



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

IV. 群発頭痛 Cluster headache

1. はじめに

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

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

群発頭痛は、以前は片頭痛の一亜型としてとらえられていたが、現在は国際頭痛学会の頭痛分類委員会 (Headache

Classification Committee of the International Headache Society: IHS) により片頭痛から独立した疾患単位として扱われ (表12)、その診断基準も表13のように明示されている。

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

今回は2001年10月までにPubMedに登録された文献 (1966年～2001年10月) から英語又は日本語で発表された論文で、片頭痛急性期治療を扱ったものを検索した。また医中誌 Web を用いて同様に日本語による文献も検索した。

2. 群発頭痛の治療

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

1) 頭痛発作時の治療

頭痛発作時の治療は、以下のようなものがある。

A. トリプタン系薬剤 (スマトリプタン、ゾルミトリプタンなど) の頓用

トリプタン系薬剤は外国では群発頭痛の頓用特効薬としてすでに定着しており、スマトリプタンでは6mg皮下投与が極めて有効とされている。スマトリプタンの急性期群発頭痛に対する大規模臨床試験では、スマトリプタンは皮下投与後10分以内ですでに頭痛抑制効果を示し、15分で74%が頭痛減弱し、30分で77%が完全寛解を示したと報告されている²⁾³⁾ (Ib)。

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

表12 国際頭痛学会による群発頭痛の分類

- | |
|---|
| 3. 1 群発頭痛 (Cluster headache) |
| 3. 1. 1 周期性不明の群発頭痛 (Cluster headache periodicity undetermined) |
| 3. 1. 2 反復発作性群発頭痛 (Episodic cluster headache) |
| 3. 1. 3 慢性群発頭痛 (Chronic cluster headache) |
| 3. 1. 3. 1 初発時より慢性のもの (Unremitting from onset) |
| 3. 1. 3. 2 反復発作性から慢性に移行したもの (Evolved from episodic) |
| 3. 2 慢性発作性片側頭痛 (Chronic paroxysmal hemicrania) |
| 3. 3 診断基準を満たさない群発頭痛様疾患 (Cluster headache-like disorder not fulfilling above criteria) |

表 13 国際頭痛学会による群発頭痛の診断基準

群発頭痛

- A. 次の B～D を満足する発作が 5 回以上ある。
 B. 眼窩部、眼窩上部および / または側頭部に片側性の激しい痛みが、治療しなければ 15～180 分間持続する。
 C. 痛みと同側に次のうち少なくとも 1 項目をとまなう。
 1. 結膜充血
 2. 流涙
 3. 鼻閉
 4. 鼻汁
 5. 前額と顔面の発汗
 6. 縮瞳
 7. 眼瞼下垂
 8. 眼瞼浮腫
 D. 発作頻度が 1 回 / 2 日～8 回 / 日である。
 E. 次のうち 1 項目を満たす。
 1. 臨床的に器質性疾患を否定しうる。
 2. 臨床的に器質性疾患を疑われても検査により否定できる。
 3. 器質性疾患が存在しても、経過から群発頭痛との関係が否定できる。

反復発作性群発頭痛

- A. 上記群発頭痛の診断基準を満たす。
 B. 未治療患者では、短くとも 14 日間の寛解期をはさんで、頭痛群発期が少なくとも 7 日～1 年間持続する。

慢性群発頭痛

- A. 上記群発頭痛の診断基準を満たす。
 B. 1 年間あるいはそれ以上の期間にわたり、14 日間以上の寛解期が見られない。

(II)。

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

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

B. 100% 酸素をフェイスマスク側管より 7L/分で 15 分間吸入

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

C. リドカイン、コカイン^{13)～15)}

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

D. エルゴタミン製剤

海外では酒石酸エルゴタミンは吸入型が使用されており、有効な症例も多く報告されている¹⁶⁾ が、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されていない。また、本

