

## &lt;シンポジウム (1)ー7ー2&gt;片頭痛治療 Update

## 片頭痛発作予防薬

竹島多賀夫

(臨床神経 2012;52:973-975)

Key words : バルプロ酸,  $\beta$ 遮断薬, Ca拮抗薬, 脳梗塞, 共存症

## 緒 言

片頭痛は生活に支障をきたす頭痛発作をくりかえし患者と家族の日常の生活を阻害し、ひいては患者の人生を破壊する神経疾患である。まさに、Quality of life (QOL) をいちじるしく阻害する疾患である。現代における片頭痛治療のゴールは患者のQOLを改善し、片頭痛に罹患しているハンディキャップを最小限とすることであるといえる。片頭痛発作時の急性期治療のみでは、QOL阻害を十分改善できないばあいには予防療法をおこなう必要がある。慢性頭痛の診療ガイドライン<sup>1)</sup>では、月に2回以上の発作があれば、予防療法の必要性について検討してみることを推奨している。月に2回以上の発作があれば、すべての患者に予防療法をおこなうのではなく、急性期治療薬による治療で十分にQOLの改善がおこなえているかどうかを検討し、不十分な例では予防療法を実施するのである。片頭痛が慢性化し薬物乱用頭痛や慢性片頭痛<sup>2)3)</sup>に移行して難治化することを防止することが重要である。各国の片頭痛治療ガイドラインでも明確な基準は示されていないが、頭痛日数、片頭痛日数、服薬日数から概ね Table 1 のような基準で適応を検討する。

## 共存症と慢性化

薬剤の選択には、共存症についても考慮する。片頭痛と共存症をとともに改善する薬剤があれば良い選択肢になるし、少なくとも相互に悪影響をおよぼさない薬剤を選択する必要がある。片頭痛と共存症の関係は次の4つのパターンに類型することができる<sup>4)</sup>。すなわち、1) 偶発的な共存；2) 因果関係があるもの；3) 共通のリスク要因に由来するもの；4) 特定の脳の状態から由来するものである。

片頭痛の共存症として重要なものは、高血圧、心疾患、卵円孔開存、脳血管障害、うつ病、躁病、パニック障害、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記載されており<sup>1)</sup>、近年の疫学研究の成果から、レストレスレッグ症候群、子宮内膜症、メニエール病、甲状腺疾患、線維筋痛症、慢性疲労症候群なども挙げられている。高血圧は片頭痛と直接の相関はないが、ともに有病率の高い疾患であり、両方を有

する患者は多数存在する。偶発的な共存であっても、片頭痛のある高血圧症患者の降圧には、抗片頭痛作用のある降圧薬を選択すべきであり、少なくとも片頭痛を悪化させない降圧薬を選択すべきである。因果関係のある例としては、卵円孔開存による、前兆のある片頭痛の発症が挙げられる。うつ病患者の片頭痛有病率は高く、逆に片頭痛患者のうつ病の有病率も高いことが知られている。この双方向の相関を示す説明として、セロトニンの異常が共通のリスク要因として存在すると考えられている。片頭痛とてんかんは、いずれも発作性の機能的な疾患であるとの観点からその関連が論じられており、脳の感作減少や神経細胞の興奮閾値の低下といった共通する脳の状態が存在している。この脳の状態はイオンチャンネルの遺伝的異常や、ホルモンの変動による影響など、遺伝的要因、環境的要因で修飾されている。

また、近年、片頭痛と脳梗塞の関連が注目されている。メタ解析の結果からは、前兆のある片頭痛では脳梗塞の発症リスクが2.16倍(95%CI: 1.53~3.03)、前兆のない片頭痛は有意なリスクにならないことが示されている<sup>5)</sup>。45歳未満の女性では3.65倍(2.21~6.04)となるが、元々発症率が低いので実際の発症者はきわめて少ない。片頭痛を有する患者が、経口避妊薬を使用し、喫煙するとリスクは10倍となる。

