache 8 件
新規発症持続性連日性頭痛 25 件

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（CDH）は、Silbersteinらにより提唱された、1日平均4時間以上の頭痛が月に15日間以上あり、3ヵ月以上続いている状態の総称である。①変容性片頭痛、②慢性緊張型頭痛、③NDPH、④持続性片側頭痛の4病型に分類され、それぞれ薬剤の使用過多を伴うものと伴わないものに細分されるが、その分類に明確なエビデンスはない。また、ICHD-3には採用されていない。つまり、CDH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り、頭痛の診断はICHD-3に準拠して行う。

推奨：該当なし

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。CDHは、Silberstein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ヵ月に15日間以上続く頭痛とし、4病型に分類された。2004年に発表されたICHD-2³⁾以降、ICHD-3⁴⁾でも慢性連日性頭痛という病名は採用されていないが、連日続く慢性頭痛を包括して評価できる利便性から現在も頻用されている。

解説・エビデンス

CDHは、Silbersteinら^{1,2)}により1994年に提唱された頭痛分類である。1日に4時間以上の頭痛が1ヵ月に15日間以上続く頭痛と定義され、サブタイプとして以下の4病型があり、それぞれ薬剤の使用過多を伴うものと伴わないものに細分される^{1,2)}。

- ① 変容性片頭痛
- ② 慢性緊張型頭痛
- ③ 新規発症持続性連日性頭痛（NDPH）
- ④ 持続性片側頭痛

通常はMOHを合併し、さまざまな予防療法に難治の頭痛が多い。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り、頭痛の持続期間はICHD-2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⁴⁻⁶⁾、3ヵ月を超えるとされた⁷⁻⁹⁾。変容性片頭痛はMathewら¹⁰⁾が提唱したものであるが、現在は「慢性片頭痛」の名称が使用されている^{11,12)}。CDHはICHD-3には採用されていないが、小児科領域など、各々の頭痛を正確に分類することが困難な場合に、包括して評価できる利便性から現在も頻用されている。

一般人口におけるCDHの有病率は約3~5%と報告され、女性が8~9%と多い^{8,12-15)}。

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^{16,17)}。18歳以上の成人638人と13～17歳の青年170人を比較した研究では、成人では薬剤の使用過多による頭痛を合併した変容性片頭痛が有意に多いが、青年では薬剤の使用過多による頭痛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¹⁶⁾。12～14歳の小児122人を対象に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CDHによる日常生活への支障が継続して認められたと報告されている¹⁸⁾。

診断はICHD-3が確立された現在、CDHの名称は用いず、ICHD-3に準拠して行うことが推奨される。薬剤の使用過多を伴う場合は、それぞれの診断にMOHも併せてコード化する。

文献

- 1) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al : 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 Committee of the International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004 ; 24(Suppl 1) : 1-160.
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018 ; 38(1) : 1-211.
- 5) Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, et al : International Headache Society : 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.
- 6) 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.
- 7) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al : 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, et al : Chronic daily headache in a tertiary care population : correlation between the International Headache Society diagnostic criteria and proposed revisions of criteria for chronic daily headache. *Cephalalgia* 2002 ; 22(6) : 432-438.
- 9) Kavuk I, Yavuz A, Cetindere U, et al : Epidemiology of chronic daily headache. *Eur J Med Res* 2003 ; 8(6) : 236-240.
- 10) Mathew NT, Stubits E, Nigam MP : Transformation of episodic migraine into daily headache : analysis of factors. *Headache* 1982 ; 22(2) : 66-68.
- 11) Nappi G, Perrotta A, Rossi P, et al : Chronic daily headache. *Expert Rev Neurother* 2008 ; 8(3) : 361-384.
- 12) Sheeler RD, Garza I, Vargas BB, et al : Chronic daily headache : ten steps for primary care providers to regain control. *Headache* 2016 ; 56(10) : 1675-1684.
- 13) Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, et al : The global burden of headache : a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007 ; 27(3) : 193-210.
- 14) Lantéri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, et al : Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003 ; 102(1-2) : 143-149.
- 15) Lu SR, Fuh JL, Chen WT, et al : Chronic daily headache in Taipei, Taiwan : prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001 ; 21(10) : 980-986.
- 16) Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, et al : Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology* 2004 ; 63(5) : 843-847.
- 17) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al : Chronic daily headache in adolescents : prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006 ; 66(2) : 193-197.
- 18) 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(2019/8/11)
"chronic daily headache" [All Fields] AND "diagnosis" [Mesh] 288 件

VI

薬剤の使用過多による
頭痛（薬物乱用頭痛，
MOH）

薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛, MOH)はどのように診断するか

推奨

MOH の分類・診断は国際頭痛分類第 3 版 (ICHD-3) に準拠して行う。

推奨：該当なし

背景・目的

2004 年の国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-2)¹⁾ に採用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。2013 年の ICHD-3⁴⁾ は改訂版を踏襲し、2018 年に発表された ICHD-3⁵⁾ でも引き継がれている。Medication-overuse headache (MOH) の日本語訳について、ICHD-2 日本語版では「薬物乱用頭痛」を採用したが、ICHD-3^β 以降は「薬剤の使用過多による頭痛 (薬物乱用頭痛, MOH)」に変更となった。

MOH は以前から一次性頭痛をもつ患者において、薬剤の使用過多に関連して新しいタイプの頭痛が発現した状態、または以前から存在する一次性頭痛が著明に悪化した状態である。この場合には MOH の診断と、以前から存在する頭痛の診断の両方が与えられる。既存の一次性頭痛の診断のほとんどは 1. 「片頭痛」または 2. 「緊張型頭痛」(あるいはその両方) である。3 ヶ月を超えて頭痛が 1 ヶ月のうち 15 日以上存在する人々の半数以上は MOH である。また、片頭痛慢性化の最も一般的な原因は薬剤の使用過多であり、MOH と慢性片頭痛の診断基準を満たす患者は、両方の診断名を与えられることになる。

解説・エビデンス

2004 年に発表された ICHD-2¹⁾ では、MOH の診断基準は二次性頭痛の 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。そのなかで MOH の定義は 1 ヶ月に 15 日以上存在し、3 ヶ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 ヶ月以内に頭痛が消失または以前のパターンに戻るとされている。サブフォームに、それぞれの薬物と特徴が挙げられ、エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、複合薬物は 3 ヶ月を超えて 10 日以上、鎮痛薬は 15 日以上を摂取しているとされていた。

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-2 R1 として、頭痛の特徴が削除され、15 日以上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 「急性治療薬の組み合わせによる薬物乱用頭痛」が追加された²⁾。ICHD-2 R1 では、「D. 乱用薬物の使用中止後、2 ヶ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 ヶ月以内に頭痛が消失または以前のパターンに戻ることが必須であり、診断には①原因薬物中止後 2 ヶ月間の観察期間が必要、②それまで

表 1 | 薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）における服薬日数（ICHD-3）

8.2 「薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）」	服薬日数
8.2.1 「エルゴタミン乱用頭痛」 8.2.2 「トリプタン乱用頭痛」	1 ヶ月に 10 日以上
8.2.3 「非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛」 8.2.3.1 「パラセタモール（アセトアミノフェン）乱用頭痛」 8.2.3.2 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）乱用頭痛」 8.2.3.2.1 「アセチルサリチル酸乱用頭痛」 8.2.3.3 「その他の非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛」	1 ヶ月に 15 日以上
8.2.4 「オピオイド乱用頭痛」 8.2.5 「複合鎮痛薬乱用頭痛」 8.2.6 「単独では乱用に該当しない複数医薬品による薬物乱用頭痛」 8.2.7 「特定不能または乱用内容未確認の複数医薬品による薬物乱用頭痛」 8.2.8 「その他の治療薬による薬物乱用頭痛」	1 ヶ月に 10 日以上

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。そこで，2006 年の改訂³⁾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。

ICHD-3β/3 では 2006 年の改訂版を踏襲する形で，原因薬剤を中止する前でもその因果関係を示す根拠があれば診断ができるようになり，薬物の使用中止による改善を要件としなくなった。ICHD-3β では，8.2.6 「単独では乱用に該当しない複数医薬品による薬物乱用頭痛」の服薬日数が 15 日から 10 日に短縮されている。また，8.2.7 「特定不能または乱用内容未確認の複数医薬品による薬物乱用頭痛」が追加された。ICHD-3 では，ICHD-3β の 8.2.3 「単純鎮痛薬乱用頭痛」が 8.2.3 「非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛」となった。

8.2 「薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）」の診断基準（ICHD-3）

- A. 以前から頭痛疾患をもつ患者において，頭痛は 1 ヶ月に 15 日以上存在する
- B. 1 種類以上の急性期または対症的頭痛治療薬を 3 ヶ月を超えて定期的に乱用している（服薬日数については表 1 を参照）
- C. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

【分類名の日本語訳変更】

Medication-overuse headache (MOH) の日本語訳については，ICHD-2 日本語版で，「薬物乱用頭痛」を採用したが，「薬物乱用」が非合法薬物の乱用を連想させるとして，変更を求めた意見があった。日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会で議論を重ねた結果，ICHD-3 β 以降は「薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）」とした。サブタイプについては「薬剤名 + 乱用頭痛」の訳語を踏襲した。

文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24(suppl 1): 1-160. [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) Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, et al: 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, et al: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006; 26(6): 742-746.

- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition(beta version). Cephalgia 2013 ; 33(9) : 629-808. [日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版 beta版. 医学書院, 2014.]
- 5) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia 2018 ; 38(1) : 1-211. [日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.]

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/10/5)
 - medication overuse 2,253 件
 - medication overuse headache 5,154 件
 - & criteria 759 件
 - & classification 621 件

薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）の患者はどれくらいいるか

推奨

海外における MOH の年間有病率は約 1～2% であり，中年層に多く，女性が 7 割以上を占める。MOH は慢性連日性頭痛の 25～50% を占めており，頭痛外来や頭痛センターでの MOH 患者の割合は 30～50% である。わが国における大規模疫学調査は存在しない。

推奨：該当なし

背景・目的

わが国での一般人口における MOH の年間有病率の疫学調査のまとまったデータはなく，諸外国の MOH の有病率について要約する。

解説・エビデンス

MOH の一般人口における有病率は全体で約 1～2% 程度とされている^{1,2)}。しかし，国によってばらつきがあり，ロシアで 7.6%³⁾，イランで 4.6%⁴⁾ などと高くなっている。MOH は中年層（40～50 歳台）に多いとされているが⁵⁾，65 歳以上の高齢者を対象とした調査では台湾で 1.0%⁵⁾，イタリアで 1.7%⁶⁾ である一方，台湾⁷⁾ やノルウェー⁸⁾ での若年者を対象とした調査では 0.3～0.5% で，若年者ではやや頻度が低くなっている。性差では全般的に女性のほうが頻度は高く，デンマークで 73%⁹⁾，米国で 76%¹⁰⁾ を占めている。

慢性連日性頭痛患者における MOH 患者の頻度は高く，欧州の調査では 25～50% である¹¹⁾。頭痛外来や頭痛センターでの MOH 患者の割合も 30～50% と高く¹¹⁾，米国では 50% 以上と調査によりまちまちであるが⁵⁾，これには MOH の診断が正確でない可能性が指摘されている。わが国の頭痛外来における学会報告では，頭痛患者 2,742 人中の 399 人（14.6%）が MOH であり，そのうち 332 人（83.2%）が女性であった¹²⁾。

縦断的研究では，喫煙習慣や運動不足があると MOH の有病率は 2 倍以上になるとされ¹³⁾，低所得，教育歴の低さも MOH のリスクとされている^{14,15)}。

文献

- 1) Russell MB : Epidemiology and management of medication-overuse headache in the general population. *Neurol Sci* 2019 ; 40(Suppl 1) : 23-26.
- 2) Westergaard M L, Hansen E H, Glümer C, et al : Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates : a systematic review. *Cephalalgia* 2014 ; 34(6) : 409-425.
- 3) Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al : Lifting the Burden : The prevalence of primary headache disorders in Russia : a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012 ; 32(5) : 373-381.
- 4) Shahbeigi S, Fereshtehnejad SM, Mohammadi N, et al : Epidemiology of headaches in Tehran urban area : a popula-

- tion-based cross-sectional study in district 8, year 2010. *Neurol Sci* 2013 ; 34(7) : 1157-1166.
- 5) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al : Chronic daily headache in Chinese elderly. Prevalence, risk factors and biannual follow-up. *Neurology* 2000 ; 54(2) : 314-319.
 - 6) Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, et al : Prevalence of headache in an elderly population : attack frequency, disability and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 70(3) : 377-381.
 - 7) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al : Chronic daily headache in adolescents : prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006 ; 66(2) : 193-197.
 - 8) Dyb G, Holmen T L, Zwart J A : Analgesic overuse among adolescents with headache : the Head- HUNT-Youth Study. *Neurology* 2006 ; 66(2) : 198-201.
 - 9) 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.
 - 10) Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al : Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre - clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 2004 ; 24(6) : 483-490.
 - 11) Stovner LJ, Andree C : Prevalence of headache in Europe : a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010 ; 11(4) : 289-299.
 - 12) Igarashi H : A headache clinic for 5 years in an urban city of Japan. *Cephalalgia* 2011 ; 31 : 157.
 - 13) Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, et al : Prevalence of chronic headache with and without medication overuse : associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain* 2014 ; 155(10), 2005-2013.
 - 14) Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, et al : Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. *Headache* 2005 ; 45(1) : 25-31.
 - 15) Westergaard ML, Lau CJ, Allesøe K, et al : Monitoring chronic headache and medication-overuse headache prevalence in Denmark. *Cephalalgia* 2020 ; 40(1) : 6-18.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/10/9)
 - medication overuse headache 5,154 件
 - & epidemiology 890 件
 - & prevalence 1,014 件
 - drug induced headache 5,981 件
 - & epidemiology 450 件
 - & prevalence 515 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/10/9)
 - 薬物乱用頭痛 300 件
 - & 疫学 11 件
 - 薬剤の使用過多による頭痛 6 件
 - & 疫学 1 件

薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）の 治療法と予後はどうか

推奨

MOHは予防可能であると考えられ、患者に急性期治療薬の過剰使用と頭痛の進行との関係について指導することは重要である。MOHの治療の原則は、①原因薬剤の中止、②薬剤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。慢性片頭痛で薬剤使用過多の患者ではCGRP抗体関連製剤の有効性が報告されている。離脱方法は外来で、原因薬剤の中止が勧められる。単純なMOHでは適切な助言のみでも改善が見込まれるが、重症な例では入院を要する場合もある。

MOHは1年以内に、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。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

MOHは、頭痛頻度が高く治療が重要であるにもかかわらず、ランダム化比較試験（RCT）の報告は少なく、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、以下に治療法と予後について述べる。

解説・エビデンス

MOHは予防可能な状態であると考えられている¹⁾。複数の研究結果から、多くのMOH患者は、正しい情報を受け取っても、メッセージを覚えていないか、完全に理解しておらず²⁻⁴⁾、急性期治療薬の使用過多による頭痛の慢性化についてほとんど知識がないことが示されており、急性期治療薬の使用過多と頭痛の進行との関係について指導することは重要である。ドイツの頭痛センターでの薬剤の過剰使用に関するパンフレットは、片頭痛と薬剤の使用過多のある人々のMOHの発症を防ぐのに効果的であった⁵⁾。2016年にデンマークでMOHの国民意識向上キャンペーンが実施され、一般大衆、一般開業医（general practitioner：GP）、薬剤師にオンラインリソース、印刷メディア、ラジオ、テレビ放送を利用して、急性期治療薬の使用過多が頭痛を悪化させる、急性期治療薬を合理的に使用する、MOHは治療可能な頭痛であるというメッセージを伝えたところ、MOHを理解している国民の割合が増加したことが示された⁶⁾。多くのMOH患者は頭痛についてGPに相談するので⁷⁾、プライマリケアの場合はMOHの予防と初期治療に最適である。GPは薬剤の使用とストレス、毎日の喫煙、運動不足、肥満など修正可能な危険因子に関する患者教育において、重要な役割を果たす⁸⁾。

急性期治療薬の使用過多が頭痛の慢性化の原因なのか結果なのかについては議論があるが、

MOH 患者の管理として、急性期治療薬の（理想的には完全な）中止が選択されるべきアプローチであるという世界的なコンセンサスが得られている⁹⁻¹¹。Carlsen ら¹² は急性期治療薬 2 ヶ月間完全中止群と週に 2 日間使用群とを比較し、いずれも有効であったが、完全中止群のほうがより有効率が高かったと報告しており、急性期治療薬の完全な中止が勧められる。プライマリアのガイドラインを含むほとんどの頭痛治療ガイドラインでは、急性期治療薬の中止が推奨されている¹³⁻¹⁵。

急性期治療薬の即時中止と漸減中止を調査した研究はないが、トリプタン、エルゴタミン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、複合鎮痛薬、単純鎮痛薬では重度の離脱症状を引き起こさないため、即時中止が勧められる¹³。反対にバルビツール、ベンゾジアゼピン、オピオイドでは漸減中止が最善の選択肢である¹³。日本の臨床報告^{16,17} では、漸減中止は即時中止と比べ、MOH の再発例が多かった。離脱を入院で行うか外来で行うかを比較したオープンラベル前向きランダム化試験では、離脱から 2 年後の有効率に差がなく¹⁸、多くの MOH 患者では単純な情報とアドバイスのみで頭痛の改善を達成できる^{19,20} 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。医療費の面からも外来での治療のほうが患者の負担が少ない²¹。ただし、バルビツール、ベンゾジアゼピン、オピオイドの過剰使用、急性期治療薬の長期間の過剰使用、過去の外来での離脱失敗歴およびより複雑な臨床状況（例えば精神医学的共存症）では、入院での離脱が推奨される¹³。離脱症状（頭痛、悪心・嘔吐、低血圧、頻脈、睡眠障害など）は、通常 2～10 日間続くが、トリプタンでは短い²²。離脱後頭痛のレスキュー薬としては効果持続の長いナプロキセン、COX-2 阻害薬などと低用量のチザニジン併用の報告もある²³。強い片頭痛発作がみられる患者では、適宜、トリプタンを使用することは日常生活支障度を改善するが、使用日数を制限する必要がある²¹。悪心・嘔吐などの離脱症状が重症の場合は、補液、制吐薬、鎮静薬、ステロイドによる治療を考慮する²⁴。ステロイドは、二重盲検試験が行われ、プラセボと比較して離脱後頭痛の強さの軽減と持続時間の短縮には差がみられなかったが、レスキュー薬の使用頻度を減らしており²⁵、重症度が高い患者には選択肢の 1 つとなりうる。鍼治療は、慢性片頭痛患者においてトピラマート投与とほぼ同等の頭痛日数の減少を認めたとの報告²⁶ もあり、効果が期待される。

Chiang ら²⁷ は MOH 治療に関する 1,313 論文中、独自の選択基準を満たした 68 論文でシステマティックレビューを行い、原因となる急性期治療薬の早期離脱に加え、予防療法を加えることで、少なくとも離脱後 1 年間、頭痛の頻度および急性期治療薬の服用日数の減少、MIDAS（Migraine Disability Assessment）のスコア、生活の質（QOL）、うつ・不安が改善することを報告している。トピラマートや A 型ボツリヌス毒素（BoNT-A）は大規模な RCT から、慢性片頭痛と MOH の治療薬としてエビデンスがある²⁷。しかも急性期治療薬の早期離脱も不要であるとされるが、事後解析に基づいているため、データの品質は制限される²⁷。わが国ではトピラマートや BoNT-A は頭痛治療薬としての保険適用はなく、MOH の原因の頭痛が片頭痛の可能性が高い場合には、予防薬として、バルプロ酸、プロプラノロール、アミトリプチリン、ロメリジンが選択肢となる²¹。難治性 MOH 患者では集学的医療チームによる治療が有効との報告がある²⁸。カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）関連製剤であるエレスマブ²⁹、ガルカネズマブ³⁰、フレマネズマブ³¹ および eptinezumab³² はいずれも慢性片頭痛で MOH 合併例での有効性が示されており、今後、MOH 治療において必ずしも原因薬剤の中止が必要でなくなる可能性も示唆される（MOH に対する CGRP 関連抗体薬の有効性の詳細は **CQ II-3-14** を参照）。欧州頭痛連合が発表した CGRP 関連抗体薬のエキスパートオピニオン³³ では、MOH 患者では CGRP 関連抗体薬の投与は急性期治療薬の離脱前でも離脱後のどちら

でもよいとしている。

共存症は MOH の管理に重要な意味をもつ。気分障害が共存すると、頭痛治療のアドヒアランスが低下し、頭痛治療が失敗する可能性がある。共存する精神疾患は、頭痛患者の全体的な負担と QOL の低下につながり、治療後の転帰不良をもたらす可能性がある。したがって、MOH 患者の不安とうつ病のスクリーニングは、臨床転帰および MOH を研究する試験にとって重要である³⁴⁾。MOH は離脱療法により 1~6 ヶ月間で約 70% が改善するが、4~6 年間の経過観察では 30% が再発し、その多くは離脱後 1 年以内と報告されていることから³⁵⁾、離脱後も、頭痛ダイアリーなどを用いた定期的な薬剤の使用頻度の確認や患者教育が重要である。再発の危険因子としては緊張型頭痛があること、オピオイドの使用、精神疾患の共存、長期間の薬剤使用過多歴が挙げられている²⁷⁾。一方、MOH の治療が奏効しない要因としては独身者、失業者、薬剤使用量が多い、コーヒー摂取率が低い、心気症、うつ、パラノイア、恐怖、強迫性障害などの精神疾患の共存が挙げられている^{36,37)}。

文献

- 1) Rapoport AM : Medication overuse headache : awareness, detection and treatment. *CNS Drugs* 2008 ; 22(12) : 995-1004.
- 2) Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al : Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache : a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 2006 ; 26(9) : 1097-1105.
- 3) Jonsson P, Linde M, Hensing G, et al : Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *J Headache Pain* 2012 ; 13(4) : 281-290.
- 4) Bekkelund SI, Salvesen R : Patient satisfaction with a neurological specialist consultation for headache. *Scand J Prim Health Care* 2002 ; 20(3) : 157-160.
- 5) Fritsche G, Frettlöh J, Hüppe M, et al : Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain* 2010 ; 151(2) : 404-413.
- 6) Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, et al : National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia* 2017 ; 38(7) : 1316-1325.
- 7) Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al : Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study : a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86(5) : 505-512.
- 8) Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, et al : Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache : results from a population-based representative survey. *Cephalalgia* 2016 ; 36(1) : 15-28.
- 9) Louter MA, Robbins MS, Terwindt GM : Medication overuse headache : an ongoing debate. *Neurology* 2017 ; 89(12) : 1206-1207.
- 10) Olesen J : Detoxification for medication overuse headache is the primary task. *Cephalalgia* 2012 ; 32(5) : 420-422.
- 11) 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.
- 12) Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, et al : Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache : a randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2018 ; 38(2) : 225-236.
- 13) Evers S, Jensen R : Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011 ; 18(9) : 1115-1121.
- 14) Kennis K, Kernick D, O'Flynn N : Diagnosis and management of headaches in young people and adults : NICE guideline. *Br J Gen Pract* 2013 ; 63(613) : 443-445.
- 15) Becker W, Findlay T, Moga C, et al : Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam physician* 2015 ; 61(8) : 670-679.
- 16) Imai N, Kitamura E, Konishi T, et al : Clinical features of probable medication-overuse headache : a retrospective study in Japan. *Cephalalgia* 2007 ; 27(9) : 1020-1023.
- 17) 高瀬 靖, 岸上 仁, 中野美佐, 他 : 鎮痛薬の高度な乱用による頭痛の長期予後. *臨床神経* 2005 ; 45(9) : 629-633.
- 18) Créac'h C, Frappe P, Cancade M, et al : In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache : a 2-year randomized trial. *Cephalalgia* 2011 ; 31(11) : 1189-1198.
- 19) Rossi P, Faroni JV, Nappi G : Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol* 2011 ; 18(3) : 396-401.
- 20) Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, et al : Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache(MOH) : a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain* 2013 ; 14(1) : 10.
- 21) 五十嵐久佳 : 慢性片頭痛・薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛)の治療. *神経治療* 2019 ; 36(3) : 229-232.

- 22) Katsarava Z, Obermann M : Medication-overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2013 ; 26(3) : 276-281.
- 23) Smith TR : Low-dose tizanidine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for detoxification from analgesic rebound headache. *Headache* 2002 ; 42(3) : 175-177.
- 24) Trucco M, Meineri P, Ruiz L, et al : 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.
- 25) Rabe K, Pageler L, Gaul C, et al : Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2013 ; 33(3) : 202-207.
- 26) Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al : Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis : a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 2011 ; 31(15) : 1510-1521.
- 27) Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, et al : Treatment of medication-overuse headache : a systematic review. *Cephalalgia* 2016 ; 36(4) : 371-386.
- 28) Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH : Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective : a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia* 2012 ; 32(11) : 834-844.
- 29) Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al : Erenumab in chronic migraine with medication overuse : subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 2019 ; 92(20) : e2309-2320.
- 30) Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, et al : Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2021 ; 41(3) : 340-352.
- 31) Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al : The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine : subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain* 2020 ; 21(1) : 114.
- 32) Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, et al : Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache : Subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache* 2021 ; 61(1) : 125-136.
- 33) Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al : European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019 ; 20(1) : 6.
- 34) Vandebussche N, Laterza D, Lisicki M, et al : Medication-overuse headache : a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 50.
- 35) Kristoffersen ES, Lundqvist C : Medication-overuse headache : epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf* 2014 ; 5(2) : 87-99.
- 36) Sances G, Galli F, Ghiotto N, et al : Factors associated with a negative outcome of medication-overuse headache : a 3-year follow-up (the 'CARE' protocol). *Cephalalgia* 2013 ; 33(7) : 431-443.
- 37) Bottiroli S, Viana M, Sances G, et al : Psychological factors associated with failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse. *Cephalalgia* 2016 ; 36(14) : 1356-1365.

■ 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2020/3/20)
 medication overuse 2,420 件
 medication overuse headache 5,344 件
 & withdrawal 295 件
 & advice 38 件
 & risk factor 455 件
 & detoxification 98 件
 & treatment 3,717 件
 & prognosis 845 件
 & outcome 1,150 件
 drug-induced headache 347 件
 & treatment 280 件

・ 検索 DB : 医中誌 Web (2020/3/20)
 薬物乱用頭痛 305 件
 & 治療 260 件
 薬剤使用過多による頭痛 4 件

以上より 32 件採択

・ 二次資料, ハンドサーチにより 5 文献追加(文献 26, 30~33)

VII

小児・思春期の頭痛

小児・思春期にはどのような頭痛が多いか

推奨

小児・思春期の一次性頭痛で有病率が高く代表的なものは片頭痛と緊張型頭痛である。世界各国の小児・思春期の片頭痛の有病率は人口基盤調査で4.0～19.2%、学校基盤調査で3.5～39.3%、医療機関基盤調査で20.0～60.5%である。小児・思春期の緊張型頭痛の有病率は学校基盤調査で3.3～38.3%、医療機関基盤調査で25.6～80.0%である。日本人小児・思春期の学校基盤調査で片頭痛の有病率は小学生で3.5%（男4.0%、女2.9%）、中学生で4.8～5.0%（男3.1～3.3%、女6.5～7.0%）、高校生で15.6%（男13.7%、女17.5%）というデータがある。日本人小児・思春期の学校基盤調査で緊張型頭痛の有病率は小学生で5.4%（男4.6%、女6.1%）、中学生で11.2%（男10.2%、女12.2%）、高校生で26.8%（男23.0%、女30.6%）というデータがある。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』を作成した 2011 年以降の文献について、新たに検索を行い検討した。これまでは小児・思春期の頭痛・片頭痛の有病率とその頭痛の特徴についての報告が多かったが、最近の報告では有病率とともに生活支障や誘発因子について調べていた。多くの文献は国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-2, 2004 年) の診断基準に基づくが、一部、国際頭痛分類第 3 版 beta 版 (ICHD-3β, 2013 年) によるものがみられる。

解説・エビデンス

2011 年以降の小児・思春期の頭痛・片頭痛の有病率について述べている総説¹⁻⁹⁾を表 1 に示す。それぞれの総説で引用している文献が異なるため、採用している頭痛・片頭痛の有病率の差は大きい。しかし、小児・思春期の頭痛の有病率は高いこと、小児・思春期の片頭痛の有病率は年齢とともに増加すること、幼少時は男児が多いが年齢が大きくなるに従い女子優位になることが共通して述べられている。1988～2013 年の 32 ヶ国合計 22 万 7249 人の小児・思春期を対象とした 64 の横断的疫学研究をまとめた報告では、平均有病率は頭痛で 54.4% [95% 信頼区間 (CI) 43.1～65.8%、男 49.8%、女 59.2%]、片頭痛で 9.1% (同 7.1～11.1%、男 7.6%、女 10.5%) であった⁸⁾。

3 つの人口基盤調査 (表 2)¹⁰⁻¹²⁾ では小児・思春期の緊張型頭痛の有病率に言及したものはなかった。

学校基盤調査 (表 3)¹³⁻²⁶⁾ は 2011 年以降 12 の報告がある¹³⁻²⁴⁾ が、日本からの報告を 2017 年の新たな報告²⁴⁾ を含め表 3 の下段に示す。

医療機関基盤調査 (表 4)²⁷⁻³⁵⁾ では外来や診療録をもとに、前兆のある片頭痛^{27-30,34-35)} や緊張型頭痛³¹⁻³³⁾ の有病率を求めているものが多かった。

『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』での世界各国の小児・思春期の片頭痛の有病率は、人口基盤調査で 3.8～13.5%，学校基盤調査で 1.7～25.5%，小児・思春期の緊張型頭痛の有病率は人口基盤調査で 14.0～79.5%，学校基盤調査で 0.7～27.6% で、今回の検討の結果とほぼ同様である。

表 1 | 小児・思春期の頭痛・片頭痛における有病率に関する総説（2011 年以降）

著者	発行年	引用文献数	頭痛有病率	片頭痛有病率	緊張型頭痛有病率
Straube ら ¹⁾	2019	170 (22)	5 歳以下の有病率：19.5% 6 ヶ月間有病率： 7～8 歳 38.6%、 13, 14 歳 63.4%	年間有病率： 7～14 歳 12.5%、 それ以上 20.5% 生涯有病率： 女 12～17%、男 4～6%	—
Blume ²⁾	2017	43 (7)	24～90%（全体として 58.4%）	年間有病率（思春期）： 女子 8%、男子 5%	—
Russo ら ³⁾	2016	85 (12)	10 歳以下人口の 10～20%	3～7 歳男児 3.9%、 女児 3.6%	—
Casucci ら ⁴⁾	2015	36 (10)	54.4%	9.1%	—
Albers ら ⁵⁾	2015	53	1.2～97.3%	1.2～50.2%	0.9～72.3%
Casucci ら ⁶⁾	2014	49 (10)	学童年齢 5.9～82%	—	—
Straube ら ⁷⁾	2013	40	58.4%	7.7%	—
Wöber-Bingöl ⁸⁾	2013	97 (64)	54.4%	9.1%	—
Blume ⁹⁾	2012	26 (5)	17～90%	女 8%、男 5%	—

表 2 | 人口基盤調査による小児・思春期の片頭痛および緊張型頭痛有病率

著者	発行年	国名	調査数	調査年齢	分類	片頭痛有病率 (%)			緊張型頭痛有病率 (%)		
						男	女	総数	男	女	総数
Orr ら ¹⁰⁾	2017	カナダ	61,375 人	12～19 歳	医師の診断	—	—	8.78～10.04	—	—	—
Kandil ら ¹¹⁾	2016	エジプト	371 人	5～9 歳	ICHD-2	3.8	4.3	4.0	—	—	—
			396 人	10～14 歳	ICHD-2	6.0	6.1	6.3	—	—	—
			395 人	15～19 歳	ICHD-2	13.5	15.9	14.7	—	—	—
Rabiee ら ¹²⁾	2016	イラン	2,300 人中 12～19 歳 41 人	12～19 歳	ICHD-2	—	—	19.2	—	—	—

表 3 | 学校基盤調査による片頭痛および緊張型頭痛有病率

著者	発行年	国名	調査数	調査年齢	分類	有病率 (%)						
						頭痛	片頭痛			緊張型頭痛		
							男	女	総数	男	女	総数
Foiadelli ら ¹³⁾	2018	イタリア	2,064 人	11~16 歳	—	65.9	—	—	—	—	—	—
Saha ら ¹⁴⁾	2017	バングラディッシュ	1,499 人	11~15 歳	ICHD-2	—	—	—	9.4	—	—	3.3
Sedlic ら ¹⁵⁾	2016	クロアチア	1,876 人	15~18 歳	ICHD-2	—	8.1	17.0	12.8	35.7	40.6	38.3
Xavier ら ¹⁶⁾	2015	イタリア	954 人	14~19 歳	ICHD-3β	80.6	—	—	19.3	—	—	17.9
Albers ら ¹⁷⁾	2015	ドイツ	1,399 人	12~19 歳	ICHD-3β	—	—	—	18.7	—	—	9.9
Poyrazoğlu ら ¹⁸⁾	2015	トルコ	259,428 人	7~17 歳	ICHD-2	47.5	—	—	7.2	—	—	7.8
Abdollahpour ら ¹⁹⁾	2015	イラン	857 人	13~19 歳	ICHD	31.6	—	—	4.8	—	—	4.1
Wöber-Bingöl ら ²⁰⁾	2014	オーストリア	1,202 人	6~11 歳, 12~17 歳	ICHD-2	89.3	—	—	39.3	—	—	37.9
Kóbor ら ²¹⁾	2013	ハンガリー	7,361 人	7~14 歳	ICHD-2	—	8.1	10.2	9.2	—	—	—
				7~18 歳	ICHD-2	—	12.3	26.2	20.5	—	—	—
Özge ら ²²⁾	2013	トルコ	片頭痛小児 : 5,562 人	6~12 歳	Silberstein & Lipton	—	1.1~8.0	2.4~9.4	10.4	—	—	—
			片頭痛思春期学童 : 1,155 人	14~18 歳	Silberstein & Lipton	—	15.8	21.4	18.6	—	—	—
Rho ら ²³⁾	2012	韓国	5,360 人	6~18 歳	ICHD-2	29.1	7.0	10.3	8.7	10.7	16.3	13.7
Goto ら ²⁴⁾	2017	日本	2,114 人	6~12 歳	ICHD-3β	49.4	4.0	2.9	3.5	4.6	6.1	5.4
			1,171 人	13~15 歳	ICHD-3β		3.1	7.0	5.0	10.2	12.2	11.2
Ando ら ²⁵⁾	2007	日本	6,472 人	12~15 歳	ICHD-2	22.8	3.3	6.5	4.8	—	—	—
Suzuki ら ²⁶⁾	2005	日本	2,462 人	16~18 歳	ICHD-1 & 2	48.2	13.7	17.5	15.6	23.0	30.6	26.8

表 4 | 医療機関基盤調査による片頭痛および緊張型頭痛有病率

著者	発行年	国名	調査数	調査年齢	分類	有病率 (%)								
						片頭痛			前兆のある片頭痛			緊張型頭痛		
						男	女	総数	男	女	総数	男	女	総数
Wilcox ら ²⁷⁾	2018	米国	片頭痛 359 人	9~15 歳	ICHD-3β	—	—	—	21.9	26.1	24.3	—	—	—
Genizi ら ²⁸⁾	2016	イタリア	片頭痛 260 人 (女 140 人)	5~18 歳	ICHD-2	—	—	—	32.6	18.9	26.2	—	—	—
Tarasco ら ²⁹⁾	2016	イタリア	片頭痛 495 人	5 歳以下	ICHD-2	—	—	—	—	—	0.0	—	—	—
				6~8 歳	ICHD-2	—	—	—	—	—	8.7	—	—	—
				9~11 歳	ICHD-2	—	—	—	—	—	22.5	—	—	—
				12~14 歳	ICHD-2	—	—	—	—	—	45.3	—	—	—
				15~18 歳	ICHD-2	—	—	—	—	—	78.3	—	—	—
Raielei ら ³⁰⁾	2015	イタリア	片頭痛 374 人 (男 188 人, 女 186 人)	4~7 歳	ICHD-2	—	—	—	—	—	5.0	—	—	—
				8~14 歳	ICHD-2	—	—	—	—	—	13.8	—	—	—
Dalal ら ³¹⁾	2014	インド	頭痛 100 人 (二次性頭痛は除外)	3~14 歳	ICHD-2	—	—	46.0	—	—	—	—	—	31.0
Mishra ら ³²⁾	2013	インド	反復性頭痛 43 人	3~18 歳	ICHD-2	50.0	73.4	60.5	—	—	46.6	—	—	25.6
Pavone ら ³³⁾	2012	イタリア	一次性頭痛 280 人 (男 175 人, 女 105 人)	4~14 歳	ICHD-2	—	—	20.0	—	—	—	—	—	80.0
Neut ら ³⁴⁾	2012	フランス	片頭痛 128 人	7~16 歳	ICHD-2	—	—	—	—	—	69.0	—	—	—
Saito ら ³⁵⁾	2016	日本	片頭痛 154 人	9~13 歳	ICHD-3β	—	—	—	—	—	31.8	—	—	—

文献

- 1) Straube A, Andreou A : Primary headaches during lifespan. J Headache Pain 2019 ; 20(1) : 35.
- 2) Blume HK : Childhood headache : a brief review. Pediatr Ann 2017 ; 46(4) : e155-165.
- 3) Russo A, Bruno A, Trojsi F, et al : Lifestyle factors and migraine in childhood. Curr Pain Headache Rep 2016 ; 20(2) : 9.
- 4) Casucci G, Villani V, d'Onofrio F, et al : Migraine and lifestyle in childhood. Neurol Sci 2015 ; 36(Suppl 1) : 97-100.
- 5) Albers L, von Kries R, Heinen F, et al : Headache in school children : is the prevalence increasing? Curr Pain Headache Rep 2015 ; 19(3) : 4.
- 6) Casucci G, Terlizzi R, Cevoli S : Headache in school age. Neurol Sci 2014 ; 35(Suppl 1) : 31-5.
- 7) Straube A, Heinen F, Ebinger F, et al : Headache in school children : prevalence and risk factors. Dtsch Arztebl Int 2013 ; 110(48) : 811-818.
- 8) Wöber-Bingöl C : Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. Curr Pain Headache Rep 2013 ; 17(6) : 341.
- 9) Blume HK : Pediatric headache : a review. Pediatr Rev 2012 ; 33(12) : 562-576.
- 10) Orr SL, Potter BK, Ma J, et al : Migraine and mental health in a population-based sample of adolescents. Can J Neurol Sci 2017 ; 44(1) : 44-50.
- 11) Kandil MR, Hamed SA, Fadel KA, et al : Migraine in Assiut Governorate, Egypt : epidemiology, risk factors, comorbid conditions and predictors of change from episodic to chronic migraine. Neurol Res 2016 ; 38(3) : 232-241.
- 12) Rabiee B, Zeinoddini A, Kordi R, et al : The epidemiology of migraine headache in general population of Tehran, Iran.