邦では経口投与のみしか認可されておらず、経口薬では効果は期待できない (IV)。

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

E. 鎮痛薬 (非ステロイド系鎮痛薬)

群発頭痛の頭痛発作には通常の鎮痛薬 (非ステロイド系鎮痛薬) は無効である。

2) 群発頭痛の予防

A. 群発期における反復発作性群発頭痛の予防

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

a. カルシウム拮抗薬

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

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

b. 副腎皮質ステロイド

Kudrow ら¹⁹⁾ によるとブレドニン 40mg の投与により多くの例で改善がみられたが、厳密にプラセボとの二重盲検比較試験は行われていない (IV)。

c. エルゴタミン製剤²⁰⁾

表 14 群発頭痛治療薬のエビデンスサマリー

	薬剤	投与方法	Quality of evidence	科学的根拠	臨床的な効果	お勧め度	副作用
頭 痛 発 作 時	トリプタン						
	スマトリプタン*	皮下注	Ib (A)	++	++	A	時々
	スマトリプタン	経口	II (B)	++	+	B	時々
	スマトリプタン	鼻腔スプレー	II (B)	++	+	B	時々
	ゾルミトリプタン	経口	II (B)	++	+	B	時々
	酸素吸入						
	100% 酸素	吸入	II (B)	+	+	B	まれ
	エルゴタミン						
	酒石酸エルゴタミン	経口	IV (C)	+	+	C	時々
	ジヒドロエルゴタミン	経口	IV (C)	+	+	C	時々
予 防	リドカイン	点鼻	IV (C)	+	+	C	時々
	カルシウム拮抗薬						
	ベラパミル	経口	II (B)	+	+	B	まれ
	ロメリジン	経口	IV (C)	+	+	C	まれ
	ステロイド剤						
	プレドニン	経口	IV (C)	+	+	C	時々
	エルゴタミン						
	酒石酸エルゴタミン	経口	III (C)	+	+	C	時々
	炭酸リチウム	経口	IV (C)	+	+	C	頻繁

*群発頭痛の健保適用あり

酒石酸エルゴタミン (1~2mg) の就寝前の予防内服が有効な例も多いが、厳密にプラセボとの二重盲検比較試験は行われていない (III)。

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

d. β遮断薬

片頭痛では予防に有効である β 遮断薬は群発頭痛には無効のことが多く使用されない。

e. スマトリプタン

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

B. 慢性群発頭痛の予防

a. カルシウム拮抗薬

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

b. 炭酸リチウム^{22)~24)}

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

c. その他

最近、バルプロ酸²⁵⁾²⁶⁾、gabapentin²⁷⁾、topiramate²⁸⁾の有効性が報告されているが、まだ二重盲検比較試験は行われておらず、効果の確立には至っていない (IV)。

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

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

■ 3. その他の群発頭痛様頭痛

群発頭痛をはじめ、chronic および episodic paroxysmal hemicrania, SUNCT 症候群、hemicrania continua などは比較的短時間持続型という特徴を有し、しかも自律神経症状を伴うため近年 trigeminal-autonomic cephalalgias (TACs) と一括呼称され鑑別が必要である³²⁾。

表 15 群発頭痛発作時の治療の選択 (9th International Headache Research Seminar-Cluster Headache and Related Conditions, Copenhagen, November 20—22, 1998 による)

- ① フェイスマスク側管より純酸素吸入
- ② トリプタン系薬剤
- ③ 酒石酸エルゴタミン

表 16 反復発作性群発頭痛 (episodic cluster headache) の予防薬の選択 (9th International Headache Research Seminar-Cluster Headache and Related Conditions, Copenhagen, November 20—22, 1998 による)

- ① カルシウム拮抗薬
- ② ステロイド剤
- ③ 酒石酸エルゴタミン
- ④ メチセルジド (本邦未発売)
- ⑤ 炭酸リチウム
- ⑥ ビゾティフェン (本邦未発売)

表 17 慢性群発頭痛 (chronic cluster headache) の予防薬の選択 (9th International Headache Research Seminar-Cluster Headache and Related Conditions, Copenhagen, November 20—22, 1998 による)

- ① カルシウム拮抗薬
- ② 炭酸リチウム
- ③ メチセルジド (本邦未発売)
- ④ ビゾティフェン (本邦未発売)

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

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

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

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

インドメタシンが奏効する (III)。

3) SUNCT 症候群

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

4) 持続性片側頭痛 Hemicrania continua

常に一定の側に長期にわたって生じる持続性の頭痛。数日にわたり, 間歇的で持続的な頭痛を示すタイプもある。痛みの強さは中等度であるが夜間に眼瞼下垂, 縮瞳, 流涙, 発汗などの自律神経症状を伴って増強する³⁹⁾。女性に多く (男:女=1:2), 悪心や羞明といった片頭痛的な特徴と結膜充血・流涙といった群発頭痛的な特徴を示す。インドメタシンが有効である (III)。スマトリプタンは無効であったとの報告がある。