さらに、片頭痛が慢性化し、薬物乱用頭痛や慢性片頭痛の状態に移行すると、難治化しやすい。片頭痛の慢性化を未然に防ぐという観点からも、片頭痛予防療法の意義は大きい<sup>6)</sup>。

## 予防薬の種類と使用のポイント

片頭痛予防効果について、良質のエビデンスがある薬剤を Table 2 に示した。

1) Ca拮抗薬：塩酸ロメリジンはわが国で開発されたCa拮抗薬で、有用性が証明されている。片頭痛の予防薬の第一選択薬のひとつである。10~20mg/日をもちいる。有害事象では、うつ、錐体外路症状に注意を要する。保険適用がみとめられている。ベラパミルは120~240mg/日をもちいる。徐脈、心抑制、重度便秘、イレウスに注意する。保険診療上の適応外使用がいわゆる55年通知に基づいて承認されている。

2) 抗てんかん薬：バルプロ酸は、片頭痛予防効果の良質なエビデンスがある。欧米ではすでに片頭痛治療薬として約20

Table 1 通常の片頭痛の予防療法の適応.

	適応なし	相対的適応	絶対適応
頭痛日数 (日/月)	<5	5 ~ 15	≥15
片頭痛日数 (日/月)	<3	3 ~ 8	≥8
服薬日数 (日/月)	<3	3 ~ 10	≥10
備考	急性期治療薬が使用できない ばあいは例外		

- ・頭痛日数, 片頭痛日数, 服薬日数のうち, いずれかが, 絶対適応の基準をみたせば予防療法を実施する. 3項目とも, 適応なしの範囲内であれば, 原則として予防療法はおこなわず, 急性期治療薬を中心とした治療をおこなう.
- ・頭痛日数, 片頭痛日数, 服薬日数は最近3カ月の平均を指標とする.
- ・頭痛日数は頭痛がある日すべてをカウントする.
- ・片頭痛日数は頭痛の特徴が片頭痛の診断基準を満たすか, トリプタン, エルゴタミンなど, 片頭痛の特異的治療薬が奏功する頭痛の日数<sup>2)3)</sup>
- ・服薬日数は, 急性期治療薬を使用した日数. 回数ではない. 1日に2回以上使用しても1日とカウントする.

Table 2 片頭痛予防薬: エビデンスのある薬剤.

カルシウム拮抗剤: ロメリジン, ベラパミル
抗てんかん薬: バルプロ酸 (徐放製剤を推奨), トピラマート
β遮断薬: プロプラノロール, メトプロロール, アテノロール, ナドロール
抗うつ薬: アミトリプチリン, イミプラミン, ノルトリプチリン, フルボキサミン, パロキセチン, セルトラリン, デュロキセチン
ACE阻害薬, ARB (降圧薬): リシノプリル, カンデサルタン, オルメサルタン
その他: フィーバーフュー, ビタミンB2 (リボフラビン), マグネシウム, 呉茱萸湯

年の使用経験が蓄積されており第一選択薬のひとつである。わが国でも公知申請により保険適用が認可された。用量に関しては種々の報告があるが、本邦では400mg~600mg/日が推奨されている<sup>7)</sup>。バルプロ酸は妊娠中の患者には禁忌である。妊娠可能な女性に使用する際には、投与量1,000mg以下、血中濃度70ug/ml以下、徐放錠をもちい他の抗てんかん薬と併用しないようにする。400μg/日の葉酸を食事ないしサプリメントから摂取するよう推奨されている。また、グルタミン酸AMPA受容体拮抗作用があるトピラマートは、バルプロ酸とほぼ同等の有用性が示されている。

3) β遮断薬: プロプラノロールは海外でも、わが国の慢性頭痛診療ガイドラインでも第一選択薬のひとつとして推奨されている。20mg~60mg/日の用量が使用されている。海外では多くの良質な臨床試験で片頭痛予防における有用性が示されており、高用量の120~240mg/日が推奨されている。プロプラノロールの他、メトプロロール、アテノロール、ナドロールなども有用である。β遮断薬の抗片頭痛作用は末梢性のβ遮断作用のみではなく、中枢における神経伝達にも関与する可能性が示唆されている<sup>8)</sup>。妊婦にやむをえず予防療法をおこなうばあいはプロプラノロールが選択される。