- Neuroepidemiology 2016 ; 46(1) : 9-13.
- 13) Foiadelli T, Piccorossi A, Sacchi L, et al : Clinical characteristics of headache in Italian adolescents aged 11-16 years : a cross-sectional questionnaire school-based study. *Ital J Pediatr* 2018 ; 44(1) : 44.
 - 14) Saha NC, Anwar KS, Mollah AH, et al : Age and gender-dependent correlates as risk factors of recurrent headache among Bangladeshi secondary school children. *Mymensingh Med J* 2017 ; 26(4) : 831-839.
 - 15) Sedlic M, Mahovic D, Kruzliak P : Epidemiology of primary headaches among 1,876 adolescents : a cross-sectional survey. *Pain Med* 2016 ; 17(2) : 353-359.
 - 16) Xavier MK, Pitangui AC, Silva GR, et al : Prevalence of headache in adolescents and association with use of computer and videogames. *Cien Saude Colet* 2015 ; 20(11) : 3477-3486.
 - 17) Albers L, Straube A, Landgraf MN, et al : Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany - burden of disease and health care utilization. *J Headache Pain* 2015 ; 16 : 534.
 - 18) Poyrazoğlu HG, Kumandas S, Canpolat M, et al : The prevalence of migraine and tension-type headache among school-children in Kayseri, Turkey : an evaluation of sensitivity and specificity using multivariate analysis. *J Child Neurol* 2015 ; 30(7) : 889-895.
 - 19) Abdollahpour I, Salimi Y, Shushtari ZJ : Migraine and quality of life in high school students : a population-based study in Boukan, Iran. *J Child Neurol* 2015 ; 30(2) : 187-192.
 - 20) Wöber-Bingöl Ç, Wöber C, Uluduz D, et al : The global burden of headache in children and adolescents - developing a questionnaire and methodology for a global study. *J Headache Pain* 2014 ; 15(1) : 86.
 - 21) Kóbor J, Nyári T, Benedek G, et al : Age-related prevalence and features of migraine headache in Hungarian schoolchildren and adolescents. *Eur J Paediatr Neurol* 2013 ; 17(6) : 600-607.
 - 22) Özge A, Saşmaz T, Buğdaycı R, et al : The prevalence of chronic and episodic migraine in children and adolescents. *Eur J Neurol* 2013 ; 20(1) : 95-101.
 - 23) Rho YI, Chung HJ, Lee KH, et al : Prevalence and clinical characteristics of primary headaches among school children in South Korea : a nationwide survey. *Headache* 2012 ; 52(4) : 592-599.
 - 24) Goto M, Yokoyama K, Nozaki Y, et al : Characteristics of headaches in Japanese elementary and junior high school students : A school-based questionnaire survey. *Brain Dev* 2017 ; 39(9) : 791-798.
 - 25) Ando N, Fujimoto S, Ishikawa T, et al : Prevalence and features of migraine in Japanese junior high school students aged 12-15 yr. *Brain Dev* 2007 ; 29(8) : 482-485.
 - 26) 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.
 - 27) Wilcox SL, Ludwick AM, Lebel A, et al : Age- and sex-related differences in the presentation of paediatric migraine : a retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2018 ; 38(6) : 1107-1118.
 - 28) Genizi J, Khourieh Matar A, Zelnik N, et al : Frequency of pediatric migraine with aura in a clinic-based sample. *Headache* 2016 ; 56(1) : 113-117.
 - 29) Tarasco V, Grasso G, Versace A, et al : Epidemiological and clinical features of migraine in the pediatric population of Northern Italy. *Cephalalgia* 2016 ; 36(6) : 510-517.
 - 30) Raieli V, Pitino R, Giordano G, et al : Migraine in a pediatric population : a clinical study in children younger than 7 years of age. *Dev Med Child Neurol* 2015 ; 57(6) : 585-588.
 - 31) Dalal P, Singh J : Recurrent headache in children. *J Indian Med Assoc* 2014 ; 112(2) : 106-107, 109.
 - 32) Mishra D, Sharma A, Juneja M, et al : Recurrent headache in pediatric outpatients at a public hospital in Delhi. *Indian Pediatr* 2013 ; 50(8) : 775-778.
 - 33) Pavone P, Rizzo R, Conti I, et al : Primary headaches in children : clinical findings on the association with other conditions. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012 ; 25(4) : 1083-1091.
 - 34) Neut D, Fily A, Cuvelier JC, et al : The prevalence of triggers in paediatric migraine : a questionnaire study in 102 children and adolescents. *J Headache Pain* 2012 ; 13(1) : 61-65.
 - 35) Saito Y, Yamanaka G, Shimomura H, et al : Reconsideration of the diagnosis and treatment of childhood migraine : a practical review of clinical experiences. *Brain Dev* 2017 ; 39(5) : 386-394.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/1)
- ("headache" [MeSH Terms] OR "headache" [All Fields]) 85,586 件
- AND ("epidemiology" [Subheading] OR "epidemiology" [All Fields] OR "prevalence" [All Fields] OR "prevalence" [MeSH Terms]) 13,400 件
- AND (hasabstract [text] AND ("2011/10/01" [PDAT] : "2019/08/01" [PDAT])) 5,569 件
- AND "humans" [MeSH Terms] 4,914 件
- AND ("infant" [MeSH Terms] OR "child" [MeSH Terms] OR "adolescent" [MeSH Terms]) 1,883 件

検索された 1,883 件を Abstract を参考に 67 件に絞りこみ、本文を確認しハンドサーチを加え 35 件とした。

小児・思春期の片頭痛はどのように診断するか

推奨

小児・思春期の片頭痛は、国際頭痛分類第3版（ICHD-3）を用いて診断する。

推奨：該当なし

背景・目的

小児・思春期の片頭痛の診断基準は、1988年にICHD-1が発表され、そ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部位について、そのまま小児・思春期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、2004年に小児・思春期特有の症状について追記されたICHD-2が発表された¹⁾。さらに2018年には、小児・思春期の片頭痛の持続時間に関して修正が加わったICHD-3が発表された²⁾。

解説・エビデンス

小児・思春期にみられる主な片頭痛は、ICHD-3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「前兆のある片頭痛」と1.3「慢性片頭痛」は成人と共通で、小児・思春期についての特記事項はないので以下には1.1「前兆のない片頭痛」についてのみ記す。しかし、小児・思春期では成人の診断基準と異なる側面がみられるので注③とコメントに示されている。

1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準

- A. B～Dを満たす発作が5回以上ある（注①）
- B. 頭痛発作の持続時間は4～72時間（未治療もしくは治療が無効の場合）（注②③）
- C. 頭痛は以下の4つ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）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. ほかに最適なICHD-3の診断がない

◎注

- ① 1回あるいは数回の片頭痛発作を症候性の片頭痛様発作と鑑別することは時に困難であると考えられる。また、1回あるいは数回の頭痛発作では特徴を把握することが難しい場合もある。したがって、発作を5回以上経験していることを診断の要件とした。発作回数が5回未満の例は、それ以外の1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準を満たしていても、1.5.1「前兆のない片頭痛の疑い」にコード化すべきである。
- ② 片頭痛発作中に入眠してしまい、目覚めたときには頭痛を認めない患者では、発作の持続時間を目覚めた時刻までとみなす。
- ③ 小児および思春期（18歳未満）では、片頭痛発作の持続時間は、2～72時間としてよいかもしれない（小児においては未治療時の発作持続時間が2時間未満でありうることのエビデンスはいまだ立証されていない）。

◎コメント

小児および思春期（18歳未満）の片頭痛は成人の場合に比べて両側性であることが多い。片側性の頭痛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。片頭痛の痛みは通常、前頭側頭部に発生する。小児における後頭部痛はまれであり、診断上慎重を要する。

（中略）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考えられる。

ICHD-2における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）」は、ICHD-3において、1.6「片頭痛に関連する周期性症候群」に変更され、さらに1.6.1「再発性消化管障害」として、1.6.1.1「周期性嘔吐症候群」、1.6.1.2「腹部片頭痛」と、1.6.2「良性発作性めまい」、1.6.3「良性発作性斜頸」とに細分類された。これらは小児に起こることが多いが、成人に起こる場合もあるため、分類名から「小児」が削除された。

1.6.1.1「周期性嘔吐症候群」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、1.6.1.1「周期性嘔吐症候群」は片頭痛に関連した疾患であることが示唆されている。また1.6.1.2「腹部片頭痛」を有する小児の大多数は、後年になって片頭痛を発症する。

小児・思春期の片頭痛の持続時間は、ICHD-2においては1時間からでよいとされたが、ICHD-3においては2時間からへ変更された。また周期性嘔吐症候群の持続時間は1時間～5日間が、1時間～10日間へ変更され、腹部片頭痛の持続時間も片頭痛と同様に2時間からへ変更された。この持続時間の変更によって、小児の片頭痛診断の感度が落ちるとする報告や³⁾、6歳未満の小児の片頭痛診断にICHD-3を使用することには限界があり困難であるとする報告がみられる^{4,5)}。

■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) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版。医学書院，2018。
- 3) Lima MM, Bazan R, Martin LC, et al : Critical analysis of diagnostic criteria(ICHD-3 beta)about migraine in childhood and adolescence. *Arq Neuropsiquiatr* 2015 ; 73(12) : 1005-1008.
- 4) Torriero R, Capuano A, Mariani R, et al : Diagnosis of primary headache in children younger than 6 years : a clinical challenge. *Cephalalgia* 2017 ; 37(10) : 947-954.
- 5) Papetti L, Salfa I, Battan B, et al : Features of primary chronic headache in children and adolescents and validity of ICHD 3 criteria. *Front Neurol* 2019 ; 10 : 92.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/7/14)
 - migraine & children 4,857 件
 - & diagnosis 2,805 件 & ICHD 92 件
 - & ICHD-3 2 件
 - pediatric migraine 1,745 件
 - & ICHD 63 件
 - & diagnosis 1,083 件
 - cyclical vomiting syndrome 377 件
 - & diagnosis 225 件
 - cyclic vomiting syndrome 175 件
 - & diagnosis 108 件
 - abdominal migraine 29,645 件 & children 4,060 件
 - & diagnosis 2,399 件
 - & criteria 661 件
 - benign paroxysmal vertigo & children 224 件
 - & diagnosis 180 件
 - & criteria 26 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/7/27)
 - 小児&頭痛 3,138 件
 - & 片頭痛 653 件 & ICHD 19 件
 - & 二次性 100 件
 - & 診断 2,355 件
 - & 分類 192 件

■ 備考

緊張型頭痛については、小児に関連した特記事項はなく、成人と同じく、ICHD-3の2.「緊張型頭痛」により診断する。

小児・思春期の二次性頭痛にはどのようなものが多いか

推奨

小児・思春期の二次性頭痛は、感染症による頭痛が多く、次いで頭部外傷である。

- ・頭痛専門外来における二次性頭痛の頻度は低い。
- ・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、危険因子がある際には頭部 CT または頭部 MRI 検査を施行する。なお、施行する際には放射線被曝に配慮する。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

小児・思春期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）の正確な診断という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・思春期、学童 2,165 人（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 人（3～19 歳）中、二次性頭痛は 26 人（6%）にみられた。その内訳は、ICHD-1 の 5. 「頭部外傷に伴う頭痛」9 人、6. 「血管障害に伴う頭痛」1 人、7. 「非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛」1 人、9. 「頭部以外の感染症に伴う頭痛」8 人、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 人であった²⁾。

ICHD-2 を用いた大学病院小児頭痛外来 243 人の検討では、6. 「頭頸部血管障害による頭痛」3 人、7. 「非血管性頭蓋内疾患による頭痛」1 人、8. 「物質またはその離脱による頭痛」1 人、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」4 人、12. 「精神疾患による頭痛」2 人、14.1 「分類不能の頭痛」が 17 人であった³⁾。

一般病院小児科外来の慢性反復性頭痛 478 人（2～15 歳）中、二次性頭痛は 13 人（3%）であった。その内訳は、ICHD-1 の 6. 「血管障害に伴う頭痛」3 人（頭蓋内出血、もやもや病、レニン産生腫瘍による高血圧、各 1 人）、7. 「非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛」6 人（頭蓋内腫瘍 3 人、高髄液圧水頭症 1 人、他の頭蓋内疾患に伴う頭痛 2 人）、11. 「頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいは顔面・頭蓋組織に起因する頭痛あるいは顔面痛」は 4 人（頭蓋骨の好酸球性

表 1 | 小児救急外来の頭痛における二次性頭痛の割合

	Burton ⁶⁾ (1997)	Lewis ⁷⁾ (2000)	Kan ⁸⁾ (2000)	Scagni ⁹⁾ (2008)	Conicella ¹⁰⁾ (2008)	Lateef ¹¹⁾ (2009)	Rossi ¹²⁾ (2018)
年齢 (歳)	2~18	2~18	0~18	0~16	2~18	2~5	0~18
人数 (人)	288	150	130	526	432	364	1,833
二次性頭痛の割合				42.0	55.0	84.3	30.1
ウイルス性疾患	39.2	39.0	28.5	38.0	14.8	61.0	26.6
副鼻腔炎	16.0	9.0			16.7		
頭頸部外傷	6.6	20.0		—*	8.7	13.0	
溶連菌咽頭炎	4.9	9.0					
ウイルス性髄膜炎など	5.2	9.0	2.3	0.4	2.5	1.1**	0.3
VP シェントトトラブル	0.3	2.0	11.5	0.4	1.8	3.8	
脳腫瘍		2.6		0.4	1.1	1.9	0.3
痙攣後など		1.3		0.9		0.5	1.1
脳血管障害				0.5		0.3***	0.2
精神疾患							0.8

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

***脳梗塞または急性散在性脳脊髄炎

肉芽腫 1 人, 遠視性乱視 1 人, 急性副鼻腔炎 2 人) であった⁴⁾.

ICHD-3 を用いた小児科クリニック頭痛外来 336 人 (20 歳未満) の検討では, 9. 「感染症による頭痛」 4 人, 12. 「精神疾患による頭痛 (心身症を含む)」 22 人, 13. 「脳神経の疼痛性病変およびその他の顔面痛」 4 人であった⁵⁾.

小児救急外来における二次性頭痛について, 計 7 論文みつけた (表 1)⁶⁻¹²⁾. 二次性頭痛のなかで最も頻度が高いものは, 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% であった. 次いで, 頭頸部外傷による頭痛が 6.6~20.0% に, 副鼻腔炎による頭痛が 9.0~16.7% にみられた. ウイルス性髄膜炎による頭痛は 0.3~9.0% で, VP シェントトトラブルによる頭痛は 0.3~11.5% であった. 痙攣後などの神経疾患による頭痛は 0.5~1.3% で, 脳腫瘍による頭痛は 0.3~2.6% であり, いずれも頻度は低かった. 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¹¹⁾.

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, 頭部画像検査 (この論文では CT) が施行されるべきである⁸⁾. 一方で頭痛を主訴に受診した, 神経学的異常所見やリスクが高い既往歴のない幼児において, 頭部 CT は, 診断・速やかな治療介入にほとんど寄与せず¹⁰⁾. 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¹³⁾. 頭部画像検査の目的は, 本人や家族の不安を取り除く意味合いが成人よりも強いが, 放射線被曝のないことや情報量の多さから MRI が優先されるべきである¹²⁾.

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, et al : Diagnosis of headache in childhood and adolescence : a study in 437 patients. *Cephalgia* 1995 ; 15(1) : 13-21.
- 3) 安藤直樹, 岡西 徹, 小林 悟, 他 : 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, 他 : 小児慢性反復性頭痛の研究 第4編 : 一般小児科から他科へ依頼する頭痛. *日本小児科学会雑誌* 2001 ; 105(5) : 576-583.
- 5) 藤田光江(監修) : 小児・思春期の頭痛の診かた. 南山堂, 2018, pp 148-149.
- 6) Burton LJ, Quinn B, Pratt-Cheney JL, et al : Headache etiology in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997 ; 13(1) : 1-4.
- 7) Lewis DW, Qureshi F : Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency department. *Headache* 2000 ; 40(3) : 200-203.
- 8) Kan L, Nagelberg J, Maytal J. Headaches in a pediatric emergency department : etiology, imaging, and treatment. *Headache* 2000 ; 40(1) : 25-29.
- 9) Scagni P, Pagliero R : Headache in an Italian pediatric emergency department. *J Headache Pain* 2008 ; 9(2) : 83-87.
- 10) Conicella E, Raucci U, Vanacore N, et al : The child with headache in a pediatric emergency department. *Headache* 2008 ; 48(7) : 1005-1011.
- 11) Lateef TM, Grewal M, McClintock W, et al : Headache in young children in the emergency department : use of computed tomography. *Pediatrics* 2009 ; 124(1) : e12-17.
- 12) Rossi R, Versace A, Lauria B, et al : Headache in the pediatric emergency department : a 5-year retrospective study. *Cephalgia* 2018 ; 38(11) : 1765-1772.
- 13) Rho YI, Chung HJ, Suh ES, et al : The role of neuroimaging in children and adolescents with recurrent headaches—multi-center study. *Headache* 2011 ; 51(3) : 403-408.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/7/4)
 - headache & children 12,112 件
 - & secondary 901 件
 - & emergency 663 件
 - & infection 1,462 件 & emergency 87 件
 - & meningitis 608 件 & emergency 51 件
 - & head trauma 547 件 & emergency 124 件
 - & brain tumor 976 件 & emergency 38 件
 - & brain hemorrhage 463 件 & emergency 51 件
 - & VP shunt 24 件 & emergency 2 件
 - secondary headache 6,611 件
 - & prevalence 1,098 件
 - & children 901 件 & epidemiology 218 件
 - & children 901 件 & prevalence 247 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/7/27)
 - 小児&頭痛 3,138 件
 - & 片頭痛 653 件 & ICHD 19 件
 - & 二次性 100 件
 - & 診断 2,355 件
 - & 分類 192 件

小児・思春期の片頭痛非薬物療法には どのような種類があり、どの程度有効か

推奨

小児・思春期の片頭痛非薬物療法として、片頭痛誘因の回避、自己管理などの患者教育はエビデンスが限られるが重要である。認知行動療法を含めた心理療法是有効である。栄養補助食品として確固たる有効性が証明されたものはないが、ビタミン B₂（リボフラビン）（保険適用外）は有効である可能性がある。

小児・思春期片頭痛治療は患者教育を含めた非薬物療法を前提に取り組むことが望ましい。

- ・患者教育 弱い推奨/エビデンスの確実性 C
- ・心理療法（認知行動療法、バイオフィードバック、リラクゼーション法）
弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・栄養補助食品
 - ビタミン B₂（リボフラビン） 弱い推奨/エビデンスの確実性 B
 - その他（マグネシウム、コエンザイム Q10、メラトニン） 弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

小児・思春期の片頭痛非薬物療法には患者教育、心理療法、栄養補助食品などがある。患者教育の内容として、鎮痛薬の内服方法や頭痛発作時の対処法、自己管理（適度な運動、食事、適切な睡眠）、片頭痛誘因の回避などがあり、小児・思春期の片頭痛診療を行ううえで重要である。心理療法としては認知行動療法、バイオフィードバック、リラクゼーションがあり、栄養補助食品にはビタミン B₂（リボフラビン）、マグネシウム、コエンザイム Q10、メラトニンなどがある。

小児・思春期片頭痛の非薬物療法にはどのようなものがあり、どの程度有効かを検証した。

解説・エビデンス

1. 患者教育

患者教育は認知行動療法を含めた心理療法と一部重なる部分があり、患者教育のみを検討したシステマティックレビューはない。4～17歳の小児・思春期の片頭痛患児を対象として、薬物的処置以外の治療（良好な睡眠衛生、適切な食生活、食品添加物を含まない食事など）の有効性を6歳未満と6歳以上の群で比較し、6歳未満のほうが効果的であったとする報告がある¹⁾。13～16歳の思春期の片頭痛、緊張型頭痛、もしくは両者の混合性頭痛の患児に対し、60分間のレッスン（身体不活動やコーヒー摂取などの危険因子の回避、ストレス管理、および首と肩の筋肉のリラクゼーションの指導）が有用との報告がある²⁾。また、不健康な睡眠習慣を伴った小児・思

春期の片頭痛患者に対し、睡眠衛生の指導が有効であったとする RCT もある³⁾。誘因には睡眠以外にもストレス、精神的緊張、疲労、天候変化、月経周期、食品などさまざまなものがあり、避けられる誘因ならば避けるのが原則である。しかしながら、すべての誘因を制限することがストレスとなり、片頭痛発症の閾値を低下させてしまうおそれもあるため、過度な制限は不要と考えられている⁴⁾。自己管理（適度な運動、食事、適切な睡眠）を促し、環境調整（家庭、学校など）を含めた心理的サポートによる患者教育を行うことが、小児・思春期の片頭痛の改善につながる。

患者教育に関する RCT は少なくエビデンスレベルは限られるが、頭痛専門の小児科医間では患者教育は重要であると認識され、非薬物療法を前提に小児・思春期の片頭痛治療に取り組むべきだと考えられている。

2. 心理療法（認知行動療法、バイオフィードバック、リラクゼーション法）

小児・思春期の片頭痛を含む反復性頭痛を対象とした 2018 年のシステマティックレビューでは 23 の心理療法のランダム化比較試験（RCT）を検証し、痛みの頻度や治療必要数が改善するが、効果が持続しないと報告されている⁵⁾。小児・思春期の片頭痛患者を対象とした 2017 年のメタアナリシスでは 14 の認知行動療法の RCT を検討し、短期的な効果を認め、さらにいくつかの研究では 1 年後でも効果が安定していると報告されている⁶⁾。

3. 栄養補助食品〔ビタミン B₂（リボフラビン）、その他〕

a. ビタミン B₂（リボフラビン）

ビタミン B₂（リボフラビン）には 3 つの RCT と 1 つの後ろ向き研究を検証したシステマティックレビューがある。ビタミン B₂（リボフラビン）は 400 mg、200 mg の高用量のほうが有効とする報告もあるが、エビデンスが不十分であり有効性は確立されていない⁷⁾。後ろ向き研究ではあるが、低用量（10 mg、40 mg）のビタミン B₂（リボフラビン）でも有効であり、特に緊張型頭痛などの共存頭痛のない患児に有効性が高いとの報告がある⁸⁾。

b. その他の栄養補助食品

コエンザイム Q10、マグネシウム、メラトニンのシステマティックレビューはない。コエンザイム Q10 は RCT にて短期的な効果は認めるが、効果が持続しないとの報告がある⁹⁾。マグネシウムとメラトニンにも RCT で有効との報告がある^{10,11)}。しかしながら、エビデンスレベルは限られており、確固たる有効性が証明された栄養補助食品はない。一部の栄養補助食品には副作用があり、必ずしも薬物療法と比較し安全というわけではない点に注意しなければならない。

文献

- 1) Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Steier D, et al : Effectiveness of nonpharmacologic treatment for migraine in young children. *Headache* 2010 ; 50(2) : 219-223.
- 2) Albers L, Heinen F, Landgraf M, et al : Headache cessation by an educational intervention in grammar schools : a cluster randomized trial. *Eur J Neurol* 2015 ; 22(2) : 270-276, e22.
- 3) Bruni O, Galli F, Guidetti V : Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. *Cephalalgia* 1999 ; 19(Suppl 25) : 57-59.
- 4) Orr SL, Kabbouche MA, O'Brien HL, et al : Paediatric migraine : evidence-based management and future directions. *Nat Rev Neurol* 2018 ; 14(9) : 515-527.
- 5) Fisher E, Law E, Dudeny J, et al : Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; (9) : Cd003968.

- 6) Ng QX, Venkatanarayanan N, Kumar L : A systematic review and meta-analysis of the efficacy of cognitive behavioral therapy for the management of pediatric migraine. *Headache* 2017 ; 57(3) : 349-362.
- 7) Thompson DF, Saluja HS : Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin : a systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2017 ; 42(4) : 394-403.
- 8) Yamanaka G, Suzuki S, Takeshita M, et al : Effectiveness of low-dose riboflavin as a prophylactic agent in pediatric migraine. *Brain Dev* 2020 ; 42(7) : 523-528.
- 9) Slater SK, Nelson TD, Kabbouche MA, et al : A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine. *Cephalalgia* 2011 ; 31(8) : 897-905.
- 10) Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, et al : Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003 ; 43(6) : 601-610.
- 11) Miano S, Parisi P, Pelliccia A, et al : Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci* 2008 ; 29(4) : 285-287.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/8/10)
migraine(all fields) 37,092 件
limits1 (child : birth-18 years, randomized controlled trial, human) 654 件
 - & non-pharmacological treatment 136 件 + limits1 6 件
 - & psychological therapies 282 件 + limits1 16 件
 - & cognitive behavioral therapy 214 件
 - & biofeedback 451 件 + limits1 16 件
 - & relaxation 522 件 + limits1 28 件
 - & alternative medicine 1446 件 + limits1 90 件
 - & riboflavin 110 件 + limits1 3 件
 - & coenzyme Q10 62 件 + limits1 1 件
 - & magnesium 249 件 + limits1 5 件
 - & melatonin 118 件 + limits1 7 件
 - & herbal medicine 107 件 + limits1 2 件
 - & education 1,228 件 + limits1 21 件
 - & sleep 1,178 件 + limits1 17 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web(2019/8/10)
片頭痛 代替療法(会議録を除く) 343 件
 - & 小児 10 件 OR 思春期 2 件
 - & 小児 思春期 2 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチより 1 文献追加(文献 4)

小児・思春期の片頭痛急性期治療薬，予防薬にはどのような種類があり，どの程度有効か

推奨

- ・小児・思春期の片頭痛急性期治療薬の第一選択薬はイブプロフェンである。
強い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・アセトアミノフェンはイブプロフェンほどではないが有効であり，いずれも安全で経済的な薬剤である。
強い推奨/エビデンスの確実性 C
- ・トリプタンは12歳以下ではスマトリプタン点鼻薬とリザトリプタン，思春期ではスマトリプタン，リザトリプタン，エレクトリプタン，ナラトリプタン，ゾルミトリプタンが推奨され，スマトリプタンとナプロキセンの併用も有効である。NSAIDsや他の鎮痛薬にて効果が得られない際にトリプタンを考慮すべきであり，いずれの薬剤も，頭痛発症からできる限り早期に十分量を使用することが勧められる。
強い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・小児・思春期の片頭痛予防薬で確立したものはなく，非薬物療法で改善しない例に対し，アミトリプチリン，トピラマート（保険適用外），プロプラノロール，ロメリジンを副作用に注意しながら少量より開始する。
強い推奨/エビデンスの確実性 B～C

背景・目的

小児・思春期の片頭痛に対しても生活支障度が高い場合は，薬物療法が必要となる。急性期治療薬に関しては，イブプロフェンなどの鎮痛薬やトリプタンの有効性と安全性は確立されつつあるが，予防薬に確立したものはなく，それぞれの種類と効果，安全性についてわが国の『慢性頭痛の診療ガイドライン2013』以降の論文を中心に検討した。

解説・エビデンス

1. 急性期治療薬

頭痛の誘因を避けるなどの患者教育を中心とした非薬物療法が主体となるが，生活支障度が高い場合は薬物療法が必要となる。鎮痛薬内服の目安として，強い頭痛が1～2時間以上継続し，嘔吐や食欲不振，頭痛後の睡眠などを伴う場合に適応となる。頭痛発症からできる限り早期に十分量を使用する。

鎮痛薬（イブプロフェンとアセトアミノフェン）のシステマティックレビューは3つあるが¹⁻³⁾，いずれも3つのRCTをもとに検証しており，2013年以降の鎮痛薬単独のRCTはない。鎮痛薬（イブプロフェンとアセトアミノフェン）とトリプタンについて，システマティックレビューを中心に概説する。また，急性期治療薬の投与量を表1に示す。

表 1 | 小児・思春期の片頭痛急性期治療薬の投与量

鎮痛薬		投与量	
イブプロフェン		5~10 mg/kg	
アセトアミノフェン		10~15 mg/kg	
トリプタン	小児期 (6~12 歳)	スマトリプタン	点鼻薬 20 mg
		リザトリプタン	<40 kg : 1/2 錠 (5 mg) >40 kg : 1 錠 (10 mg)
	思春期 (13~17 歳)	スマトリプタン	1 錠 (50 mg) 点鼻薬 20 mg 皮下注射 1A (3 mg)
		リザトリプタン	1 錠 (10 mg)
		エレトリプタン	1 錠 (20 mg)
		ナラトリプタン	1 錠 (2.5 mg)
		ゾルミトリプタン	1 錠 (2.5 mg)
ナプロキセン+スマトリプタン		ナプロキセン 2~3 錠 (100 mg/錠) スマトリプタン 1 錠 (50 mg)	

a. イブプロフェン 強い推奨/エビデンスの確実性 B

コクランレビューでは思春期でのイブプロフェンの推奨はなく、小児で推奨している（エビデンスの質 low）¹⁾。その他のシステムティックレビューでは質の低い RCT からなる限られたデータだが、イブプロフェンは有効かもしれないとされている²⁾。救急外来での治療を対象としたシステムティックレビューではイブプロフェンが最も有効で安全と推奨している³⁾。

b. アセトアミノフェン 強い推奨/エビデンスの確実性 C

アセトアミノフェンの RCT は 1997 年の Hamalainen らの報告⁴⁾以降なく、いずれのシステムティックレビューもこの RCT をもとに検証している。コクランレビュー¹⁾ではアセトアミノフェンを推奨していないが、その他のシステムティックレビューではイブプロフェンよりは劣るが有効³⁾、質の低い RCT からなる限られたデータだが有効かもしれないと一定の有効性を認めている²⁾。アセトアミノフェンはイブプロフェンよりも有効性では劣るが、インフルエンザや水痘感染時にも使用でき、坐薬や注射薬を使用できるなどの利点がある。

c. トリプタン 強い推奨/エビデンスの確実性 B

トリプタンのシステムティックレビューは 2 つある^{1,3)}。コクランレビューにて 12 歳以下では 2 つの RCT、思春期では 7 つの RCT を検証している。12 歳以下ではスマトリプタン点鼻薬とリザトリプタンが推奨され（エビデンスの質 moderate）、対照群と比較して副作用にも有意差は見られていない。思春期ではスマトリプタン、リザトリプタン、エレトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンがほぼ同等の効果として推奨（エビデンスの質 moderate）されているが、軽微な副作用はプラセボ群よりも認められたと報告されている¹⁾。

救急外来での治療を対象としたシステムティックレビューでは 12 の RCT を検証し、almotriptan（わが国では未承認）、リザトリプタン、ゾルミトリプタン点鼻薬（わが国では未承認）、スマトリプタン点鼻薬を推奨し、急性期治療ではスマトリプタン点鼻薬のエビデンスレベルが高いと報告している³⁾。

トリプタンはイブプロフェン、アセトアミノフェンで効果が得られない際に使用を考慮すべきであり⁵⁾、日本では15歳未満の患児には保険適用外となるため、本人および保護者に同意を得る必要がある。

d. NSAIDs とトリプタンの併用 強い推奨/エビデンスの確実性 B

1つのRCTを検証し、いずれのシステマティックレビューでも思春期の片頭痛に対しナプロキセンの併用は有効かもしれないと推奨している（コクランレビューによるエビデンスの質 moderate^{1,3)}。ただし、わが国ではナプロキセンの片頭痛に対する保険適用はない。

2. 予防薬

小児・思春期の片頭痛予防薬の適応は、非薬物療法にても改善が乏しく、日常生活に支障をきたす頭痛が頻回（月に4回以上）にみられる際に考慮する。回数はあくまで目安であり、一律に頭痛の発作頻度で適応を決めるのではなく、患児や家族の不安を加味し、生活支障度をもとに決定する。

小児・思春期の片頭痛予防薬に関するシステマティックレビューは2013年のメタアナリシス⁶⁾のみで、小児・思春期の片頭痛予防薬として確固としたエビデンスがあるものはない。このメタアナリシスではトピラマートとトラゾドンに限られたエビデンスながらも有効とされ、その他のクロニジン、フルナリジン、pizotifen、プロプラノロール、バルプロ酸はいずれも無効とされた⁶⁾。

小児片頭痛の予防薬として汎用されているアミトリプチリンや前版の『慢性頭痛の診療ガイドライン2013』でも推奨されたトピラマートを対象とした、前向き無作為化プラセボ対照試験CHAMP（Childhood and Adolescent Migraine Prevention）Studyが行われた。しかしながら、両剤は対照群と比較して有効性に有意差がみられず、副作用が前面に出てしまいCHAMP Studyは早期中止となった。有意差が得られなかった要因として、プラセボ効果が高いことが挙げられている⁷⁾。下記に示す通り近年の報告でも両剤の有効性が報告され^{8,9)}、両剤の効果が必ずしも否定されたものではない。両剤を含め小児・思春期の片頭痛予防薬の候補となりうる薬剤について概説する。また、予防薬の投与量を表2に示す。

a. 三環系抗うつ薬：アミトリプチリン 弱い推奨/エビデンスの確実性 C

2018年の単盲検RCTでもアミトリプチリンは有効とされ⁸⁾、アミトリプチリンと認知行動療法の併用が有効とするRCTもある¹⁰⁾。副作用として傾眠、便秘、口渇、食欲亢進などある

表2 | 小児・思春期の片頭痛予防薬の投与量

予防薬	投与量
三環系抗うつ薬 アミトリプチリン	5～10 mg/日から開始、就寝前 維持量 5～60 mg/日（1.5 mg/kg まで）
抗てんかん薬 トピラマート	25 mg（0.5～2 mg/kg）から開始 維持量 25～600 mg/日（9 mg/kg まで）
β遮断薬 プロプラノロール	20～30 mg（0.5～1 mg/kg）から開始 維持量 30～60 mg/日
Ca拮抗薬 ロメリジン	10 mg/日から開始 維持量 10～20 mg/日

が、少量より開始することで問題となることは少ない。

b. 抗てんかん薬：トピラマート 弱い推奨/エビデンスの確実性 B

トピラマートはわが国の『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』でも推奨され、2013年のシステマティックレビューでも有効とされていたが⁶⁾、CHAMP Studyにてその有効性が否定された。2017年のメタアナリシスにて4つのRCTを検討し、頭痛の頻度、発症日数は改善しなかったが、小児・思春期の片頭痛の支障度を表すPediatric Migraine Disability Assessment scoresは減少したと報告されている⁹⁾。トピラマートは片頭痛に対する保険適用がなく、アミトリプチリンの血中濃度を上昇させるため併用注意である。副作用として発汗減少、食欲低下なども認めるため少量より開始する。

c. その他の抗てんかん薬：バルプロ酸、レベチラセタム 弱い推奨/エビデンスの確実性 C

わが国で保険適用のあるバルプロ酸だが、メタアナリシスにてその有効性が否定された⁶⁾。2013年以降の小児・思春期の片頭痛予防薬についてのRCTはなく、バルプロ酸は思春期女子では胎児の催奇形性（形成異常誘発性）から使用されるべきではないとされている¹¹⁾。他の予防薬が無効な際には10 mg/kg（血中濃度21~50 μg/mL；上限500 mg/日）の低用量で使用する。レベチラセタムも認知機能障害などの副作用は指摘されているが、2019年のRCTにて有効との報告がある¹²⁾。

d. β遮断薬：プロプラノロール 弱い推奨/エビデンスの確実性 B

プロプラノロールは2013年のメタアナリシスでは予防薬として有用性は否定されたが⁶⁾、トピラマートと比較しRCTにて同等に有効¹³⁾、もしくはトピラマートやプレガバリンと比較し、効果が劣るかもしれないが有効とするRCTもある^{14,15)}。気管支喘息には禁忌、リザトリプタンの血中濃度を上昇させるので併用禁忌であり、副作用として低血圧、抑うつ、めまい、徐脈などが挙げられる。

e. Ca拮抗薬：ロメリジン 弱い推奨/エビデンスの確実性 C

Ca拮抗薬であるフルナリジンは成人の片頭痛予防薬としてエビデンスレベルは高いが、日本では販売中止となり、代替薬であるロメリジンの小児・思春期を対象としたRCTはない。後ろ向き研究だが、わが国よりロメリジンの有用性が報告され¹⁶⁾、起立性調節障害や低血圧傾向に注意する必要があるが、副作用も少なく使用しやすい。

f. 5-HT受容体拮抗薬：シプロヘプタジン 弱い推奨/エビデンスの確実性 C

抗ヒスタミン薬でもあるシプロヘプタジンは小児の片頭痛予防薬として長年使用され、わが国の『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』にも記載されているが、2013年以降のRCTはない。痙攣の既往のある患児や発熱時には、エビデンスは不十分ながらも痙攣を誘発する可能性があり、注意が必要である。

現状では確立した小児・思春期の片頭痛予防薬はなく、プラセボ効果が高いことから、非薬物療法を中心とした加療にて改善しない例に対し、副作用の少ない薬剤を少量ずつ増量して使用すべきである^{5,11)}。予防薬にも併用することで相互作用があるため、使用するとしても単剤を原則とする。

文献

- 1) Richer L, Billingham L, Linsdell MA, et al : Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 : (4) : Cd005220.
- 2) Jeric M, Surjan N, Jelicic Kadic A, et al : Treatment of acute migraine attacks in children with analgesics on the World Health Organization Essential Medicines List : a systematic review and GRADE evidence synthesis. *Cephalalgia* 2018 : 38(9) : 1592-1607.
- 3) Patniyot IR, Gelfand AA : Acute Treatment Therapies for Pediatric Migraine : a qualitative systematic review. *Headache* 2016 : 56(1) : 49-70.
- 4) 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(1) : 103-107.
- 5) Orr SL : The evidence for the role of nutraceuticals in the management of pediatric migraine : a review. *Curr Pain Headache Rep* 2018 ; 22(5) : 37.
- 6) El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, et al : Pharmacologic treatment of pediatric headaches : a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013 ; 167(3) : 250-258.
- 7) Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al : Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017 ; 376(2) : 115-124.
- 8) Fallah R, Fazelishoroki F, Sekhvat L : A randomized clinical trial comparing the efficacy of melatonin and amitriptyline in migraine prophylaxis of children. *Iran J Child Neurol* 2018 ; 12(1) : 47-54.
- 9) Le K, Yu D, Wang J, et al : Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2017 ; 18(1) : 69.
- 10) Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, et al : Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month. *Headache* 2016 ; 56(4) : 711-716.
- 11) Patterson-Gentile C, Sperka CL : The changing landscape of pediatric migraine therapy : a review. *JAMA Neurol* 2018 ; 75(7) : 881-887.
- 12) Montazerlotfelahi H, Amanat M, Tavasoli AR, et al : Levetiracetam for prophylactic treatment of pediatric migraine : a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2019 ; 39(12) : 1509-1517.
- 13) Tonekaboni SH, Ghazavi A, Fayyazi A, et al : Prophylaxis of childhood migraine : topiramate versus propranolol. *Iran J Child Neurol* 2013 ; 7(1) : 9-14.
- 14) Fallah R, Divanizadeh MS, Karimi M, et al : Topiramate and propranolol for prophylaxis of migraine. *Indian J Pediatr* 2013 ; 80(11) : 920-924.
- 15) Bakhshandeh Bali M, Rahbarimanesh AA, Sadeghi M, et al : Comparison of propranolol and pregabalin for prophylaxis of childhood migraine : a randomised controlled trial. *Acta Med Iran* 2015 ; 53(5) : 276-280.
- 16) 小林修一 : 小児片頭痛予防治療におけるロメリジンの臨床的評価. *日本頭痛学会誌* 2020 ; 46(3) : 576-585.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/10)
migraine & treatment 20,503 件
& children 2,436 件 & adolescents 3,415 件
& children adolescents 1,526 件
OR analgesics 331 件 OR triptan 151 件 OR acetaminophen 51 件 OR ibuprofen 44 件
OR preventive 117 件 OR prophylactic 145 件 OR antiepileptic 209 件
+ limits1 (child : birth-18 years, randomized controlled trial, human) 629 件
& analgesics 4,467 件 + limits1 291 件
& triptan 3,185 件 + limits1 277 件
& acetaminophen 317 件 + limits1 30 件
& ibuprofen 170 件 + limits1 9 件 & preventive 1,262 件 + limits1 51 件 & prophylactic 1,505 件 + limits1 84 件
& antiepileptic 1,761 件 + limits1 107 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/8/10)
片頭痛 治療(会議録を除く) 4,269 件
& 小児 614 件 OR 思春期 52 件
& 小児 思春期 47 件
- ・ 二次資料, ハンドサーチより 1 文献追加(文献 16)

小児・思春期学童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・思春期学童の慢性連日性頭痛（CDH）の有病率は1～4.5%で、女子に多く、年間発症率は100人あたり1.13人である。診断は詳細な問診と神経学的な身体診察を中心に行うが、学校関連の生活支障度が高く、精神疾患の共存が多いため、家庭や学校の情報が必須である。小児・思春期のCDH治療のRCTで効果が認められた薬物療法はまだなく、認知行動療法などの精神療法を併用することが重要である。

- ・有病率 **推奨：該当なし**
- ・診断 **推奨：該当なし**
- ・治療 **弱い推奨/エビデンスレベルC**

背景・目的

頭痛専門外来にはCDHの小児・思春期学童がしばしば受診するが、治療に難渋することが多い。これまでの小児・思春期CDHの知見の多くは臨床的観察や成人CDHの研究からの推察が多かったが、ここ数年、小児・思春期CDHの発症と管理について重要な研究が報告されている。小児・思春期CDHの総説¹⁻³⁾を中心に解説する。

解説・エビデンス

1. 小児・思春期CDHの定義・診断

CDHは「1日に4時間以上の頭痛が1ヵ月に15日間以上続く頭痛」と定義される。ICHD-3では1.3「慢性片頭痛」、2.3「慢性緊張型頭痛」、4.10「新規発症持続性連日性頭痛（NDPH）」がCDHにあてはまる¹⁾。

CDHは頭痛頻度が高い頭痛について述べるときに有用な用語で、一次性頭痛も二次性頭痛も含む。一次性CDHでは慢性片頭痛、慢性緊張型頭痛、慢性片頭痛と慢性緊張型頭痛の混合型（緊張型頭痛の特徴を持つ慢性片頭痛）が最も多いが、小児・思春期CDHではほぼ半数は特定の慢性一次性頭痛と診断されない。二次性CDHはCDHの10%で、多くはスポーツ後の脳震盪によるものとの報告がある²⁾。

問診と身体診察で、頭痛のタイプ分け、特にストレス原因などのCDH発症・変容・持続の因子の同定、関連する疼痛症候群や睡眠・精神疾患の診断を行う。家族や学校からの情報も必須である。特に神経学的な身体診察は系統的に詳細に行うべきである。二次性CDHは、ICHD-3の一次性頭痛の特徴と、頭蓋内の原因を疑うレッドフラッグを念頭において注意深く問診を行う。ほとんどの一次性CDHでは特殊な検査は必要ないが、二次性CDHを疑う

場合はMRIなどを行う²⁾。

2. 小児・思春期 CDH の有病率、年間発症率、予後

小児・思春期 CDH の人口基盤調査による有病率の報告は少なく、過去の調査の文献検索^{4,5)} や、学校基盤調査⁶⁻⁹⁾ による報告では、小児・思春期 CDH の有病率は1~4.5%であった。有病率は、思春期前であっても、女子のほうが男子よりも2~3倍高い²⁾。頭痛外来を受診した105人の6歳以下の小児の検討で5人(4.8%)がCDHであったという報告や、小児頭痛外来を受診した1/3がCDHであったとの報告もある²⁾。

2005~2007年に行われた台湾の3つのmiddle schoolの13~14歳の3,342人の思春期患者の調査では、CDHの年間発症率は100人あたり1.13人であった⁶⁾。

台湾の人口基盤調査で103人の思春期CDH患者を8年間追跡したところ、11%は頭痛が消失、27%は中等度~重度の頭痛が持続、11%はCDHが持続していた¹⁰⁾。カナダの診療所基盤の70人のCDH患者の研究では、CDHが完全に寛解し管理上の問題がなかった48人のうち5人(10%、男子1人、女子4人)が3年間の経過観察期間中に頭痛を再発した¹¹⁾。

3. 小児・思春期 CDH の生活支障度と共存症

小児・思春期CDHが小児・思春期学童の正常な身体的、学業上、社会的、感情的な発達と、家族の生活に相当な混乱を起こすことは以前から報告があるが、最近の研究では学校関連の生活支障度が最も顕著であることが示されている¹⁾。小児・思春期CDHで学校を欠席する割合や学校機能が障害されるレベルは、基準とするデータや小児・思春期学童の他の慢性一次性疼痛と比較して高い。例えばCDH小児・思春期患者では、反復性頭痛の症例と比べ7日間以上学校を欠席する割合は2倍で、1ヵ月以上学校を欠席する割合は4倍である¹²⁾。小児・思春期CDHの生活支障度は、他の慢性一次性疼痛(若年性線維筋痛症など)と比べ、学校関連の問題を除けば大きくなかった¹³⁾。このことは学校機能が不均衡に障害されるというCDHの特異性を示している。小児・思春期CDHの治療を成功させるためには学校機能を優先的にモニタリングすることが必要である¹⁾。

若年CDHの30~40%は少なくとも1つの精神疾患の診断基準を満たし^{14,15)}、CDHのサブタイプでは慢性緊張型頭痛より慢性片頭痛のほうが不安と抑うつ¹²⁾の割合が高い¹²⁾。

また、CDHのタイプによっては、注意欠如・多動症(attention deficit hyperactivity disorder: ADHD)症状の増加や非器質的な運動障害との関連が報告されているが、これは小児・思春期CDHが脳の感情と行動の制御に関連する問題を原因とする障害スペクトラムであることを示唆している¹⁶⁻¹⁸⁾。

成人の研究では肥満はCDHの危険因子で、片頭痛の頻度と重症度を増加させる。小児・思春期の研究では、肥満と頭痛頻度の増加、生活支障度の関係が示唆されてきた。2004~2008年の小児頭痛クリニックの925人の調査では、一般小児と比較し、頭痛の小児では肥満が多かった。慢性緊張型頭痛でも肥満は多かったが、MOHやCDH全体では肥満は増加しなかった。慢性片頭痛と肥満は密接に関係するが、慢性緊張型頭痛と肥満には関連を認めなかった成人のデータとは異なる結果であった¹⁹⁾。

2011年のイタリアの地域小児頭痛センターの小児・思春期の初診患者118人の検討では、11人(9.3%)がMOHを示し、53人(全体の44.9%)がCDHで、CDHのMOHの割合は20.8%であった²⁰⁾。小児・思春期CDHのMOHについては、他にフランスの52.9%²¹⁾、台湾の2%¹⁰⁾、台湾の特別な介入前の20%²²⁾という報告がある。これらの結果の違いは、遺伝

的な背景，子育てのスタイル，小児科医の頭痛治療へのアプローチ，さらには調査対象の危険因子（女子の割合など）の違いで説明される。

4. 小児・思春期 CDH 発症の危険因子と CDH 発症モデル

頭痛のない小児・思春期学童が初めて CDH を発症する独立した危険因子は，思春期発症，女子，肥満，家族の財政逼迫，父か同胞の頭痛歴であった^{6,8)}。若年反復性頭痛の小児・思春期学童の 4～6% で CDH を発症する予測因子は，最初に頭痛の診断がなされた年齢が高いこと，片頭痛の特徴をもつ頭痛であること，ストレスが多い時期（学校の開始など）であることであった^{6,23-25)}。