5) Hypnic Headache

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

文 献

1. Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, et al. Incidence of cluster headaches: a population-base study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 44: 433—437, 1994
2. Sumatriptan Cluster Headache Study Group: Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 325: 322—326, 1991
3. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, et al. the sumatriptan Cluster Headache Study Group: Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 88: 63—69, 1993
4. Hardebo JE. Subcutaneous sumatriptan in cluster headache: a time study of the effect on pain and autonomic symptoms. *Headache* 33: 18—21, 1993
5. Gobel H, Linder V, Heinze A, et al. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology* 51: 908—911, 1998
6. Hardebo JE, Darlof C. Sumatriptan nasal spray (20mg/

- dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 18 : 487—489, 1998
7. 坂井文彦, 福内靖男, 松本清, 他 : SN-308 (Sumatriptan) 皮下注射液の第 III 相臨床試験—群発頭痛患者を対象としたプラセボ注射液との二重盲検比較試験—. *臨床医薬* 16 : 301—323, 2000
 8. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 54 : 1832—1839, 2000
 9. Bernstein W. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 55 : 1239, 2000
 10. Horton BT. Histaminic cephalalgia : differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 31 : 325—333, 1956
 11. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 21 : 1—4, 1981
 12. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen air inhalation. *Arch Neurol* 42 : 362—363, 1985
 13. Barre F. Cocaine as an abortive agent in cluster headache. *Headache* 22 : 69—73, 1982
 14. Kitle JP, Grouse DS, Seybror ME. Cluster headache : local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol* 42 : 496—498, 1985
 15. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 35 : 83—84, 1995
 16. Graham JR, Malvea BP, Gram HF : Aerosol ergotamine tartrate for migraine and Horton's syndrome. *New Engl J Med* 263 : 802—804, 1960
 17. Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 6 : 51—54, 1986
 18. Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache : double-blind study versus placebo. *Neurology* 54 : 1382—1385, 2000
 19. Kudrow L. Cluster headache : mechanisms and management. New York : Oxford University Press, 1980
 20. Kudrow L. Cluster headache : diagnosis, management, and treatment. In : Dalessio DJ, Silberstein SD, editors. *Wolff's headache and other head pain*, 6th edn. Oxford : Oxford University Press, 171—197, 1993
 21. Monstad I, Krabbe A, Micieli G, et al. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 35 : 607—613, 1995
 22. Ekbom K. Lithium for cluster headache : review of literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 21 : 132—139, 1981
 23. Bussone G, Leone M, Peccarisi C. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 30 : 411—417, 1990
 24. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, et al. Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 17 : 673—675, 1997
 25. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache : an open clinical trial. *Cephalalgia* 9 : 195—198, 1989
 26. Wheeler S. Significance of migrainous features in cluster headache : divalproex responsiveness. *Headache* 53 : 234—236, 1998
 27. Ahmed F. Chronic cluster headache responding to gabapentin : a case report. *Cephalalgia* 20 : 252—253, 2000
 28. Wheeler SD, Carranza EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 53 : 234—235, 1999
 29. Tfelt-Hansen P. Cluster headache : general management and acute treatment : discussion summary. In : J Olesen, PJ Goadsby, editors. *Cluster Headache and Related Conditions*. Oxford : Oxford University Press ; p 253—254, 1999
 30. Tfelt-Hansen P. Prophylactic pharmacotherapy of cluster headache. In : J Olesen, PJ Goadsby, editors. *Cluster Headache and Related Conditions*. Oxford : Oxford University Press ; p257—263, 1999
 31. Ford RG, Ford KT, Swaid S, et al. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 38 : 1—9, 1998
 32. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headache with autonomic features, including new cases. *Brain* 1997 ; 120 : 193—209.
 33. Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?), treatable headache entity. *Headache* 1974 ; 14 : 105—108.
 34. Pascual J, Quijano J. A case of chronic paroxysmal hemicrania responding to subcutaneous sumatriptan. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1998 ; 65 : 407.
 35. Kudrow L, Esperansa P, Vijayan N. Episodic paroxysmal hemicrania? *Cephalalgia* 1987 ; 7 : 197—201.
 36. Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. *Cephalalgia* 1989 ; 9 : 147—156.
 37. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M. Possible usefulness of lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 1999 ; 53, 1609.
 38. Graff-Radford SB. SUNCT syndrome responsive to gabapentin (Neurotin). *Cephalalgia* 2000 ; 20 : 515—517.
 39. Sjaastad O, Spierings EL. 'Hemicrania continua' : another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 1984 ; 4 : 65—70.
 40. Raskin NH. The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988 ; 28 : 534—536