4) 抗うつ薬: 三環系抗うつ薬, アミトリプチリンは片頭痛の予防に有用である。低用量(5~10mg/日, 就寝前)から開始し, 効果を確認しながら漸増する。10~60mg/日が推奨されている。慢性頭痛患者はしばしば抑うつ状態を併発しているが, 臨床的に抑うつ状態に無い症例においても, アミトリプチリンの頭痛予防効果がみとめられる<sup>9)</sup>。

5) アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬, アンギオテンシンII受容体遮断薬(ARB): ACE阻害薬, ARBは副作用の少ない降圧薬として広く使用されている。最近ACE阻害薬, ARBの片頭痛予防効果が注目されるようになってきた。とくにリシノプリルとカンデサルタンは無作為化試験により有用性のエビデンスが示されている<sup>10)</sup>。

6) その他の薬剤: 急性期治療に汎用されるNSAIDsを, 月経時片頭痛などの短期的な予防治療に使用することがある。ナプロキセンは無作為盲検試験により有意な片頭痛予防効果が示されている。選択的Cox-2阻害薬が月経関連片頭痛の短期予防治療に有効との報告もある。頭痛ダイアリーなどで経過を確認しながら, 月経期のみ3~7日間, NSAIDsを予防投与すると有用である。

## 結 語

頭痛を専門とする者ばかりでなく, 多くの神経内科医が一次性頭痛を適正に診断し, 予防療法もふくめて適切な治療を実践することが, 片頭痛の慢性化, 難治化を防ぐという観点からも重要である。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織や団体講演料: GSK

## 文 献

- 1) 日本頭痛学会, 編. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2006.

- 2) Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-746.
- 3) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳ら, 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会. 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. *日本頭痛学会誌* 2007;34:192-193.
- 4) Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine. *Neurology* 1994;44 Suppl. 7:S4-S5.
- 5) Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- 6) 竹島多賀夫. 薬物乱用頭痛, 慢性連日性頭痛(慢性片頭痛, 変容片頭痛, 慢性緊張型頭痛). 鈴木則宏, 編. 頭痛診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2009. p. 200-224.
- 7) 山根清美, 荒木信夫, 竹島多賀夫ら. 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: 269-274.
- 8) Ayata C, Jin H, Kudo C, et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Annals of Neurology* 2006;59:652-661.
- 9) Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:54-63.
- 10) Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:65-69.

## Abstract

### Drugs for migraine prophylaxis

Takao Takeshima, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Headache Center, Tominaga Hospital

Migraine is a prevalent and disabling neurologic disorder. The aims of migraine management are lifting the burden of migraine and improvement of quality of life (QOL) of the sufferers. Chronification of episodic migraine would introduce refractory chronic migraine or medication overuse headache. The prevention of chronification of migraine is one of the major roles of prophylactic medication.

There are some classes of prophylactic drugs against migraine headache. The calcium blocker (lomeridine, verapamil), anti-epileptic drugs (valproate), beta-blockers (propranolol), and anti-depressant (amitriptyline) have high quality evidence in migraine prophylaxis. Migraine has varied comorbid disorders, such as hypertension, cardiac diseases, cerebrovascular diseases, psychiatric disorders, epilepsy, and allergic disorders. Upon choosing preventive drug, neurologists should consider the comorbid disorders. Recent studies revealed possible association of migraine and cerebrovascular diseases, especially in migraine with aura and in young women. Not only headache expert but every neurologist should have broad knowledge concerning migraine management.

(*Clin Neurol* 2012;52:973-975)

**Key words:** valproate, beta-blocker, Ca blocker, cerebral infarction, comorbid disorder

---