CDH の発症は三叉神経血管系の感作と，体性感覚皮質，辺縁系，中脳水道周囲灰白質の疼痛抑制メカニズムの障害によるところが大きい。小児・思春期 CDH 発症モデルとしては，慢性片頭痛の小児・思春期学童の中枢神経感作の症候の客観的な研究²⁶⁾ や，慢性片頭痛の小児・思春期学童と急性片頭痛や頭痛のない小児・思春期学童の病変の違いを脳磁図（MEG）を用いて示した研究がある²⁷⁾。

小児・思春期 CDH が持続するハイリスク因子は，女子，片頭痛，精神疾患の合併，MOH，13 歳以前の CDH 発症，2 年間以上の CDH の持続であり，これらのある小児・思春期学童は成人してからも経過観察が必要となる²⁾。

5. 小児・思春期 CDH の治療

治療にあたって，CDH の診断と関連する原因について，直接患児と保護者にきちんと説明し，深刻な原因がないと安心させることは，治療効果を高め有益である²⁾。

a. 非薬物療法

思春期 CDH 患者の管理には薬物療法のみでは十分でないので，精神療法を含む総合的なアプローチが行われるべきである。認知行動療法，リラクゼーション法，バイオフィードバック法，マインドフルネス瞑想，催眠療法，力動的心理療法など，多くの方法で効果があるとの報告があり，患児に最も適切な方法をどのように選ぶかがこれからの課題である³⁾。最近の研究では小児・思春期 CDH の頭痛と機能予後を改善するため，リラクゼーション法と認知行動療法の効果を認めている。小児・思春期の片頭痛を認知行動療法と Amitriptyline で治療した，初めての RCT が行われ，認知行動療法が治療効果を増加させることを強く示唆する結果が報告された²⁸⁾。薬物療法と精神療法を統合したアプローチは CDH の予後を改善し，医療コストを下げる³⁾。

b. 薬物療法

外来での薬物療法は痛みが強く QOL 障害が大きいときに行われるが，CDH のサブタイプではなく，肥満や精神疾患の有無を考慮して選択される。一般的にはカフェイン，バルビツレート，麻薬は使用しない。片頭痛の特異的な治療である急性期治療（トリプタン）や予防療法（シプロヘプタジン，フルナリジン，プロプラノロール）が慢性片頭痛に有効であるエビデンスはない。コエンザイム Q10 やビタミン B₂（リボフラビン）の効果を示すデータもないが，有害でないため処方される。バルプロ酸の小児・思春期の慢性片頭痛を含む CDH に対する効果の報告はなく，使用する場合は男子に限るべきである²⁾。

Amitriptyline，トピラマート，ガバペンチンは，エビデンスはないが小児・思春期頭痛

の専門家は痛みを軽減させる予防療法として用いている²⁾。2013年の報告²⁹⁾から、小児・思春期 CDH 患者の頭痛頻度低下に対するトピラマートの効果と忍容性はアミトリプチリンと同等であるとされてきたが、2017年の RCT および RCT メタアナリシスではアミトリプチリン、トピラマートはプラセボと同等の反応であった^{30,31)}。

アミトリプチリンは肥満や睡眠障害のない患者に初期量 0.25 mg/kg/回、就寝前で使用する。0.5 mg/kg/回を超えるとしばしば眠気と倦怠感を認めるので注意する。トピラマートは肥満のある患者に初期量 0.25 mg/kg/日で使用し、最高量は 1 mg/kg/日である。ガバペンチンは初期量 10 mg/kg/日で、最高量 50 mg/kg/日まで使用可能である。脳震盪後の新規発症の CDH にはアミトリプチリンやトピラマートより早く増量できるので、ガバペンチンを用いる場合がある²⁾。

小児・思春期 CDH のその他の薬物療法として海外では、A 型ボツリヌス毒素 (BoNT-A) と後頭神経ブロックで、対象数は少ないが頭痛日数を 50~75% 減らしたとの報告がある³²⁻³⁵⁾。これらは経口薬物療法に失敗したか副作用があった患者で考慮する²⁾。

これら薬物療法のほとんどは日本では薬剤の添付文書に記載されておらず、使用は個々の医師の責任で、保護者と患児への十分な説明のうえで行われるべきである。

文献

- 1) Connelly M, Sekhon S : Current perspectives on the development and treatment of chronic daily headache in children and adolescents. *Pain Manag* 2019 ; 9(2) : 175-189.
- 2) Seshia SS : Chronic daily headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2012 ; 16(1) : 60-72.
- 3) Chiappedi M, Mensi MM, Termine C, et al : Psychological therapy in adolescents with chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2016 ; 20(1) : 3.
- 4) Cho SJ, Song TJ, Chu MK : Outcome of chronic daily headache or chronic migraine. *Curr. Pain Headache Rep* 2016 ; 20(1) : 2.
- 5) Wöber-Bingöl C : Epidemiology of migraine and headache in children and adolescence. *Curr. Pain Headache Rep* 2013 ; 17(6) : 341.
- 6) Lu SR, Fuh JL, Wang SJ, et al : Incidence and risk factors of chronic daily headache in young adolescents : a school cohort study. *Pediatrics* 2013 ; 132(1) : e9-16.
- 7) Wöber-Bingöl C, Wöber C, Uluduz D, et al : The global burden of headache in children and adolescents—developing a questionnaire and methodology for a global study. *J Headache Pain* 2014 ; 15(1) : 86.
- 8) Özge A, Sasmaz T, Bugdayci R, et al : The Prevalence of chronic and episodic migraine in children and adolescents. *Eur J Neurol* 2013 ; 20(1) : 95-101.
- 9) Torres-Ferrus M, Vila-Sala C, Quintana M, et al : Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (The TEENs Study). *Cephalalgia* 2019 ; 39(1) : 91-99.
- 10) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR : Chronic daily headache in adolescents : an 8-year follow-up study. *Neurology* 2009 ; 73(6) : 416-422.
- 11) Seshia SS, Phillips DF, von Baeyer CL : Childhood chronic daily headache : a biopsychosocial perspective. *Dev Med Child Neurol* 2008 ; 50(7) : 541-545.
- 12) Rousseau-Salvador C, Amouroux R, Annequin D, et al : Anxiety, depression and school absenteeism in youth with chronic or episodic headache. *Pain Res Manag* 2014 ; 19(5) : 235-240.
- 13) Kashikar-Zuck S, Zafar M, Barnett KA, et al : Quality of life and emotional functioning in youth with chronic migraine and juvenile fibromyalgia. *Clin J Pain* 2013 ; 29(12) : 1066-1072.
- 14) Öztöp DB, Taşdelen Bİ, Poyrazoğlu HG, et al : Assessment of psychopathology and quality of life in children and adolescents with migraine. *J Child Neurol* 2016 ; 31(7) : 837-842.
- 15) Slater SK, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al : Psychiatric comorbidity in pediatric chronic daily headache. *Cephalalgia* 2012 ; 32(15) : 1116-1122.
- 16) Salem H, Vivas D, Cao F, et al : ADHD is associated with migraine : a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018 ; 27(3) : 267-277.
- 17) Arruda MA, Arruda R, Guidetti V, et al : ADHD is comorbid to migraine in childhood a population-based study. *J Atten Disord* 2020 ; 24(7) : 990-1001.
- 18) Youssef PE, Mack KJ : Abnormal movement in children with migraine. *J Child Neurol* 2015 ; 30(3) : 285-288.
- 19) Pakalnis A, Kring D : Chronic daily headache, medication overuse, and obesity in children and adolescents. *J Child Neurol* 2012 ; 27(5) : 577-580.
- 20) Piazza F, Chiappedi M, Maffioletti E, et al : Medication overuse headache in school-aged children : more common than

- expected? Headache 2012 ; 52(10) : 1506-1510.
- 21) Cuvelier JC, Coutlenier F, Joriot-Chekaf S, et al : Chronic daily headache in French children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2008 ; 38(2) : 93-98.
 - 22) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al : Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents : a 2-year longitudinal study. *Neurology* 2007 ; 68(8) : 591-596.
 - 23) Galinski M, Sidhoum S, Cimerman P, et al : Early diagnosis of migraine necessary in children : 10-year follow up. *Ped Neurol* 2015 ; 53(4) : 319-323.
 - 24) Cuvelier JC, Tourre M, Lucas C, et al : Stability of pediatric migraine subtype after 5-year follow up. *J Child Neurol* 2016 ; 31(9) : 1138-1142.
 - 25) Grengs LR, Mack KJ : New daily persistent headache is most likely to begin at the start of school. *J Child Neurol* 2016 ; 31(7) : 864-868.
 - 26) de Tommaso M, Sciruicchio V, Delussi M, et al : Symptoms of central sensitization and comorbidity for juvenile fibromyalgia in childhood migraine : an observational study in a tertiary headache center. *J Headache Pain* 2017 ; 18(1) : 59.
 - 27) Leiken KA, Xiang J, Curry E, et al : Quantitative neuromagnetic signatures of aberrant cortical excitability in pediatric chronic migraine. *J Headache Pain* 2016 ; 17 : 46.
 - 28) Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al : Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 310(24) : 2622-2630.
 - 29) Sezer T, Kandemir H, Alehan F : A randomized trial comparing amitriptyline versus topiramate for the prophylaxis of chronic daily headache in pediatric patients. *Int J Neurosci* 2013 ; 123(8) : 553-556.
 - 30) Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al : CHAMP Investigators : Trial of amitriptyline, topiramate and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017 ; 376(2) : 115-124.
 - 31) Le K, Yu D, Wang J, et al : Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years old? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2017 ; 18(1) : 69.
 - 32) Shah S, Calderon MD, Wu WD, et al : Onabotulinumtoxin A (BOTOX®) for prophylactic treatment of pediatric migraine. *J Child Neurol* 2018 ; 33(9) : 580-586.
 - 33) Szperka CI, Gelfand AA, Hershey AD : Patterns of use of peripheral nerve blocks and trigger point injections for pediatric headache : results of a survey of the American Headache Society Pediatric and Adolescent Section. *Headache* 2016 ; 56(10) : 1597-1607.
 - 34) Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ : Outcome of greater occipital nerve injections in pediatric patients with chronic primary headache disorders. *Pediatr Neurol* 2014 ; 50(2) : 135-139.
 - 35) Puledda F, Goadsby PJ, Prabhakar P : Treatment of disabling headache with greater occipital nerve in a large population of childhood and adolescent patients : a service evaluation. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 5.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/6/23)
- "chronic daily headache" Filters : From 2011/10/06, humans, english, japanese, child : birth-18 years
- "chronic daily headache" [All Fields] 830 件
- AND ("2011/10/06" [PDAT] : "2019/06/23" [PDAT]) 186 件
- AND "humans" [MeSH Terms] 140 件
- AND english [lang] OR japanese [lang] 134 件
- AND ("infant") [MeSH Terms] OR "child" [MeSH Terms] OR "adolescent" [MeSH Terms]) 38 件 38 件の文献がヒットし、このうち 10 件を採択した。
- ・ 二次資料, ハンドサーチで 25 件を追加した(文献 1~3, 6, 12, 18~20, 25, 29).

不登校・不規則登校を伴う頭痛はどのような頭痛か、 どう対処すればよいか

推奨

学童・生徒の一次性頭痛には、頭痛の薬物療法に抵抗する難治な頭痛があり、頭痛が理由で不登校・不規則登校をきたすことがある。多くはCDHを呈し、主な頭痛は慢性緊張型頭痛である。子どもの頭痛診療においては、学校の出席状態を確認する必要がある。また、学校でのいじめなど子どものおかれた環境に配慮すること、精神疾患の共存も考慮すべきである。不登校児に対しては、心身医学的対処と、適応指導教室などの教育機関につながることを勧め、頭痛と付き合いながら生活の改善を促すことを推奨する。

弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

わが国において不登校（年間30日以上欠席）は小学生の0.3～0.4%、中学生の2.5～3%であり、登校できない理由の身体症状の代表が頭痛である。頭痛を主訴に外来を受診する学童・生徒の間診に、学校の出席状況を入れることは、頭痛による生活支障度を知るうえで重要である。乳幼児期から高校生まで、子どもは成長・発達の途上であり、頭痛診療においても成人とは異なる対応が必須である。特に不登校・不規則登校を伴う頭痛は難治であり、どのような頭痛であるのか、さらにどう対処すればよいかについて文献検索を行った。

解説・エビデンス

不登校がそのままではまる英語はなく、登校拒否（school refusal）が最も近いと思われる。すなわちずる休み（truancy）とは異なり、登校に関する何らかの心理的要因のために、登校しない、あるいは登校できない状態をいう。登校をしぶり始める頃、身体症状を訴えることがあり、最も多い症状は頭痛である。小学生時代から時折みられる頭痛があり、中学のある時期から連日性頭痛になったなど、発症は思春期に多い。時々起こる発作性頭痛には薬が効いていたのに、連日性の頭痛には薬が効かず、しかも休日は頭痛が軽いと患児自身が認識していることも多い。

第一に不登校の病態を理解するために、「school refusal」に関連した論文を選んだ¹⁾。「school refusal」はDSM-5（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition）にはないが、社交不安症、全般不安症、限局性恐怖症、大うつ病、反抗挑発症、心的外傷後ストレス障害などいくつかの診断基準と関連しうる症状と記載されている。次に学校欠席と情緒障害（emotional disorder）の関連についての論文を選んだ²⁾。情緒障害の子どもでは、頭痛、胃痛、疲労感がよくある身体症状であり、情緒障害が学校出席に影響する1つの原因（one of the path-

ways)として身体症状があるかもしれないと述べられている。持続する慢性緊張型頭痛と学校欠席との関連の論文が見つかった³⁾。平均2年間脳神経内科医(neurologist)に慢性緊張型頭痛の診断で治療を受けていたが、頭痛が続いている思春期の生徒47人(女子76.6%)に集学的治療(multidisciplinary evaluation)を行ったところ、開始6ヵ月後には、不規則登校は23.40%から8.33%に低下、完全不登校の8.51%は0%になったという。集学的治療とは臨床心理士(clinical psychologist)による認知行動療法、バイオフィードバック、家族療法、生活指導であった。慢性緊張型頭痛が学校欠席と関連し、臨床心理士による集学的治療にのみ反応を示したことは注目に値する。学校におけるいじめと学校欠席の論文はみつからなかったが、いじめられている生徒の身体症状に頭痛が多いという人口統計基盤の調査が見つかった⁴⁾。本調査によると16~18歳の思春期生徒において背痛、頭痛、腹痛、めまい感、疲労感、睡眠障害の訴えはすべて女子に多かったが、いじめと関連する症状の男女差についての記載はなかった。

次に、「school absenteeism」(学校欠席)で検索した論文について述べる⁵⁾。学校欠席について、反復性頭痛群(297人:女子50.8%)とCDH群(71人:女子70.4%)を比較すると、CDH群では1ヵ月以上の欠席が反復性頭痛群の4倍であった。1ヵ月以上の欠席はわが国の不登校と近い状態と考えられる。また、CDH群の平均うつ病スコアは欠席なしの子どもに比し、有意に高かった。CDH群中、慢性片頭痛児は慢性緊張型頭痛児より不安障害とうつ病スコアが高かったという。この論文と同じ施設で行われた4.5年後の調査結果がある⁶⁾。368人中122人の追跡結果であるが、22%は頭痛消失、63.9%は同じ診断名、13.9%は片頭痛と緊張型頭痛の診断が入れ替わっていた。追跡調査時には頭痛の頻度と学校欠席日数は有意に減少していたが、うつ病スコアが高いことが、思春期の頭痛持続や悪化と関連していて、精神保健(mental health)アセスメントの必要性を示唆している。

不登校に関連したCDHについて、わが国で同一著者による2つの原著論文がある^{7,8)}。不登校を伴うCDH群(CDHの50人中24人:女子79%)は、不登校を伴わないCDH群(CDHの50人中26人:女子61%)に比し、有意に慢性緊張型頭痛が多く、精神疾患の共存率が高かった⁷⁾。もう1つの報告では、頭痛が主訴の不登校群105人(女子56%)の頭痛のタイプは、慢性緊張型頭痛52%、慢性緊張型頭痛と片頭痛の共存48%であり、片頭痛のみには不登校は認められなかった。学年別にみると、中学1年~高校1年で不登校群の占める割合が高かった。不登校群全員に保護者とは別に支持的精神療法を行い、必要に応じて向精神薬を使用したところ、1年後の頭痛と学校生活は改善していたというものである⁸⁾。

わが国の子どものころの専門家による不登校と頭痛についての良質なレビューがある⁹⁾。対応として、不登校に伴う不定愁訴的な頭痛である場合、身体疾患の検査や治療を徹底的に行うことや、「身体疾患ではないので何もすることがない」と言うことは、適切ではない。身体疾患としての検査や治療は最小限にとどめ、不登校の要因の把握、本人に合った学習、環境要因の調整、将来選びたい進路などを考えることを勧めている。

文献

- 1) Kawsar MDS, Marwaha R: School Refusal. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2019 Jan 17.
- 2) Finning K, Moore D, Ukoumunne OC, et al: The association between child and adolescent emotional disorder and poor attendance at school: a systematic review protocol. Syst Rev 2017; 6(1): 121.
- 3) Claar RL, Kaczynski KJ, Minster A, et al: School functioning and chronic tension headaches in adolescents: improvement only after multidisciplinary evaluation. J Child Neurol 2012; 28(6): 719-724.
- 4) Politis S, Bellou V, Belbasis L, et al: The association between bullying-related behaviours and subjective health complaints in late adolescence: cross-sectional study in Greece. BMC Res Notes 2014; 7: 523.

- 5) Rousseau-Salvador C, Amouroux R, Annequin D, et al : Anxiety, depression and school absenteeism in youth with chronic or episodic headache. Pain Res Manag 2014 ; 19(5) : 235-240.
- 6) Amouroux R, Rousseau-Salvador C, Pillant M, et al : Longitudinal study shows that depression in childhood is associated with a worse evolution of headaches in adolescence. Acta Paediatr 2017 ; 106(12) : 1961-1965.
- 7) Fujita M, Fujiwara J, Maki T, et al : Pediatric chronic daily headache associated with school phobia. Pediatr Int 2009 ; 51(5) : 621-625.
- 8) 藤田光江, 牧たか子, 網笠英世, 他 : 不登校の絡む頭痛の対処法と予後. 小児科臨床 2017 ; 70(11) : 1667-1672.
- 9) 小林繁一 : 不登校に頭痛は関係ありますか. 小児内科 2016 ; 48(8) : 1232-1235.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/8/2)
 - headache 84,891 件
 - & children adolescents 7,375 件
 - & school absenteeism 34 件
 - & anxiety 5 件 & depression 4 件
 - school refusal 3,985 件
 - & headache 20 件
 - & depression 224 件
 - & anxiety 81 件
 - & social phobia 4 件
 - school phobia 12,886 件
 - & headache 94 件 school bullying 3,538 件
 - & headache 25 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (会議録を除く)
 - 不登校 3,704 件
 - & 頭痛 167 件
 - & 学校医 2 件
 - & 養護教諭 1 件
 - いじめ 1,791 件 & 不登校 371 件
 - & 頭痛 10 件

■ 備考

不登校は子どもにとっても、将来的には社会にとっても大きな損失である。大人の引きこもりが中高生時代の不登校から始まったという話を聞くことも多い。頭痛で受診した思春期の子どもについて、頭痛のみを診るのではなく、子どもの性格特性や学校・家庭生活などの環境に目を向けること、特に学校の出席状況を聞くことが、思春期の頭痛診療には重要である。

片頭痛に関連する周期性症候群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

片頭痛に関連する周期性症候群の有病率は1~4%程度で、診断はICHD-3を用いる。治療は重症度により決定する。

- ・ 診断 **推奨：該当なし**
- ・ 疫学 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・ 治療 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B~C**

背景・目的

1.6「片頭痛に関連する周期性症候群」はICHD-3に記載された。ICHD-2では「小児周期性症候群（片頭痛に移行することが多いもの）」とされていた。しかし、小児に多いが成人例もあることから「小児」が削除された。片頭痛に関連する周期性症候群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について文献検索を行った。

解説・エビデンス

1. 診断

1.6「片頭痛に関連する周期性症候群」の診断はICHD-3¹⁾による。

1.6.1 「再発性消化管障害」の診断基準

- A. 腹痛、不快感・悪心および嘔吐のいずれか1つ以上の症状を示す明らかな発作が5回以上ある
- B. 消化管検査や評価は正常である
- C. その他の疾患によらない

1.6.1.1 「周期性嘔吐症候群」の診断基準

- A. 強い悪心と嘔吐を示す発作が5回以上あり、BおよびCを満たす
- B. 個々の患者では症状が定量化しており、予測可能な周期で繰り返す
- C. 以下のすべてを満たす
 - ① 悪心、嘔吐が1時間に4回以上起こる
 - ② 発作は1時間~10日間続く
 - ③ 各々の発作は1週間以上の間隔をおいて起こる
- D. 発作間欠期には完全に無症状

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。

1.6.1.2 「腹部片頭痛」の診断基準

A. 腹痛発作が5回以上あり、B～Dを満たす

B. 痛みは以下の3つの特徴の少なくとも2項目を満たす

- 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

C. 発作中、以下の4つの随伴症状・徴候のうち少なくとも2項目を満たす

- ① 食欲不振
- ② 悪心
- ③ 嘔吐
- ④ 顔面蒼白

D. 発作は、未治療もしくは治療が無効の場合、2～72時間持続する

E. 発作間欠期には完全に無症状

F. 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が胃腸疾患または腎疾患の徴候を示さない。またはそれらの疾患を適切な検査により否定できる。

1.6.2 「良性発作性めまい」の診断基準

A. BおよびCを満たす発作が5回以上ある

B. 前触れなく生じ、発現時の症状が最強で、意識消失を伴うことなく数分～数時間で自然寛解する回転性めまい発作（注①）

C. 下記の5つの随伴症状・徴候のうち少なくとも1項目を満たす

- ① 眼振
- ② 運動失調
- ③ 嘔吐
- ④ 顔面蒼白
- ⑤ 恐怖

D. 発作間欠期には神経所見および聴力・平衡機能は正常

E. その他の疾患によらない（注②）

◎注

① 回転性めまいをもつ年少児が、ぐるぐる回る症状を説明することは難しいかもしれない。発作的な落ち着きのなさが親によって観察される場合、これが年少児の回転性めまい発作を説明しうることもある。

② 特に、後頭蓋窩腫瘍、痙攣発作および前庭障害は除外されていること。

1.6.3 「良性発作性斜頸」の診断基準

A. 年少児にみられる反復発作（注①）で、BおよびCを満たす

- B. 頭部が左右どちらかに傾いており，若干の回旋を伴う場合と伴わない場合がある．数分～数日間で自然寛解する
- C. 下記の随伴症状・徴候のうち少なくとも1項目を満たす
 - ① 顔面蒼白
 - ② 易刺激性
 - ③ 倦怠感
 - ④ 嘔吐
 - ⑤ 運動失調（注②）
- D. 発作時以外の神経所見は正常
- E. その他の疾患によらない（注③）

◎注

- ① 発作は毎月再発する傾向がある
- ② 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．
- ③ 鑑別診断には，胃食道逆流，特発性捻転ジストニー，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するため，同部位には特に注意を払う必要がある．

2. 疫学

各疾患の罹患率は海外の報告で周期性嘔吐症候群は0.3～2%程度²⁻⁶⁾，腹部片頭痛は0.2～4%⁵⁻⁹⁾，良性発作性めまいは2%¹⁰⁾，良性発作性斜頸は少なく^{11,12)}，十分な疫学情報がないため不明となっている．国内では一般小児科診療所の受診患者に占める割合の報告がある．報告によると片頭痛に関連する周期性症候群は0.39%で，下位項目の周期性嘔吐症候群が0.23%，腹部片頭痛が0.03%，良性発作性めまいが0.13%，良性発作性斜頸が0%であった¹³⁾．

3. 治療

片頭痛に関連する周期性症候群の治療にあたっては診断基準にあるように他疾患（てんかんや，消化管障害，代謝疾患など）の鑑別が重要である¹⁴⁾．周期性嘔吐症候群はわが国では自家中毒，周期性ACTH-ADH放出症候群，アセトン血性嘔吐症とも呼ばれていたが³⁾，これらの診断名がついていても周期性嘔吐症候群として治療が必要となる¹⁵⁾．

周期性嘔吐症候群の治療は嘔吐発作時の治療と予防療法に分けられる．軽症例では嘔吐発作時に無治療ないしはドンペリドン坐薬などで改善する症例もあるが³⁾，中等症例では輸液で脱水の改善を行う必要が生じる¹⁴⁾．入院が必要となり嘔吐の強い重症例では発作時治療薬を考慮する．以下，保険適用のない薬剤については患児・保護者への説明が必要である．発作時治療薬のRCTの報告はないがオンダンセトロン¹⁶⁾，スマトリプタン¹⁷⁾，アプレピタント¹⁸⁾が有効であるとの報告がある．

予防内服療法は副作用，患者負担の観点から1ヵ月に1回以上発作を起こす，ないしは発作が重症で入院が必要であるなど重症な周期性嘔吐症候群にのみ施行される¹⁴⁾．予防薬としてRCTはアミトリプチリンとシプロヘプタジンに行われ両薬剤とも同程度有効との報告と¹⁹⁾，アミトリプチリンとトピラマートに関してはアミトリプチリンのほうが有効との報告がある²⁰⁾．臨床試験ではフェノバルビタール²¹⁾，バルプロ酸²²⁾，プロプラノロール²³⁾，ビタミンB₂（リボフラビン）²⁴⁾，L-カルニチン²⁵⁾，フルナリジン²⁶⁾，コエンザイムQ10²⁷⁾などの有効性が示されている¹⁴⁾．症例によって有効な薬剤は異なるので，使用しやすい薬剤から試みて効果

を評価しながら薬剤を変更するとよい。予防薬は効果が出るのに時間がかかるため2ヵ月以上継続して効果を判定する¹⁵⁾。

腹部片頭痛の予防ではプロプラノロールとシプロヘプタジンが有効との報告がある²⁸⁾。発作時治療薬としては、スマトリプタン点鼻薬が有効であった2例の報告がある²⁹⁾。

良性発作性めまいは数分の発作で一般的には治療の必要はない。もし薬物療法を行うとしても片頭痛に使用されて安全性の高いシプロヘプタジンかプロプラノロールの使用を考慮する^{14,30,31)}。

良性発作性斜頸はまれな疾患でRCTはない¹⁴⁾。発作頻度は低く持続時間も短いため、診断して良性の疾患であると説明すれば治療は必要ない。頻回で重症の発作であれば治療を考慮する。重症例ではトピラマートが有効であったとの報告がある^{14,32)}。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版。医学書院。2018。
- 2) van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, et al : Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr* 2015 ; 166(3) : 684-689.
- 3) Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, et al : The incidence of cyclic vomiting syndrome in children : population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103(4) : 991-995 ; quiz 996.
- 4) Abu-Arafeh I, Russell G : Cyclical vomiting syndrome in children : a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995 ; 21(4) : 454-458.
- 5) Saps M, Nichols-Vinueza DX, Rosen JM, et al : Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Colombian school children. *J Pediatr* 2014 ; 164(3) : 542-545 e1.
- 6) Devanarayana NM, Adhikari C, Pannala W, et al : Prevalence of functional gastrointestinal diseases in a cohort of Sri Lankan adolescents : comparison between Rome II and Rome III criteria. *J Trop Pediatr* 2011 ; 57(1) : 34-39.
- 7) Mortimer MJ, Kay J, Jaron A : Clinical epidemiology of childhood abdominal migraine in an urban general practice. *Dev Med Child Neurol* 1993 ; 35(3) : 243-248.
- 8) Abu-Arafeh I, Russell G : Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child* 1995 ; 72(5) : 413-417.
- 9) Carson L, Lewis D, Tsou M, et al : Abdominal migraine : an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache* 2011 ; 51(5) : 707-712.
- 10) Abu-Arafeh I, Russell G : Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children : a population-based study. *Cephalalgia* 1995 ; 15(1) : 22-25 ; discussion 4.
- 11) Tarantino S, Capuano A, Torriero R, et al : Migraine equivalents as part of migraine syndrome in childhood. *Pediatr Neurol* 2014 ; 51(5) : 645-649.
- 12) Hadjipanayis A, Efstathiou E, Neubauer D : Benign paroxysmal torticollis of infancy : an underdiagnosed condition. *J Paediatr Child Health* 2015 ; 51(7) : 674-678.
- 13) 疋田敏之：当院受診患者における片頭痛に関連する周期性症候群の罹患率。小児科臨床 2018 ; 71(10) : 1721-1725.
- 14) Gelfand AA : Episodic syndromes of childhood associated with migraine. *Curr Opin Neurol* 2018 ; 31(3) : 281-285.
- 15) 疋田敏之：354. 周期性嘔吐症候群。『小児内科』『小児外科』編集委員会(編)：小児疾患の診断治療基準 第5版。小児内科 2018 ; 50 増刊 : 778-779.
- 16) Moses J, Keilman A, Worley S, et al : Approach to the diagnosis and treatment of cyclic vomiting syndrome : a large single-center experience with 106 patients. *Pediatr Neurol* 2014 ; 50(6) : 569-573.
- 17) Hikita T, Kodama H, Kaneko S, et al : Sumatriptan as a treatment for cyclic vomiting syndrome : a clinical trial. *Cephalalgia* 2011 ; 31(4) : 504-507.
- 18) Cristofori F, Thapar N, Saliakellis E, et al : Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant in children with cyclical vomiting syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40(3) : 309-317.
- 19) Badihian N, Saneian H, Badihian S, et al : Prophylactic therapy of cyclic vomiting syndrome in children : comparison of amitriptyline and cyproheptadine : a randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113(1) : 135-140.
- 20) Bagherian Z, Yaghini O, Saneian H, et al : Comparison of the efficacy of amitriptyline and topiramate in prophylaxis of cyclic vomiting syndrome. *Iran J Child Neurol* 2019 ; 13(1) : 37-44.
- 21) Gokhale R, Huttenlocher PR, Brady L, et al : Use of barbiturates in the treatment of cyclic vomiting during childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 25(1) : 64-67.
- 22) Hikita T, Kodama H, Nakamoto N, et al : Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using valproate. *Brain Dev* 2009 ; 31(6) : 411-413.
- 23) Haghghat M, Memari H, Honar N, et al : The efficacy and duration of treatment with propranolol in children with cyclic vomiting syndrome in southern Iran. *Prz Gastroenterol* 2017 ; 12(4) : 291-295.
- 24) Martinez-Estevé Melnikova A, Schäppi MG, Korff C : Riboflavin in cyclic vomiting syndrome : efficacy in three children.

- Eur J Pediatr 2016 ; 175(1) : 131-135.
- 25) Van Calcar SC, Harding CO, Wolff JA : L-carnitine administration reduces number of episodes in cyclic vomiting syndrome. Clin Pediatr (Phila) 2002 ; 41(3) : 171-174.
 - 26) Kothare SV : Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome and abdominal migraine. Eur J Paediatr Neurol 2005 ; 9(1) : 23-26.
 - 27) Boles RG, Lovett-Barr MR, Preston A, et al : Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study. BMC Neurol 2010 ; 10 : 10.
 - 28) Worawattanakul M, Rhoads JM, Lichtman SN, et al : Abdominal migraine : prophylactic treatment and follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999 ; 28(1) : 37-40.
 - 29) Kakisaka Y, Wakusawa K, Haginoya K, et al : Efficacy of sumatriptan in two pediatric cases with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders : does the mechanism overlap that of migraine? J Child Neurol 2010 ; 25(2) : 234-237.
 - 30) Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al : A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med 2015 ; 372(8) : 735-746.
 - 31) Ludvigsson J : Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. Acta Neurol Scand 1974 ; 50(1) : 109-115.
 - 32) Yaghini O, Badihian N, Badihian S : The efficacy of topiramate in benign paroxysmal torticollis of infancy : report of four cases. Pediatrics 2016 ; 137(4) : e20150868.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2019/7/17)
 "episodic syndromes that may be associated with migraine" OR "recurrent gastrointestinal disturbance" OR "cyclic vomiting syndrome" OR "abdominal migraine" OR "benign paroxysmal vertigo" OR "benign paroxysmal torticollis" 1,110 件
 & epidemiology 157 件
 & treatment 701 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2019/7/17)
 片頭痛に関連する周期性症候群 OR 再発性消化管障害 OR 周期性嘔吐症候群 OR 腹部片頭痛 OR 良性発作性めまい OR 良性発作性斜頸 385 件
 & 疫学 8 件 & 治療 236 件

VIII

二次性頭痛

二次性頭痛にはどのようなものがあり、どのように診断するか

推奨

- ・国際頭痛分類第3版（ICHD-3）では、二次性頭痛を第2部とし、「頭頸部外傷・傷害による頭痛」「頭頸部血管障害による頭痛」「非血管性頭蓋内疾患による頭痛」「物質またはその離脱による頭痛」「感染症による頭痛」「ホメオスターシス障害による頭痛」「頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」「精神疾患による頭痛」の8つのグループのもとに、46の頭痛タイプを分類している。
- ・二次性頭痛は、ICHD-3に則って診断する。

推奨：該当なし

背景・目的

二次性頭痛の頻度は、医療機関のもつ役割によって異なり、一般のクリニックと比較して救急診療で多い¹⁾。頭痛診療では、二次性頭痛を見逃すことなく、的確に診断することが求められている。

解説・エビデンス

他疾患に併発する新規の頭痛が生じ、その疾患が頭痛の原因となると認定された場合は、常に二次性頭痛と診断される。国際頭痛分類第3版（ICHD-3）²⁾では、二次性頭痛を「頭頸部外傷・傷害による頭痛」「頭頸部血管障害による頭痛」「非血管性頭蓋内疾患による頭痛」「物質またはその離脱による頭痛」「感染症による頭痛」「ホメオスターシス障害による頭痛」「頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」「精神疾患による頭痛」の8つのグループに分け、さらに46の頭痛タイプを分類している。

脳神経内科医の間では、頭痛を有する患者の18%が二次性頭痛と概算されている³⁾。ノルウェーの調査によれば、慢性二次性頭痛の1年有病率は2.1%で、その内訳の多くは「薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛、MOH）」であった⁴⁾。

頭痛診療で多くを占める一次性頭痛を診断する際には、二次性頭痛の可能性を鑑別および除外診断することが必要となる。両者を鑑別するためのレッドフラッグやグリーンフラッグが提唱されている（他項参照）。

二次性頭痛を診断する際には、ICHD-3²⁾を用いて行う。二次性頭痛全般における一般診断基準を示す。

二次性頭痛の一般診断基準

- A. Cを満たすすべての頭痛
- B. 頭痛を引き起こしうることが科学的に実証されている他疾患の診断がなされている
- C. 原因となる証拠として、以下の少なくとも2項目が示されている
 - ① 頭痛が、原因と推測される疾患と時期的に一致して発現している
 - ② 以下のいずれか、もしくは両方
 - a. 頭痛は原因と推測される疾患が悪化するのと並行して有意に悪化している
 - b. 頭痛は原因と推測される疾患が軽快するのと並行して有意に改善している
 - ③ 頭痛は原因疾患の典型的な特徴を有している
 - ④ 原因となる他の証拠が存在する
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

個々の二次性頭痛の診断は、それぞれの基準に従う。

文献

- 1) Gaughran CG, Tubridy N : Headaches, neurologists and the emergency department. Ir Med J 2014 ; 107 (6) : 168-171.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018, pp 51-163.
- 3) World Health Organization : Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011. World Health Organization, Geneva, 2011, p 72.
- 4) Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, et al : Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. Cephalalgia 2008 ; 28 (7) : 705-713.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/7/9)
 - secondary headache
 - & diagnosis 343 件
 - & differential diagnosis 33 件

頭頸部外傷後の頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

・頭頸部外傷後の頭痛はその他の頭痛と性状で識別できるような特徴はなく、緊張型頭痛や片頭痛の様相を呈することが多い。弱い推奨/エビデンスの確実性 B

・ICHD-3では、①頭部外傷、②むち打ち、③開頭術の3つの外的要因による頭痛として、それぞれ持続期間により、急性および持続性に分類される。推奨：該当なし/エビデンスの確実性 A

・治療については、エビデンスに基づいた治療法は確立されておらず、一般的な急性および慢性疼痛に対する治療が行われている。弱い推奨/エビデンスの確実性 B

・頭痛が遷延する場合には、MOHの併発に注意しながら加療を継続する。弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

頭頸部外傷後や開頭術後に頭痛を発症することは一般的である。

受傷後の疼痛管理では、漫然と鎮痛薬を処方され続けることも少なくなく、慢性期には鎮痛補助薬の使用や非薬物療法の併用も考慮されるべきである。

解説・エビデンス

頭頸部外傷後の頭痛は、二次性頭痛のなかでも日常診療で遭遇する頻度が高い頭痛の1つで、受傷後の発生率は30～90%であり、持続することが多く、20%で受傷1年経っても頭痛が遷延していたとの報告もある¹⁾。診断は、他の頭痛と同様にICHD-3によって、①頭部外傷、②むち打ち、③開頭術の3つの外的要因による頭痛として、それぞれ持続期間により、急性および持続性に分類されている²⁾。診断に際しては、特に時間的経過が重要であり、発症が頭頸部の外傷や傷害の発生と時期的に一致する場合にのみ本頭痛として分類される。外傷によって新たに発症した頭痛が他の一次性頭痛の特徴を呈したとしてもこれに該当する。また、既存の頭痛が、外傷や傷害などの時期と一致して慢性化あるいは有意に悪化した場合は、既存の頭痛診断と頭頸部外傷・傷害による頭痛の両方の診断が与えられる。

1. ICHD-3 による分類

a) 頭部外傷による頭痛

頭部外傷に起因する頭痛の持続が、3ヵ月未満の場合を5.1「頭部外傷による急性頭痛」、3ヵ月を超える場合を5.2「頭部外傷による持続性頭痛」としている。

頭部外傷とは、頭部への外力による構造的または機能的な傷害として定義されるが、この外力とは頭部打撃や頭部が物体に打ちつけられること、異物の頭部への貫通、爆風や爆発による

衝撃などのことを指す。

また頭部外傷の重症度により、5.1.1「中等症または重症頭部外傷による急性頭痛」、5.2.1「中等症または重症頭部外傷による持続性頭痛」と5.1.2「軽症頭部外傷による急性頭痛」、5.2.2「軽症頭部外傷による持続性頭痛」に分類されるが、30分を超える意識消失、グラスゴー昏睡尺度が13点未満、24時間を超える外傷後健忘、24時間を超える意識レベルの変化、頭蓋骨骨折や頭蓋内出血または脳挫傷などの画像所見のうちいずれか1つ以上認めた場合に、中等症または重症頭部外傷と定義される。

診断基準では、頭痛は頭部外傷、または頭部外傷後の意識回復や鎮静薬などの中止から7日以内に発現するものとされているが、7日以降に発症した場合には、診断基準付録のA5.1.1.1「中等症または重症頭部外傷による遅発性急性頭痛」やA5.2.1.1「中等症または重症頭部外傷による遅発性持続頭痛」、もしくはA5.1.2.1「軽症頭部外傷による遅発性急性頭痛」やA5.2.2.1「軽症頭部外傷による遅発性持続性頭痛」が適応となる。

b) むち打ちによる頭痛

むち打ちによって生じた頭痛の持続が、3ヵ月未満の場合を5.3「むち打ちによる急性頭痛」、3ヵ月を超える場合を5.4「むち打ちによる持続性頭痛」としている。

むち打ちとは、頸の屈曲や進展を伴う頭部の突然で抑制できない加速または減速運動として定義され、自動車事故が頻度の高い要因であるが、弱い衝撃でも起こりうる。むち打ちそのものは、ケベック「むち打ち損傷」関連障害特別専門委員会（Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders）の分類を使用して、臨床症状の重症度により分類されている³⁾。頭部外傷による頭痛と同様にむち打ち後、7日以内に頭痛が発現する。

c) 開頭術による頭痛

外科的開頭術によって生じた頭痛の持続が、3ヵ月未満を5.5「開頭術による急性頭痛」、3ヵ月を超える場合を5.6「開頭術による持続性頭痛」としている。

頭部外傷のために開頭術が施行された場合は「5.1 頭部外傷による急性頭痛」としてコード化する。

開頭術による急性頭痛は、開頭術が施行された大部分の患者に起こり得るが、多くの場合、頭痛は術後急性期に消失する。他の手術部位に比較して、より侵襲度の高い頭蓋底手術後に発症することが多い。開頭術による頭痛は開頭術側に起こりやすく、頭痛の性状は緊張型頭痛や片頭痛に類似していることもある。

開頭術による急性頭痛の診断をする際には、開頭術によって起こりうる他の二次性頭痛を除外診断する必要がある。開頭術後の頭痛の原因は多様であるが、手術体位の問題による頸部由来の頭痛、脳脊髄液漏出、感染、水頭症や頭蓋内出血による頭痛も含め鑑別されるべきである。

2. 頭痛の特徴と診断のポイント

頭頸部外傷による頭痛とその他の頭痛を性状で識別できるような特徴はなく、緊張型頭痛や片頭痛の様相を呈することが多いため、診断にあたっては、外傷との因果関係が重要となる⁴⁾。ICHD-3では特に時間的経過が重要とされ、受傷から7日以内、もしくは意識の回復から7日以内に頭痛が発症していることが診断の要件となる。7日以降にも頭痛を発症するという意見もあるが、現時点ではこの時間的経過について変更するだけの十分なエビデンスはない。

外傷に伴う低髄液圧症候群との鑑別も重要であるが、日本脳神経外傷学会による「外傷に伴う低髄液圧症候群」の診断基準は、前提基準として①起立性頭痛、②体位による症状（項部硬直、耳鳴、聴力低下、光過敏、悪心）の変化、大基準として①造影MRIでびまん性の硬膜肥厚増強、②腰椎穿刺にて低髄液圧（60 mmH₂O以下）の証明、③髄液漏出を示す画像所見と定められており、前提基準1項目に加え大基準1項目以上で確定診断となる⁵⁾。

頭頸部外傷による頭痛の原因は不明であることが多い。頭痛発症に関係があると思われる代表的な要因としては、軸索損傷、神経炎症、脳代謝・血行動態の変化、遺伝要因、精神病理、頭頸部外傷後に頭痛が生じるという患者の思い込みなどが挙げられ、外傷後に生じる睡眠障害や気分障害、心理社会的ストレスは、頭痛の発症や遷延化に影響を与えるとされる。

発症危険因子には、一次性頭痛の既往、比較的軽症の傷害、女性であること、および精神障害の共存が挙げられている⁶⁾。また、頭頸部外傷による頭痛は交通外傷後に発症することも多いが、訴訟や裁判などによる心的影響も頭痛の発症や遷延化に関係していると考えられる。

随伴症状として、めまいや疲労、集中力低下、精神運動遅延、軽度の記憶障害、不眠、不安症、人格変化、易怒性などを伴うことがあるが、この場合は脳振盪後症候群を呈していると考えられる⁷⁾。

