

＜シンポジウム (2)-9-3＞群発頭痛の病態解明と治療

群発頭痛の治療に関する最近の進歩

清水 利彦¹⁾

要旨：群発頭痛に関する治療法として薬物療法および非薬物療法がある。薬物療法は急性期治療および予防療法がある。群発頭痛急性期（発作期）治療薬としてスマトリプタン皮下注射および酸素療法がある。予防療法としてはカルシウム拮抗薬やステロイドがある。薬物療法以外の療法としては大後頭神経ブロック、脳深部刺激、後頭神経刺激、翼口蓋神経節刺激および迷走神経刺激などがおこなわれることがある。一部の治療法などでは二重盲検ランダム化比較試験がおこなわれているものもあり、これらの治療法は、今後、難治性群発頭痛などにおいて施行可能になっていくと推察される。

（臨床神経 2013;53:1131-1133）

Key words：群発頭痛，治療，後頭神経ブロック，翼口蓋神経節，脳深部刺激

はじめに

本稿では群発頭痛に関する新しい治療について2013年5月30日木曜日に東京国際フォーラムでおこなわれた第54回日本神経学会学術大会シンポジウムの内容を概説するものである。

群発頭痛急性期（発作期）治療薬

①トリプタン

トリプタンの中で群発頭痛急性期には、スマトリプタン3mg皮下注射（1日6mgまで）、スマトリプタン点鼻薬20mg/doseによる鼻腔内投与およびゾルミトリプタン5～10mgの経口投与がもちいられる。海外では、スマトリプタン6mgの皮下投与は副作用も少なく、長期間使用しても有効性が減弱しないことが報告されている¹⁾。皮下投与15分後に74%の症例で頭痛が減弱し、30分後には77%の症例で頭痛が完全寛解を示したと報告され、わが国においても有効性が確立されている²⁾。最近、海外においてもスマトリプタン6mg以下の皮下投与が有効とする検討も報告されている。点鼻薬による鼻腔内投与（20mg/dose）では二重盲検ランダム化比較試験にて30分以内に57%の症例で頭痛減弱をみとめ、その有効性が報告されているがわが国では保険適応外となっている。

ゾルミトリプタン経口投与も有効なばあいが多く、わが国では保険適応外である。なお最近海外ではゾルミトリプタン点鼻薬が開発され群発頭痛の発作急性期にもちいられている。ランダム化二重盲検比較試験では、ゾルミトリプタン点鼻薬5mgおよび10mgの投与はプラセボと比較し有意に頭

痛を改善させたことが報告されている。このためヨーロッパ神経学会による群発頭痛および他の三叉神経自律神経痛の治療ガイドラインではゾルミトリプタン点鼻薬はグレードA/Bに位置づけられている³⁾。

②酸素吸入

純酸素、15分間の吸入（フェイスマスク側管より7//分）も有効とされている。純酸素吸入群と室内気の吸入群間の二重盲検ランダム化比較試験では、純酸素吸入群では約80%に頭痛の改善がみられている。最近行われたHigh-flow酸素（12//分）による二重盲検ランダム化比較試験では酸素吸入時78%の症例において頭痛消失がみられている。一方、室内気吸入時には頭痛の改善は20%であり、酸素吸入による頭痛の改善が有意に高値を示したことが報告されている⁴⁾。

群発頭痛発作期の予防療法

①カルシウム拮抗薬の中では、海外においてベラパミル360mg/日がプラセボ対照二重盲検試験で予防効果を示すことが報告されている。しかし心伝導遅延作用による徐脈や心不全を合併することがあり注意を要する。なおベラパミルはわが国において片頭痛および群発頭痛での適応外使用がみとめられている。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、現在保険適応外である。

②副腎皮質ステロイドについてエビデンスは明らかではないが効果はあるとされている。メチルプレドニゾロンの大量静注療法は有効であることが示されているが、二重盲検ランダム化比較試験はおこなわれていない。またオープン試験において、メチルプレドニゾロン単剤投与はプレドニ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。プレドニ

¹⁾ 慶應義塾大学医学部神経内科〔〒160-8582 東京都新宿区信濃町35〕
（受付日：2013年5月30日）

ン 40 ~ 60 mg/日またはデキサメサゾン 8 mg を投与すると
の報告もあるが、2006 年ヨーロッパ神経学会によるガイド
ラインでは 60 ~ 100 mg のプレドニンを少なくとも 5 日間 1
日 1 回投与し、その後 10 mg/日ずつ減量するプロトコール
が勧められている³⁾。このガイドラインではステロイドは適
切な二重盲検ランダム化比較試験がおこなわれていないが
グレード A にランクされている³⁾。なおステロイドはわが国
においても群発頭痛での適応外使用がみとめられている。