成人よりは少ないが、小児でも頭頸部外傷による頭痛を発症し、臨床症状は成人に類似しており、また診断基準も同じである。

頭頸部外傷急性期の初期診療で第一選択とする画像診断法はCTであり、その理由として、安全性、迅速性及び経済性などが挙げられる。受診時に意識障害を認めない患者でも、一過性の意識消失あるいは健忘症がある場合には推奨されている。Japan Coma Scale (JCS) 1以上、頭痛、悪心・嘔吐、意識消失・外傷性健忘および60歳以上のうち、5項目以上を満たす軽症頭頸部外傷患者では、CTで異常所見を認める感度は100%、特異度は30%で、異常所見の陽性予測率は6.6%、陰性予測率は100%であるとの報告があり、軽症頭頸部外傷患者において、異常がないことを即時に判定するために有用である⁸⁾。ただし、放射線被曝については考慮されるべきであり、頭部CTの放射線被曝は実効線量で頭部単純X線3方向撮影の約30倍、胸部単純X写真撮影の約100倍とされる。特に、頭部の小さな乳幼児では被曝量が成人より高いこと、小児は成人に比べて放射線感受性が著しく高いこと、平均余命が長い小児では放射線障害や放射線による発がんの危険性が高くなることなどを考慮し、画像検査の適応についてより慎重に判断する必要がある。

3. 治療

それぞれの頭痛に対する治療については、エビデンスに基づいた治療法は確立されておらず、一般的な疼痛管理が行われているのが現状である。

急性頭痛の治療は主に疼痛管理を行うが、特にこの時期には鎮痛薬の頻用による8.2「薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛、MOH）」の新たな発症に留意した管理が必要であり、漫然とした鎮痛薬の使用を避ける。急性期治療薬としては、アセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が使用されることが多く、わが国では未承認であるが必要に応じてアミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬やガバペンチン、バルプロ酸、トピラマート、レベチラセタムなどの抗てんかん薬による予防療法を考慮する⁹⁻¹¹⁾。持続性頭痛に移行した場合には、薬物療法に加え身体的リハビリテーションや認知行動療法、鍼灸を含んだ集学的治療を考慮する。また、頭部外傷後の頭痛発症にカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）が関連しているとの報告があり、海外では新規片頭痛治療薬である抗CGRP受容体抗体、抗CGRP抗体の

頭部外傷による持続性頭痛に対する治験も行われており、将来的に応用される可能性がある^{12,13)}。

文献

- 1) Long MC : Headache : posttraumatic headache. FP Essent 2018 ; 473 : 26-31.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018, pp 54-62.
- 3) Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, et al : Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders : redefining “whiplash” and its management. Spine 1995 ; 20(8 Suppl) : 1S-73S.
- 4) Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, et al : A prospective study of prevalence and characterization of headache following mild traumatic brain injury. Cephalgia 2014 ; 34(2) : 93-102.
- 5) 日本脳神経外科学会・日本脳神経外傷学会(監修) : 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版. 医学書院, 2019.
- 6) Dwyer B : Posttraumatic headache. Semin Neurol 2018 ; 38(6) : 619-626.
- 7) Boake C, McCauley SR, Levin HS, et al : Diagnostic criteria for postconcussional syndrome after mild to moderate traumatic brain injury. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2005 ; 17(3) : 350-356.
- 8) Ono K, Wada K, Takahara T, et al : Indications for computed tomography in patients with mild head injury. Neurol Med Chir(Tokyo) 2007 ; 47(7) : 291-298.
- 9) DiTommaso C, Hoffman JM, Lucas S, et al : Medication usage patterns for headache treatment after mild traumatic brain injury. Headache 2014 ; 54(3) : 511-519.
- 10) Kacperski J, Arthur T : Management of post-traumatic headaches in children and adolescents. Headache 2016 ; 56(1) : 36-48.
- 11) Langdon R, Taraman S : Posttraumatic headache. Pediatr Ann 2018 ; 47(2) : e61-68.
- 12) Bree D, Levy D : Development of CGRP-dependent pain and headache related behaviours in a rat model of concussion : implications for mechanisms of post-traumatic headache. Cephalgia 2018 ; 38(2) : 246-258.
- 13) Navratilova E, Rau J, Oyarzo J, et al : CGRP-dependent and independent mechanisms of acute and persistent post-traumatic headache following mild traumatic brain injury in mice. Cephalgia 2019 ; 39(14) : 1762-1775.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2020/3/3)
posttraumatic headache [MeSH Terms] 394 件
(headache [MeSH Terms])AND(head injury [MeSH Terms]) 1,365 件
(headache [MeSH Terms])AND(tramatic brain injury [MeSH Terms]) 241 件

虚血性脳卒中による頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

頭痛は通常急性発症で、意識の変容や局在神経学的徴候を伴う。虚血性脳卒中もしくは一過性脳虚血性発作（TIA）による頭痛であり、頭痛の性状は多様である。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 B

背景・目的

虚血性脳卒中による頭痛は頭痛の性状に特異性はないが⁵、典型的な性状は軽度から中等度の両側性の痛みで、悪心・嘔吐、光・音過敏を伴わず、緊張型頭痛に類似した痛みである。虚血性脳卒中による持続性の頭痛に対して頭痛の治療や予防薬投与の効果のみた臨床試験は報告されていない。

解説・エビデンス

虚血性脳卒中による頭痛は脳梗塞による頭痛と一過性脳虚血発作（TIA）による頭痛がある（ICHD-3¹⁾。2019年のOliveiraらのレビュー²⁾によれば、脳卒中に伴う頭痛は7.4~34%、TIAに伴う頭痛は26~36%とされている。脳卒中に伴う頭痛は若年者、片頭痛患者、梗塞巣が大きいもの、後方循環での梗塞、皮質梗塞で頻度が高く、ラクナ梗塞ではまれとされている。

虚血性脳卒中の最も典型的な性状は軽度から中等度の両側性の痛みで、悪心・嘔吐、光・音過敏を伴わない。頭痛は付随した局所神経症状とともに発症し、時間とともに軽減する。頭痛の性状が脳梗塞の予後に影響するかを調査した研究はほとんどない。

脳梗塞後の頭痛についてはHarriottら³⁾の50の臨床研究を対象としたシステマティックレビューがある。頭痛は虚血性脳卒中の6~44%に生じ、大多数の頭痛の性状は中等度から高度の緊張型頭痛の特徴を有し、その後慢性頭痛に移行する。有病率には人種差も認められ、欧州で22%、北米で15%であるのに対し、中東やアジアでは8%と低率である。また、その危険度〔オッズ比（OR）〕は後方循環の梗塞（OR：1.92）、女性（OR：1.25）において高い。Ferroら⁴⁾は虚血性脳卒中患者を前向きに1年間経過観察し、頭痛が発症するリスクとして①非喫煙者、②片頭痛の既往、③一過性意識消失、④悪心・嘔吐、⑤視野障害、⑥後方循環病変（後頭葉、小脳）を挙げている。虚血性脳卒中の頭痛の性状は一定したものはないが⁵、Hansenら⁵⁾の報告では緊張型頭痛が多く（50%）、片頭痛様頭痛（31.3%）やMOH（6.25%）もみられており、ジピリダモールの有効性は証明されていない。まれに小脳の脳塞栓で雷鳴頭痛として発症する症例も報告されている⁶⁾。

TIAによる頭痛は一過性黒内障などではまれである。非喫煙者、椎骨脳底動脈系では比較的頻度が高い⁷⁾。

Larsen ら⁸⁾ は 46 例の若年 TIA 患者を対象にした研究で、25 例に頭痛を認め、そのうち 2/3 が女性であったとし、さらに片頭痛の既往があることがリスクであるとしている。

頭頸部動脈の解離による虚血性脳卒中では頭痛や頸部痛が出現するのが一般的である。中国での 81 例の頭頸部動脈解離症例と 84 例の大血管アテローム血栓性虚血性脳卒中症例の比較試験では、前者において頭頸部痛の頻度が高く、重度かつ拍動性頭痛が多いとされている。前方循環系の動脈解離では側頭部痛が多く、後方循環系の解離では後頭部痛が多いとされている⁹⁾。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38 (1) : 1-211.
- 2) Oliveira FAA, Sampaio Rocha-Filho PA : Headaches attributed to ischemic stroke and transient ischemic attack. Headache 2019 ; 59 (3) : 469-476.
- 3) Harriott AM, Karakaya F, Ayata C : Headache after ischemic stroke : a systematic review and meta-analysis. Neurology 2020 ; 94 (1) : e75-86.
- 4) Ferro JM, Melo TP, Oliveira V, et al : A multivariate study of headache associated with ischemic stroke. Headache 1995 ; 35 (6) : 315-319.
- 5) Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, et al : Development of persistent headache following stroke : a 3-year follow-up. Cephalalgia 2015 ; 35 (5) : 399-409.
- 6) Schwedt TJ, Dodick DW : Thunderclap stroke : embolic cerebellar infarcts presenting as thunderclap headache. Headache 2006 ; 46 (3) : 520-522.
- 7) Ferro JM, Costa I, Melo TP, et al : Headache associated with transient ischemic attacks. Headache 1995 ; 35 (9) : 544-548.
- 8) Larsen BH, Sørensen PS, Marquardsen J : Transient ischemic attacks in young patients : a thromboembolic or migrainous manifestation? A 10 year follow-up study of 46 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990 ; 53 (12) : 1029-1033.
- 9) Wang Y, Cheng W, Lian Y : The headache and neck pain in ischemic stroke patients caused by cervicocerebral artery dissection. A case-control study. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019 ; 28 (3) : 557-561

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/12/9)
 - headache attributed to ischemic stroke 57 件
 - headache & ischemic stroke 2,111 件
 - & diagnosis 1,585 件
 - & treatment 1,176 件
 - headache & transient ischemic attack 568 件
 - & diagnosis 431 件
 - & treatment 313 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2020/12/9)
 - 脳梗塞&頭痛 1,051 件
 - 一過性脳虚血発作&頭痛 132 件

非外傷性頭蓋内出血(くも膜下出血を含む)による頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・くも膜下出血(SAH)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。強い推奨/エビデンスの確実性 A
- ・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。強い推奨/エビデンスの確実性 A
- ・SAH患者には少量の出血による警告症状を呈することが少なくなく、突然の頭痛に悪心・嘔吐、意識消失、めまいを伴う場合には注意を要する。弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・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。弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・画像診断が陰性でも、SAHが強く疑われる場合には腰椎穿刺を考慮する。強い推奨/エビデンスの確実性 A
- ・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。弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血(subarachnoid hemorrhage: SAH)患者の転帰は不良である。誤診や診断の遅れが転帰の悪化につながるため、初期診察医におけるSAHの診断能力向上が目的である。

解説・エビデンス

SAHの診断・治療ガイドラインは国内外で発表されている¹⁻³⁾。救急外来(emergency department)における頭痛の患者の割合は約2%であり、さらにSAHの割合はそのうちの約1~3%と決して頻度が高い疾患ではない^{4,5)}。しかし、SAHの転帰は不良であり、総死亡率は25~53%と報告されている^{6,7)}。転帰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^{8,9)}。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(worst headache of life)」である。雷鳴頭痛(thunderclap headache)とも表現される。SAHを発症する前に、少量の出血(マイナーリーク)を20%前後の症例で認める。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、動眼神経麻痺や視力障害を伴うことがあるので、十分な問診が必要である。一般的にみられる項部硬直はSAH発症超急性期に

は認められないため、「項部硬直の欠如は SAH の除外診断とはならない」ので注意が必要である。急性頭痛患者における SAH の除外スクリーニングとしてオタワ SAH ルールがある。概略は、6 項目 (① 40 歳以上, ② 頸部痛または項部硬直, ③ 確認された意識消失, ④ 労作時発症, ⑤ 雷鳴頭痛, ⑥ 頸部屈曲制限) のうち 1 つ以上存在する場合には SAH を否定できず (感度 100%), さらなる SAH 診断のための精査が必要というものである。ただし特異度は約 15% と低い^{4,10)}。画像診断として CT が有用であり, 診断率は, 発症 6 時間以内 100%, 24 時間以内 90~98%, 3 日後 85%, 7 日後 50% と時間の経過とともに低下する¹¹⁾。CT において SAH の存在が明らかでない場合や陰性の場合, MRI の FLAIR 画像が有用である^{1,12,13)}。画像所見が陰性でも, 臨床的に SAH が強く疑われる場合で発症 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^{3,7,14)}。トリプタンなどの急性期治療薬で頭痛が改善することもあるため, SAH を否定できない場合には積極的に画像検査を行う。なお, SAH の頭痛は再破裂の原因となる高血圧を惹起するため, 鎮痛として非麻薬性中枢性鎮痛薬 (ペンタゾシン) 静注などが使用される。経口薬は主に動脈瘤治療後に使用され, アセトアミノフェンなどの鎮痛薬やプレガバリンの使用が報告されているが, 十分なエビデンスはない¹⁵⁻¹⁷⁾。

文献

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会(編): 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画, 2015, pp 182-208.
- 2) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会(編): 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2017 対応]. 協和企画, 2017, pp 84-87.
- 3) Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al : American Heart Association Stroke Council : Council on Cardiovascular Radiology and Intervention : Council on Cardiovascular Nursing : Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia : Council on Clinical Cardiology : Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012 ; 43 (6) : 1711-1737.
- 4) Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al : Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA* 2013 ; 310(12) : 1248-1255.
- 5) Perry JJ, Sivilotti ML, Sutherland J, et al : Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. *CMAJ* 2017 ; 189(45) : E1379-1385.
- 6) Talavera JO, Wachter NH, Laredo F, et al : Predictive value of signs and symptoms in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage among stroke patients. *Arch Med Res* 1996 ; 27(3) : 353-357.
- 7) van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ : Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007 ; 369(9558) : 306-318.
- 8) Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, et al : The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1 : overall management results. *J Neurosurg* 1990 ; 73(1) : 18-36.
- 9) Inagawa T : Delayed diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients : a community-based study. *J Neurosurg* 2011 ; 115(4) : 707-714.
- 10) Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al : Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage : prospective cohort study. *BMJ* 2011 ; 343 : d4277.
- 11) Byyny RL, Mower WR, Shum N, et al : Sensitivity of noncontrast cranial computed tomography for the emergency department diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med* 2008 ; 51(6) : 697-703.
- 12) Leblanc R : The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1987 ; 66(1) : 35-39.
- 13) Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, et al : Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 70(2) : 205-211.
- 14) Liebenberg WA, Worth R, Firth GB, et al : Aneurysmal subarachnoid haemorrhage : guidance in making the correct diagnosis. *Postgrad Med J* 2005 ; 81(957) : 470-473.
- 15) Binhas M, Walleck P, El Bitar N, et al : Pain management in subarachnoid haemorrhage : a survey of French analgesic practices. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006 ; 25(9) : 935-939.
- 16) Morad AH, Tamargo RJ, Gottschalk A : The longitudinal course of pain and analgesic therapy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a cohort study. *Headache* 2016 ; 56(10) : 1617-1625.
- 17) Lionel KR, Sethuraman M, Abraham M, et al : Effect of pregabalin on perioperative headache in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurosci Rural Pract* 2019 ; 10(3) : 438-443.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索 DB : PubMed(2020/3/3)

("subarachnoid haemorrhage" [All Fields] OR "subarachnoid hemorrhage" [MeSH Terms] OR("subarachnoid" [Aall Fields] AND "hemorrhage" [Aall Fields])OR "subarachnoid hemorrhage" [Aall Fields])AND("headache" [MeSH Terms] OR "headache" [Aall Fields])AND("diagnosis" [Subheading] OR "diagnosis" [Aall Fields] OR "diagnosis" [MeSH Terms]) 1,905 件

脳動脈解離による頭痛・頸部痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・脳動脈解離によって起こる頭痛・頸部痛は、新規の、突然発症（雷鳴頭痛を呈することもある）で、通常片側性（解離動脈と同側）で、重度である。
- ・頭痛・頸部痛は脳動脈解離の最も頻度の高い症状で、最も頻度の高い初発症状で唯一の症状のことがある。特異的な性状はなく、片頭痛などの一次性頭痛と誤診されることがある。
- ・痛みは発症1ヵ月以内に消失または有意に改善する。
- ・MRI, MRA は動脈内腔とともに、急性期梗塞、くも膜下出血（SAH）など多彩な病態を非侵襲的に繰り返し検出可能であることから、脳動脈解離の第一選択の画像検査となりつつある。
- ・脳動脈解離超急性期例、激しい頭痛・頸部痛を有する症例、嚥下障害などの神経症状を有する症例、血圧変動が激しい症例は入院治療を考慮する。
- ・虚血発症例、出血発症例の治療は『脳卒中治療ガイドライン』に準拠する。
- ・頭痛・頸部痛のみを呈する脳動脈解離のエビデンスに基づく治療は確立されていないが、一般的には安静と血圧管理を中心とした保存的治療が行われる。頭痛・頸部痛に対して、経験的にはアセトアミノフェンやNSAIDsの投与を考慮する。
- ・脳動脈解離は頭痛・頸部痛のみで発症することもある致死的な疾患であり、この疾患の存在を常に念頭におくことが重要である。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

脳動脈解離は、虚血発症、出血発症、頭痛・頸部痛のみの発症があり、近年、MRI, MRA, 3D-CTA (3-dimensional computed tomography angiography) など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。頭蓋内の内頸動脈解離を最多とする欧米と異なり、わが国を含めた東アジアでは、頭蓋内の椎骨動脈解離の頻度がより高い。頭痛・頸部痛は最も頻度の高い初発症状であるが³⁾、特異的な性状はない。非出血性の脳動脈解離、特に頭痛・頸部痛のみの発症例は一般に予後良好とされているが、初期に病態が大きく変化し、SAHや脳幹への虚血により重篤な後遺症や死亡へ至る場合も少なくない。診断にあたっては、まずこの疾患の存在を常に念頭におくことが最も重要である。

1. 診断基準

ICHD-3では、6.5.1.1「頸部頸動脈または椎骨動脈の解離による急性頭痛、顔面痛または頸部痛」としてコード化されている¹⁾。その診断基準は次の通りである。

6.5.1.1「頸部頸動脈または椎骨動脈の解離による急性頭痛、顔面痛または頸部痛」の診断基準

- A. CとDを満たすすべての新規の頭痛、顔面痛または頸部痛
- B. 頸部頸動脈または椎骨動脈の解離と診断されている
- C. 原因となる証拠として、以下のうち少なくとも2項目が示されている
 - ① 痛みは頸部動脈解離の他の局在徴候と時期的に一致して発現した、または痛みが頸部動脈解離の診断の契機となった、または発見の契機となった
 - ② 以下の項目のいずれかまたは両方を満たす
 - a) 痛みは頸部動脈解離の他の徴候と並行して有意に悪化した
 - b) 痛みは発症から1ヵ月以内に消失または有意に改善した
 - ③ 以下の項目のいずれかまたは両方を満たす
 - a) 痛みは重度で数日以上続く
 - b) 痛みは網膜または脳（あるいは両方）の急性期虚血の徴候に先行する
 - ④ 痛みは一側性で、障害された頸部動脈と同側である
- D. 以下のうちいずれか
 - ① 頭痛は3ヵ月以内に消失する
 - ② 頭痛はまだ消失していないが、まだ3ヵ月経過していない
- E. ほかに最適なICHD-3の診断がない

2. 頭痛・頸部痛の症状

頸部動脈解離は50歳以下の若年脳卒中の原因として重要で、SAHで発症する出血群と非出血群〔虚血群と頭痛（・頸部痛）のみで発症する群〕に分類される。1998年に報告された山浦ら²⁾の非外傷性頭蓋内動脈解離の全国調査では解離部位は出血群、非出血群ともに椎骨動脈が最も多く、前者で85%、後者で77%を占めた。頭蓋内の内頸動脈解離を最多とする欧米と異なり、わが国を含めた東アジアでは、頭蓋内の椎骨動脈解離の頻度がより高い³⁾。山浦ら²⁾の報告では頭痛・頸部痛のみの発症は7%で少ないとされていたが、近年は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、頭痛・頸部痛発症の報告例が増加しており、2015年の小野ら⁴⁾の全国調査では、出血群31%、虚血群33%、頭痛群36%という分布であった。今後も頭痛・頸部痛のみで診断される症例はさらに増加すると考えられる。

突発する激しい一側性の頭痛・頸部痛は椎骨動脈解離に特徴的とされており、破裂の前駆症状ともいわれている⁵⁻⁷⁾。頭蓋内血管において、痛みを感じるサブスタンスP線維は、血管外膜表面の外膜周囲神経束から外膜中膜境界部にまでメッシュ状の線維網を形成するとされる。また、脳底動脈吻側1/3は三叉神経節由来で、それより尾側の椎骨動脈では左右の頸髄後根神経節由来とされ^{5,8)}、多くの症例で解離部位と頭痛・頸部痛の側方性が一致する一因と考えられている。解離腔の病理学的検討⁹⁾によると、非出血群の11例中8例（73%）が内膜中膜間の解離を示し、出血群の25例中16例（64%）が中膜外膜間の解離であることから、頭痛・頸部痛のみを呈する群は軽度の解離腔が生じている病態であると考えられている⁶⁾。Silbertら⁵⁾

によると椎骨動脈解離患者の頭痛の83%は後頭部痛で、痛みの性質は持続性が56%、拍動性が44%で、23%が既往に片頭痛を有していた。頭痛の発現パターンには一定の特異性はなく、片頭痛、群発頭痛、一次性雷鳴頭痛などの一次性頭痛と誤診されることもある¹⁰⁾。

3. 原因

脳動脈解離の原因は、外傷性と非外傷性に分類される。非外傷性の多くは、明らかな基礎疾患や誘因を認めない特発性であるが、線維筋性異形成、Marfan症候群、Ehlers-Danlos症候群IV型など血管脆弱性を伴う基礎疾患がみられるものもある^{11,12)}。外傷性は交通事故などによる明らかな外傷を契機として生じたものであるが、頸部の回旋や過伸展、スポーツやカイロプラクティックなどによる“軽微な外傷”が誘因として注目されている^{11,12)}。

4. 画像診断

脳動脈解離の診断に脳血管造影、MRI、MRA、3D-CTA、超音波など各種画像検査が用いられている(備考1)。MRI、MRAは撮像時間が長いという短所があるが、MRAによる動脈内腔とともに、拡散強調画像による急性期梗塞、FLAIR画像によるSAH、T₂*強調画像や磁化率強調画像による出血など多彩な病態が非侵襲的に検出可能であるという長所があり、脳動脈解離の第一選択の画像検査となりつつある¹³⁾。脳血管造影は空間分解能および時間分解能が高く、動脈内の細かい所見や血行動態の評価を行うことに適している¹³⁾が、最も特異的なintimal flapやdouble lumenなどの血管壁断面の所見が得られることは必ずしも多くない¹²⁾。SAH発症例では脳血管造影は必須であるが、MRI・MRAにおいて、動脈解離に特異的な所見が得られた場合には、診断には必ずしも脳血管造影は必要としない¹²⁾。T₂強調画像では、しばしば動脈解離に特異的なintimal flapとdouble lumenを証明でき、MRA元画像とともに注意深く読影することが重要である¹²⁾。T₁強調画像では、解離血管における壁内血腫(intramural hematoma)が三日月形の高信号(crescent sign)として描出され、発症約7日~3ヵ月の急性期から亜急性期にかけてのメトヘモグロビンの存在を示唆する¹²⁾。ただし、壁内血腫やintimal flapとdouble lumenの所見の陽性率は高くない。

近年、3テスラMRIなどの高磁場MRIでは血管壁内の血腫の信号を検出するため、high-resolution vessel wall imagingとして、可変フリップ角(variable refocusing flip angle: VRFA)を用いた3D turbo spin echo (VRFA-3D-TSE)法をベースに、血流信号抑制法であるblack blood法を併用した撮像が普及し、脳動脈解離の診断においても有用性が報告されている^{14,15)}。T₁強調画像と違い、発症7日以内の急性期でも非常に感度が高く早期診断に有効な撮像法である。脳動脈解離に特異的な画像所見ではないが、動脈形態の変化(すなわち血管外径の拡大)も重要な所見である。血管内腔のみを評価する従来のMRAや脳血管造影では、椎骨動脈に狭窄があった場合、それが動脈硬化性の変化なのか、動脈解離によるものなのかは鑑別困難な場合が多い。Heavy T₂強調画像を応用したBPAS(basi-parallel anatomical scanning)は従来のモダリティと異なり、血管の外観を描出できるという特徴があり、椎骨脳底動脈の拡張の有無、低形成かどうかのスクリーニングに適している¹⁶⁾。ただし、BPASでは動脈の拡張を伴わない動脈解離は診断できない。また、SAHをきたすと、髄液と血液が混ざることによって髄液のT₂値が変化し、椎骨動脈が描出されないことがある。BPASのみではさまざまなピットフォールが存在するので注意は必要であるが、撮像時間が40秒程度と短く、診断の補助となる有力な撮像法である¹⁰⁾。

3D-CTAは造影剤の静脈内ボラス注射により、頭頸部に加え、全身の動脈が非常に迅速

かつ広範囲に評価可能である。しかしながら、造影剤や被曝による侵襲性が高い、MRI に比してコントラスト分解能が低く、細かい動脈壁の評価が困難であるという弱点がある。超音波検査は動脈内腔および動脈壁の評価を行うことが可能である。非侵襲的であり、繰り返して行うことができるが、術者の技量に左右されやすい。

5. 経過

脳動脈解離では発症 1～2 週間以内は狭窄の進行、瘤の増大を含めた悪化がみられ、それ以降は狭窄、閉塞の改善、瘤の縮小を呈するようになることが多いとされるが、逆のパターンや、最初から増悪または改善が 1 相性に進むこともあるので、発症から少なくとも 3 週間以内に経過観察をすることが望ましい¹⁷⁾。症状の変化、特に悪化がある場合にはさらに頻回に観察を行う必要がある。形態改善は発症 1～3 ヶ月以内に確認されることが多い¹⁷⁾。

6. 治療

頭痛・頸部痛群の予後は良好で、一般的には安静と血圧管理を中心とした保存的治療が行われている。経過中に SAH に至った報告が散見され、頭痛・頸部痛から短期間で SAH をきたした症例は予後不良であり^{5,18,19)}、十分な注意が必要である〔治療は『脳卒中治療ガイドライン 2021』を参照（備考 2）〕。これまで椎骨動脈解離の降圧に関する十分な知見はない。椎骨動脈解離で高血圧を有する場合の降圧の程度、正常血圧の場合の降圧の必要性、いつまで経過をみるべきかなどに関するエビデンスに基づく治療法の確立が望まれる。

7. その他の脳動脈解離

特発性内頸動脈解離は、Schievink ら²⁰⁾ は欧米では 2.6 人/10 万人の頻度で発生すると報告している。山浦ら²⁾ の報告では、わが国の脳動脈解離は椎骨動脈に次いで出血群、非出血群ともに脳底動脈、内頸動脈の順であり、その他の病変では前大脳動脈、後下小脳動脈、後大脳動脈、中大脳動脈の順である。2009 年の SCADS-Japan では、頭蓋内椎骨動脈解離が 63.4% と最も多く、続いて前大脳動脈解離が 7.5% と内頸動脈系では最も多いと報告されており、前大脳動脈解離の頻度が高いことが注目されている²¹⁾。内頸動脈解離は第 2～3 頸椎の高さで頸動脈分枝部より 2 cm 遠位部に発症しやすいといわれ²²⁾、要因の 1 つとして、頸部の回旋運動や過伸展が誘因となり、第 2～3 頸椎で病変と反対側への頸部の屈曲により病変側の内頸動脈が過伸展される²³⁾ ことが推察されている。発症様式は頭痛・頸部痛発症が最も多いが、脳梗塞や TIA で発症することも多く、頭蓋外病変では不完全型の Horner 症候群や味覚障害を呈することもある。頭痛は特発性内頸動脈解離患者の 60% で前頭部に限定され、73% で持続性、25% で拍動性であった⁵⁾。永尾ら²⁴⁾ の検討では約 70% の症例で頭痛・頸部痛を認めており、全体の半数が脳梗塞発症であった。特発性内頸動脈解離の約 80% の症例が内科的治療で予後良好であり²⁵⁾、安静、抗凝固・抗血小板療法などの内科的治療が第一選択である。内科的治療に抵抗的で進行性経過をたどる症例に対しては、エビデンスはないが、低侵襲の頸動脈ステント留置術²⁴⁾ が施行されている報告が散見される。Hensler ら²⁶⁾ のメタアナリシスによると前大脳動脈解離は 73% が虚血発症、10% が出血発症、17% が同時発症と報告しており、同時発症は前大脳動脈解離に特徴的である。他の内頸動脈系の脳動脈解離と比べて、頭痛・頸部痛は少ない傾向にあるとされる²⁷⁾ が、頭痛のみの発症例の報告もある²⁸⁾。Asaithambi ら²⁹⁾ の 61 例のレビューによると中大脳動脈解離も虚血発症が多く、若年脳卒中の原因となりうるまれな疾患であり、44.3% で頭痛がみられている。後大脳動脈解離はわが国において頻度の高い椎骨

脳底動脈解離と比較して非常にまれである。予後は比較的良好であり、自然寛解例や非進行例もみられると報告されている³⁰⁾。

脳動脈解離は頭痛・頸部痛のみで発症することもある致死的な疾患であり、緩徐発症型であっても新規で片側の頭痛・頸部痛が持続する場合には、脳動脈解離を鑑別診断に挙げ、詳細な病歴聴取や画像検査などにより、早期に正しく診断することが重要である。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38(1) : 1-211.
- 2) 山浦 晶, 吉本高志, 橋本信夫, 他 : 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第1報). 脳卒中の外科 1998 ; 26(2) : 79-86.
- 3) Kim BM, Kim SH, Kim DI, et al : Outcomes and prognostic factors of intracranial unruptured vertebral artery dissection. Neurology 2011 ; 76(20) : 1735-1741.
- 4) 小野純一, 樋口佳則, 田島洋佑, 他 : 椎骨脳底動脈系頭蓋内動脈解離の全国調査(最終報告)第1報—概要について—. 脳卒中の外科 2015 ; 43(4) : 245-251.
- 5) Silbert PL, Mokri B, Schievink W : Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. Neurology 1995 ; 45(8) : 1517-1522.
- 6) 八木伸一, 吉岡秀幸, 八木 貴, 他 : 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.
- 7) 渡邊水樹, 田中篤太郎, 太田仲郎, 他 : 非外傷性後頭蓋窩解離性脳動脈瘤における先行頸部痛の性状の重要性 : 当院における連続 57 例の検討. 脳神経外科ジャーナル 2011 ; 20(5) : 381-390.
- 8) Matsuyama T, Shiosaka S, Wanaka A, et al : Fine structure of peptidergic and catecholaminergic nerves in the anterior cerebral artery and their interrelationship : an immunoelectron microscopic study. J Comp Neurol 1985 ; 235(2) : 268-276.
- 9) Yamaura A, Ono J : Current diagnosis and treatment of intracranial dissecting aneurysms. Neurosurgery Quarterly 1994 ; 4(2) : 67-81.
- 10) 菊井祥二, 竹島多賀夫 : 椎骨動脈解離・脳静脈血栓症とはどのようなものか. medicina 2015 ; 52(8) : 1282-1285.
- 11) 高木 誠 : 脳動脈解離. 脳と神経 2006 ; 58(11) : 963-970.
- 12) 後藤 淳 : 脳動脈解離. 日本内科学会雑誌 2009 ; 98(6) : 1311-1318.
- 13) 櫻井圭太, 戌亥章平, 塩田沙織, 他 : 脳動脈解離(後方循環系). 画像診断 2019 ; 39(10) : 1163-1170.
- 14) Sakurai K, Miura T, Sagisaka T, et al : Evaluation of luminal and vessel wall abnormalities in subacute and other stages of intracranial vertebral artery dissections using the volume isotropic turbo-spin-echo acquisition(VISTA)sequence : a preliminary study. J Neuroradiol 2013 ; 40(1) : 19-28.
- 15) 郭 泰植, 北原哲博, 加藤祥一, 他 : 頭痛のみで発症した椎骨動脈解離の診断における 3D black blood MRI(VISTA)法の有用性. 日本頭痛学会誌 2014 ; 40(3) : 421-428.
- 16) Nagahata M, Abe Y, Ono S, et al : Surface appearance of the vertebral artery revealed on basiparallel anatomic scanning(BPAS)-MR imaging : its role for brain MR examination. AJNR Am J Neuroradiol 2005 ; 26(10) : 2508-2513.
- 17) Nakagawa K, Touhu H, Morisako T, et al : Long-term follow-up study of unruptured vertebral artery dissection : clinical outcomes and serial angiographic findings. J Neurosurg 2000 ; 93(1) : 19-25.
- 18) 池田耕一, 大城真也, 阪元政三郎, 他 : 突発した頭頸部痛後にくも膜下出血を起こした解離性椎骨動脈瘤の検討. 脳卒中の外科 2007 ; 35(6) : 457-462.
- 19) Naito I, Iwai T, Sasaki T : Management of intracranial vertebral artery dissections initially presenting without subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2002 ; 51(4) : 930-938.
- 20) Schievink WI, Mokri B, Whisnant JP : Internal carotid artery dissection in a community. Rochester Minnesota, 1987-1992. Stroke 1993 ; 24(11) : 1678-1680.
- 21) 塚原徹也, 松岡秀樹 : 脳動脈解離の現状. 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, 2009, pp 1-16.
- 22) Grotta JC : Carotid stenosis. N Engl J Med 2013 ; 369(12) : 1143-1150.
- 23) Stringer WL, Kelly DL Jr : Traumatic dissection of the extracranial internal carotid artery. Neurosurgery 1980 ; 6(2) : 123-130.
- 24) 永尾征弥, 長山剛太, 長崎弘和, 他 : 非出血発症の内頸動脈解離症例の臨床的検討. 脳卒中 2019 ; 41(4) : 279-286.
- 25) Houser OW, Mokri B, Sundt TM, et al : Spontaneous cervical cephalic arterial dissection and its residuum : angiographic spectrum. AJNR Am J Neuroradiol 1984 ; 5(1) : 27-34.
- 26) Hensler J, Jensen-Kondering U, Ulmer S, et al : Spontaneous dissections of the anterior cerebral artery : a meta-analysis of the literature and three recent cases. Neuroradiology 2016 ; 58(10) : 997-1004.
- 27) 岩戸雅之, 岡田由恵, 東壮太郎 : 発語開始障害を呈した前大脳動脈解離による若年性脳梗塞の 1 例. 恵寿総合病院医学雑誌 2012 ; 1(1) : 38-42.

- 28) 長谷川聖子, 真鍋 宏, 竹村篤人, 他: 頭痛のみで発症した前大脳動脈解離性動脈瘤の1治験例. 脳と神経 2004; 56(9): 789-793.
- 29) Asaithambi G, Saravanapavan P, Rastogi V, et al: Isolated middle cerebral artery dissection: a systematic review. Int J Emerg Med 2014; 7(1): 44.
- 30) 新野清人, 永廣信治, 西出俊二郎: 解離性後大脳動脈瘤の臨床的検討—特に治療法および予後について—. 脳卒中の外科 2010; 38(2): 95-100.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB: PubMed (2020/3/1)
 - vertebral artery dissection 2,621 件
 - cranial artery dissection 1,458 件
 - internal carotid artery dissection 3,077 件
 - anterior carotid artery dissection 676 件
 - middle carotid artery dissection 3,085 件
 - posterior carotid artery dissection 614 件
 - {headache} OR {neck pain} & vertebral artery dissection 516 件
 - {headache} OR {neck pain} & cranial artery dissection 186 件
 - {headache} OR {neck pain} & internal carotid artery dissection 450 件
 - {headache} OR {neck pain} & anterior carotid artery dissection 65 件
 - {headache} OR {neck pain} & middle carotid artery dissection 345 件
 - {headache} OR {neck pain} & posterior carotid artery dissection 72 件
- ・ 検索 DB: 医中誌 Web (2020/3/1)
 - 椎骨動脈解離 1,824 件
 - 脳動脈解離 1,486 件
 - 内頸動脈解離 767 件
 - 前大脳動脈解離 142 件
 - 中大脳動脈解離 88 件
 - 後大脳動脈解離 35 件

以上より 28 件採択, 二次資料, ハンドサーチにより 2 文献追加(文献 9, 21)

■ 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 T1WI 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 T1WI あるいは BPAS, 3D-T2WI 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, 上記 f の 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．国立循環器センター内科脳血管部門(編)：脳動脈解離診察の手引き．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，pp 1-7]

備考2

『脳卒中治療ガイドライン2021』にみられる脳動脈解離関連の記載

VI. その他の脳血管障害

1. 動脈解離

1-1 内科的治療

1. 虚血症状を発症した頭蓋外動脈解離では，急性期に抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮しても良い(推奨度C エビデンスレベル低)。
2. 抗凝固療法と抗血小板療法の有効性に差はなく，いずれの選択も妥当である(推奨度B エビデンスレベル中)。
3. 虚血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)を考慮しても良い(推奨度C エビデンスレベル低)。しかし，解離部に瘤形成が明らかな場合にはくも膜下出血発症の危険性があり，抗血栓療法は行うべきではない(推奨度E エビデンスレベル低)。
4. 虚血症の脳動脈解離における抗血栓療法の継続期間は3~6ヵ月間を考慮するが，画像所見を参考として症例ごとに検討することが妥当である(推奨度B エビデンスレベル低)。解離部の所見は時間経過とともに変化するので，可能であれば3ヵ月ごとにCT angiography(CTA)，MR angiography(MRA)，脳血管造影などで経時的に画像観察を行うことが妥当である(推奨度B エビデンスレベル低)。
5. 血栓溶解療法は，虚血症の頭蓋外脳動脈解離症例に対して行うことを考慮しても良い(推奨度C エビデンスレベル低)。頭蓋内脳動脈解離症例では十分な科学的根拠はなく，慎重に症例を選択する必要がある(推奨度C エビデンスレベル低)。

1-2 頭蓋内・外動脈解離の外科治療

1. 出血性頭蓋内動脈解離では，発症後再出血を来すことが多く早期の診断および治療が妥当である(推奨度B エビデンスレベル低)。
2. 外科的治療は直達手術と血管内治療があり，それぞれ利点および欠点があり，その適応は症例ごとに検討することが妥当である(推奨度B エビデンスレベル低)。

1-3 頭蓋内・外動脈解離の血管内治療

1. 無症候性の頭蓋内・外動脈解離に対する血管内治療は勧められない(推奨度D エビデンスレベル低)。
2. 脳虚血にて発生した頭蓋外動脈解離において，内科治療抵抗性の場合に血管内治療を行うことを考慮しても良い(推奨度C エビデンスレベル低)。
3. くも膜下出血にて発症した椎骨動脈解離において，後下小脳動脈および脳底動脈の血流が担保できる場合には，手技による延髄梗塞に留意しつつ，急性期に血管内治療を行うことは妥当である(推奨度B エビデンスレベル中)。
4. その他の症候性頭蓋内動脈解離に対する血管内治療は，内科治療や外科的治療が困難な場合に考慮しても良い(推奨度C エビデンスレベル低)。

[日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会(編)：脳卒中治療ガイドライン2021．協和企画，2021，pp 205-211 から引用・抜粋して作成]

脳静脈血栓症による頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・脳静脈血栓症による頭痛は、ICHD-3 に従って診断する。 **推奨：該当なし**
- ・抗凝固療法が第一選択となる（**強い推奨/エビデンスの確実性 C**）。出血を伴う例でもヘパリンの使用を考慮してよい（**弱い推奨/エビデンスの確実性 C**）。ヘパリンによる抗凝固療法に引き続いて、経口抗凝固薬を投与する（**強い推奨/エビデンスの確実性 B**）。
- ・血栓溶解療法の効果は十分立証されていないが、重症例あるいは抗凝固療法によって改善のみられない症例に血栓溶解薬〔ウロキナーゼあるいは遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクティベータ（rt-PA）〕の局所投与を考慮してもよい（**弱い推奨/エビデンスの確実性 C**）。頭蓋内出血を伴う例では、ヘパリンと rt-PA の併用は出血を助長する危険があり、使用しないよう勧められる（**弱い推奨/エビデンスの確実性 C**）。
- ・血管内治療による機械的血栓回収療法は難治性の脳静脈血栓症の効果的な治療として推奨される。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・痙攣を生じた場合には抗てんかん薬の投与が勧められる。 **強い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・頭蓋内圧亢進症候のある場合、グリセロールなどの使用を考慮してもよい。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・開頭外減圧術は、治療困難な頭蓋内圧亢進症症例では考慮してもよい。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 C**
- ・原因となる疾患の治療を同時に行う。 **強い推奨/エビデンスの確実性 C**

背景・目的

脳静脈血栓症は、多彩な症候を呈し、診断が遅れることが多々あるが、的確な診断を行って、適切な治療を行う必要がある。

解説・エビデンス

脳静脈血栓症による頭痛は ICHD-3 に従って診断する。 **図 1** に脳静脈洞閉塞の症候を示す。症候で脳静脈血栓症を疑ったら MRI [T₂*強調画像や磁化率強調画像 (susceptibility-weighted imaging : SWI)], MRV (magnetic resonance venography), CT, CTV (computed tomography venography) を行い、必要に応じて脳血管造影を行う。原因検索も必要である。

脳静脈血栓症の治療では、①抗血栓療法、②頭蓋内圧亢進対策、③痙攣対策、④原因疾患の治療などの初期治療方針を決定する。

脳静脈血栓症急性期には抗凝固療法が第一選択となる。脳静脈血栓症に対する抗凝固薬の有効性を検討したランダム化比較試験 (RCT) は、これまで 2 つの比較的少数例での報告がある

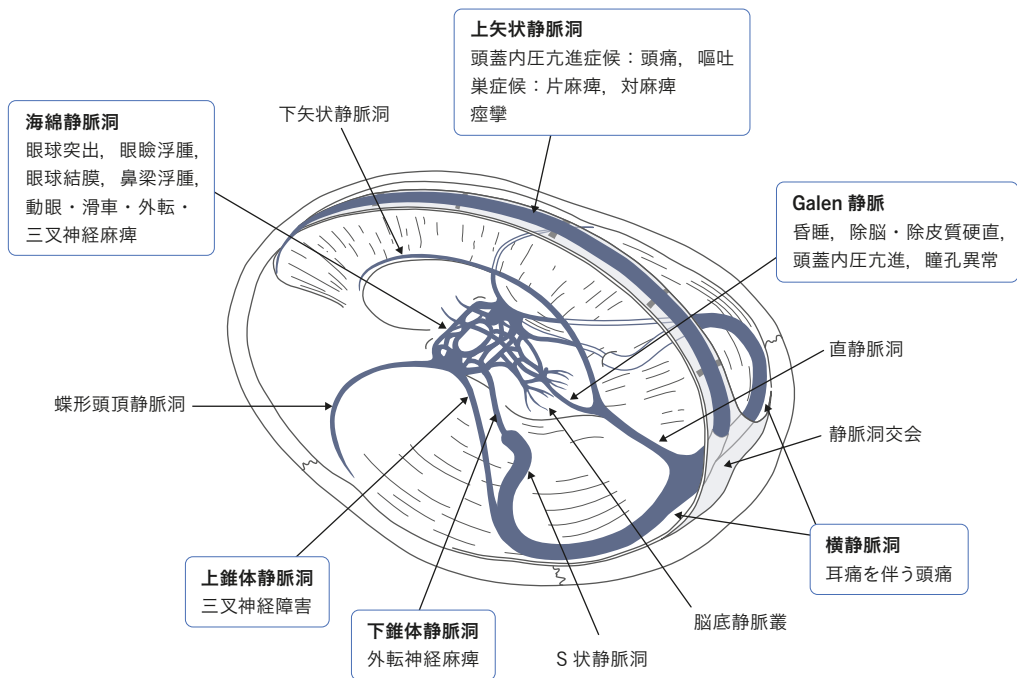


図 1 | 脳静脈血栓症の閉塞部別の症候

〔本多英吾，橋本洋一郎：脳静脈血栓症．内野誠（監），橋本洋一郎（編著）：脳梗塞の診断と治療——ブレインアタック時代の新たな展開．診療新社，1999，pp178-187より転載〕

のみである^{1,2)}。Einhäupl ら¹⁾ は 1991 年，RCT の結果で未分画ヘパリンの静注がプラセボに比べて有意に機能ならびに生命予後を改善したと報告している。積極的なヘパリンによる抗凝固療法〔活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：APTT）値が約 2 倍程度になるようヘパリン量を調節し，約 2 週間のヘパリン持続静注後，経口投与に切り替える〕が推奨される。

低分子ヘパリンとプラセボの二重盲検試験の結果では，ヘパリン治療がやや有効な結果であったが，両者間に有意差を認めなかった²⁾。しかし，この治療によって脳内出血を伴う症例が増悪したり，新たな出血が出現したりすることはなく，ヘパリンの安全性は確認された。これらの報告は，いずれも症例数が十分ではなく，メタアナリシスによる有効性の証明はないが，いずれの報告も抗凝固治療によって本症の死亡や後遺症が減少することを示している³⁻⁶⁾。未分画ヘパリン（静注）と低分子ヘパリン（皮下注）の効果は一般にはほぼ同等と考えられており，いずれもが安全，かつ効果的に使用できると思われる⁴⁾が，低分子ヘパリンが未分画ヘパリンに比し，より有効かつ安全であることが示唆された⁷⁾。ただしわが国では保険適用外である。

出血性梗塞を伴った脳静脈血栓症では，たとえ出血性梗塞を合併していても，発症数日以内，側頭葉出血のない例，急性期に出血の拡大がない例では，抗凝固療法を行うと出血性合併症も少なく予後がよい⁸⁾という。また，後ろ向き研究であるが，頭蓋内出血を伴う症例でもヘパリンを使用したほうが予後は良好であった¹⁾。脳静脈血栓症急性期に出血性梗塞をきたしても，発症数日以内に明らかな出血の拡大傾向がなければ，ヘパリンによる抗凝固療法を考慮してよい。しかし，その投与には慎重を要する。

血栓溶解療法については，全身のあるいはカテーテルを用いて局所的にウロキナーゼ，組織

プラスミノゲン活性化因子 (tissue-plasminogen activation : t-PA) などを投与し良好な結果を得たとする報告があるが³, いずれも症例報告の域を出ていない. これまでに RCT による検討はなく, その有効性, 安全性は確立されていない^{3,5,6,9-11}. ヘパリン静注に遺伝子組換え t-PA (recombinant t-PA : rt-PA) の局所投与を併用した Frey らの報告¹¹ では, 血流の再開とともに症状が改善する例がみられたが, 一方, 治療開始前に頭蓋内出血を伴っていた例ではさらに出血を助長するので, 併用はすべきでないとしている. 現段階では, 抗凝固薬の使用によっても症状が増悪する場合, あるいは入院時に昏睡を呈し予後不良と思われる場合などに, 血栓溶解療法が選択肢の 1 つになる^{3,5,6,9-11}. なお, 抗凝固療法と血栓溶解療法を比較した報告はなされていない.

European Stroke Organization (ESO) のガイドライン (2017 年) では脳静脈血栓症急性期における血栓溶解療法や血栓回収療法については推奨が示されなかった³.

Society of Neurointerventional Surgery (SNIS) 標準・ガイドライン委員会の報告では, 機械的血栓回収療法などの血管内治療は抗凝固療法にもかかわらず悪化していたり, 重篤の神経障害あるいは昏睡の患者では考慮してもよい (クラス IIb, エビデンスレベル C)¹² としている. 他的システマティックレビューでも安全で効果的であるとしている¹³.

経口の抗凝固薬 (ワルファリン) についての RCT はこれまで施行されていないが, 日常臨床の場で広く用いられている. ヘパリンから経口抗凝固薬への切り替えの時期, さらにはどのくらいの期間経口薬を継続するかについてのコンセンサスはないが, De Bruijn らの報告² では, ヘパリンを 3 週間, 次いで経口抗凝固薬を 10 週間使用している. 米国心臓協会 (American Heart Association : AHA) の学術的声明⁵ では, 一過性の原因による脳静脈血栓症ではワルファリン [プロトロンビン時間国際標準化 (PT-INR 2.0~3.0)] は 3~6 ヶ月で中止する. 原因不明の場合は 6~12 ヶ月 [EFNS のガイドライン (2010)¹⁴ も同様の期間] はワルファリン (PT-INR 2.0~3.0) を続行する. 2017 年の ESO のガイドラインでは 3~12 ヶ月との記載のみがある³.

脳静脈血栓症を繰り返す場合, 脳静脈血栓症後の静脈血栓塞栓症をきたした場合, プロテイン C 欠損症・プロテイン S 欠損症・アンチトロンビン III 欠損症のような重度の凝固異常などが原因の場合では, 無期限 [EFNS のガイドライン (2010)¹⁴ も同様] の抗凝固療法 (PT-INR 2.0~3.0) を続行する. ワルファリン中止後にしばらく抗血小板薬を投与する場合があるが, 根拠はない.

ESO ガイドラインでは直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant : DOAC) は, 脳静脈血栓症, 特に急性期には推奨されない (エビデンスの質 very low, 推奨度 weak) と記載³. その後, ダビガトランの安全性と有効性を示す報告¹⁵ がなされた.

脳ヘルニアをきたしている脳静脈血栓症では, 開頭外減圧術により, 重篤な症例でさえ救命でき, しばしば機能予後も良好なことがある¹⁶.

抗てんかん薬の一次予防, 二次予防についての比較対照試験はこれまで施行されていない¹⁷ もの, 痙攣を認める例, 特に皮質病変を認める場合は抗てんかん薬の投与が推奨されている⁵. わが国の『脳卒中治療ガイドライン 2021』では, 痙攣を生じた場合に抗てんかん薬の投与を推奨している⁶. ESO ガイドラインでは急性脳静脈血栓症でテント上病変があり, 痙攣がある患者への抗てんかん薬の投与は早期の再発性痙攣の予防のために推奨される³ (エビデンスの質 low, 推奨度 weak), 脳静脈血栓症患者への予防的な抗てんかん薬の投与は推奨なし (エビデンスの質 very low, 推奨度 uncertain).

文献

- 1) Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, et al : Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991 ; 338(8767) : 597-600.
- 2) de Bruijn SF, Stam J : Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999 ; 30(3) : 484-488.
- 3) Ferro J, Boussier MG, Canhão P, et al : European Stroke Organization : European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis- endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J* 2017 ; 2(3) : 195-221.
- 4) Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G : Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; (4) : CD002005.
- 5) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al : American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention : Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 ; 42(4) : 1158-1192.
- 6) 日本脳卒中学会 脳卒中治療ガイドライン委員会(編) : 脳卒中治療ガイドライン 2021. 協和企画, 2021.
- 7) Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, et al : Anticoagulation for cerebral venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (8) : CD002005.
- 8) Wingerchuk DM, Wijdicks EF, Fulgham JR : Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction : factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 1998 ; 8(1) : 25-30.
- 9) Canhão P, Falcão F, Ferro JM : Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis : a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; 15(3) : 159-166.
- 10) Ciccone A, Canhão P, Falcão F, et al : Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (1) : CD003693.
- 11) Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, et al : Cerebral venous thrombosis : combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999 ; 30(3) : 489-494.
- 12) Lee SK, Mokin M, Hetts SW, et al : Society of Neurointerventional Surgery : Current endovascular strategies for cerebral venous thrombosis : report of the SNIS Standards and Guidelines Committee. *J NeuroInterv Surg* 2018 ; 10(8) : 803-810.
- 13) Ilyas A, Chen CJ, Raper DM, et al : Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis : a systematic review. *J Neurointerv Surg* 2017 ; 9(11) : 1086-1092.
- 14) Einhäupl K, Stam J, Boussier MG, et al : European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010 ; 17(10) : 1229-1235.
- 15) Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al : RE-SPECT CVT Study Group : Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis : a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019 ; 76(12) : 1457-1465.
- 16) Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al : Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators : Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis : a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke* 2011 ; 42(10) : 2825-2831.
- 17) Kwan J, Guenther A : Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; (3) : CD005501.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/5/31)
 - cerebral venous thrombosis & diagnosis 5,530 件
 - cerebral venous thrombosis & diagnosis & guideline 75 件
 - cerebral venous thrombosis & therapy 4,077 件
 - cerebral venous thrombosis & diagnosis & guideline 96 件

可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)はどのように診断するか

推奨

可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)は、交感神経の過活動による脳血管緊張不全によって、①雷鳴頭痛で発症し、②多巣性に分節性の脳血管攣縮を認め、③攣縮が発症3ヵ月以内に改善し、約3割に何らかの脳卒中を合併する疾患である。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 B

背景・目的

可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)は、“Call-Fleming syndrome” thunderclap headache with reversible vasospasm” “benign angiopathy of the central nervous system” “postpartum angiopathy” “migrainous vasospasm or migraine angiitis” “drug-induced cerebral arteritis or angiopathy, and sexual headache”などと報告されていたが³、2007年、Calabreseらにより初めて提唱された疾患である¹⁾。RCVSの病態は、いまだに解明されていない点が多いが、現在までの知見を文献よりまとめた。

解説・エビデンス

1. 概念

RCVSの概念は、①1分以内にピークに達する雷鳴頭痛、または重篤な再発性頭痛で発症する、②画像上、少なくとも2つの異なる脳動脈(多巣性)に分節性の脳血管攣縮(血管の収縮と拡張を交互に繰り返す数珠状病変)を認める、③攣縮が発症後3ヵ月以内に改善し(可逆性)、約3割に何らかの脳卒中を合併する、である^{2,3)}。

2. 病態

Chenらの仮説によると⁴⁾、何らかの誘因があって交感神経の過活動が生じ、内皮機能障害、酸化ストレスが脳血管の緊張調節不全を発現させる。これにより、脳表の小血管の拡張が生じ、血管壁の急激な伸展が雷鳴頭痛の発症のトリガーになるとされている。また、脳血管の緊張調節の不安定化は、脳血管の無秩序な攣縮・拡張を招き、脳血管自動調節能と血液脳関門を破綻させ、可逆性後部白質脳症症候群(posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES)、円蓋部SAH、脳内出血、脳梗塞を生じる。特に、血液脳関門の破綻は臨床研究でも関与が証明されている⁵⁾。

3. 疫学

RCVSは、正確な診断がなされていないことが多く、有病率は不明であるが、まれな疾患ではない⁶⁾。好発年齢は20~50歳で、女性にきわめて多く発症する^{2,7-9)}。既往症としては、片頭

痛（17～40%）が知られている^{7,9-11}。

また、RCVSの約60%が二次性とされ⁶、原因となる誘発因子としては、妊娠・分娩、動脈解離、脳動脈瘤に対する手術処置に加え、大麻（cannabis）、コカインなどの違法薬物、アルコールの暴飲、薬剤として選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、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）、鼻粘膜血管収縮薬、ステロイド、トリプタンやエルゴタミンなどの片頭痛治療薬、ニコチンパッチ、アドレナリン、インターフェロン α 、シクロスポリン、sulprosytone（プロスタグランジン誘導体）などが挙げられる^{2-4,10,12}。この誘発因子の有無は、中枢神経系原発性血管炎（PACNS）などとの鑑別診断に重要である^{13,14}。

一方、誘発因子のない特発性RCVSのコホート研究も報告され^{15,16}、その頻度は79～85%と高率で、二次性RCVSと比較し、有意に平均年齢が高く、50歳前後の中年に多く、てんかん、脳梗塞、可逆性浮腫などの神経学的合併症は低頻度であった。神経放射線診断の進歩により、より軽症の特発性RCVSの診断率が向上したための結果と推測される。

4. 診断基準

ICHD-3では、「RCVSによる頭痛」の診断基準は示されているが³、RCVS自体の診断基準の提示はない。一般には、2007年にCalabreseらが提案した診断基準¹をもとに2012年にDucrosが作成した以下の診断基準²を用いることが多い。すなわち、①急性発症の強い頭痛（雷鳴頭痛）を認め、神経巣症状や痙攣を伴うこともある、②单相性の経過で、発症1ヵ月以後は新たな症状が出現しない、③MRA、CT angiography（CTA）、または脳血管造影において分節状脳血管攣縮を認める、④脳動脈瘤破裂に伴うSAHがない、⑤正常またはほぼ正常の脳脊髄液所見（脳脊髄液蛋白質<100 mg/dL、脳脊髄液細胞数<15/ μ L）、⑥発症から12週間以内に脳血管攣縮の完全または十分な改善を認める、である。

5. 臨床症状

1) 頭痛の性状

RCVSの75%が³、頭痛を唯一の症状としている⁸。典型的には、「突然発症し1分以内に痛みの強さがピークに達する」、いわゆる雷鳴頭痛であり、悪心・嘔吐、光過敏、音過敏を伴う^{6,11}。また、片頭痛の前兆様の視覚障害がTIAとして出現することもあり（10%）⁸、片頭痛の既往者が多いRCVSでは、片頭痛との鑑別が難しい場合もある。そのため、RCVS例に対して片頭痛を疑ってトリプタンを投与し、攣縮を悪化させる可能性もあり注意が必要である¹¹。しかし、片頭痛既往のあるRCVS例では、RCVSによる雷鳴頭痛を経験したことのない頭痛として明確に区別できることが多い^{6,11}。

また、RCVSの80%では、雷鳴頭痛は少なくとも1つのトリガーにより発症する。トリガーとしては、交感神経の過活動を誘発させるような因子であり、労作、いきみ、Valsalva手技、性行為、感情、入浴・シャワー、咳、くしゃみ、笑いなどがある^{1,8,11,17,18}。

雷鳴頭痛の発作は平均1～3時間にわたり（数分～数日）、持続と消失を繰り返す再発性が特徴で^{8,17}、発症から最初の1～2週間までに集中し、多くが発症4週間までに消失する^{7,8}。

一方、典型的雷鳴頭痛のないRCVSも0～15%の頻度で存在し¹⁹、意識障害を伴い頭痛を訴えることができなくてんかん発症例、または他の脳卒中を合併したRCVSに多いとされている¹⁹。したがって、たとえ頭痛症状のない症例であっても、原因不明の脳卒中の原因としてRCVSを否定してはならない¹⁹。

2) その他の症状

頭痛以外の症状としては、初回のみで予防薬の処方が不要な、てんかん発作 (1~20%)^{4,7,9,10)}、異常高血圧 (25~30%)^{4,6,8)}がある。また、発症時の誘因に類似点が多い一過性全健忘と、たこつぼ心筋症と RCVS との関連性も指摘されている^{8,20)}。

6. 画像診断

RCVS の診断には、典型的な脳血管の収縮と拡張を繰り返す分節状 (数珠状) の血管攣縮を確認する必要がある。MR angiography (MRA) を含む MRI を主体とした神経放射線診断は必須である。しかし、RCVS の発症急性期に攣縮する血管は末梢血管であるため、MRA によりその所見がとらえられず、脳梗塞、SAH、PRES など、その他の脳卒中の合併がない場合は神経放射線学的に正常と診断してしまい、見逃すことが多い。

1) MRI および MRA

Digital subtraction angiography (DSA) と比較して、MRA と CTA の RCVS の血管攣縮の検出感度は 80% に達している^{3,6,21)}。さらに、MRA による RCVS の血管攣縮の診断は、造影剤を使用する CTA と同等の感度を有している³⁾。また、RCVS に合併しやすい頸動脈解離²²⁾と、PRES などの脳実質病変の診断も可能なため、現在の RCVS の画像診断としては MRA を含む MRI が第一選択となっている。

FLAIR 上の hyperintense vessels sign (hyperintense vessels) は、脳動脈閉塞、もやもや病などでもみられる血管高信号であり、血流の遅延・停滞による相対的な flow void の消失である。RCVS においては、PRES または脳梗塞などを合併した症例に出現しやすい傾向にある^{23,24)}。また、RCVS 例において、MRA により血管攣縮が同定される以前に hyperintense vessels の所見が得られた症例報告もあり、RCVS の早期診断に有用な可能性がある^{25,26)}。

2) その他の画像診断

血管壁イメージングは、RCVS の血管攣縮と PACNS、またはアテローム性動脈硬化症による動脈狭窄との鑑別においてきわめて期待される検査法である。しかし、いずれも確定診断に至る特異的所見とはいえ、さらなる検討が必要である²⁷⁻³⁰⁾。

灌流画像などの脳血流検査は、初期診断に有用と期待されるが、意外にも大きな症例シリーズは報告されていない。特に、造影剤の投与が不要で、非侵襲的な arterial spin labeling (ASL) は、今後の検討が望まれる^{3,21,31)}。

経頭蓋 Doppler (transcranial Doppler : TCD) は、RCVS の 69~81% において異常所見を示す^{8,17)}。また、TCD を用いた CO₂ 負荷テストの 1 つである Breath-holding Index³²⁾ を RCVS 例に行った報告では、すべての RCVS 症例において脳血管反応性の低下がみられ、注目に値する³³⁾。

7. 攣縮血管の求心性移行

典型的な RCVS では、発症時は末梢血管が攣縮し、その後徐々に攣縮血管の局在は主幹動脈に移行する、いわゆる攣縮血管の求心性移行がみられる²⁴⁾。また、この求心性移行は発症時から徐々に始まり、雷鳴頭痛の寛解時にピークとなり、以後、攣縮は進行しない傾向にある³⁴⁾。さらに、求心性移行の存在する RCVS は他の脳卒中を合併し、雷鳴頭痛の持続が長い重症型 RCVS である³⁴⁾。

8. RCVS に合併する病変

RCVS の臨床経過は、雷鳴頭痛の多くは発症から 1 週間以内が最盛期であり、同じ時期にその他の脳卒中である脳梗塞、円蓋部 SAH、脳内出血、PRES、のいずれかが³、約 3 割 (12~81%) の頻度で合併する⁷⁻¹⁰⁾。

1) 脳梗塞

RCVS における脳梗塞の合併頻度は 6~39% とされている²⁾。一方、前述したように、RCVS における攣縮血管の求心性移行²⁴⁾は、発症時から徐々に進行し、雷鳴頭痛の寛解時にピークとなる³⁴⁾。したがって、発症から雷鳴頭痛の寛解時までの期間は、発症時の末梢血管の攣縮に加えて、主幹動脈の攣縮が重複することとなり、同期間が理論上、RCVS による脳梗塞の好発時期になるが、まだ検証されていない。

2) 円蓋部 SAH (cortical SAH)

円蓋部 SAH は、脳底槽に SAH がなく、脳表に局限した SAH であり、30~34% に合併する^{2,9,10)}。この円蓋部 SAH は、動脈解離、アミロイドアンギオパチー、脳血管奇形 (脳動静脈奇形、硬膜脳動静脈瘻)、脳静脈血栓症、PRES、RCVS などの雷鳴頭痛をきたす疾患に多く発生する。これらの原因疾患のうち、脳静脈血栓症は抗凝固薬が適応であり、血管攣縮を伴う RCVS と PRES と同様に、たとえ円蓋部 SAH という出血性病変であったとしても、止血薬は禁忌であることに注意する。

3) 脳内出血

脳内出血は 6~20% に合併し、単発性の脳葉型出血が多い^{2,4,10,35)}。RCVS に頭蓋内出血が合併する独立した予測因子として、女性例、片頭痛既往の 2 つの因子が報告されている¹⁰⁾。

4) PRES

PRES は RCVS の 8~38% に発症し^{2,7-10)}、互いに高率に合併し合う。特に、中大脳動脈 M1 部と後大脳動脈 P2 部の両者の攣縮を有した症例では、PRES または脳梗塞を合併しやすいとする報告もある⁷⁾。

5) 白質病変

RCVS 後に新たに出現した白質病変の頻度は 38% とされるが、予後に影響は与えなかった³⁴⁾。一方、RCVS 例に片頭痛既往者が多いことから、今後、原因不明とされている片頭痛例における白質病変の発現機序の 1 つとして、RCVS を考慮する必要がある。

6) 頸動脈解離

RCVS の 12% に頸動脈解離を合併し、頸動脈解離の 7% が RCVS を合併する。この両者と片頭痛を含めた 3 つの病態のリンクが注目されており²²⁾、RCVS 例では、頸動脈の Doppler など頸動脈解離を検索する必要がある。

9. 鑑別すべき疾患

1) 脳動脈瘤破裂に伴う SAH

SAH の血腫の局在は、脳動脈瘤破裂では、破裂瘤が主幹動脈に存在するため脳底槽にある。

一方、RCVSでは脳底槽に血腫はなく、円蓋部に限局性に認め、かつRCVSのSAHは全例に合併しない。また、動脈瘤破裂では、血管攣縮の重症度がSAHの血腫量と相関し、血腫の分布に一致するが^{21,36)}、RCVSでは、攣縮の重症度はSAHの出血量と相関せず、攣縮血管の局所もSAH血腫の分布に一致せず、両側で広範囲となる^{2,4,21,36)}。

2) PACNS

PACNSでは、発症早期のステロイド療法が必須であり、逆にRCVSではステロイドの投与が予後悪化因子とされており、慎重で迅速な鑑別診断が重要である。脳脊髄液検査は、RCVSでも10～50%以上の症例で軽度の異常がみられるため、PACNSとの鑑別検査として有用ではない^{6,37)}。したがって、臨床的所見と画像所見による診断が鑑別に重要である³⁷⁾。一般にRCVSでは、女性に多い、雷鳴頭痛がある、SAH・PRESを合併し、脳梗塞は全例に合併せず神経放射線学的検査が正常なことが多く、分娩後、片頭痛の既往、血管作動薬の内服などが、診断の陽性因子となる^{37,38)}。逆にPACNSでは、雷鳴頭痛がなく、運動麻痺などの神経脱落症状を伴いやすく、全例が脳実質病変と脳血管病変を伴っていることが診断の重要点となる^{37,38)}。Rochaらは³⁹⁾、RCVSと他の頭蓋内動脈症とを鑑別するため、診断スコアとしてRCVS₂を提唱し、早期のステロイドが有効なPACNSとの急性期の鑑別診断に有効であったことを強調している。

3) その他の雷鳴頭痛をきたす疾患

雷鳴頭痛をきたす脳静脈血栓症、PRES、頭蓋内外の動脈解離、片頭痛性脳梗塞、中枢神経系統発性血管炎、アミロイドアンギオパチー、脳血管奇形（脳動静脈奇形、硬膜脳動静脈瘻）、髄膜炎、下垂体卒中などとの鑑別が必要である。

10. RCVSの疑い

ICHD-3では、「一次性雷鳴頭痛の疑い」の項目は削除され、何らかの引き金により発症し、繰り返し再発する雷鳴頭痛が存在するにもかかわらず、血管攣縮の所見が得られない場合は、「RCVSの疑い」と診断し、MRAなどの非侵襲的な脳血管検査を繰り返して行い、典型的な脳血管の数珠状変化の所見を得るように努めることが推奨されている⁴⁰⁾。

11. 治療

RCVSの治療は、病態生理に解明されていない点が多いため、いまだに医学的根拠のあるものはない。一刻も早い、治療法の確立が望まれる。

1) ステロイド（原則禁忌）

RCVSに対するステロイド投与は、病状および画像所見を臨床的に悪化させ、予後不良となる独立した予測因子となっている⁴¹⁾。したがって、まずは早期のステロイドが有効なPACNSとの鑑別を慎重に行ったうえで、RCVSと診断した場合は、ステロイドの投与は控える。

2) 悪化因子の回避

安静、特にトリガーとなる入浴、性行為、過大なストレスなどを回避し、血管作動薬などの誘発薬剤を中止する^{4,6,11)}。また、異常高血圧例は血圧管理を行う。

3) Ca拮抗薬

日本では未発売だが海外では nimodipine が多用され^{4,6,11)}、非盲検試験であるが³⁾、雷鳴頭痛を軽減し^{8,18)}、予後を改善するとされている⁹⁾。日本では、ロメリジン、ベラパミルを投与することが多いが、鎮痛と攣縮に対する効果は証明されていない。

4) 雷鳴頭痛の鎮痛

鎮痛対策は、他に有効な薬剤がないため、著明な雷鳴頭痛を伴った症例に対してプロポフォールを低用量で持続投与（30～50 mg/時）する施設があるが³⁾、医学的な根拠を得るに至っていない^{42,43)}。

5) 血管拡張性抗血小板薬

血管拡張作用を期待して、抗血小板薬のシロスタゾールを使用する場合もある。しかし若年者では、RCVSによる雷鳴頭痛とシロスタゾールの脳血管拡張による頭痛との鑑別が困難となり、長期投与が難しいことが多く、また医学的根拠を得るに至っていない。

6) その他の治療

マグネシウムにも医学的な根拠がなく使用しない。

12. RCVS の予後

致死率は1%未満で²⁾、生命の危険は5%未満とされている⁸⁾。予後不良因子はその他の脳病変の合併であるが¹²⁾、基本的には多くが予後良好である。再発率は5～8%とされているが⁴⁴⁾、さらなる検討が必要である。

文献

- 1) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al : Narrative review : reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007 ; 146(1) : 34-44.
- 2) Ducros A : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012 ; 11(10) : 906-917.
- 3) Burton TM, Bushnell CD : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Stroke* 2019 ; 50(8) : 2253-2258.
- 4) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome : current and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2011 ; 11(9) : 1265-1276.
- 5) Lee MJ, Cha J, Choi HA, et al : Blood-brain barrier breakdown in reversible cerebral vasoconstriction syndrome : implications for pathophysiology and diagnosis. *Ann Neurol* 2017 ; 81(3) : 454-466.
- 6) Ducros A, Boussier MG : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol* 2009 ; 9(5) : 256-267.
- 7) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, et al : Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2010 ; 67(5) : 648-656.
- 8) Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al : The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007 ; 130(Pt 12) : 3091-3101.
- 9) Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al : Reversible cerebral vasoconstriction syndromes : analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011 ; 68(8) : 1005-1012.
- 10) Ducros A, Fiedler U, Porcher R, et al : Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome : frequency, features, and risk factors. *Stroke* 2010 ; 41(11) : 2505-2511.
- 11) Ducros A, Wolff V. The typical thunderclap headache of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and its various triggers. *Headache* 2016 ; 56(4) : 657-673.
- 12) Yancy H, Lee-lannotti JK, Schwedt TJ, et al : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Headache* 2013 ; 53(3) : 570-576.
- 13) de Boysson H, Parienti JJ, Mawet J, et al : Primary angiitis of the CNS and reversible cerebral vasoconstriction syndrome : a comparative study. *Neurology* 2018 ; 91(16) : e1468-e1478.
- 14) Rocha EA, Topcuoglu MA, Silva GS, et al : RCVS₂ score and diagnostic approach for reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurology* 2019 ; 92(7) : e639-647.
- 15) Choi HA, Lee MJ, Choi H, et al : Characteristics and demographics of reversible cerebral vasoconstriction syndrome : a

- large prospective series of Korean patients. *Cephalalgia* 2018 ; 38(4) : 765-775.
- 16) Caria F, Zedde M, Gamba M, et al : The clinical spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome : The Italian Project on Stroke at Young Age (IPSY). *Cephalalgia* 2019 ; 39(10) : 1267-1276.
 - 17) Chen SP, Fuh JL, Chang FC, et al : Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2008 ; 63(6) : 751-757.
 - 18) Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, et al : Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy : spectra of the same disorder? *Neurology* 2006 ; 67(12) : 2164-2169.
 - 19) Wolff V, Ducros A : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome without typical thunderclap headache. *Headache* 2016 ; 56(4) : 674-687.
 - 20) Isahaya K, Shinohara K, Akamatu M, et al : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting with transient global amnesia. *Intern Med* 2017 ; 56(12) : 1569-1573.
 - 21) Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, et al : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 2 : diagnostic work-up, imaging evaluation, and differential diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015 ; 36(9) : 1580-1588.
 - 22) Mawet J, Debette S, Boussier MG, et al : The link between migraine, reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection. *Headache* 2016 ; 56(4) : 645-656.
 - 23) Chen SP, Wang SJ : Hyperintense vessels : an early MRI marker of reversible cerebral vasoconstriction syndrome? *Cephalalgia* 2014 ; 34(13) : 1038-1039.
 - 24) Shimoda M, Oda S, Hirayama M, et al : Centripetal propagation of vasoconstriction at the time of headache resolution in patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016 ; 37(9) : 1594-1598.
 - 25) Kameda T, Namekawa M, Shimazaki H, et al : Unique combination of hyperintense vessel sign on initial FLAIR and delayed vasoconstriction on MRA in reversible cerebral vasoconstriction syndrome : a case report. *Cephalalgia* 2014 ; 34(13) : 1093-1096.
 - 26) Murase S, Gon Y, Watanabe A, et al : Isolated cortical vasogenic edema and hyperintense vessel signs may be early features of reversible cerebral vasoconstriction syndrome : case reports. *Cephalalgia* 2018 ; 38(6) : 1207-1210.
 - 27) Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, et al : Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis : preliminary results. *Stroke* 2012 ; 43(3) : 860-862.
 - 28) Mossa-Basha M, Hwang WD, De Havenon A, et al : Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes. *Stroke* 2015 ; 46(6) : 1567-1573.
 - 29) Chen CY, Chen SP, Fuh JL, et al : Vascular wall imaging in reversible cerebral vasoconstriction syndrome - a 3-T contrast-enhanced MRI study. *J Headache Pain* 2018 ; 19(1) : 74.
 - 30) Obusez EC, Hui F, Hajj-Ali RA, et al : High-resolution MRI vessel wall imaging : spatial and temporal patterns of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014 ; 35(8) : 1527-1532.
 - 31) Komatsu T, Kimura T, Yagishita A, et al : A case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting with recurrent neurological deficits : evaluation using noninvasive arterial spin labeling MRI. *Clin Neurol Neurosurg* 2014 ; 126 : 96-98.
 - 32) 日本脳神経超音波学会・栓子検出と治療学会合同ガイドライン作成委員会 : 頭蓋内超音波検査ガイドライン. *Neurosonology* 2006 ; 19(3) : 113-131.
 - 33) Topcuoglu MA, Chan ST, Silva GS, et al : Cerebral vasomotor reactivity in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia* 2017 ; 37(6) : 541-547.
 - 34) Shimoda M, Oda S, Shigematsu H, et al : Clinical significance of centripetal propagation of vasoconstriction in patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome : a retrospective case-control study. *Cephalalgia* 2018 ; 38(12) : 1864-1875.
 - 35) Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, et al : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1 : epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015 ; 36(8) : 1392-1399.
 - 36) Ansari SA, Rath TJ, Gandhi D : Reversible cerebral vasoconstriction syndromes presenting with subarachnoid hemorrhage : a case series. *J Neurointerv Surg* 2011 ; 3(3) : 272-278.
 - 37) Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, et al : Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system : clinical, imaging, and angiographic comparison. *Ann Neurol* 2016 ; 79(6) : 882-894.
 - 38) de Boysson H, Parienti JJ, Mawet J, et al : Primary angiitis of the CNS and reversible cerebral vasoconstriction syndrome : a comparative study. *Neurology* 2018 ; 91(16) : e1468-1478.
 - 39) Rocha EA, Topcuoglu MA, Silva GS, et al : RCVS₂ score and diagnostic approach for reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurology* 2019 ; 92(7) : e639-647.
 - 40) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
 - 41) Singhal AB, Topcuoglu MA : Glucocorticoid-associated worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurology* 2017 ; 88(3) : 228-236.
 - 42) Hoshijima H, Itoh N, Iwase Y, et al : Anesthetic management of reversible cerebral vasoconstriction syndrome : a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2017 ; 75(10) : 2092. e1-5.
 - 43) 高橋由佳子, 中村 毅, 金田大太, 他 : プロポフォールが奏功した reversible cerebral vasoconstriction syndrome の 2 例. *脳卒中* 2013 ; 35(5) : 369-374.
 - 44) Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, et al : Recurrence of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A long-term follow-up study. *Neurology* 2015 ; 84(15) : 1552-1558.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/2/15)
reversible cerebral vasoconstriction syndrome 609 件

動脈炎による頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

動脈炎による頭痛は ICHD-3 に準じて診断する。頭痛は血管炎に関連して生じるため、ステロイド治療を早期に開始する。

強い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

6.4「動脈炎による頭痛」は独立した頭痛疾患群として分類されている。診断の要件として、①動脈炎と診断され、②頭痛が動脈炎に伴う他の臨床症候と同時期に発現し、③頭痛が動脈炎の病勢に並行して有意に悪化または改善すること、が挙げられている。

解説・エビデンス

動脈炎による頭痛には、6.4.1「巨細胞性動脈炎（GCA）による頭痛」、6.4.2「中枢神経系原発性血管炎（PACNS）による頭痛」、6.4.3「中枢神経系統発性血管炎（SACNS）による頭痛」が含まれる¹⁾。

巨細胞性動脈炎（giant-cell arteritis：GCA）は、大動脈とその分枝の中～大型動脈に起こる肉芽腫性血管炎で、50歳以上の高齢者に多く発症し、欧米に多く、わが国には少ない。すべての動脈炎および膠原病による血管病のなかで、GCAが最も顕著に頭痛と関連する疾患であり、頭部動脈の炎症、主に外頸動脈枝である側頭動脈の炎症に起因する。頭痛はGCA患者の72%にみられるが、初発症状としては33%と高率ではない²⁾。頭痛は典型的には、急性～亜急性に生じ、限局性で浅側頭動脈の自発痛、発赤、索状肥厚、圧痛を伴う³⁾。多くは持続性頭痛を呈するが間欠的な場合も少なくない³⁾。GCAによる頭痛は、50歳以上の新規発症頭痛患者、またはある時期より頭痛の性状が変容した患者でも鑑別すべき疾患である。

GCAの症状は多彩で、顎跛行（咀嚼筋の痛み・疲労により、咀嚼や会話の中断と再開を繰り返す）、眼症状（一過性黒内障、複視、視力低下など）、全身症状（発熱、倦怠感、体重減少など）、リウマチ性多発筋痛症（30～50%に合併）などがある。特に眼症状は注意すべき症状で、10～20%が失明に至るため、GCAと診断すれば早期にステロイド治療を開始する。

中枢神経系原発性血管炎（原発性中枢神経系血管炎）（PACNS）/中枢神経系統発性血管炎（続発性中枢神経系血管炎）（secondary angiitis of the central nervous system：SACNS）では、いずれも症例の50～80%に頭痛がみられる^{4,5)}が、特異的ではない。局所神経徴候、痙攣、認知機能障害、意識障害などをきたすことがあり、注意を要する。頭痛と脳脊髄液細胞増多の両者を伴わない場合には、これらの中枢神経系血管炎である可能性は低い。PACNSでは雷鳴頭痛を呈することがあり、RCVSと類似することがあるが⁶⁾、ステロイドに対する反応性は前者が良好なのに対し、RCVSではステロイドにより頭痛はしばしば増悪するため、鑑別点になる。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38(1) : 1-211.
- 2) Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP : Neurologic disease in biopsy-proven giant cell(temporal)arteritis. Neurology 1988 ; 38(3) : 352-359.
- 3) Solomon S, Cappa KG : The headache of temporal arteritis. J Am Geriatr Soc 1987 ; 35(2) : 163-165.
- 4) Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, et al : Primary angiitis of the CNS. Lancet Neurol 2011 ; 10(6) : 561-572.
- 5) John S, Hajj-Ali RA : CNS vasculitis. Semin Neurol 2014 ; 34(4) : 405-412.
- 6) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al : Narrative review : reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Intern Med 2007 ; 146(1) : 34-44.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/8/25)
 - headache and giant cell arteritis 725 件
 - headache and arteritis 948 件
 - headache and temporal arteritis 779 件
 - headache and primary angiitis of the central nervous system 62 件
 - headache and secondary angiitis of the central nervous system 3 件

遺伝性血管異常症による頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・ 遺伝性血管異常症による頭痛の多くは、遺伝性脳卒中を呈する。
- ・ 临床上、特に重要なのは、皮質下梗塞および白質脳症を伴った常染色体優性脳動脈症（CADASIL）とミトコンドリア脳症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群（MELAS）、もやもや病〔ICHD-3ではもやもや血管症（moyamoya angiopathy）〕である。
- ・ CADASIL、MELAS、もやもや病による頭痛は、いずれもICHD-3に基づき診断する。
- ・ CADASIL、MELAS、もやもや病による頭痛の治療エビデンスはいずれもない。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 C

背景・目的

CADASILによって起こる頭痛は、遷延性前兆の異常な頻度を除けば、ICHD-3¹⁾の前兆のある片頭痛に類似した発作を繰り返す。頭痛はCADASILの他の臨床的特徴と関連、もしくはしばしば最初の症状である。

MELASによって起こる頭痛は、片頭痛様の発作あるいは脳卒中様の発作の症状を繰り返し、MELASの他の臨床的的症状と関連している。

もやもや病によって起こる頭痛は、片頭痛様の慢性の発作を繰り返し、もやもや病の他の臨床的特徴と関連している。

解説・エビデンス

1. 概念・定義

CADASILは、常染色体優性遺伝で、20歳台から片頭痛、40～50歳台で脳梗塞を発症し、60歳を過ぎる頃には次第に進行して偽性球麻痺や認知症症状を呈する。血管の動脈への分化に重要なNOTCH3が原因遺伝子である。頭部MRIでは、白質脳症を呈し、側頭極や外包、傍正中前頭葉では皮質直下まで病変を認めることが多い²⁾。CADASILの1/3の例で異常な頻度の遷延性前兆を認めるが、それを除けば、前兆のある片頭痛の典型的な発作が臨床的特徴である。通常、片頭痛が初発症状であり、平均して30歳頃、虚血性脳卒中の15年前、死亡の20～30年前に発現する¹⁾。

MELASは母系遺伝を示すミトコンドリア病の一種である。発症年齢の80%が5～15歳で、知能低下、感音性難聴、糖尿病、低身長、易疲労性、心筋症、筋力低下などミトコンドリア病に共通する神経・筋症状のほかに繰り返す脳卒中発作（頭痛、嘔吐、痙攣、意識障害、片麻痺など）が特徴的である。頭部CTやMRIで血管支配領域と一致しない部位の脳梗塞様所見、基

底核の石灰化と脳萎縮を認める²⁾。MELAS では頭痛は一般的で、片頭痛様の発作を繰り返したり、あるいは脳卒中様のエピソードの初発症状として現れる。片頭痛様発作は MELAS で発症頻度が高いため、ミトコンドリア突然変異が前兆のある片頭痛に関与するという仮説が提唱されたが、DNA 3,243 番目の点変異は前兆のある片頭痛において検出されなかった³⁾。

もやもや病は内頸動脈、中大脳動脈および前大脳動脈の頭蓋内部分の両側性の進行性狭窄および閉塞によって特徴づけられる。近年、もやもや病の疾患感受性遺伝子として ring finger protein 213 (*RNF213*) がわが国で同定された^{4,5)}。もやもや病は通常、小児期の早期または思春期に急性頭痛を伴う虚血性または出血性脳卒中をきたす。頭痛はもやもや病の小児および成人の両方において非常に一般的であり、片頭痛様、緊張型頭痛様の性状を呈することが多い⁶⁾。

2. 診断

CADASIL, MELAS, もやもや病による頭痛は、いずれも ICHD-3¹⁾ に基づき診断する。それぞれの頭痛の診断基準を以下に示す。

6.8.1 「CADASIL による頭痛」の診断基準

- A. 典型的、片麻痺性、または遷延性の前兆のある片頭痛発作を繰り返し、C を満たす
- B. 皮質下梗塞および白質脳症を伴った常染色体優性脳動脈症 (CADASIL) と証明されている
- C. 以下の項目のいずれかあるいは両方を満たす
 - ① 前兆のある片頭痛が CADASIL の初期の臨床症状であった
 - ② CADASIL の他の症状〔虚血性脳卒中、気分障害、認知機能障害のいずれか（またはそのすべて）〕が発現したり、悪化したときに前兆のある片頭痛発作が改善したり、消失する
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

6.8.2 「MELAS による頭痛」の診断基準

- A. 頭痛発作を繰り返し、C を満たす
- B. ミトコンドリア脳症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS) に伴う遺伝性ミトコンドリア異常と証明されている
- C. 以下の項目のいずれかまたは両方を満たす
 - ① 前兆のある片頭痛または前兆のない片頭痛を繰り返す
 - ② 局在神経学的欠損または痙攣発作（あるいは両方）に先行する、もしくは関連する急性頭痛
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

6.8.3 「もやもや血管症 (MMA) による頭痛」の診断基準

- A. 繰り返す頭痛で、C を満たす
- B. 神経画像でもやもや血管症 (MMA) の証拠がある
- C. 原因となる証拠として、以下の両方が示されている
 - ① 頭痛は MMA の他の臨床症候・画像所見と時期的に一致して発現した、または発見の契機となった
 - ② 以下の項目のいずれかまたは両方を満たす
 - a) 頭痛は MMA の悪化の臨床的または放射線学的徴候と並行して有意に悪化した

b) 頭痛は血行再建術後に有意に悪化した

D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

3. 治療

CADASIL の治療については、片頭痛予防薬のロメリジンとその脳血流増加作用と脳虚血時の神経細胞保護作用に着目して、CADASIL 患者 12 例に用いた検討がある。その結果、SPECT で脳血流の有意な増加を認めるとともに、2 年間の認知機能の進行を抑制できた⁷⁾。

MELAS の治療については、タウリンが MELAS の脳卒中様発作抑制に有効である⁸⁾ ことが認められ、2019 年 2 月に適応追加が薬事承認された。

また、L-アルギニン療法は血管内皮機能を正常化し、脳内血流の不均衡分布を改善し、MELAS の脳卒中発作急性期治療のみではなく、発作予防薬としても有効な治療法と期待される⁹⁾。MELAS の脳卒中様症状の軽減と予防を目的に L-アルギニンの臨床試験が行われたが、その結果は公表されていない¹⁰⁾。また、コエンザイム Q10 の効果は明らかではないが、使用することが多い¹⁰⁾。

もやもや病に対する血行再建術は、もやもや病の頭痛に対して、一部の患者で改善、他の一部の患者で持続、また他の一部の患者で術後の新規頭痛を引き起こすなどさまざまな影響を及ぼす^{1,11)}。