薬物療法以外の療法

大後頭神経ブロック、脳深部刺激、後頭神経刺激、翼口蓋
神経節刺激および迷走神経刺激などがおこなわれることがあ
る。一部の治療法などでは二重盲検ランダム化比較試験がお
こなわれているものもあり、今後、難治性群発頭痛などにお
いて施行可能になっていくと推察される。

①大後頭神経ブロック

Ambrosini らは、長および短時間作用型ステロイドと局所
麻酔の投与が群発頭痛に効果を示したことを報告している⁵⁾。
また、Gantenbein らは 60 人の群発頭痛について大後頭神経
へのステロイド注入をおこない、1 回の注入で 24 時間以内
の発作をみとめなかった症例が 40.7%、25% 以上発作の程度、
頻度が減少した症例が 24.1% であったと報告している⁵⁾。
Leroux らは大後頭神経へのステロイド注入した群では発作
回数が減少したことを報告している⁵⁾。

②脳深部刺激

脳深部刺激 (Deep brain stimulation; DBS) について、
Schoenen らは 6 例の難治性群発頭痛患者を対象に、視床下
部の DBS を施行している。3 例は有効、1 例は無効、1 例は
刺激を off にすると再発、1 例は脳出血で死亡したと報告し
ている⁶⁾。その後、群発頭痛患者に対し視床下部の DBS の
効果を検討した 14 例の報告をまとめると、64% の群発頭痛
において効果がみとめられている⁵⁾。しかし、Fontaine らの
群発頭痛患者に対する視床下部 DBS のランダム化二重盲検
比較では 2 ヶ月間において実刺激と sham 刺激で差をみとめ
なかったとされている。さらに群発頭痛患者において視床下
部 DBS に対する responder および non-responder における電
極刺入部位は解剖学的に有意差を示さなかったことも報告さ
れており、DBS の治療効果は、視床下部を刺激することと
は関係せず、DBS は視床下部または中脳灰白質の群発頭痛
の generator か、非特異的な抗侵害受容システムを調節し効
果を示すのではないかと考えられている⁷⁾。

③後頭神経刺激

後頭神経刺激 (Occipital nerve stimulation; ONS) による群
発頭痛に対する効果について、Magie らは平均 2.24 回/日の
群発頭痛発作回数が、38 ヶ月後には 0.12 回/日と有意差に
低下したことを報告している⁸⁾。その後、群発頭痛患者に対

する ONS の効果に関する 11 例の報告結果をまとめると、
67% の症例で改善したと報告されている⁵⁾。ONS により慢
性群発頭痛患者で脳代謝の変化が示されたことから ONS は
痛み調節系に作用するのではないかと考えられている⁹⁾。

④その他

最近では翼口蓋神経節刺激により、67.1% の症例で改善が
みとめられたこと、また迷走神経刺激も効果のあることが報
告されている¹⁰⁾。

おわりに

以上、群発頭痛に関する最近の治療について紹介した。と
くに、薬物療法以外の療法について、新規治療が試行され、
一部の治療法などでは二重盲検ランダム化比較試験までおこ
なわれている。難治性群発頭痛などにおいて施行が可能にな
ることが期待される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体
はいずれも有りません。

文 献

- Gobel H, Linder V, Heinze A, et al. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology* 1998;51:908-911.
- 坂井文彦, 福内靖男, 松本 清ら. SN-308 (Sumatriptan) 皮下注射液の第 III 相臨床試験 群発頭痛患者を対象としたプラセボ注射液との二重盲検比較試験. *臨床医薬* 2000;16:301-323.
- 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;13:1066-1077.
- Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2451-2457.
- Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012;11:708-719.
- Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005;128:940-947.
- Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, et al. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain* 2010;133: 214-223.
- Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, et al. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache*. 2011;51:1191-1201.
- Magis D, Bruno MA, Fumal A, et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol* 2011;11:25.
- Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. *Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. Cephalgia* 2013;33:816-830.

Abstract**New treatments for cluster headache**Toshihiko Shimizu, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Keio University, School of Medicine

Subcutaneous injection and nasal spray of sumatriptan are known to be useful for the treatment of acute phase of cluster headache. Although nasal spray of zolmitriptan is not available in Japan, it is also reported to be effective for the acute phase of cluster headache. In addition, high flow oxygen is also reported to abort the attack of cluster headache. For preventive treatment of cluster headache, calcium channel blocker (verapamil) and steroids are recommended. In addition to these medications, some of refractory chronic cluster headache patients are reported to be respond to the occipital nerve block, deep brain stimulation, vagus nerve stimulation and occipital nerve stimulation. Furthermore, recent report revealed that stimulation of the sphenopalatine ganglion is effective for acute pain relief and attack prevention. This review will introduce the recent treatment for cluster headache including these nerve stimulations.

(Clin Neurol 2013;53:1131-1133)

Key words: Cluster headache, treatment, occipital nerve block, sphenopalatine ganglion, deep brain stimulation