しかし、CADASIL, MELAS, もやもや病による頭痛の治療エビデンスはいずれもない。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38 (1) : 1-211.
- 2) 加藤裕司 : 遺伝性脳卒中. 荒木信夫・棚橋紀夫(編) : 神経内科外来シリーズ 5 脳卒中外来. メジカルビュー社, 2017, pp 192-200.
- 3) Klopstock T, May A, Seibel P, et al : Mitochondrial DNA in migraine with aura. Neurology 1996 ; 46 (6) : 1735-1738.
- 4) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al : A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. J Hum Genet 2011 ; 56 (1) : 34-40.
- 5) Liu W, Morito D, Takashima S, et al : Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. PLoS One 2011 ; 6 (7) : e22542.
- 6) Kraemer M, Lee SI, Ayzenberg I, et al : Headache in Caucasian patients with Moyamoya angiopathy - a systematic cohort study. Cephalalgia 2017 ; 37 (5) : 496-500.
- 7) Mizuno T, Kondo M, Ishigami N, et al : Cognitive impairment and cerebral hypoperfusion in a CADASIL patient improved during administration of lomerizine. Clin Neuropharmacol 2009 ; 32 (2) : 113- 116.
- 8) Rikimaru M, Ohsawa Y, Wolf AM, et al : Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS. Intern Med 2012 ; 51 (24) : 3351-3357.
- 9) Koga Y, Akita Y, Junko N, et al : Endothelial dysfunction in MELAS improved by l-arginine supplementation. Neurology 2006 ; 66 (11) : 1766-1769.
- 10) 難病情報センター : ミトコンドリア病(指定難病 21).
www.nanbyou.or.jp/entry/335
- 11) Bohara M, Sugata S, Nishimuta Y, et al : Effect of revascularization on headache associated with Moyamoya disease in pediatric patients. Hiroshima J Med Sci 2015 ; 64 (3) : 39-44.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/2/10)
headache 102,692 件
and hereditary 374 件
and CADASIL 97 件
and MELAS 136 件
and moyamoya disease 280 件

・ 検索 DB : 医中誌 Web (2021/2/10)

頭痛 39,008 件

& { 遺伝性 } 184 件

& { CADASIL } 79 件

& { MELAS } 106 件

& { もよもよ病 } 206 件

下垂体卒中による頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・典型的な下垂体卒中による頭痛は雷鳴頭痛であり，視力・視野障害，複視，悪心・嘔吐，倦怠感を伴う場合には下垂体卒中を念頭においた画像検査を行う。
強い推奨/エビデンスの確実性 A
- ・トルコ鞍内に限局する病変は CT では診断できないこともあり，画像検査は MRI を考慮する。
弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・若い女性では月経や乳汁分泌の問診が診断に有用である。
弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・妊娠中の診断は困難であるが，不妊治療歴の有無（プロラクチン産生腫瘍）を確認する。
弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・下垂体卒中が疑われる場合には，急性副腎不全が続発することもあるため，内分泌学評価を行い，必要に応じて速やかなステロイド補充を行う。
強い推奨/エビデンスの確実性 A
- ・下垂体卒中による頭痛が手術で改善するかは不明であり，頭痛改善目的に手術が行われることはない。
弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

下垂体卒中はまれな疾患ではあるが，下垂体機能低下症による急性副腎不全や進行性の視力・視野障害が続発することもあり，急性頭痛の鑑別診断として重要である。CT では十分診断できないこともあり，下垂体卒中を疑う場合には早期の MRI を考慮する必要がある。

解説・エビデンス

下垂体卒中は，まれな疾患ではあるが，下垂体あるいは下垂体腫瘍の梗塞や出血により，頭痛とともに悪心・嘔吐や視力・視野障害，眼球運動障害，内分泌障害を引き起こし，場合によっては生命を脅かすこともある。このため，SAH と同様に急性頭痛の鑑別診断として重要な疾患である。ICHD-3 では，下垂体疾患にかかわる頭痛は，6.9「下垂体卒中による頭痛」あるいは 7.4.3「視床下部あるいは下垂体の分泌過多または分泌不全による頭痛」のいずれかに分類されるが，下垂体卒中による頭痛は前者であり，診断基準は次の通りである¹⁾。

6.9「下垂体卒中による頭痛」の診断基準

- A. C を満たすすべての新規頭痛
- B. 急性出血性下垂体梗塞と診断されている
- C. 原因となる証拠として，以下のうち少なくとも 2 項目が示されている

- ① 頭痛は下垂体卒中の他の臨床症候と時期的に一致して発現した，または頭痛が下垂体卒中の診断の契機となった
 - ② 以下の項目のいずれかまたは両方を満たす
 - a) 頭痛は下垂体卒中の他の臨床症候と並行して著明に悪化した
 - b) 頭痛は下垂体卒中の他の症候と並行して有意に改善した
 - ③ 頭痛は重度で突然または雷鳴性の発現をする
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

1. 特徴

典型的な下垂体卒中は，雷鳴頭痛とともに視力・視野障害や複視などの視症状，悪心や嘔吐を生じることが多い。随伴する症状は，頭痛が 89.5%，視野欠損が 56.6%，外眼筋麻痺が 54.8% にみられる。また下垂体前葉ホルモン低下は，黄体形成ホルモン/卵胞刺激ホルモン (LH/FSH) が 63.2%，副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が 59.4%，甲状腺刺激ホルモン (TSH) が 56.3% にみられ，副腎皮質機能不全に陥ると重度の倦怠感を訴えることがあり，その場合は，速やかなステロイド補充が必要となる^{2,3)}。このような classical pituitary apoplexy と呼ばれる下垂体卒中とは異なり，症状が不顕性に進行する subclinical pituitary apoplexy と呼ばれる下垂体卒中の場合，頭痛の頻度は 38% と低く，慢性頭痛や反復性頭痛として発症することもあるため，頭痛の性状のみでは下垂体卒中を診断することはできない。一方で視障害は 77%，下垂体機能不全は 55% と classical pituitary apoplexy と同程度の頻度でみられる⁴⁾。

下垂体卒中の誘発因子として，高血圧，冠動脈バイパスなどの大手術，下垂体ホルモン負荷テスト，抗凝固療法，エストロゲン療法，ドパミンアゴニストの開始または中断，放射線療法，妊娠，頭部外傷があり，これらを有する患者では下垂体卒中を常に念頭におき，疑われれば，詳細な問診と他覚的な視症状の評価，内分泌機能検査が必要と思われ，これは英国の下垂体卒中ガイドライン上にも記載されている⁵⁾。

2. 鑑別

また，下垂体卒中を起こしていない下垂体腺腫との鑑別も必要である。下垂体卒中以外の下垂体病変はすべて 7.4.3 「視床下部あるいは下垂体の分泌過多または分泌不全による頭痛」に分類されるが，現在のところ下垂体卒中以外の下垂体病変による頭痛の機序は解明されていない。Forsyth らは，病変の増大による隣接する硬膜の牽引と求心性疼痛線維の活性化によるものと主張したが⁶⁾，多くの論文が腫瘍サイズと頭痛との関連性を否定している⁷⁾。また，トルコ鞍内圧の上昇と頭痛の関連性を示したものもあるが，Pereira-Neto らによる 25 人の前向き研究では内圧と頭痛との相関はみられなかった⁸⁾。未治療の性腺刺激ホルモン欠乏症が頭痛と関連するという報告や，機能性腺腫に多いことが示されていることから，現在の分類がなされているものと想像される。最近では，侵害受容ペプチド (nociceptive peptide) であるニューロペプチド Y や CGRP などの発現亢進と頭痛が関連しているとの報告があり，今後，下垂体病変の頭痛の病態生理が解明されるかもしれない⁹⁻¹¹⁾。下垂体卒中でない 7.4.3 「視床下部あるいは下垂体の分泌過多または分泌不全による頭痛」に分類される下垂体腺腫でも頭痛を呈することが多く，その頻度は 37.5～70% と報告されている^{12,13)}。その場合，片頭痛が多いが，その他に慢性連日性頭痛や緊張型頭痛，群発頭痛があり，一次性頭痛との鑑別は困難であると考えられる¹⁴⁾。雷鳴頭痛とともに視力・視野障害や悪心・嘔吐，倦怠感があれば，下垂体卒中を想定した適切な画像診断が必要であり，下垂体腫瘍が見つかった場合，subclinical pituitary

apoplexy を否定するため、迅速な内分泌学的検査を行う必要がある。また、出血源不明の SAH を診た場合、鑑別診断の 1 つとして下垂体卒中も考慮する。

特殊な病態として、青年期および妊娠中の下垂体卒中がある。いずれも報告はきわめて少ないが、重要な病態である。9 例の青年期下垂体卒中を報告した論文では、全例が頭痛発症であった。しかしながら、そのうちの 6 例は 2~12 ヶ月続く慢性頭痛を呈していた。診断時には、classical pituitary apoplexy 同様視障害を 66.7%、悪心を 33.3% に認めた。また、これら卒中を生じた下垂体腺腫は 9 例中 7 例が機能性腺腫であり、7 例のうち 6 例は女性のプロラクチン産生腫瘍であった。6 例全例に月経不順または乳汁分泌を認めており、青年期女性の頭痛の鑑別として、下垂体卒中は重要であり、視症状とともに内分泌学的な問診は鑑別に重要である¹⁵⁾。同様に妊娠中の頭痛の鑑別として下垂体卒中は重要であり、報告は少ないものの母子ともに生命を脅かされる可能性がある。Grand'Maison らの報告によると、頭痛は全例でみられ、4 例中 2 例は術前にプロラクチン産生腫瘍の診断がなされていた。文献レビューもされており、対象 33 例の患者年齢中央値は 28.5 歳で 42% は術前に下垂体腫瘍の診断を受けていた。頭痛は 95% にみられ、視障害は 59%、35% に悪心がみられた。平均 38.5 週に発症していた。妊娠中は画像診断も躊躇され、また妊娠期によって下垂体前葉ホルモン値に変動が生じるため、集学的な管理も望まれる¹⁶⁾。

3. 予後

下垂体卒中に関連する頭痛は、通常 2~7 日までに改善する¹⁷⁾。なかには遷延するものもみられるが、まれである。下垂体卒中で生じた頭痛が治療により改善するかどうかは不明であり、治療により改善したのか自然経過で改善したのかの判断は難しい。一般的に下垂体腺腫において、頭痛は手術では改善しないと考えられている。Siegel らの報告では、下垂体腺腫 84 例に対して手術加療を行ったものの頭痛改善率は 50% にとどまり、新たに頭痛が出現したものが 24% にみられた¹⁴⁾。また Levy らは、同様に手術で 49% に頭痛改善がみられ、15% は悪化したことを報告しており、少なくとも頭痛を改善させるための手術適応はない¹⁸⁾。

薬物療法においては、成長ホルモン関連腫瘍に対するソマトスタチンアナログは、約 2/3 の患者を改善させる。しかしながらドパミンアゴニストは頭痛の改善率が 25% と悪く、悪化率も 21% と高いと言われ、頭痛改善に関しては適していない¹⁸⁾。非機能性腺腫に対する薬物療法の効果は不明である。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第 3 版。医学書院。2018。pp 84-85。
- 2) Briet C, Salenave S, Bonneville JF, et al : Pituitary apoplexy. *Endocr Rev* 2015 ; 36(6) : 622-645.
- 3) Glezer A, Bronstein MD : Pituitary apoplexy : pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab* 2015 ; 59(3) : 259-264.
- 4) Zhang F, Chen J, Lu Y, et al : Manifestation, management and outcome of subclinical pituitary adenoma apoplexy. *J Clin Neurosci* 2009 ; 16(10) : 1273-1275.
- 5) Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, et al : UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2011 ; 74(1) : 9-20.
- 6) Forsyth PA, Posner JB : Headaches in patients with brain tumors : a study of 111 patients. *Neurology* 1993 ; 43(9) : 1678-1683.
- 7) Gondim JA, de Almeida JP, de Albuquerque LA, et al : Headache associated with pituitary tumors. *J Headache Pain* 2009 ; 10(1) : 15-20.
- 8) Pereira-Neto A, Borba AM, Mello PA, et al : Mean intrasellar pressure, visual field, headache intensity and quality of life of patients with pituitary adenoma. *Arq Neuropsiquiatr* 2010 ; 68(3) : 350-354.
- 9) Levy MJ, Classery JD, Manesri S, et al : The association between calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P and headache in pituitary tumours. *Pituitary* 2004 ; 7(2) : 67-71.

- 10) Nathoo S, Classey JD, Levy MJ, et al : No relationship between vasoactive intestinal polypeptide expression and headache in pituitary tumours. *Acta Neurol Scand* 2005 ; 111 (5) : 317-322.
- 11) Levy MJ, Classey JD, Maneesri S, et al : The relationship between neuropeptide Y expression and headache in pituitary tumours. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 (2) : 125-129.
- 12) Stovner LJ, Andree C : Prevalence of headache in Europe : a review for the Eurolight project. *J Headache pain* 2010 ; 11 (4) : 289-299.
- 13) Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Weber Carneiro R, et al : Headache and pituitary disease : a systematic review. *Clin Endocrinol* 2013 ; 79 (6) : 760-769.
- 14) Siegel S, Weber Carneiro R, Buchfelder M, et al : Presence of headache and headache types in patients with tumors of the sellar region—can surgery solve the problem? Results of a prospective single center study. *Endocrine* 2017 ; 56 (2) : 325-335.
- 15) Jankowski PP, Crawford JR, Khanna P, et al : Pituitary tumor apoplexy in adolescents. *World Neurosurg* 2015 ; 83 (4) : 644-651.
- 16) Grand'Maison S, Weber F, Bédard MJ, et al : Pituitary apoplexy in pregnancy : a case series and literature review. *Obstet Med* 2015 ; 8 (4) : 177-183.
- 17) Abbara A, Clarke S, Eng PC, et al : Clinical and biochemical characteristics of patients presenting with pituitary apoplexy. *Endocr Connect* 2018 ; 7 (10) : 1058-1066.
- 18) Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, et al : The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005 ; 128 (Pt8) : 1921-1930.

■ 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2020/3/3)

("headache" [MeSH Terms] OR "headache" [All Fields])AND("pituitary gland" [MeSH Terms] OR "pituitary" [All Fields] AND "gland" [All Fields])OR "pituitary gland" [All Fields] OR "pituitary" [All Fields]) 2,401 件

("headache" [MeSH Terms] OR "headache" [All Fields])AND("pituitary apoplexy" [MeSH Terms] OR "pituitary" [All Fields] AND "apoplexy" [All Fields])OR "pituitary apoplexy" [All Fields]) 496 件

頭蓋内圧亢進性頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・頭蓋内圧亢進によって不可逆的な視力障害を引き起こすことがあるため、疾患の認識と原因精査、早期の治療が重要である。 **強い推奨/エビデンスの確実性 A**
- ・治療は頭蓋内圧の正常化が目的となり、アセタゾラミド、腰椎穿刺、脳室腹腔シャントなどがある。肥満女性に発症しやすいためダイエットも推奨されている。 **弱い推奨/エビデンスの確実性 B**
- ・頭蓋内圧亢進の原因として、代謝・中毒・内分泌異常、染色体障害、水頭症があり、それぞれ ICHD-3 ではサブタイプに分類されている。 **推奨：該当なし/エビデンスの確実性 A**

背景・目的

頭蓋内圧亢進、特に特発性頭蓋内圧亢進 (idiopathic intracranial hypertension : IIH) について、その病因の詳細は不明であり、潜在的に発症することも多い。頭痛が最も多い症状の1つであるが、病状が進行すると不可逆的な視力障害を引き起こすため、早期の診断と治療が重要である。

解説・エビデンス

頭蓋内圧亢進性頭痛とは、頭蓋内圧亢進によって引き起こされ、頭蓋内圧の正常化により改善する頭痛である。ICHD-3 では、7.1「頭蓋内圧亢進性頭痛」と診断され、その原因によって、7.1.1「特発性頭蓋内圧亢進 (IIH) による頭痛」、7.1.2「代謝・中毒・内分泌に起因する頭蓋内圧亢進による頭痛」、7.1.3「染色体障害に起因する頭蓋内圧亢進による頭痛」、7.1.4「水頭症に起因する頭蓋内圧亢進による頭痛」のサブタイプに分類される。診断基準は次の通りである¹⁾。

7.1 「頭蓋内圧亢進性頭痛」の診断基準

- 新規頭痛の発症もしくは既存の頭痛の有意な悪化（頻度や重症度が2倍以上*）で、Cを満たす
- 頭蓋内圧亢進が以下の両方で診断されている
 - ① 脳脊髄液圧が 250 mmH₂O（または肥満小児で 280 mmH₂O）を超える
 - ② 正常な脳脊髄液組成
- 原因となる証拠として、以下の少なくとも2つが示されている
 - ① 頭痛は頭蓋内圧亢進の発現時期に一致して発現した、またはその発見の契機となった
 - ② 頭痛は頭蓋内圧低下により軽減する

③ 乳頭浮腫

D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

*ICHD-3 の注より追記

7.1.1 「特発性頭蓋内圧亢進 (IIH) による頭痛」の病因については、不明な点が多いが、頭蓋内圧亢進により重度の視力障害を引き起こすことがあるため認識しておくべき重要な疾患である²⁾。IIH は特に肥満女性に多く、また、その多くが片頭痛の病歴をもつため、以前は片頭痛と診断されていることも多かった^{3,4)}。症状の出現頻度は、頭痛 76~94%、視力障害 68~72%、拍動性耳鳴 52~61%、背部痛 53%、回転性めまい 52%、頸部痛 42%、霧視 32%、認知障害 20%、神経根痛 19%、複視 18% とされ、特に乳頭浮腫を認める場合には、視力・視野測定、眼底検査を行う⁵⁾。

脳脊髄液圧測定は、頭蓋内圧を低下させる治療を行う前に実施すべきであり、覚醒した状態で側臥位にて実施された腰椎穿刺、あるいは硬膜外または脳室内モニタリングによって行われる。また、脳脊髄液圧は 1 日のうちに変動するため、1 回の測定のみでは正確な平均脳脊髄液圧が示されないことがあり、診断が不正確な場合には腰椎または脳室内圧の持続測定が必要になることがある。

画像検査の特徴的な所見は、トルコ鞍空洞症、後部強膜の平坦化、視神経周囲くも膜の拡張、横静脈洞狭窄である⁵⁾。治療としてはダイエット、アセタズラミド、腰椎穿刺、脳室腹腔シャントなどが報告されており、原因疾患の精査加療を行いながら、視力保護と頭痛の改善をはかる^{3,6)}。

7.1.2 「代謝・中毒・内分泌に起因する頭蓋内圧亢進による頭痛」の原因となる潜在的な代謝、中毒または内分泌異常には、急性肝不全、腎不全、高炭酸ガス血症、急性高血圧性クライゼ、Reye 症候群、脳静脈洞血栓症、右心不全、物質変動 (小児における甲状腺ホルモンの補充、全トランスレチノイン酸、レチノイド、テトラサイクリンおよびクロルデコンを含む)、ビタミン A 毒性やステロイドの離脱がある。しかしながら、これらの誘発物質除去または潜在的な原因疾患に対する治療は、頭蓋内圧亢進の正常化には不十分であり、頭痛と他の症状の改善、特に重要な点として視力障害の防止のために追加治療がしばしば必要である。

7.1.3 「染色体障害に起因する頭蓋内圧亢進による頭痛」の染色体障害には、Turner 症候群と Down 症候群が含まれる。

脳腫瘍による二次的な頭蓋内圧亢進または水頭症による頭痛は、7.1.4 「水頭症に起因する頭蓋内圧亢進による頭痛」に含まれず、7.4.1 「脳腫瘍による頭痛」にコード化される。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版。医学書院。2018。pp 93-96。
- 2) Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, et al : European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. J Headache Pain 2018 ; 19(1) : 93.
- 3) Jensen RH, Radojicic A, Yri H : The diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension and the associated headache. Ther Adv Neurol Disord 2016 ; 9(4) : 317-326.
- 4) Mollan SP, Hoffmann J, Sinclair AJ : Advances in the understanding of headache in idiopathic intracranial hypertension. Curr Opin Neurol 2019 ; 32(1) : 92-98.
- 5) Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al : Idiopathic intracranial hypertension : consensus guidelines on management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018 ; 89(10) : 1088-1100.
- 6) Bono F : Isolated cerebrospinal fluid hypertension in chronic headache : diagnostic innovations and clinical implications. Neurol Sci 2019 ; 40(Suppl 1) : 71-74.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/3/3)
(headache [MeSH Terms])AND (intracranial hypertension [MeSH Terms]) 669 件

低髄液圧による頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・低髄液圧による頭痛は通常、起立性頭痛を呈し、悪心、首の痛み/こわばり、光過敏や耳鳴、聴力変化を伴うが、時間経過とともに起立性頭痛の特徴が不明瞭となることから詳細な病歴聴取が必要である。
推奨：該当なし/エビデンスの確実性 B
- ・鑑別診断には体位性頻脈症候群に代表される起立性調節障害による頭痛が挙げられるが、両者が共存する場合もある。
推奨：該当なし/エビデンスの確実性 B
- ・低髄液圧による頭痛の診断においては脳槽シンチグラフィーやミエロ CT、MRI などで診断を行うべきである。ミエロ CT や MRI は脳槽シンチグラフィーと比較して解剖学的な解析により漏出部位の特定に有効であるが、その有益性には限界があるとされる。
弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・頭痛は脳脊髄液圧の正常化もしくは脳脊髄液漏出の閉鎖により改善する。末梢輸液による保存的治療を行い、反応しないときは硬膜外腔自家血注入療法（ブラッドパッチ療法）を考慮する。1 回のブラッドパッチ療法で治療が奏効するのは 64% とされる。
弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・腰椎穿刺後の頭痛に関しては、腰椎穿刺後直ちに安静解除をする場合とベッド上安静をする場合で発生に差がないとされるが、ペンシルポイント針（25～27G）で穿刺をするほうが腰椎穿刺後の頭痛は起こりにくいとされる。
弱い推奨/エビデンスの確実性 C

背景・目的

低髄液圧による頭痛は Schaltenbrand¹⁾ により髄液無産生症という名で報告をされた。当初、その機序として髄液の産生低下が推定されていたが、その後、1970 年代に Labadie ら²⁾ により髄液漏出がその病態の本質とする症例報告がなされた。わが国では、脳脊髄液減少症という概念が提唱されたが髄液の減少を評価することができないため、嘉山ら³⁾ により脳脊髄液漏出症という概念が提唱され、その診断指針が作成された。現時点ではその病態や機序については十分なコンセンサスが得られていないのが現状である。

解説・エビデンス

2021 年 1 月、『JAMA Neurology』誌に特発性低頭蓋内圧症候群に関するシステマティックレビューとメタアナリシスの結果が公表された。それによると、最も一般的な症候は起立性頭痛で、悪心、頸部痛の順に続く。頭部 MRI ではびまん性硬膜肥厚を 73% に認めたが、異常所見なしも 19% あった。脊椎の MRI では 48～76% に硬膜外液体貯留を認めた。保存的治療は 28% で有効、ブラッドパッチ療法は 1 回で有効な症例が 64% だった⁴⁾。

ICHD-3⁵⁾ によると、低髄液圧による頭痛は通常、起立性頭痛を呈し、悪心、首の痛み/こ

わばり、光過敏や耳鳴、聴力変化を伴うが³、時間経過とともに起立性頭痛の特徴が不明瞭となることから詳細な病歴聴取が必要である。低髄液圧による頭痛の診断は、ミエロCT、MRI、脳槽シンチグラフィーのいずれかで髄液漏出の所見を得ることとなっているが、漏出の評価における具体例についての記載はない。また、鑑別診断として体位性頻脈症候群の記載があり、治療においても、起立性頭痛を呈して体位性頻脈症候群が除外された症例にブラッドパッチ療法を行うのは理に適うとの記載があるが⁵、わが国では十分なコンセンサスが得られていない。低髄液圧による頭痛を疑った場合は、まず、腰椎穿刺を伴わないMRI（T₂脂肪抑制像やMRミエログラフィーなど）にて評価を行い、MRIにて髄液漏出所見を認めない場合はミエロCTや脳槽シンチグラフィーを検討すべきである。脳槽シンチグラフィーとミエログラフィーの比較検討⁶の結果、ミエロCTやMRミエログラフィーは解剖学的な解像度において脳槽シンチグラフィーより優位であるが実益性には限界があるとの結論が得られた。脳槽シンチグラフィーは髄液の動的变化をとらえることができる点で優れているとされる。また、低髄液圧による頭痛患者に体位性頻脈症候群を認めた⁷との報告もあることから、両者の共存にも注意を払う必要がある。髄液漏出を認めた場合には、まず、安静臥床と経口補水や末梢輸液などの保存的治療を行い、反応しない場合はブラッドパッチ療法を考慮する。保存的治療として、カフェインやテオフィリン製剤の内服やコーヒーの摂取、五苓散などの漢方薬を用いることもあるが、十分なエビデンスはない。頸椎レベルでの髄液漏出を認めた起立性頭痛患者への頸椎レベルでのブラッドパッチ療法の有用性についての検討⁸では、頸椎レベルでブラッドパッチ療法を行っても重大な神経合併症を伴わないことが明らかとなった。また、本症に慢性硬膜下血腫を伴う場合⁹、ブラッドパッチ療法を優先し、次いで血腫除去術を行うことが考慮される。新たな治療として、経静脈的な第Ⅲ因子の投与の有効性の報告もある¹⁰。

最後に腰椎穿刺後の頭痛に関して触れる。腰椎穿刺後の頭痛の予防に関しては腰椎穿刺後にベッド上安静を行っても安静解除をしてもその発生には差はないとされる¹¹。また、腰椎穿刺後の頭痛の予防に関して水分摂取の有無による差はない¹¹が⁵、ペンシルポイント針（25～27G）での腰椎穿刺を行うほうが腰椎穿刺後の頭痛の発生予防に効果があるとされる¹²。腰椎穿刺後の頭痛の薬物療法としてカフェインが有効であり、ガバペンチンやヒドロコルチゾン、テオフィリンは痛みの重症度を改善させる¹³。

文献

- 1) Schaltenbrand G : Neuere anschauungen zur pathophysiologie der liquorzirkulation. Zentralbl Neurochir 1938 ; 3 : 290-300.
- 2) Labadie EL, van Antwerp J, Bamford CR : Abnormal lumbar isotope cisternography in an unusual case of spontaneous hypoliquorrheic headache. Neurology 1976 ; 26(2) : 135-139.
- 3) 嘉山孝正(監修) : 脳脊髄液漏出症診療指針. 中外医学社, 2019.
- 4) D'Antona L, Jaime Merchan MA, Vassiliou A, et al : Clinical presentation, investigation findings, and treatment outcomes of spontaneous intracranial hypotension syndrome : a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2021 ; 78(3) : 329-337.
- 5) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018, pp 96-98.
- 6) Monteith S, Kralik F, Dillon P, et al : The utility of radioisotope cisternography in low CSF/volume syndromes compared to myelography. Cephalgia 2016 ; 36(13) : 1291-1295.
- 7) Graf N, Santos F, Ulrich T, et al : Clinical symptoms and results of autonomic function testing overlap in spontaneous intracranial hypotension and postural tachycardia syndrome : a retrospective study. Cephalgia Reports 2018 ; 1 : 1-6.
- 8) Kapoor SG, Ahmed S : Cervical epidural blood patch—a literature review. Pain Med 2015 ; 16(10) : 1897-1904.
- 9) 高橋浩一, 美馬達夫, 秋葉洋一, 他 : 慢性硬膜下血腫を合併した特発性低髄液圧症候群. 脊椎脊髄ジャーナル 2016 ; 29(10) : 949-956.
- 10) Nagatani K, Takeuchi H, Wada K, et al : Treatment of spontaneous intracranial hypotension with intravenous factor XIII administration : initial clinical experience : Turk Neurosurg 2015 ; 25(1) : 69-72.
- 11) Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué I Figus M, et al : Posture and fluids for preventing post-dural puncture

- headache. Cochrane Database Syst Rev 2016 ; (3) : CD009199.
- 12) Basurto Ona X, Osorio D, Bonfill Cosp X : Drug therapy for treating post-dural puncture headache. Cochrane Database Syst Rev 2015 ; (7) : CD007887.
- 13) Arevalo-Rodriguez I, Muñoz L, Godoy-Casasbuenas N, et al : Needle gauge and tip designs for preventing post-dural puncture headache(PDPH) . Cochrane Database Syst Rev 2017 ; (4) : CD010807.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/2/2)
spontaneous CSF leak or spontaneous intracranial hypotension 1,640 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2021/2/2)
脳脊髄液減少症 または 脳脊髄液漏出症 858 件
- ・ 検索 DB : PubMed (2021/2/16)
post lumbar puncture headache 599 件

脳腫瘍による頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・脳腫瘍による頭痛には、その他の頭痛と性状で識別できるような特徴はない。
弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・担癌患者やその既往のある患者で、新たに頭痛を発症し、特に神経症状や痙攣発作を伴う場合や、また頭痛に悪心や嘔吐が随伴し、時間経過とともに状態が悪化している場合には、積極的に画像検査による頭蓋内精査を行う。
弱い推奨/エビデンスの確実性 B
- ・急性水頭症や頭蓋内圧亢進を疑う場合には、速やかに脳神経外科医へコンサルテーションを行う。
強い推奨/エビデンスの確実性 A
- ・治療は脳腫瘍の性質、発生部位、患者の状態などに応じて集学的に行われる。
弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

脳腫瘍の症状として頭痛は必発ではないが、二次性頭痛の鑑別診断において脳腫瘍は重要である。

診断のためには画像検査が必須であり、頭痛の性状に特徴がないため、既往歴や頭痛以外の症状を考慮し頭蓋内精査を行う。

解説・エビデンス

脳腫瘍による頭痛とは、頭蓋内新生物によって引き起こされる頭痛であり、ICHD-3¹⁾では、7.4「脳腫瘍による頭痛」と診断され、その原因によって、7.4.1「脳腫瘍による頭痛」、7.4.1.1「第三脳室コロイド嚢胞による頭痛」、7.4.2「癌性髄膜炎による頭痛」、7.4.3「視床下部あるいは下垂体の分泌過多または分泌不全による頭痛」のサブタイプとサブフォームに分類される。診断基準は次の通りである。

7.4「脳腫瘍による頭痛」の診断基準

- A. Cを満たすすべての頭痛
- B. 脳腫瘍と診断されている
- C. 原因となる証拠として、以下のうち1つ以上が示されている
 - ① 頭痛は脳腫瘍の発現時期に一致して発現した、または頭痛がその発見の契機となった
 - ② 頭痛は脳腫瘍の悪化に並行して有意に悪化した
 - ③ 頭痛は脳腫瘍の治療の成功時期に一致して有意に改善した
- D. ほかに最適なICHD-3の診断がない

脳腫瘍による頭痛の発生メカニズムとしては、①腫瘍自体による局所的な機械的刺激や牽引、②続発する水頭症や脳浮腫、腫瘍内出血による頭蓋内圧亢進、③腫瘍内容物のくも膜下腔などへの漏出に伴う髄膜刺激などが考えられており、頭蓋内腫瘍を有する患者における頭痛の有病率は32～71%とされている²⁾。小児を含む若年、一次性頭痛の既往、腫瘍の急速な増大、原発性腫瘍、髄内腫瘍、腫瘍が後頭蓋窩または正中に局在する患者において頭痛が発生しやすい³⁾。

7.4.1「脳腫瘍による頭痛」では、進行または悪化が重要な特徴ではあるが、他の頭痛と性状で識別できるような特徴はない。①重度、②朝に悪化する、③悪心および嘔吐を随伴、の三徴は、頭蓋内圧亢進およびテント下病変でより生じやすいが、脳腫瘍による頭痛自体の典型的特徴ではない。テント上の病変で頭蓋内圧亢進を伴わない症例や頭蓋骨または硬膜に隣接する病変では患側の頭痛を発症する傾向にあるが、一般的に頭痛は必ずしも腫瘍と同側ではなく、特に頭蓋内圧亢進状態では拡散性の頭痛を生じさせる³⁾。脳腫瘍では、頭痛が唯一の症状であることはまれであり、症状として、2～16%の患者では頭痛のみであるが、神経症候や痙攣発作の随伴が一般的である。

担癌患者では、新規頭痛を認めた症例の32.4%で頭蓋内転移を認めたという報告もあり、現在または過去の癌の病歴を有する患者では、積極的に頭蓋内精査を行う⁴⁾。頭蓋内転移による頭痛の特徴は、両側性、拍動性、前頭部痛、中等度～高度の痛み、8週間以上の持続で、嘔吐、歩行障害、Babinski反射陽性が多い⁵⁾。

治療は、脳腫瘍の性質、発生部位、患者の状態などに応じて、外科的摘出や化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われる。また、頭蓋内圧亢進に対しては、D-マンニトール、グリセオールなどによる薬物療法、水頭症に対する脳室ドレナージやシャント手術などが行われる。転移性脳腫瘍に対するステロイド投与については有効性が確立していない^{6,7)}。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版。医学書院、2018、pp 100-102。
- 2) Forsyth PA, Posner JB：Headaches in patients with brain tumors：a study of 111 patients. *Neurology* 1993；43(9)：1678-1683。
- 3) Suwanwela N, Phanthumchinda K, Kaoropthum S：Headaches in brain tumor：a cross-sectional study. *Headache* 1994；34(7)：435-438。
- 4) Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EP, et al：Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. *Cancer* 2002；94(7)：2063-2068。
- 5) Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, et al：Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *Eur J Cancer Care* 2006；15(1)：90-95。
- 6) Wolfson AH, Snodgrass SM, Schwade JG, et al：The role of steroids in the management of metastatic carcinoma to the brain. A pilot prospective trial. *Am J Clin Oncol* 1994；17(3)：234-238。
- 7) Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al：Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors：a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994；44(4)：675-680。

検索式・参考にした二次資料

・検索 DB：PubMed(2020/3/3)
(headache [MeSH Terms])AND(neoplasms [MeSH Terms]) 3,131件
(headache [MeSH Terms])AND(brain tumor [MeSH Terms]) 1,376件
(headache [MeSH Terms])AND(metastasis [MeSH Terms]) 75件
(headache [MeSH Terms])AND(brain metastatic steroid [MeSH Terms]) 16件

感染症による頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・ ICHD-3 に準拠して診断する。大きく頭蓋内感染症によるものと全身性感染症によるものとに分類される。
- ・ 頭痛、発熱、悪心・嘔吐の三主徴は、「感染症による頭痛」を強く示唆する。傾眠や痙攣もまた臨床像の一部である場合は、その可能性がさらに大きくなる。
- ・ 感染症による頭痛には、細菌性髄膜炎やヘルペス脳炎などの重篤な救急疾患も含まれており、迅速かつ確な診断・治療を必要とする。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 B

背景・目的

ICHD-3において、9.「感染症による頭痛」は独立した頭痛疾患群として分類され、頭蓋内感染症によるものと全身性感染症によるものとに大別される^{1,2)}。診断の要件として、頭痛の原因となる感染、または感染の後遺症が診断され、頭痛が感染と同時期に発現し、感染の病勢に並行して有意に悪化または改善すること、が挙げられている。感染症による頭痛の診断は、頭痛の特徴をとらえ、局所神経徴候や脳症・頭蓋内圧亢進徴候の有無を含めた臨床所見を評価することが重要であり³⁾、救急疾患の際は迅速に治療を開始する必要がある。

解説・エビデンス

1. 診断

9. 「感染症による頭痛」の一般的な診断基準^{1,2)}

- A. Cを満たす頭痛
- B. 頭痛の原因となる感染、または感染の後遺症が診断されている
- C. 原因となる証拠として、以下のうち少なくとも2項目が示されている
 - ① 頭痛は感染と時期的に一致して発現している
 - ② 以下の項目のいずれか一方または両方を満たす
 - a) 頭痛は感染の悪化と並行して有意に悪化している
 - b) 頭痛は感染の改善または消失と並行して有意に改善または消失している
 - ③ 頭痛は感染症として典型的特徴をもつ
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

感染部位の局在性により、大きく9.1「頭蓋内感染症による頭痛」と9.2「全身性感染症による頭痛」の2つのグループに分類される。さらに、原因微生物に応じて、頭蓋内感染による頭痛は9.1.1「細菌性髄膜炎または髄膜脳炎による頭痛」、9.1.2「ウイルス性髄膜炎または

脳炎による頭痛」、9.1.3「頭蓋内真菌または他の寄生虫感染による頭痛」、9.1.4「限局性脳感染による頭痛」、全身性感染症による頭痛は9.2.1「全身性細菌感染による頭痛」、9.2.2「全身性ウイルス感染による頭痛」、9.2.3「その他の全身性感染症による頭痛」のサブタイプに細分化される。感染症と頭痛との時間的關係において、感染根絶後3ヵ月以内に消失する場合は「急性」、効果的に治療できず感染活動性と頭痛が3ヵ月後も存続する場合は「慢性」と呼び、9.1.1「細菌性髄膜炎または髄膜脳炎による頭痛」ではこれらに加えて、感染が消失または根絶されても頭痛が3ヵ月後も寛解しない場合に持続性のサブフォームが追加されている。

頭痛は感染症において出現頻度の高い症候の1つであり、生命を脅かす可能性を伴った感染症の初発症状や先行症状となることもある。実際、感染症に罹患した場合、60%以上の人は頭痛を経験すると見積られている⁴⁾。迅速に頭痛のタイプを同定することは全体像を正確に把握するための第一歩であり、早期診断を可能にする。感染症による頭痛の診断では、頭痛の臨床的特徴（頭痛の性状、痛みの持続時間や頻度、痛む部位、随伴症状など）の評価、局所神経徴候や脳症・頭蓋内圧亢進徴候の有無を含めた総合的な臨床像の評価、原因微生物の同定など、総合的なアプローチが必要となる³⁾。

頭蓋内感染では、頭痛は自覚的な髄膜刺激症状として最も早期に出現し、高頻度にみられる症状である。細菌性髄膜炎の古典的三徴は、発熱、項部硬直、意識障害であり、これに頭痛を加えたものを四徴という。それぞれの症状の頻度は、頭痛85.9～87%、発熱77～97%、項部硬直82～84.3%、意識障害66～95.3%であった⁵⁻⁷⁾。成人で三徴がすべてそろうのは患者全体の2/3以下で、高齢者では、発熱、意識障害が前景に出て、頭痛、項部硬直は半数で欠如することには留意する必要がある⁸⁾。頭痛は限局性のこともあるが、多くは頭全体で持続性であり、体動により増悪する。Jolt accentuation of headacheとは、1秒間に2～3回の速さで頭部を水平方向に回旋させたときに頭痛の増悪がみられる現象である。髄膜炎診断における感度は97%、特異度は60%と有用性が示されたが⁹⁾、その後の報告では感度6.06～63.9%と幅があり、陰性であっても髄膜炎を否定できない⁹⁻¹²⁾。

全身性感染症では発熱や全身倦怠感などその他の全身症状が主体となり、通常、頭痛症状は比較的目立たない。しかし、一部の全身性感染では発熱とその他の症状に並ぶ随伴症状として頭痛がみられる。非頭部感染症に伴う頭痛の分類とメカニズムに関するopinion paper¹³⁾によると、一般に頭痛は発熱とともに出現することが多く、特にインフルエンザウイルス感染では68～100%と高率に頭痛と発熱が共存する。一方、発熱がない場合でも頭痛が生じることもあり、トリパノソーマ症では頭痛と発熱は共存せず、73～75%において約3ヵ月にわたり頭痛が持続する。頭痛が発生するメカニズムについては、微生物自体の直接作用のほか、いくつかの細胞（活性化ミクログリア、活性化単球マクロファージ、活性化アストロサイト、血液脳関門と内皮細胞）が種々の免疫炎症性メディエーター〔サイトカイン、グルタミン酸、シクロオキシゲナーゼ（COX-2）/プロスタグランジン（PG）E₂系、一酸化窒素-誘導型一酸化窒素合成酵素系と活性酸素種系〕とともに関与する。また、近年の新型コロナウイルス感染（COVID-19）においても頭痛は最もよく見られる神経学的症状の1つである。SARS-CoV-2と頭痛における詳細な病態生理学的関係は明らかではないが、炎症メカニズムのほか低酸素血症や凝固亢進状態が重要な役割を果たす可能性が示唆されている¹⁴⁾。

2. 治療

頭痛の原因となった感染症の治療を優先的に行う。

感染症を診断するにあたり、米国感染症学会（Infectious Disease Society of America：IDSA）は米

国微生物学会 (American Society for Microbiology : ASM) と合同で、「感染症診断のための微生物検査利用ガイドライン (A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases : 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology)」を発刊している¹⁵⁾。ここでは、微生物検査に際して適切な検体の種類と採取、保存・搬送、望ましい検査法などの内容が記載され、医師が感染症の診断にあたり原因微生物を想定し、かつそれに対して最も適切な微生物検査を選択できることを目的としている¹⁶⁾。

頭蓋内感染症による頭痛には、細菌性髄膜炎やヘルペス脳炎などの神経救急疾患が含まれており、迅速かつ確な診断・治療を必要とする。具体的にはそれぞれ『細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014』¹⁷⁾、『単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017』¹⁸⁾が発刊され詳細が記載されている。細菌性髄膜炎は未治療では転帰不良となるため、菌の培養結果を待たず経験的治療を早急に行う必要がある。16歳以上50歳未満でカルバペネム系抗菌薬、50歳以上で第3世代セフェム系抗菌薬とバンコマイシン、アンピシリンの3剤併用またはメロペネムとバンコマイシンの2剤併用が推奨されている¹⁷⁾。慢性消耗性疾患や免疫不全を有する場合は、メロペネムとバンコマイシンまたはセフトラジジムとバンコマイシンの併用療法の推奨されている¹⁷⁾。単純ヘルペス脳炎は、発熱や頭痛、上気道感染症状で発症し、数日後に意識障害や痙攣、異常言動などの多彩な高次脳機能障害を呈する¹⁸⁾。病初期には発熱や頭痛がない非典型例も存在することに留意する必要がある。治療については、ウイルス性脳炎を疑った場合にはPCR (polymerase chain reaction) 検査による確定診断を待つことなくアシクロビルを投与する¹⁸⁾。そのほか真菌や寄生虫感染についても、それぞれガイドライン^{19,20)}や治療手引き²¹⁾が示されている。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018 ; 38(1) : 1-211.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
- 3) 飯ヶ谷美峰 : 感染に伴う頭痛. *医学の歩み* 2012 ; 243(13) : 1219-1224.
- 4) Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG : Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache* 2000 ; 40(30) : 241-247.
- 5) Sigurdardóttir B, Björnsson OM, Jónsdóttir KE, et al : Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med* 1997 ; 157(4) : 425-430.
- 6) Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincón-Ferrari MD, et al : Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit : clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* 2003 ; 29(11) : 1967-1973.
- 7) van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al : Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004 ; 351(18) : 1849-1859.
- 8) Andersen J, Backer V, Voldsgaard P, et al : Acute meningococcal meningitis : analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. Copenhagen Meningitis Study Group. *J Infect* 1997 ; 34(3) : 227-235.
- 9) Uchihara T, Tsukagoshi H : Jolt accentuation of headache : the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache* 1991 ; 31(3) : 167-171.
- 10) Waghdhare S, Kalantri A, Joshi R, et al : Accuracy of physical signs for detecting meningitis : a hospital-based diagnostic accuracy study. *Clin Neurol Neurosurg* 2010 ; 112(9) : 752-757.
- 11) Tamune H, Takeya H, Suzuki W, et al : Absence of jolt accentuation of headache cannot accurately rule out meningitis in adults. *Am J Emerg Med* 2013 ; 31(11) : 1601-1604.
- 12) Nakao JH, Jafri FN, Shah K, et al : Jolt accentuation of headache and other clinical signs : poor predictors of meningitis in adults. *Am J Emerg Med* 2014 ; 32(1) : 24-28.
- 13) De Marinis M, Welch KM : Headache associated with non-cephalic infections : classification and mechanisms. *Cephalalgia* 1992 ; 12(4) : 197-201.
- 14) Tolebeyan AS, Zhang N, Cooper V, et al : Headache in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection : A Narrative Review. *Headache* 2020 ; 60(10) : 2131-2138.
- 15) Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al : A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases : 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018 ; 67(6) : e1-94.
- 16) 吉田 敦, 千原晋吾, 奥泉捷子 : 感染症診断に向けた微生物検査—米国のガイドラインを通して, 本邦での今後を模

- 索する一. 日本臨床微生物学会雑誌 2013; 23(4): 253-258.
- 17) 日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会(監修): 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014. 南江堂, 2015.
 - 18) 日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会(監修): 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017. 南江堂, 2017.
 - 19) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会(編): 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 協和企画, 2014.
 - 20) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会(編): 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 小児領域改訂版. 協和企画, 2016.
 - 21) 日本医療研究開発機構新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療予防体制の構築」(略称: 熱帯病治療薬研究班): 寄生虫薬物治療の手引き 2020-改訂第 10.2 版. <https://www.nettai.org/>

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB: PubMed (2019/8/15)
 - headache 84,934 件
 - and infection 6,333 件
 - and intracranial 295 件
 - and bacterial meningitis 872 件
 - and viral meningitis 32 件
 - and encephalitis 503 件
 - and fungal 777 件
 - and parasitic 325 件
 - and systemic 762 件
- ・ 検索 DB: 医中誌 Web (2019/8/15)
 - 頭痛 28,490 件
 - & { 感染症 } 3,004 件
 - & { 頭蓋内 } 143 件
 - & { 細菌性髄膜炎 } 182 件
 - & { ウイルス性髄膜炎 } 56 件
 - & { 脳炎 } 53 件
 - & { 真菌 } 188 件
 - & { 寄生虫 } 138 件
 - & { 全身性 } 70 件

高山性頭痛と潜水時頭痛にはどのような特徴があるか、またどのように対処するか

推奨

- ・高山性頭痛は、通常両側性で、海拔 2,500 m を超えた地点への登山により悪化し、下山後 24 時間以内に自然に消失するのが特徴である。
- ・高山性頭痛の診断は、ICHD-3 の診断基準に基づき診断する。
- ・高山性頭痛は、アセトアミノフェンやイブプロフェンなどの鎮痛薬が有効である。
- ・急性高山病 (AMS) の中等度以上のリスクがある場合、アセタゾラミドやデキサメタゾンの予防薬を検討する。
- ・潜水時頭痛は、10 m より深い潜水で起こる頭痛や、減圧病のない状況で再浮上する際に、しばしば増強される激しい頭痛であり、ICHD-3 に基づき診断する。
- ・潜水時頭痛は、通常、二酸化炭素中毒の症状を伴っており、酸素投与で即座に減弱する。あるいは、潜水終了後より 3 日以内に自然消失する。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 B

背景・目的

急性高山病 (acute mountain sickness : AMS) は、悪心、食欲不振、疲労、めまい感および睡眠障害のうち 1 つ以上を伴う中等度以上の頭痛からなる¹⁾。AMS の主要症状は「頭痛」であり、高山性頭痛は ICHD-3¹⁾ に基づき診断する。

潜水時頭痛は、10 m より深い潜水で起こる頭痛や、減圧病のない状況で再浮上する際に、しばしば増強される激しい頭痛であり、ICHD-3¹⁾ に基づき診断する。

解説・エビデンス

1. 概念・定義

AMS は、悪心、食欲不振、疲労、めまい感および睡眠障害のうち 1 つ以上を伴う中等度以上の頭痛からなる¹⁾。また、高地で発症する主な神経症候群には、AMS のほかに高山性頭痛 (high-altitude headache)、高地脳浮腫 (high-altitude cerebral edema : HACE)、AMS 後の両側淡蒼球病変²⁾ などが挙げられる。AMS は、海拔 2,500 m 以上の高地に急速に到達した 6~12 時間後に、中等度以上の頭痛に悪心、食欲不振、疲労、めまい、睡眠障害のうち 1 つ以上を伴うものとされる³⁾。高山性頭痛は、ICHD-3 の二次性頭痛 10. 「ホメオスタシスの障害による頭痛」のサブタイプである 10.1 「低酸素血症あるいは高炭酸ガス血症による頭痛」に含まれる。10.1 「低酸素血症あるいは高炭酸ガス血症による頭痛」は PaO₂ が 70 mmHg 未満の低酸素血症の急性発症から 24 時間以内に、またはこのレベルないしそれ以下の PaO₂ レベルが持続す

る慢性低酸素血症患者において頭痛が発症する。低酸素血症と高炭酸ガス血症の影響を区別するのは困難である場合が多い。頭痛は高地登山に伴い8%以上の高い頻度で見られる。高山性頭痛は患者の頭痛の既往とは相関がないと考えられるが、片頭痛を有する患者では典型的な片頭痛の発作によく似た、より重度な頭痛となることがある。高山性頭痛の危険因子として、片頭痛の既往、動脈血酸素飽和度低下、激しい身体活動、および水分摂取不足が挙げられている⁴⁾。

HACEは、必ずしもAMSの徴候に伴うわけではないが、海拔4,000 m以上の登山者の0.5~1.0%に発症する意識障害や運動失調を伴った重篤な病態である⁵⁾。低気圧、低酸素症により血管原性浮腫と細胞障害性浮腫が生じていると考えられている⁶⁾。

両側淡蒼球病変は、AMS後の慢性期に精神神経症状が残存し、頭部MRIで両側淡蒼球に病変を認める。淡蒼球は虚血に対し選択的脆弱性が示唆されており、両側淡蒼球病変は通常、数日以内の早期に出現する低酸素脳症、一酸化炭素中毒に特徴的であるが⁷⁾、慢性期に生じる急性高山病後の本症の機序も同様にまだ明らかではない。

10.1.3「潜水時頭痛」は、10 mより深い潜水で起こる頭痛や、減圧病のない状況で再浮上する際に、しばしば増強される激しい頭痛である⁸⁾。通常、高炭酸ガス血症を伴っており、高炭酸ガス血症(PaCO₂が50 mmHg以上)は、脳血管平滑筋を弛緩させ、血管拡張および頭蓋内圧の上昇を引き起こすことが知られている⁹⁾。潜水時頭痛は通常、潜水の減圧期または再浮上の際に増悪する。

2. 診断

a) 高山性頭痛

高山性頭痛はICHD-3¹⁾に基づき診断する。診断基準を以下に示す。

10.1.1「高山性頭痛」の診断基準

- A. Cを満たす頭痛
- B. 海拔2,500 mを超える地点への登山
- C. 原因となる証拠として、以下のうち少なくとも2項目が示されている
 - ① 頭痛は登山するのと時期的に一致して発現している
 - ② 以下のうち一方もしくは両方
 - a) 頭痛は登山を続けているのと並行して有意に悪化している
 - b) 頭痛は海拔2,500 m未満の地点への下山後24時間以内に消失している
 - ③ 頭痛は以下の3項目のうち少なくとも2つを有する
 - a) 両側性
 - b) 軽度か中等度の痛み
 - c) 運動負荷、体動、いきみ、咳あるいは前屈により増悪する
- D. ほかに最適なICHD-3の診断がない

b) 潜水時頭痛

潜水時頭痛はICHD-3¹⁾に基づき診断する。診断基準を以下に示す。

10.1.3「潜水時頭痛」の診断基準

- A. Cを満たすすべての頭痛

- B. 次の両方の項目を満たす
- ① 水深 10 m を超えて潜水をしている
 - ② 減圧病の証拠がない
- C. 原因となる証拠として、以下のうち少なくとも 1 項目が示されている
- ① 頭痛は潜水中に発現している
 - ② 以下のうち一方もしくは両方
 - a) 頭痛は、潜水している間、悪化している
 - b) 以下のうちいずれか
 - i. 頭痛は潜水終了から 3 日以内に自然に消失している
 - ii. 頭痛は、100% 酸素で治療後、1 時間以内に寛解している
 - ③ 以下の二酸化炭素中毒症状のうち少なくとも 1 項目を伴う頭痛がある
 - a) 精神錯乱
 - b) 頭部ふらふら感
 - c) 協調運動障害
 - d) 呼吸困難
 - e) 顔面のほてり感
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

3. 治療

高山性頭痛のほとんどは、アセトアミノフェンやイブプロフェンなどの単一成分の鎮痛薬で効果がある¹⁾。AMS の中等度以上のリスクがある場合、アセタゾラミドやデキサメタゾンの予防薬を検討する。

アセタゾラミド (125 mg を 1 日 2~3 回服用) とステロイドによって AMS の感受性が低下する場合がある¹⁾。その他の予防対策としては、高地で激しい運動をする場合には、その前に 2 日間の馴化期間をおく、アルコール摂取を避け十分に水分を補給すること、などが挙げられる¹⁾。

しかし、AMS 発症率と水分摂取量との相関は認められたが、頭痛発症と水分摂取量についての有意差はなかったとの報告がある¹⁰⁾。

潜水時頭痛は、通常、二酸化炭素中毒の症状を伴っており、酸素投与で即座に減弱する¹⁾。あるいは、潜水終了後より 3 日以内に自然消失する¹⁾。一方、高圧環境下における生体組織への薬物作用や相互作用については、システマティックな検討がなされていないのが現状である。潜水時頭痛の治療については、オピオイドや butalbital、フェノチアジン系の鎮静薬は、潜水時、注意・判断力を障害し、特に水深 20~30 m 以下の深さになると、高炭酸ガス血症が認知機能障害を引き起こすため避けるべきである⁸⁾。また、片頭痛予防薬である β 遮断薬は、潜在的な気管支喘息を惹起したり、運動許容量を減じるおそれがあるため、慎重に検討すべきである⁸⁾。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38 (1) : 1-211.
- 2) 阿部田聡, 豊泉 茂, 金田史香, 他 : 淡蒼球病変を認め、高圧酸素療法が有効であった急性高山病の 1 例. 杏林医学会雑誌 1999 ; 30 (1) : 89-94.
- 3) Wright AD ; Birmingham Medical Research Expeditionary Society : Medicine at high altitude. Clin Med 2006 ; 6 (6) :

604-608.

- 4) Bartscher M, Mairer K, Wille M, et al : Risk factors for high-altitude headache in mountaineers. *Cephalalgia* 2011 ; 31 (6) : 706-711.
- 5) Hackett PH, Roach RC : High altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol* 2004 ; 5(2) : 136-146.
- 6) Wilson MH, Newman S, Imray CH : The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol* 2009 ; 8(2) : 175-191.
- 7) Yoshii F, Kozuma R, Takahashi W, et al : Magnetic resonance imaging and 11C-N-methylspiperone/positron emission tomography studies in a patient with the interval form of carbon monoxide poisoning. *J Neurol Sci* 1998 ; 160(1) : 87-91.
- 8) Cheshire WP Jr, Ott MC : Headache in divers. *Headache* 2001 ; 41(3) : 235-247.
- 9) Sliwka U, Krasney JA, Simon SG, et al : Effects of sustained low-level elevations of carbon dioxide on cerebral blood flow and autoregulation of the intracerebral arteries in humans. *Aviat Space Environ Med* 1998 ; 69(3) : 299-306.
- 10) 酒々井眞澄, 佐々木貴久, 松本晴年, 他 : 蝶ヶ岳での登山中の水分摂取量と急性高山病発症との関連. *登山医学* 2017 ; 37(1) : 144-149.

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2021/2/10)
 - headache 102,692 件
 - and mountain sickness 350 件
 - and high altitude 348 件
 - and diving 106 件
 - and decompression illness 42 件
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2021/2/10)
 - 頭痛 39,008 件
 - & { 高山病 } 51 件
 - & { 高山 } 161 件
 - & { 減圧障害 } 13 件
 - & { 潜水病 } 15 件
 - & { 潜函病 } 13 件

睡眠時無呼吸性頭痛はどのように診断し治療するか

推奨

診断は、ICHD-3 に準拠して診断する。この疾患は、睡眠時無呼吸の治療が成功すると消失するため、睡眠時無呼吸の治療を行うことを推奨する。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

背景・目的

睡眠時無呼吸症候群は、睡眠時無呼吸に加え、日中の疲労、過度の日中の眠気や認知機能の低下を引き起こす。睡眠時無呼吸性頭痛は睡眠時無呼吸が原因となり、朝に発現する頭痛で、通常は両側性で、持続は4時間未満である。睡眠時無呼吸頭痛は、以前考えられていたより頻度は低く、持続時間も長いとされる。睡眠時無呼吸患者では、一般の人々に比べて、朝に発現する頭痛が有意に多いが、覚醒時の頭痛は、さまざまな一次性・二次性頭痛、睡眠時無呼吸以外の睡眠性呼吸障害（例えばビクウィック症候群、慢性閉塞性肺疾患）、そのほか、睡眠時周期性下肢運動などの一次性睡眠障害でも生じる非特異的な症状である。睡眠時無呼吸性頭痛の機序が低酸素血症、高炭酸ガス血症または睡眠障害と関係しているかどうかは不明である^{1,2)}。

解説・エビデンス

閉塞性睡眠時無呼吸は、睡眠中に上気道が部分的もしくは完全に閉塞し、繰り返す低呼吸や無呼吸、酸素飽和度低下、睡眠障害を引き起こすことを特徴としている。大多数は、いびき、低呼吸、無呼吸に加えて軽微な症状を認めるのみである。しかし、閉塞性睡眠時無呼吸症候群では、日中の疲労、過度の日中の眠気や認知機能の低下を引き起こす。

閉塞性睡眠時無呼吸は非常に一般的な症状で、中年期人口の20%に認めるとされ、小児や高齢者ではより少ない。閉塞性睡眠時無呼吸症候群は閉塞性睡眠時無呼吸ほど一般的ではないが、中年期人口の3%に認められるとされ、男性の罹患率は女性の2倍である。睡眠時無呼吸性頭痛はそのうちの12~18%に認める。一方で、睡眠時無呼吸性頭痛と同様の症状を伴う朝の頭痛は、一般人口の5~8%に発生するとされている³⁾。

睡眠時無呼吸性頭痛は、以下のICHD-3の診断基準により診断する^{1,2)}。

10.1.4 「睡眠時無呼吸性頭痛」の診断基準

- A. 睡眠後の覚醒時に起こり、Cを満たす頭痛
- B. 無呼吸-呼吸低下指数は5以上の睡眠時無呼吸が診断されている（注①）
- C. 原因となる証拠として、以下のうち少なくとも2項目が示されている
 - ① 頭痛は、睡眠時無呼吸発作の発症と一致して発現している
 - ② 以下のうち一方もしくは両方
 - a) 頭痛は、睡眠時無呼吸発作と並行して悪化した

- b) 頭痛は、睡眠時無呼吸発作が改善もしくは消失するのと並行して有意に改善したか消失している
- ③ 頭痛は、以下の3項目のうち、少なくとも1つを有する
 - a) 1ヵ月に15日以上発現する
 - b) 以下のすべて
 - i. 両側
 - ii. 圧迫感
 - iii. 悪心、光過敏、音過敏を伴わない
 - c) 4時間以内に消失

D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない (注 ②)

◎注

- ① 無呼吸-呼吸低下指数は、無呼吸状態の回数を睡眠時間で割って計算する (軽症、5~15/時間；中等症、15~30/時間；重症、>30/時間)。
- ② 診断確定には終夜ポリソムノグラフィーが必要である。

睡眠時無呼吸性頭痛は、頭痛が1ヵ月に15日以上あり、頭痛の性状は部位と性状に関して緊張型頭痛の特徴を有し、随伴症状は有しないとされる。頭痛の持続時間は ICHD-2 では30分以内とされていたが、ICHD-3 では4時間以内に変更されている^{1,2,4,5)}。

持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure : CPAP) で治療中の235人の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者について CPAP 導入前の頭痛を検討した研究では、48人 (20.4%) で朝に起こる頭痛を認めていた。また48人の頭痛を ICHD-2 と ICHD-3β の診断基準に照らし合わせたところ、それぞれ60.4%と81.3%が睡眠時無呼吸性頭痛の診断基準を満たした。これに関して、頭痛持続時間の基準が30分から4時間に変更されたことが、診断率の増加に寄与したと報告しており、頭痛持続時間は以前に考えられていたものより長いとされている⁶⁾。ICHD-3 の診断基準では、頭痛は睡眠時無呼吸と因果関係を認める必要があるが、頻度や頭痛の特徴は診断に必須項目ではない。また、診断確定には終夜ポリソムノグラフィーが必要であるとされている^{1,2)}。

ICHD-2 において、診断基準では「D. 睡眠時無呼吸の治療による改善後、72時間以内に頭痛が止まり、再発しない」の項目が含まれていたが^{4,5)}、ICHD-3 では削除されている。ただし ICHD-3 の解説においても、この疾患は睡眠時無呼吸の治療が成功すると消失すると記載されており、睡眠時無呼吸の治療をすることが望ましいと考えられる^{1,2)}。上述の研究において朝に起こる頭痛を認めた48人のうち、81.3% (39人) が CPAP 治療に反応した報告されている⁶⁾。

また、無呼吸-低呼吸指数 (apnoea-hypopnoea index : AHI) が5未満の101人のコントロール群と、AHI が5以上の閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者群462人について比較した検討では、コントロール群で8.9% (9人) のみが朝の頭痛を有していたのに対して、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者群では33.8% (156人) が朝の頭痛を有していた。さらに156人のうち76人が CPAP で治療を受け、朝の頭痛は治療1日後、および1週間後にそれぞれ72.4%、84.2%で完全に消失したと報告されている。さらに治療1ヵ月後には92.1%の患者で朝の頭痛は消失したが、4人が CPAP 治療に耐えることができず使用を中断した⁷⁾。

閉塞性睡眠時無呼吸を有する連続80人について後ろ向きに検討した研究では60% (48人) で頭痛を有していた。48人のうち25人が CPAP、3人が口蓋垂軟口蓋咽頭形成術、1人が両

方の治療を受け、朝の頭痛が平均 80% 改善し、これらの閉塞性睡眠時無呼吸の治療により、頭痛が軽減すると結論づけた⁸⁾。一方で、習慣的にいびきをかく 268 人について検討した研究では、23.5% (63 人) で朝の頭痛を認め、69% (184 人) で閉塞性睡眠時無呼吸症候群を有していた。また、朝の頭痛の独立した予測因子として片頭痛の調整 OR が 6.3、不眠の調整 OR が 4.2 であったのに対して閉塞性睡眠時無呼吸症候群の調整 OR は 2.6 であり、むしろ片頭痛や不眠と関連していた。このため習慣的にいびきをかくケースでは閉塞性睡眠時無呼吸症候群よりも、片頭痛や不眠のマネジメントがより有効である可能性がある⁹⁾と報告されている。現時点では、睡眠時無呼吸性頭痛の治療についての報告は少なく、前向きに検討した報告もないため、今後の研究の進展が期待される。

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版。医学書院。2018。
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS)：The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018；38(1)：1-211.
- 3) Russell MB, Kristiansen HA, Kvaerner KJ：Headache in sleep apnea syndrome：epidemiology and pathophysiology. Cephalalgia 2014；34(10)：752-755.
- 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) 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.
- 6) Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al：Sleep apnoea headache in obstructive sleep apnoea syndrome patients presenting with morning headache：comparison of the ICHD-2 and ICHD-3 beta criteria. J Headache Pain 2015；16：56.
- 7) Goksan B, Gunduz A, Karadeniz D, et al：Morning headache in sleep apnoea：clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. Cephalalgia 2009；29(6)：635-641.
- 8) Loh NK, Dinner DS, Foldvary N, et al：Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches? Arch Intern Med 1999；159(15)：1765-1768.
- 9) Chen PK, Fuh JL, Lane HY, et al：Morning headache in habitual snorers：frequency, characteristics, predictors and impacts. Cephalalgia 2011；31(7)：829-836.

検索式・参考にした二次資料

・検索 DB：PubMed(2019/8/15)
sleep apnea headache 477 件

・検索 DB：医中誌 Web(2019/8/15)
sleep apnea headache 33 件
睡眠時無呼吸性頭痛 16 件

高血圧性頭痛にはどのような特徴があるか、またどのように対処するか

推奨

高血圧性頭痛は、血圧上昇時（180/120 mmHg 以上）に頭痛が出現し、血圧正常化とともに消失する。本症を疑った場合、病歴、診察所見から原因を鑑別する必要がある。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 B

背景・目的

ICHD-3 において、10.3「高血圧性頭痛」は独立した頭痛疾患として分類されている。高血圧性頭痛は、しばしば両側拍動性で、通常は血圧が上昇（収縮期血圧 180 mmHg 以上およびまたは拡張期血圧 120 mmHg 以上）している間にみられる。血圧が正常化すると消失する。病歴、診察所見から血圧上昇とそれに続発する頭痛の原因を鑑別する必要がある。

解説・エビデンス

軽度（140～159/90～99 mmHg）ないし中等度（160～179/100～109 mmHg）の慢性高血圧は頭痛を引き起こす要因とはならないと考えられる。中等度の高血圧が頭痛の原因となることを示すエビデンスは少ない。高血圧性頭痛には、10.3.1「褐色細胞腫による頭痛」、10.3.2「高血圧性脳症のない高血圧性クレーゼによる頭痛」、10.3.3「高血圧性脳症による頭痛」、10.3.4「子癇前症または子癇による頭痛」、10.3.5「自律神経反射障害による頭痛」が含まれる¹⁾。これらの鑑別のアルゴリズムを図 1²⁾ に示すとともに以下に解説する。

褐色細胞腫による頭痛は、褐色細胞腫患者の 51～80% に起こり、しばしば重症で前頭部または後頭部にみられ、一般に拍動性または持続性の頭痛を呈する³⁾。頭痛の持続時間は、患者の 50% で 15 分未満、70% で 1 時間未満と短時間であることが特徴である⁴⁾。随伴症状として、恐怖感または不安、しばしば死の切迫感、振戦、視覚障害、腹痛または共通、悪心・嘔吐、異常感覚を認める^{3,4)}。発作中は顔面が蒼白になることも紅潮することもある。カテコールアミンまたはその代謝産物の排泄増加を確認することで診断が確定するが、患者が高血圧または症状を呈している際に 24 時間蓄尿したサンプルを分析することによって診断を確実にできる。

高血圧性脳症のない高血圧性クレーゼによる頭痛は、発作的血圧上昇（収縮期血圧 180 mmHg 以上およびまたは拡張期血圧 120 mmHg 以上）により起こり、脳症の臨床的特徴を認めない場合、本コードに分類する¹⁾。発作性高血圧は圧受容器反射不全（頸動脈内膜除去後あるいは頸部放射線照射後）に伴って、あるいは腸クロム親和性細胞腫を有する患者でみられる。

高血圧性脳症による頭痛は、180/120 mmHg 以上の持続的な血圧上昇があり、錯乱や昏睡、

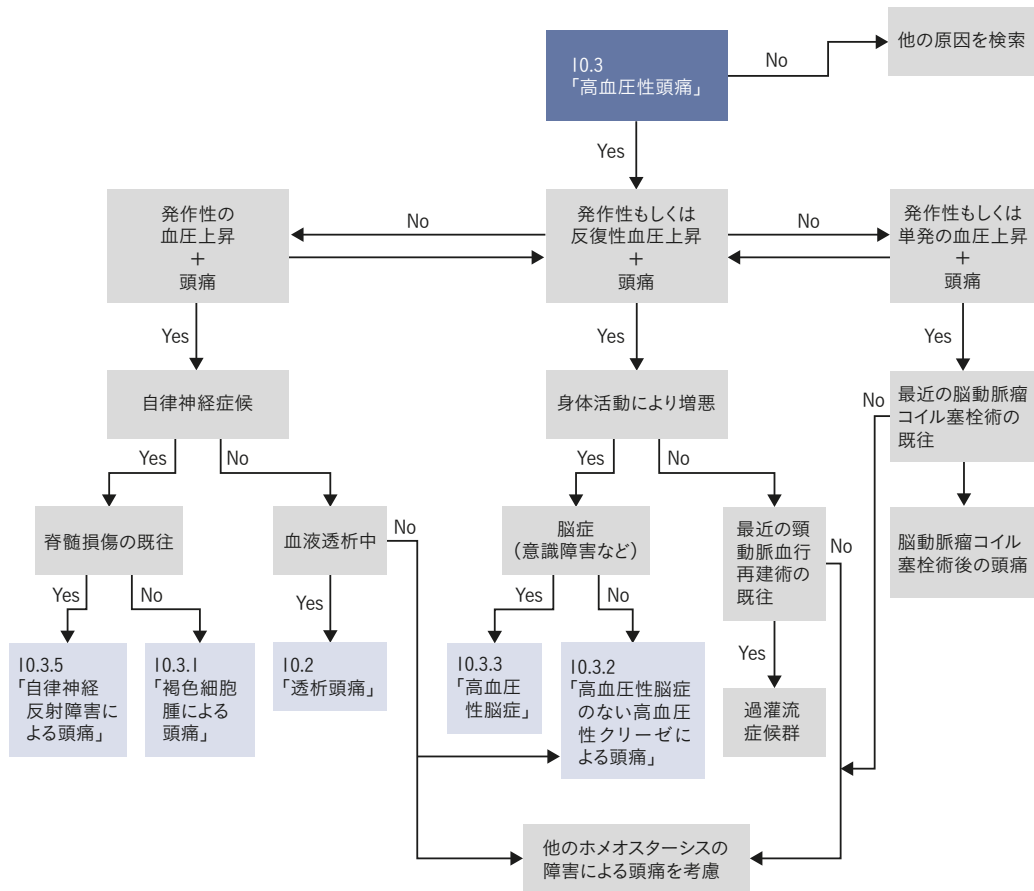


図 1 | 鑑別のアルゴリズム

視覚障害，痙攣のような脳症の徴候を伴う。代償性血管収縮がもはや血圧上昇による過灌流を防止できなくなった場合に発症すると考えられており，脳循環自動調節能の破綻により血管内皮の透過性が亢進し血管性浮腫が生じる。脳血管の交感神経の分布は，頸動脈系に比較して椎骨脳底動脈系で疎であるため，画像上，後者の灌流領域に病変を認めることが多い⁵⁾。

子癇前症または子癇による頭痛は，妊娠中または産褥期に発症する。子癇は妊娠 20 週以降に初めて痙攣を起こし，てんかんや二次性痙攣が否定される必要がある。診断には，少なくとも 4 時間の間隔をおいた 2 回の血圧測定で高血圧 (>140/90 mmHg) が記録されるか，収縮期血圧 30 mmHg 以上または拡張期血圧 15 mmHg 以上の上昇があり，さらに 24 時間の尿中蛋白質排泄量が 0.3 g を超えることが必要である。加えて，浮腫，血小板減少や肝機能障害が起こる。

自律神経反射障害による頭痛は脊髄損傷や自律神経反射障害を有する患者に起こる拍動性の重度の頭痛で，基礎値より収縮期血圧 30 mmHg 以上および・または拡張期血圧 15 mmHg 以上の急激な上昇により頭痛が突発する。排尿や排便反射により誘発され，心拍数の変化や脊髄損傷レベルより頭側の発汗を伴う。

高血圧性頭痛の治療に関するエビデンスレベルの高い報告はない。高血圧患者を治療群 (17,641 人) とプラセボ群 (6,603 人) に分け，頭痛の有訴率を検討したメタアナリシスでは，

治療群の有訴率は8.0%とプラセボ群12.4%に比べ有意に低かった⁶⁾。頭痛の減少率は4種類の降圧薬〔サイアザイド系利尿薬, β 遮断薬, アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)]の間で差がなかった⁶⁾。サイアザイド系利尿薬を除く上記の3薬には片頭痛予防効果も期待できることから, 片頭痛を合併した高血圧性頭痛では優先的に考慮される。

褐色細胞腫クリーゼ, 高血圧性脳症, 子癇など高血圧緊急症では, 入院のうえ経静脈的に降圧をはかる⁷⁾。使用する降圧薬と投与方法, 降圧目標レベルと降圧速度は病態により異なる。褐色細胞腫クリーゼでは, α 遮断薬であるフェントラミン2~5mgを1mg/分の速度で開始し, 3~5分ごとに静注し, 収縮期血圧を治療開始1時間以内に140mmHg未満まで降圧する⁷⁾。頰脈に対しては β 遮断薬が有効であるが, 十分量の α 遮断薬を投与した後に用いる。高血圧性脳症では, 脳血流自動調節能障害に伴い急激な降圧が脳虚血を招くため, 最初の2~3時間で25%程度の降圧を目標とする⁷⁾。ニカルジピンの静注は脳組織酸素供給を減少させず, 神経徴候を伴う高血圧緊急症の治療に有用である。ジルチアゼムやニトロプルシドも使用可能である。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS)/The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018 ; 38(1) : 1-211
- 2) Arca KN, Halker Singh RB : The hypertensive headache : a review. Curr Pain Headache Rep 2019 ; 23(5) : 30.
- 3) Lance JW, Hinterberger H : Symptoms of pheochromocytoma, with particular reference to headache, correlated with catecholamine production. Arch Neurol 1976 ; 33(4) : 281-288.
- 4) Thomas JE, Rooke ED, Kvale WF : The neurologist's experience with pheochromocytoma. A review of 100 cases. JAMA 1966 ; 197(10) : 754-758.
- 5) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al : A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996 ; 334(8) : 494-500.
- 6) Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N : Headaches and the treatment of blood pressure : results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. Circulation 2005 ; 112(15) : 2301-2306.
- 7) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン委員会 : 高血圧治療ガイドライン 2019, ライフサイエンス出版, 2019.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2019/9/25)
 - hypertensive headache 1,058 件
 - hypertensive headache and treatment 800 件
 - headache and hypertension 5,507 件
 - headache and blood pressure 4,192 件

眼疾患，耳疾患，鼻・副鼻腔疾患，歯・顎・ 頸部構成組織の障害による頭痛はどのように治療するか

推奨

11. 「頭蓋骨，頸，眼，耳，鼻，副鼻腔，歯，口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」に分類される頭痛は，ICHD-3 に準拠して頭痛のタイプを診断し，その該当する診療ガイドラインに従って治療する。

- ・ 診断 **推奨：該当なし/エビデンスの確実性 A**
- ・ 治療 **推奨：該当なし/エビデンスの確実性 C**

背景・目的

11. 「頭蓋骨，頸，眼，耳，鼻，副鼻腔，歯，口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」に分類される頭痛のタイプは多岐に渡り，その診断は，ICHD-3 に準拠する。その治療については，それぞれの疾患ごとに診療ガイドラインが刊行されている。原則として治療は各専門診療科に依頼すべきである。

解説・エビデンス

1. ICHD-3 診断基準¹⁾，国際口腔顔面痛分類第 1 版²⁾

11 「頭蓋骨，頸，眼，耳，鼻，副鼻腔，歯，口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」に分類される頭痛の症状には特徴的なものがない。診断基準の目的は，頭痛・顔面痛と頭蓋骨，頸，眼，耳，鼻，副鼻腔，歯，口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織障害との間に存在する特有の因果関係を確立することにある。その目的は，頭痛と頭頸部疾患の間に特定の因果関係を確立するための，信頼性が高く妥当で実践的な検査の開発を促進することにある。これらの理由およびここで取り扱う原因疾患が多様であることから，頭頸部疾患に起因する頭痛・顔面痛の一般的な診断基準を記述することは困難であるが，ほとんどの場合，以下に準拠する。

「頭頸部疾患に起因する頭痛・顔面痛」の一般的な診断基準

- A. C を満たす頭痛または顔面痛
- B. 臨床所見，検査所見または画像所見のいずれか 1 つ以上で頭痛の原因となる可能性が知られている頭蓋，頸，眼，耳，鼻，副鼻腔，歯，口または他の顔面，頸部構造の疾患または病変の証拠がある
- C. 痛みが疾患または病変に起因している証拠がある
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

表 1 | ICHD-3 における 11. 「頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」の分類

11.1	「頭蓋骨疾患による頭痛」
11.2	「頸部疾患による頭痛」
11.3	「眼疾患による頭痛」
11.4	「耳疾患による頭痛」
11.5	「鼻・副鼻腔疾患による頭痛」
11.6	「歯の障害による頭痛」
11.7	「顎関節症（TMD）に起因する頭痛」
11.8	「茎突舌骨靭帯炎による頭痛または顔面痛」
11.9	「その他の頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」

11. 「頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」は表 1 に示す 9 つのタイプからなる。

2. 治療

主な診療ガイドラインから各疾患の治療法を抜粋して提示する。疾患により、頭痛診療で処方する機会のある薬剤が投与禁忌に含まれるものがあるので注意が必要である。

a) 11.2.1 「頸原性頭痛」³⁾

頸椎とそれを構成する骨質、椎間板および軟部組織の疾患による頭痛で、いつもではないが通常は頸部痛を伴う¹⁾。頸椎症の保存的治療・予防にはよい姿勢を保ち、頸椎に対する動的障害を除くことが重要である。特に後屈を避けることが重要である。上を見上げる姿勢はとらない、頸をぐるぐる回す運動は避ける。薬物療法として消炎鎮痛薬、筋弛緩薬、ステロイドなどは頸椎症による痛みに対して保険適用がある。動的因子を除去する目的で装具療法が有効であると報告されている。その他に牽引療法、温熱療法がある。

b) 11.2.3 「頭頸部ジストニアによる頭痛」⁴⁾

ジストニアによる痛みは局所性の筋収縮と感作の二次性変化により惹起されると考えられている¹⁾。

『ジストニア診療ガイドライン 2018』⁴⁾ では以下のように記載されている。

- ① 頭頸部ジストニア治療の第一選択は、ボツリヌス治療である。
- ② 理学療法はボツリヌス治療と併用することで治療成績の向上が期待される。
- ③ 薬物療法はボツリヌス治療の効果が不十分な場合に併用してもよい。

薬物療法は、抗コリン薬（トリヘキシフェニジル）の経口治療以外に有用性が証明されたものはない。ボツリヌス治療とトリヘキシフェニジルとの二重盲検試験でボツリヌス治療の優位性が証明された。他の経口薬では抗不安薬、抗てんかん薬などが使用されるが単独で有用性が示された薬剤はなく、ボツリヌス治療との併用などの補助的立場にとどまる³⁾。

c) 11.3.1 「急性閉塞隅角緑内障による頭痛」⁵⁾

急性閉塞隅角緑内障は眼圧の上昇により、一般的に眼または眼窩周囲（あるいはその両方）の痛み、視力喪失（かすみ）、結膜充血や浮腫、悪心や嘔吐を生じる。

現在、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下降させることであ

る。各種の RCT や関連した研究の結果は、眼圧下降によって緑内障の発症も進行も抑制されるということを示している。緑内障の病型や病期にかかわらず眼圧下降は有効である。眼圧下降治療に際して、眼圧値とその変動に対する注意が必要である。緑内障に対する眼圧下降治療には、薬物療法、レーザー治療、手術治療の選択肢がある。それぞれの治療方法の効果と副作用、利点と欠点を考慮し、症例ごとの病型・病期に応じて適切な治療を選択しなければならない。11.3.1「急性閉塞隅角緑内障による頭痛」と診断されたならば、専門的治療は眼科医に紹介するべきである。緑内障は、「開放隅角緑内障」と「閉塞隅角緑内障」の2種類に分けられ、「閉塞隅角緑内障」ではステロイド、抗うつ薬（アミトリプチリンなど）、抗コリン作用薬（全身性に作用するムスカリン受容体拮抗薬）は、眼圧上昇をきたす可能性があり、全薬剤の6%余りの薬剤が投与禁忌となっている。向精神薬のなかでトリヘキシフェニジル、ジアゼパム、ミダゾラムおよびフルニトラゼパムは緑内障の患者に禁忌である^{6,7)}。

かつては禁忌対象疾患を緑内障としていたが、2010年以降に製造販売承認された抗コリン作用（M₃受容体阻害作用）が主作用であると考えられている慢性閉塞性肺疾患または過活動膀胱などの新有効成分含有医薬品（計7成分）において、「緑内障の患者」を禁忌にした成分はなく、「閉塞隅角緑内障の患者」または「狭隅角緑内障の患者」が禁忌として設定されている。7成分とは、デロキセチン、エスゾピクロン、グリコピロニウム、フェソテロジン、ウメクリジニウム/ピランテロール、アクリジニウム、チオトロピウム/オロダテロールである⁸⁾。

d) 11.5.1 「急性鼻副鼻腔炎による頭痛」⁹⁾

急性鼻副鼻腔炎は感冒の経過中に上気道全般に生じる炎症の一環として発症することが多い。急性鼻副鼻腔炎の起炎微生物は、ウイルス感染が発端となることが多いが、数日後には細菌感染に移行することが多い。主要起炎菌はインフルエンザ菌、肺炎球菌の2菌種であり、モラクセラ・カタラーリスが次いで検出される。

2007年に施行された第4回全国耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランスの報告によると、検出菌のなかで特に多いものは肺炎球菌（23.9%）とインフルエンザ菌（13.5%）で、この両菌種で全体の37.4%を占めた。そのほかには、溶連菌属（β溶連菌を含む）が9.5%に、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌が8.9%に、黄色ブドウ球菌が8.6%に、モラクセラ・カタラーリスが7.6%であった。

- ・蝶形骨洞からの検討では、黄色ブドウ球菌（56%）が最も頻回に検出されている。
- ・前頭洞からの起炎菌検索では、肺炎球菌（33%）、インフルエンザ菌（40%）、モラクセラ・カタラーリス（20%）が報告されている。

急性鼻副鼻腔炎の起炎菌は、成人・小児とも肺炎球菌、インフルエンザ菌が2大起炎菌であり、これらの菌に対して感受性のある薬剤を選択する必要がある。小児、成人を問わず、第一選択薬はペニシリン系抗菌薬である。特に肺炎球菌の耐性菌の感染が疑われる時には初回から高用量の投与が臨床効果、細菌学的効果、コストの面からも望ましい。特にペニシリンアレルギーのない症例に対しては、アモキシシリン（AMPC）の投与が第一選択として推奨されている。海外では、セフェム系抗菌薬の有効性の報告も多くみられるが、わが国の耐性化の状況からは、インフルエンザ菌感染が疑われる場合にはセフジトレン（CDTR）の投与が推奨される⁹⁾。

e) 11.6 「歯の障害による頭痛」¹⁰⁾

歯の疾患は通常、歯痛または顔面痛を引き起こし、頭部への関連痛を引き起こすこともあ

る。最も多い原因は歯髄炎、歯周組織炎、智歯周囲炎など急性炎症である。原因ごとの治療法を次に記す。

歯髄炎は炎症を生じている歯髄を除去し、根管充填して閉鎖する。歯周組織炎、智歯周囲炎は抗菌薬や消炎鎮痛薬を投与、うがい薬などを併用して消炎させる。歯周組織炎では歯垢除去のために歯ブラシなどの口腔清掃を指導して、炎症の再発を防ぐ。智歯周囲炎では必要に応じて余分な歯肉を切除（歯肉弁切除）して、歯垢の貯留を防いで炎症の再発を防ぐ。萌出位置の異常などにより、炎症をくり返している場合は智歯を抜歯する。

f) 11.7 「顎関節症（TMD）に起因する頭痛」¹⁾

頭痛を引き起こし得る痛みの発生源は Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) によると顎関節痛障害と咀嚼筋痛障害に分類される。それぞれの治療の概要を示す。

① 咀嚼筋痛障害の基本治療

セルフケア：咀嚼筋のマッサージ、蒸しタオルによる温罨法併用、開口ストレッチ（筋伸展訓練）：筋痛や開口制限を有する症例の緩解を目的として、咀嚼筋（閉口筋）を伸展させ、最大開口を指示する。1回30秒を1日3回以上、隔日以上頻度で行うことにより効果が継続されると言われている。

薬物療法：消炎鎮痛を目的としてNSAIDsを投与する。また、鎮痛を目的として、解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンの投与も選択される。

口腔内アプライアンス療法：上顎あるいは下顎の歯列全体を被覆し、左右均等な咬合接触を付与することにより咀嚼筋の緊張緩和を目的とする。原則として夜間就寝時に使用する。

② 顎関節痛障害の基本治療

薬物療法：顎関節痛は滑膜、円板後部組織、関節靭帯、関節包の炎症により生じているので、消炎鎮痛を目的としてNSAIDsを約1週間投与する。

口腔内アプライアンス療法：睡眠中の歯ぎしりなどによる顎関節部への過重負荷を予防する目的で、夜間就寝時に使用する。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS)：The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia 2018；38(1)：1-211.(日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第3版。医学書院、2018.)
- 2) 口腔顔面痛分類作成委員会(著)、日本口腔顔面痛学会、日本頭痛学会(共同訳)：国際口腔顔面痛分類 第1版。日本頭痛学会誌 2021；48(1)：1-87.
- 3) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会、頸椎性脊髄症診療ガイドライン策定委員会：頸椎性脊髄症診療ガイドライン 2015 改訂第2版。南江堂、2015.
- 4) 「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会(編)：ジストニア診療ガイドライン 2018。南江堂、2018
- 5) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会：緑内障診療ガイドライン(第4版)。日本眼科学会雑誌 2018；122(1)
- 6) 日本神経学会(監修)：パーキンソン病診療ガイドライン 2018。医学書院、2018.
- 7) 日本消化器内視鏡学会・日本麻酔科学会(編)：内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン。Gastroenterol Endosc 2013；55(12)：3822-3847.
- 8) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課：抗コリン作用を有する薬剤における禁忌「緑内障」等に係る「使用上の注意」の改訂について
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000519058.pdf>
- 9) 日本鼻科学会(編)：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版(追補版)。日本鼻科学会会誌 2014；53(2)：103-160.
- 10) 公益社団法人日本口腔外科学会ウェブサイト。口腔外科で扱う主な病気。
<https://www.jsoms.or.jp/public/disease/>

- 11) 一般社団法人日本顎関節学会(監)：顎関節症治療の指針 2020.
<http://kokuhoken.net/jstmj/publication/guideline.html>

■ 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB：PubMed (2021/7/31)
 - headache attributed to disorder of the neck 93 件
& treatment 44 件
 - headache attributed to disorder of the eyes 43 件
& treatment 21 件
 - headache attributed to disorder of the nose or paranasal sinuses 32,670 件
& acute 1,569 件
& treatment 1,131 件
 - headache attributed to disorder of the teeth or jaw 146,002 件
& treatment 80,517 件
 - headache attributed to temporomandibular disorder 46 件
& treatment 25 件
- ・ 検索 DB：医中誌 Web (2021/7/31)
 - 頸部疾患による頭痛 4 件
& 治療 3 件
 - 眼疾患による頭痛 5 件
& 治療 1 件
 - 鼻・副鼻腔疾患による頭痛 1 件
& 治療 1 件
 - 副鼻腔疾患による頭痛 4 件
& 治療 3 件
 - 歯・顎の障害による頭痛 0 件
 - 歯科疾患による頭痛 2 件
& 治療 2 件
 - 顎関節症(TMD)による頭痛 14 件
& 治療 11 件

精神疾患による頭痛はどのように診断するか

推奨

精神疾患では身体的な症候として頭痛を呈しやすい。診断は ICHD-3 を用いて行う。ただし、診断においては精神科・心療内科との連携が必要となることが多い。

推奨：該当なし/エビデンスの確実性 B

背景・目的

精神疾患による頭痛とは、頭痛が精神疾患の身体的な症状の1つとして現れている場合を指しており、慢性的な頭痛の二次的な病態として、または頭痛の随伴疾患として精神疾患が認められる場合とは区別される。精神疾患による頭痛は ICHD-2 から加わり、ICHD-3 においては精神疾患による頭痛として、12.1「身体化障害による頭痛」と12.2「精神病性障害による頭痛」がコード化されている。さらに付録には7つの精神疾患による頭痛がコード化されている。

解説・エビデンス

精神疾患の多くは精神症状以外に身体症状が認められ、頭痛は精神疾患による代表的な疼痛症候である¹⁾。ICHD-3 において、精神疾患による頭痛は、新規の頭痛が精神疾患と時期的に一致して初めて出現し、頭痛の増悪や寛解の時期と精神疾患の経過が一致する場合にのみ診断できる。頭痛と精神疾患との関係は多様であり、慢性頭痛の comorbidity（共存症）としての精神疾患とは区別されて診断される²⁾。

ICHD-3 による診断基準を示す^{3,4)}。

12.1 「身体化障害による頭痛」の診断基準

- A. C を満たすすべての頭痛
- B. 以下の2つの身体化障害の特徴から診断されている
- ① 30歳以前に始まった多数の身体的愁訴の病歴で、既知の内科的疾患によって完全には説明できない、あるいは関連した内科的疾患があったとしても病歴、身体診察所見、または臨床検査所見で予想されるレベルをはるかに超えている
 - ② 障害の経過中に、以下のすべてが存在する
 - a) 4つの異なった部位または機能に関連した少なくとも4つの疼痛症状
 - b) 疼痛以外の少なくとも2つの胃腸症状
 - c) 疼痛以外の少なくとも1つの性的な症状
 - d) 疼痛に限らない少なくとも1つの偽神経症状
- C. 原因となる証拠として以下のうち少なくとも1項目が示されている

表 1 | ICHD-3 における A12. 「精神疾患による頭痛」の分類

A12.3	「うつ病による頭痛」
A12.4	「分離不安症/分離不安障害による頭痛」
A12.5	「パニック症/パニック障害による頭痛」
A12.6	「限局性恐怖症による頭痛」
A12.7	「社交不安症/社交不安障害（社交恐怖）による頭痛」
A12.8	「全般不安症/全般性不安障害による頭痛」
A12.9	「心的外傷後ストレス障害（PTSD）による頭痛」

- ① 頭痛は、身体化障害に起因している他の身体症状の経過と並行して発展または有意に強さが悪化した
- ② 頭痛は身体化障害による他の身体症状の変動と時間的に並行して一定の強さを示すか寛解した
- ③ 頭痛は身体化障害による他の身体症状の寛解と並行して寛解した

D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

身体化障害は、30 歳以前に発症し、多系統にわたる多彩な身体症状を呈し、DSM-IV では身体表現性障害のカテゴリーに属した疾患である。2013 年に DSM-5 が発表され^{5,6)}、従来の身体化障害は身体症状症というカテゴリーに置き換えられたが、ICHD-3 は身体化障害という表記をそのまま残している。

12.2 「精神病性障害による頭痛」の診断基準

A. C を満たすすべての頭痛

B. 頭痛を説明するであろうメカニズムを含む内容の妄想が存在する

C. 原因となる証拠として以下のうち一方もしくは両方が示されている

- ① 頭痛は妄想が起こったときまたは起こった後に発現した。または頭痛が妄想的診断の契機となった。
- ② 頭痛は妄想が鎮静したときに寛解した。

D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

精神病性障害は、DSM-5 において「統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群」のうち妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症、統合失調感情障害が示されている。精神病性障害による頭痛の診断には精神症状の評価が不可欠であり、経験豊富な精神科医、心療内科医または公認心理師による評価が推奨される⁴⁾。

ICHD-3 の付録には、7 つの精神疾患による頭痛がコード化されている (表 1)。

非器質性頭痛のうち、40% は身体表現性障害とされる報告があるも身体化障害による頭痛の頻度は 1% 程度である⁷⁾。うつ病の 70% に頭痛が認められるとされている⁸⁾ が、報告の多くは comorbidity に関するものであり、精神疾患による頭痛に関する詳しい疫学的な研究は少ない⁹⁾。

文献

- 1) Radat F, Milowska D, Valade D, et al : Headaches secondary to psychiatric disorders (HSPD) : a retrospective study of 87 patients. *Headache* 2011 ; 51 (5) : 789-795.
- 2) Guidetti V, Galli F, Sheftell F : Headache attributed to psychiatric disorders. *Handb Clin Neurol* 2010 ; 97 : 657-662.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia* 2018 ; 38 (1) : 1-211.
- 4) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.
- 5) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5, fifth edition. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013.
- 6) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋三郎・大野 裕(監訳) : DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 2014.
- 7) Okasha A, Ismail MK, Khalil AH, et al : A psychiatric study of nonorganic chronic headache patients. *Psychosomatics* 1999 ; 40 (3) : 233-238.
- 8) Corruble E, Guelfi JD : Pain complain in depressed inpatients. *Psychopathology* 2000 ; 33 (6) : 307-309.
- 9) Smitherman TA, Baskin SM : Headache secondary to psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2008 ; 12 (4) : 305-310.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2020/3/21)
 - {headache} & {psychiatric disorder} 2,491 件
 - headache secondary to psychiatric disorder 223 件
 - headache attributed to psychiatric disorder 59 件
 - headache attributed to somatization disorder 12 件
 - headache attributed to psychotic disorder 9 件

三叉神経痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・三叉神経痛は、ICHD-3 に準拠して診断する（推奨：該当なし）。
- ・三叉神経痛の治療は薬物療法と非薬物療法に大別される。一般に薬物療法が選択されるが、薬物療法抵抗性あるいは忍容性が低い場合に、非薬物療法が選択される。
- ・薬物療法では、カルバマゼピン（200～1,200 mg/日）が複数のプラセボ対照比較試験によって治療効果が示されており、第一選択薬として推奨される（強い推奨/エビデンスの確実性 A）。ただし、有害事象（めまい、ふらつき、顆粒球減少、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死、Stevens-Johnson 症候群）に関する忍容性の低さと薬物相互作用（代謝酵素 CYP3A4 を誘導する）により慎重に適応を判断することが必要である。カルバマゼピン以外の薬物療法では、A 型ボツリヌス毒素（BoNT-A）25～100 単位（わが国では保険適用なし）（弱い推奨/エビデンスの確実性 B）とオクスカルバゼピン（わが国では販売中止）（弱い推奨/エビデンスの確実性 B）に一定の有効性が示されているが推奨度は高くない。
- ・既存の薬物療法抵抗性の典型的三叉神経痛には、リドカイン静脈注射（5 mg/kg/60 分）がプラセボに比して有用であったことが示されている（弱い推奨/エビデンスの確実性 B）。
- ・その他、ラモトリギン、ガバペンチノイド（ガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリン）、バクロフェン、フェニトインあるいはホスフェニトインのいずれも臨床的に考慮されるが推奨度は低い（弱い推奨/エビデンスの確実性 C）。オピオイド鎮痛薬は三叉神経痛に対して推奨されない。
- ・非薬物療法としては、微小血管減圧術と神経遮断療法が単独または併用療法として選択される。

背景・目的

三叉神経痛の病型は、その病態（原因）によって分類・診断される。ICHD-3¹⁾ は、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三叉神経痛の疾患概念と病態（原因）に基づいている。

三叉神経痛の治療は薬物療法と非薬物療法に大別され、薬物療法は薬剤により治療効果が異なる。さらに、非薬物療法の有効性を検討する。

解説・エビデンス

1. 診断

13.1.1 「三叉神経痛」は、三叉神経枝の支配領域に限定した再発性、片側性の短時間の電気痛で、突然始まり終了する特徴を持ち、非侵害刺激によって誘発される。

三叉神経痛の病型は、典型的、二次性、特発性の 3 つに分類される（表 1）。

表 1 | ICHD-3 における三叉神経痛の分類

13.1	「三叉神経の病変または疾患による疼痛」
13.1.1	「三叉神経痛」
13.1.1.1	「典型的三叉神経痛」
13.1.1.1.1	「典型的三叉神経痛，純粹発作性」
13.1.1.1.2	「持続痛を伴う典型的三叉神経痛」
13.1.1.2	「二次性三叉神経痛」
13.1.1.2.1	「多発性硬化症による三叉神経痛」
13.1.1.2.2	「占拠性病変による三叉神経痛」
13.1.1.2.3	「その他の原因による三叉神経痛」
13.1.1.3	「特発性三叉神経痛」
13.1.1.3.1	「特発性三叉神経痛，純粹発作性」
13.1.1.3.2	「持続痛を伴う特発性三叉神経痛」

典型的三叉神経痛は、三叉神経（根）への血管圧迫による三叉神経痛で、MRI または手術中に三叉神経（根）の萎縮性変化（脱髄，神経脱失など）や位置異常が示されているものをいう。

二次性三叉神経痛は、原因となる疾患に伴って生じる三叉神経痛を指し、臨床的な評価では多くの患者において感覚障害が示されている。二次性三叉神経痛では多発性硬化症のプラーク（脱髄巣）を原因とするものが代表的で、占拠性病変の三叉神経（根）への接触が原因となるものの他、これら以外の原因疾患によって引き起こされる二次性三叉神経痛がある。

特発性三叉神経痛は、電気生理学的検査またはMRI 検査により明らかな異常が示されない三叉神経痛を指す。

三叉神経痛の診断は、以下の ICHD-3 の診断基準に基づいて行う。

13.1.1 「三叉神経痛」の診断基準

- A. 三叉神経枝の1つ以上の支配領域に生じ、三叉神経領域を越えて広がらない一側性の発作性顔面痛を繰り返し、B と C を満たす。
- B. 痛みは以下のすべての特徴をもつ
 - ① 数分の1秒～2分間持続する
 - ② 激痛
 - ③ 電気ショックのような、ズキンとするような、突き刺すような、または、鋭いと表現される痛みの性質
- C. 障害されている神経支配領域への非侵害刺激により誘発される
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

13.1.1.1 「典型的三叉神経痛」の診断基準

- A. 13.1.1 「三叉神経痛」の診断基準を満たす片側顔面痛の繰り返す発作
- B. MRI 上または手術中に三叉神経根の形態学的な変化（注 ①）を伴う神経血管圧迫所見（単なる接触所見ではない）が実証されている

◎注

- ① 典型的には萎縮か位置の異常。

◎コメント

神経血管圧迫による三叉神経根の萎縮や位置異常（あるいはその両方）は、13.1.1「三叉神経痛」の他覚所見や自覚症状とは独立して合併することがある。これらの解剖学的な変化が観察された場合に、三叉神経痛を13.1.1.1「典型的三叉神経痛」と診断する。

神経血管圧迫は、三叉神経根入口部（root entry zone：REZ）で生じることが多く、静脈よりも動脈による圧迫で症状が顕在化する。MRI検査では、三叉神経根の体積や断面積を計測することが可能である。萎縮性変化とは、脱髄、神経脱失、微小血管系の変化およびその他の形態学的変化を指す。三叉神経の萎縮性変化がどのような機序で痛みを引き起こすかは正確には解明されていない。ただし、術前に萎縮性変化が観察される症例では、微小血管減圧術の治療成績がよいことが示されている。

13.1.1.1「典型的三叉神経痛」と診断される患者の多くは、痛みの初発症状を記憶していることが多い。

13.1.1.1「典型的三叉神経痛」は、三叉神経第2枝または3枝に発症する。まれに痛みが両側に生じることもある（同時というよりも連続的な発症）。

13.1.1.1「典型的三叉神経痛」は、文献的には**前三叉神経痛**と呼ばれる非典型的な持続痛の発作が先行することがある。

痛み発作の間は、ほとんどの患者で無症状である。しかし、サブフォームの13.1.1.1.2「持続痛を伴う典型的三叉神経痛」では、障害されている領域に持続的な背景痛が存在する。

13.1.1.2「二次性三叉神経痛」の診断基準

- A. 13.1.1「三叉神経痛」の診断基準を満たす片側顔面痛の繰り返す発作があり、純粹発作性または持続性あるいはほぼ持続性の痛みを合併する
- B. 神経痛を起こす原因となることが知られている疾患があり、それにより神経痛の説明が可能である（注①）
- C. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない（注②）

◎注

- ①小脳橋角部の腫瘍や動静脈奇形、多発性硬化症などが原因疾患として知られる
- ② 13.1.1.2「二次性三叉神経痛」を引き起こす疾患を検索するためにはMRIが最適である。他の検査方法としては、三叉神経反射および三叉神経誘発電位のような神経生理検査がある。これらはMRI検査が施行できない患者に適している。

■コメントや注からの抜粋

1. 13.1.1.2.1「多発性硬化症による三叉神経痛」は多発性硬化症患者の2～5%に発症するとされ、時に両側性である。逆に、13.1.1「三叉神経痛」患者のなかでは、2～4%だけが多発性硬化症によるものである。三叉神経痛の症状は、多発性硬化症のまれな症状の1つである。
2. (多発性硬化症における) 橋病変は、三叉神経の脳幹内の三叉神経核への橋内中枢伝導路を障害する。橋病変は三叉神経視床路の二次ニューロンを障害し、非発作性の痛みや異常感覚(dysesthesia)を引き起こすことが多い。したがって、橋病変による痛みは、13.13.1「多発性硬化症(MS)による中枢性神経障害性疼痛」に分類される。
3. 多発性硬化症の患者のなかにも三叉神経根の神経血管圧迫が観察されることがある。このような場合には、神経への圧迫によって有痛性発作がより起こりやすい状態を多発性硬化

症が誘導していると考えられている。

4. 13.1.1.2.1「多発性硬化症による三叉神経痛」は、13.1.1.1「典型的三叉神経痛」に比べて、薬理学的および外科的介入に対して抵抗性である。
5. 13.1.1.2.2「占拠性病変による三叉神経痛」患者では、臨床的に検出可能な感覚障害の他覚的徴候を伴うことも伴わないこともあるが、三叉神経脳幹反射のような電気生理学的検査ではほぼすべての患者で異常を示す。
6. 頭蓋底の骨変形、結合組織病、動静脈奇形、硬膜動静脈瘻、ニューロパチーまたは神経過興奮を引き起こす遺伝性疾患が原因疾患として認識されている。

13.1.1.3 「特発性三叉神経痛」の診断基準

- A. 13.1.1. 「三叉神経痛」の診断基準を満たす片側顔面痛の繰り返す発作があり、純粹発作性または持続性あるいは、ほぼ持続性の痛みを合併する
- B. 13.1.1.1 「典型的三叉神経痛」または 13.1.1.2 「二次性三叉神経痛」が電気生理学的検査および MRI を含む適切な検査により否定されている（注 ①）
- C. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

◎注

- ① 血管および三叉神経または三叉神経根（あるいはその両方）との接触所見は、健常人においても神経画像検査により得られる一般的所見である。このような接触所見が 13.1.1 「三叉神経痛」の患者で発見され、三叉神経根の形態学的な変化（例：萎縮または位置の異常）が認められない場合、13.1.1.1 「典型的三叉神経痛」の診断基準が満たされず、特発性三叉神経痛と考えられる。

2. 治療

a) 薬物療法

三叉神経痛に対するカルバマゼピンの有効性は、1960年代に実施された3つのプラセボ対照試験により示されている。多くは14日間の投与後に、カルバマゼピン群における著効ないしは有効と判定した患者の割合（約70%）がプラセボ群よりも多いことにより有効性が示されている²⁻⁵⁾。ただし、有害事象（めまい、ふらつき、顆粒球減少、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死、Stevens-Johnson 症候群）に関する忍容性の低さと薬物相互作用（代謝酵素 CYP3A4 を誘導する）により、慎重に適応を判断することが必要である³⁾。

三叉神経痛に対する BoNT-A は4つのプラセボ対照試験が実施されているが、その有効性指標として有効以上の判定例の割合や痛み評価の改善、発作回数が用いられており一貫性がないため一概に比較はできない。また、試験ごとに使用単位（25～100単位）が異なるため、一定の有効性が認められているが推奨度は高くない⁶⁾。

オクスカルバゼピン（わが国では販売中止）はカルバマゼピンのケトアナログで Na チャネル機能の修飾作用を持ち、アレルギー反応が少ないことと薬物相互作用が少ないことが特徴である。3つのプラセボ対照試験が実施されており、2つで有効性が示されているが、1つでプラセボ群に対する有効性が示されなかった。このため、一定の有効性が示されているが推奨度は高くない⁷⁾。

既存の薬物療法抵抗性の三叉神経痛を対象として、リドカインの静注（5 mg/kg/60分）を60分間投与するプラセボ対照試験が1つ実施されている。この試験では、リドカイン単回投与により24時間後まで有効性が確認されているが、観察期間が短いこと、参加症例数が少ない

ことから、カルバマゼピンの服用が困難な症例や抵抗性の場合に推奨される⁸⁾。

そのほか、ラモトリギン、ガバペンチノイド（ガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリン）、バクロフェン、フェニトインあるいはホスフェニトインのいずれも臨床的に考慮されるが、推奨度は低い^{5,9,10)}。また、オピオイド鎮痛薬は三叉神経痛に対して有効性を示した報告はなく、推奨されない⁵⁾。

b) 非薬物療法

三叉神経痛に対して薬物療法が無効ないしは効果不十分である、あるいは薬物療法の忍容性が低い場合には、非薬物療法を早期から選択肢として検討することが必要である⁵⁾。

三叉神経痛に対する非薬物療法は、微小血管減圧術と神経遮断療法に大別される。神経遮断療法には、三叉神経（節）高周波熱凝固、グリセロール/アルコール神経（節）破壊術、バルーン神経節圧迫法、三叉神経部分切断術、ガンマナイフ治療が実施されている。微小血管減圧術と神経遮断療法を比較した研究はなく、また、それぞれの治療について十分なエビデンスはない。ただし、それぞれの治療成績および臨床経験から微小血管減圧術と神経遮断療法の比較においては、微小血管減圧術のほうがやや推奨度が高いと考えられている⁵⁾。神経遮断療法におけるそれぞれの治療法について直接的に比較した研究はなく、いずれかが優れているとするエビデンスはないが、神経血管圧迫が明確ではない三叉神経痛においては治療選択肢の1つとして挙げられている⁵⁾。そのほか、心理療法や看護ケアも治療選択肢の1つとして挙げられている⁵⁾。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211. (日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.)
- 2) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014; (4): CD005451.
- 3) Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al: AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol 2008; 15(10): 1013-1028.
- 4) Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al: Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology 2008; 71(15): 1183-1190.
- 5) Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al: European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. Eur J Neurol 2019; 26(6): 831-849.
- 6) Morra ME, Elgebaly A, Elmarazy A, et al: Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin A therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Headache Pain 2016; 17(1): 63.
- 7) Zhou M, Chen N, He L, et al: Oxcarbazepine for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2017; (12): CD007963.
- 8) Stavropoulou E, Argyra E, Zis P, et al: The effect of intravenous lidocaine on trigeminal neuralgia: a randomized double blind placebo controlled trial. ISRN Pain 2014; 2014: 853826.
- 9) Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al: Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 1997; 73(2): 223-230.
- 10) Yuan M, Zhou HY, Xiao ZL, et al: Efficacy and safety of gabapentin vs. carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia: a meta-analysis. Pain Pract 2016; 16(8): 1083-1091.

検索式・参考にした二次資料

・検索 DB: PubMed (2021/7/5)
"trigeminal neuralgia" + pharmacotherapy OR non-pharmacotherapy + "systematic review" 47 件

有痛性三叉神経ニューロパチー，その他の顔面痛はどのように診断し治療するか

推奨

- ・有痛性三叉神経ニューロパチー，その他の顔面痛は，ICHD-3 に準拠して診断する。

推奨：該当なし

- ・有痛性三叉神経ニューロパチーを含む ICHD-3 の 13. 「脳神経の有痛性病変およびその他の顔面痛」の中で神経障害性疼痛に分類される顔面痛は，神経障害性疼痛に対する薬物療法が推奨されている。

強い推奨/エビデンスの確実性 A

- ・薬物療法抵抗性あるいは忍容性が低い場合にニューロモデュレーションが施行されることがある。

弱い推奨/エビデンスの確実性 B

- ・神経障害性疼痛に分類されない顔面痛について推奨されている薬物療法はない。

背景・目的

有痛性三叉神経ニューロパチー，その他の顔面痛の診断は，ICHD-3¹⁾ に基づき行われる。

有痛性三叉神経ニューロパチー，その他の顔面痛に対する治療は，薬物療法と非薬物療法に大別される。薬物療法について有痛性三叉神経ニューロパチーに特化したエビデンスはないが，有痛性三叉神経ニューロパチーが国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain：IASP）の神経障害性疼痛に分類されることから，神経障害性疼痛の薬物療法のエビデンスが外挿される。非薬物療法についても同様に，有痛性三叉神経ニューロパチーに特化したエビデンスはないが，神経障害性疼痛に対する非薬物療法のエビデンスが外挿される。神経障害性疼痛に分類されない顔面痛についてのエビデンスは乏しく推奨される薬物療法はない。

解説・エビデンス

1. 診断

13.1.2 「有痛性三叉神経ニューロパチー」は，13.1.1 「三叉神経痛」以外の三叉神経の1枝以上の神経領域に生じる顔面痛で，他の疾患が原因となる神経損傷の存在が示唆されている（表1）。主な痛みの訴えは，通常，持続性またはほぼ持続性で，一般的に焼けつくようなあるいは絞られるようなと表現され，ピンや針で突かれるような感覚と類似する。短時間の痛みの発作が重なって出現することがあるが，これらは主たる疼痛症状とは異なる。このような痛みの組み合わせがあることから，有痛性三叉神経ニューロパチーは三叉神経痛のサブタイプとは区別される。三叉神経の支配領域に臨床的に検知可能な感覚脱失や機械的アロディニア，冷痛覚過敏を伴い，IASP の神経障害性疼痛の診断基準を満たす。一般に，アロディニアを示す範囲は，三叉神経痛で観察されるようなトリガーゾーンよりもかなり広範である。

表 1 | ICHD-3 における有痛性三叉神経ニューロパチーの分類

13.1	「三叉神経の病変または疾患による疼痛」
13.1.2	「有痛性三叉神経ニューロパチー」
13.1.2.1	「帯状疱疹による有痛性三叉神経ニューロパチー」
13.1.2.2	「帯状疱疹後三叉神経痛」
13.1.2.3	「外傷後有痛性三叉神経ニューロパチー」
13.1.2.4	「その他の疾患による有痛性三叉神経ニューロパチー」
13.1.2.5	「特発性有痛性三叉神経ニューロパチー」

13.1.2.1 「帯状疱疹による有痛性三叉神経ニューロパチー」の診断基準

- A. 発症から 3 ヶ月未満の片側顔面痛で三叉神経の 1 枝以上の支配領域に分布する
- B. 以下のいずれか 1 つ以上を満たす
- ① 帯状疱疹による皮疹が痛みと同じ三叉神経の支配領域に発現している
 - ② 帯状疱疹ウイルスがポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法により髄液中から検出されている
 - ③ 病変の基部から得られた細胞において、帯状疱疹ウイルス抗原に対する直接的免疫蛍光アッセイあるいは帯状疱疹ウイルス DNA に対する PCR アッセイが陽性である
- C. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

13.1.2.2 「帯状疱疹後三叉神経痛」の診断基準

- A. 三叉神経枝の 1 枝または 2 枝以上の支配領域に起こる片側顔面痛で、3 ヶ月を超えて持続または繰り返し、C を満たす
- B. 痛みと同じ三叉神経の支配領域に帯状疱疹の既往がある
- C. 痛みは帯状疱疹感染と時期的に一致して発現した (注 ①)
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

◎注

- ① 痛みは帯状疱疹の皮疹がまだ活動期にある時期から生じることが多いが、皮疹が治癒してから痛みが起きることもある。このような症例では、帯状疱疹による皮疹の後遺症として、蒼白色または明紫色の瘢痕がみられることもある。

13.1.2.3 「外傷後有痛性三叉神経ニューロパチー」の診断基準

- A. 三叉神経枝の 1 枝以上の支配領域に起こる顔面または口部 (あるいはその両方) の痛みで、C を満たす
- B. 三叉神経に対する明確な外傷 (注 ①) の既往があり、三叉神経機能不全を示す臨床的に明らかな陽性徴候 (痛覚過敏, アロディニア) または陰性徴候 (感覚低下, 痛覚鈍麻) (あるいはその両方) を伴う
- C. 原因となる証拠として、以下の両方が示されている
- ① 痛みは外傷を受けた三叉神経支配領域に局在している
 - ② 痛みは三叉神経の外傷から 6 ヶ月未満で発現している
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

◎注

- ① 三叉神経に対する外傷は、機械的、化学的、温度的、または放射線による障害を含む。三叉神経節または神経根に対する神経焼灼術後に 1 枝以上の三叉神経領域に神経障害性疼痛が生じることがある。

13.1.2.4 「その他の疾患による有痛性三叉神経ニューロパチー」の診断基準

- A. 三叉神経枝の1枝以上の支配領域に起こる顔面または口部（あるいはその両方）の痛みで、**C**を満たす
- B. これまで述べてきた以外の三叉神経ニューロパチーの原因となることが知られている疾患が診断されており、三叉神経枝の1枝以上の三叉神経機能不全を示す臨床的に明らかな陽性徴候（痛覚過敏、アロディニア）または陰性徴候（感覚低下、痛覚鈍麻）（あるいはその両方）を伴う
- C. 原因となる証拠として、以下の両方が示されている
 - ① 痛みは原因となる疾患の三叉神経支配領域と同じ領域にある
 - ② 痛みは、その疾患の発症の後に発現した。または、痛みがその疾患の診断の契機となった
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

13.1.2.5 「特異性有痛性三叉神経ニューロパチー」の診断基準

- A. 片側または両側の三叉神経枝の1枝以上の支配領域の顔面痛で、**B**を満たす
- B. 三叉神経機能不全を示す臨床的に明らかな陽性徴候（痛覚過敏、アロディニア）または陰性徴候（感覚低下、痛覚鈍麻）（あるいはその両方）を伴う
- C. 原因となる疾患は特定されていない
- D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

13.1.2 「有痛性三叉神経ニューロパチー」以外の顔面痛の診断は、ICHD-3¹⁾に基づき行うが（表2）、さらに神経障害性疼痛の定義を満たしているかについては、IASPの神経障害性疼痛診断アルゴリズム（Grading system, 図1）を使用する²⁾。このアルゴリズムでは、疼痛範囲が神経解剖学的に妥当であり、なおかつ体性感覚神経系の病変または疾患を示唆する症状を伴う場合に、神経障害性疼痛の可能性があると判断される。さらに体性感覚神経系の病変または疾患を示す妥当な理学所見の異常（疼痛部位に一致する感覚低下や感覚過敏、当該反射の異常）や検査所見（画像検査、電気生理学的検査、皮膚生検など）の異常について両方を伴う場合に当該神経の神経障害性疼痛と確定される。なお、これら両方の所見を伴わない場合でも一方を伴えば、当該神経の神経障害性疼痛の要素を病態内に一部もっていると考えられる²⁾。ICHD-3の13. 「脳神経の有痛性病変およびその他の顔面痛」の中で、神経障害性疼痛に分類されるのは、13.1.2 「有痛性三叉神経ニューロパチー」、13.2.2 「有痛性舌咽神経ニューロパチー」、13.3.2 「有痛性中間神経ニューロパチー」、13.4 「後頭神経痛」および13.13 「中枢性神経障害性疼痛」である。

2. 治療

有痛性三叉神経ニューロパチーの原因となる神経障害性疼痛疾患はさまざまであり、一般論としてそれぞれの疾患ごとに臨床試験を実施することはきわめて困難であると考えられる。神経障害性疼痛の原因となる疾患は多岐にわたるため、わが国の厚生労働省および欧州医薬品庁欧州医薬品委員会は、2種類以上の末梢性神経障害性疼痛疾患に対してランダム化プラセボ対照比較試験で有効性が示されている薬剤に対しては「末梢性神経障害性疼痛」を承認病名とし、さらに、1種類以上の中枢性神経障害性疼痛疾患に対してランダム化プラセボ対照比較試験で有効性が示されれば「神経障害性疼痛」を承認病名とする承認方法^{3,4)}を批准している。

表 2 | ICHD-3 における有痛性三叉神経ニューロパチー以外の舌咽神経痛/中間神経痛と有痛性ニューロパチー, 他の顔面痛の分類

13.2	「舌咽神経の病変または疾患による疼痛」
13.2.2	「有痛性舌咽神経ニューロパチー」
13.2.2.1	「既知の原因による有痛性舌咽神経ニューロパチー」
13.2.2.2	「特発性有痛性舌咽神経ニューロパチー」
13.3	「中間神経の病変または疾患による疼痛」
13.3.2	「有痛性中間神経ニューロパチー」
13.3.2.1	「帯状疱疹による有痛性中間神経ニューロパチー」
13.3.2.2	「帯状疱疹後中間神経痛」
13.3.2.3	「その他の疾患による有痛性中間神経ニューロパチー」
13.4	「後頭神経痛」
13.5	「頸部-舌症候群」
13.6	「有痛性視神経炎」
13.7	「虚血性眼球運動神経麻痺による頭痛」
13.8	「トロサ・ハント症候群」
13.9	「傍三叉神経性眼交感神経症候群 (レーダー症候群)」
13.10	「再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー」
13.11	「口腔内灼熱症候群 (BMS)」
13.12	「持続性特発性顔面痛 (PIFP)」
13.13	「中枢性神経障害性疼痛」
13.13.1	「多発性硬化症 (MS) による中枢性神経障害性疼痛」
13.13.2	「中枢性脳卒中後疼痛 (CPSP)」

わが国においても厚生労働省がこの考え方に倣って承認病名を決定していることから、日本ペインクリニック学会ではこの考え方に基づいた「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」⁵⁾をすでに発行してきた。本ガイドラインにおいては13.1.2「有痛性三叉神経ニューロパチー」について、2020年4月時点の承認薬に update して推奨する (図2)。この推奨は、英国 NICE ガイドライン⁶⁾ および神経障害性疼痛のシステマティックレビューおよびメタアナリシス論文⁷⁾と基本的に合致する。

第一選択薬としては、Ca チャネル $\alpha_2\delta$ リガンド、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、三環系抗うつ薬が挙げられる。Ca チャネル $\alpha_2\delta$ リガンドのなかでは、プレガバリンが末梢性神経障害性疼痛の2疾患 (帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー) だけでなく、脊髄損傷後疼痛に対して国際共同試験で有用性が示されており、13.13「中枢性神経障害性疼痛」を含む神経障害性疼痛全般への有効性が確立している (強い推奨/エビデンスの確実性 A)。ミロガバリンは末梢性神経障害性疼痛2疾患 (帯状疱疹後神経痛⁸⁾、糖尿病性ニューロパチー⁹⁾) でのエビデンスを確立している (強い推奨/エビデンスの確実性 A)。ミロガバリンの副作用については、重篤なものではなく、最も頻度の高い副作用は眠気で、次いで浮動性めまいであった。眠気 (傾眠) は 20 mg/日群で約 17%、30 mg/日群で約 23% であったが、いずれも軽症で、また、処方開始および増量後 2~3 日間で、多くの患者の副作用が寛解している。SNRI のデュロキセチンは、糖尿病性ニューロパチーなどの神経障害性疼痛に対する有効性が示され、英国 NICE ガイドラインにおいて 2010 年には糖尿病性ニューロパチーのみで第一選択薬とされていたが、2013 年⁶⁾には末梢性神経障害性疼痛全般に対して第一選択薬として提案されるよう

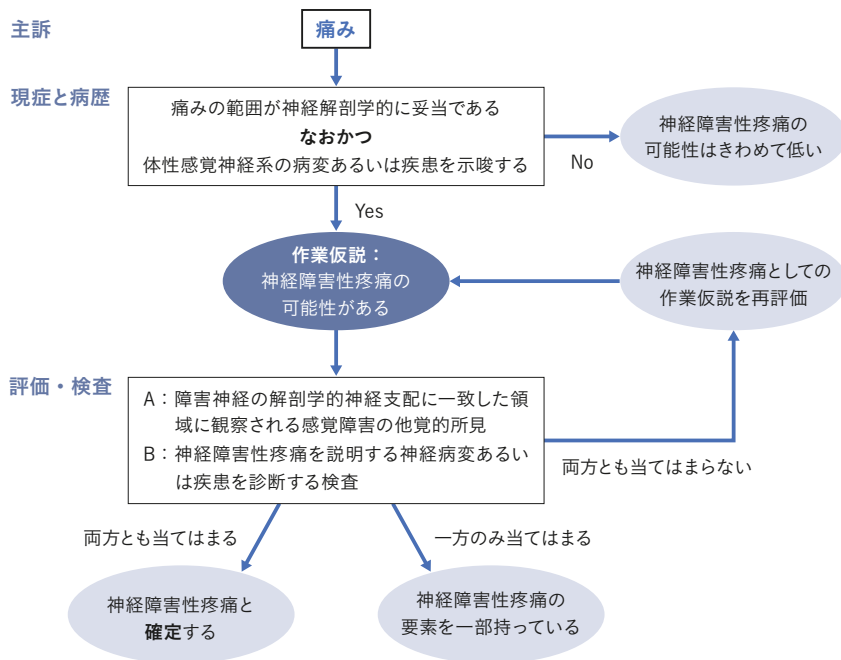


図 1 | 神経障害性疼痛診断アルゴリズム

〔Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al : Neuropathic pain : Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 ; 70(18) : 1630-1635. より改変して転載。日本語訳は、日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ。神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン第2版。真興交易、2016 に則った〕

になった（**強い推奨/エビデンスの確実性 A**）。三環系抗うつ薬（特にアミトリプチリン）も複数の末梢性神経障害性疼痛疾患に対して有用性が示されている（**弱い推奨/エビデンスの確実性 A**）。ただし、三環系抗うつ薬は高用量では心毒性による心突然死のリスクが高まること、特に 65 歳以上では注意を要することが示されており慎重な適応判断が必要である⁷⁾。

第二選択薬には、1 種類の神経障害性疼痛疾患に鎮痛効果が示された薬剤が挙げられており、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン[®]）と弱オピオイドであるトラマドールが挙げられる。ノイロトロピン[®] は、帯状疱疹後神経痛に対して有効性が示されており、副作用がきわめて少なく、腎障害のリスクがないため日本腎臓学会による『CKD 診療ガイド 2012』においても正常者と同用量での使用が許容されている（**弱い推奨/エビデンスの確実性 A**）。トラマドールは μ オピオイド受容体作動薬としての作用とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持つ（**弱い推奨/エビデンスの確実性 B**）。オピオイド受容体作動薬であるが精神依存性が少なく、わが国では向精神薬や習慣性医薬品にも指定されていない。日本ペインクリニック学会『神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン』⁵⁾ では、第 1 版では他のオピオイド鎮痛薬と同様に第三選択薬に位置づけられていたが、精神依存性が低いことから第 2 版では第二選択薬に位置づけられるようになった。弱オピオイド鎮痛薬であるが、ペンタゾシンやブプレノルフィンとは異なり、トラマドールは μ オピオイド受容体に対して完全作動薬として働くため鎮痛効果に天井効果がなく、用量依存性に鎮痛効果が得られる（ただし、高用量では痙攣の危険性が報告されているので臨床使用では用量設定に 400 mg/日の上限があることが理解されていない）。

第三選択薬には、複数の神経障害性疼痛の病態（疾患）に対して有用性が確立しているが、

第一選択薬 [複数の病態に対して有効性が確認されている薬剤]

- ・Caチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド：プレガバリン，ミロガバリン，ガバペンチン
- ・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：デュロキセチン
- ・三環系抗うつ薬（TCA）：アミトリプチリン，ノルトリプチリン，イミプラミン



第二選択薬 [1つの病態に対して有効性が確認されている薬剤]

- ・ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤（ノイロトロピン®）
- ・トラマドール



第三選択薬

- ・麻薬性鎮痛薬：オキシコドン，フェンタニル，モルヒネ，ブプレノルフィン，など

図2 | 痛性ニューロパチーを主とした神経障害性疼痛に対する薬物療法アルゴリズム

〔日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ・神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン第2版，真興交易，2016より転載〕

長期使用に際して留意点が必要な薬剤が挙げられており，具体的にはオピオイド鎮痛薬が該当する。オピオイド鎮痛薬にはわが国では，非がん性慢性疼痛に対して適応をもつ徐放性オピオイド鎮痛薬としてオキシコドン徐放剤（保険適用：中等度～高度の慢性疼痛），フェンタニル経皮薬（保険適用：中等度～高度の慢性疼痛），ブプレノルフィン経皮薬（保険適用：腰痛症，変形性関節症）がある。オピオイド鎮痛薬は神経障害性疼痛に対してもNNT（number needed to treat）が最も小さい薬剤の1つであり，高い有効性が期待できる。ただし，オピオイド鎮痛薬の留意点として用量依存性の副作用（特に便秘）とそれに伴うQOLの低下，精神依存性の発現についての長期安全性に関する知見が十分に蓄積されていないことが挙げられ，厳格な管理のもとで使用されなければならない¹⁰⁾（**弱い推奨/エビデンスの確実性A**）。

これら以外の薬剤では，末梢性神経障害性疼痛に対してBoNT-Aの有効性と安全性が複数の試験で示されている^{11,12)}が³⁾，いずれも研究対象者数が限定的であるため推奨度は高くはなく，今後の追試が必要であると判断されている（**弱い推奨/エビデンスの確実性C**）⁷⁾。末梢性神経障害性疼痛に対してリドカイン静注の有効性と安全性が複数の試験で示されている¹³⁾が³⁾，いずれも研究対象者数が限定的であるため推奨度は高くはなく，今後の追試が必要であると判断されている⁷⁾。

神経障害性疼痛全般に対して，薬物療法が十分に有効でない場合および忍容性が低い場合には，ニューロモデュレーション（脊髄刺激療法，大脳刺激療法，脳深部刺激療法，経皮的末梢神経刺激療法，経頭蓋磁気刺激療法）が推奨される¹⁴⁾。後頭神経痛に対して大後頭神経パルス療法が有効との報告もある^{15,16)}。ただし，痛性三叉神経ニューロパチーに対して脊髄刺激療法は選択されない。そのほか，明確なエビデンスはないが認知行動療法などの心理療法，神経ブロック療法などの非薬物療法も行われることがある。

ICHD-3の13，「脳神経の痛性病変およびその他の顔面痛」の中で，神経障害性疼痛に分類されない疾患については，原因となる疾患の治療以外に推奨されている薬物療法はない。13.11「口腔内灼熱症候群（BMS）」についてはクロナゼパムとトラゾドン，アズレン含嗽薬とラフチジン

の併用，局所麻酔薬の口腔内投与などの報告事例がある（**弱い推奨/エビデンスの確実性 C**）¹⁷。13.12「持続性特発性顔面痛（PIFP）」については，三環系抗うつ薬（アミトリプチリン 25～100 mg/日），ベンラファキシン，fluoxetine，プレガバリン，ガバペンチンの一部有用性が示されている（**弱い推奨/エビデンスの確実性 C**）¹⁸。同様に非薬物療法についても十分なエビデンスは報告されていない。13.11「口腔内灼熱症候群（BMS）」については経頭蓋磁気刺激療法，近赤外線光線療法，舌プロテクター装着，認知行動療法などが行われている^{17,18}。13.12「持続性特発性顔面痛（PIFP）」については認知行動療法，催眠療法，翼口蓋神経節高周波熱凝固，翼口蓋神経節刺激療法，BoNT-Aなどの報告があるがエビデンスとしては十分でない（**弱い推奨/エビデンスの確実性 C**）¹⁸。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia 2018 ; 38(1) : 1-211.(日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳) : 国際頭痛分類 第3版. 医学書院, 2018.)
- 2) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al : Neuropathic pain : re-definition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 ; 70(18) : 1630-1635.
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドラインについて. <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T20122810070.pdf>
- 4) European Medicines Agency. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/025203enfin.pdf>
- 5) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン第2版. 真興交易, 2016.
- 6) National Institute for Health and Care Excellence(NICE) guideline. Neuropathic pain in adults : pharmacological management in non-specialist settings(2013).
- 7) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al : Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults : a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015 ; 14(2) : 162-173.
- 8) Kato J, Matsui N, Kakehi Y, et al : Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients. Pain 2019 ; 160(5) : 1175-1185.
- 9) Baba M, Matsui N, Kuroha M, et al : Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. J Diabetes Investig 2019 ; 10(5) : 1299-1306.
- 10) CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/prescribing/guideline.html>
- 11) Wei J, Zhu X, Yang G, et al : The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain : a meta-analysis of randomized controlled trials. Brain Behav 2019 ; 9(10) : e01409.
- 12) Meng F, Peng K, Yang JP, et al : Botulinum toxin-A for the treatment of neuralgia : a systematic review and meta-analysis. J Pain Res 2018 ; 11 : 2343-2345.
- 13) Zhu B, Zhou X, Zhou Q, et al : Intra-venous lidocaine to relieve neuropathic pain : a systematic review and meta-analysis. Front Neurol 2019 ; 10 : 954.
- 14) Deer TR, Krames E, Mekhail N, et al : The appropriate use of neurostimulation : new and evolving neurostimulation therapies and applicable treatment for chronic pain and selected disease states. Neuromodulation 2014 ; 17(6) : 599-615.
- 15) Vanelderden P, Rouwette T, De Vooght P, et al : Pulsed radiofrequency for the treatment of occipital neuralgia : A prospective study with 6 months of follow-up. Reg Anesth Pain Med 2010 ; 35(2) : 148-151.
- 16) Vanelderden P, Lataster A, Levy R, et al : 8. Occipital Neuralgia. Pain Pract 2010 ; 10(2) : 137-144.
- 17) de Souza IF, Marmora BC, Rados PV, et al : Treatment modalities for burning mouth syndrome : a systematic review. Clin Oral Invest 2018 ; 22(5) : 1893-1905.
- 18) Weiss AL, Ehrhardt KP, Tolba R : Atypical facial pain : a comprehensive, evidence-based review. Curr Pain Headache Rep 2017 ; 21(2) : 8.

検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2021/7/26)
- ・ "neuropathic pain" + pharmacotherapy + non-pharmacotherapy +/- "systematic review" 257 件