

## ＜教育講演 16＞

# 難治性片頭痛の対策と治療

清水 利彦

要旨：片頭痛の一部の症例では時間経過とともに“episodic”な要素が消失し、連日性に拍動性であるがその他は緊張型頭痛に似た頭痛が出現するばあいがある。このような頭痛は慢性片頭痛といわれ治療に抵抗性で難治性片頭痛となることが多い。しかし難治性片頭痛に関する診断基準は作成されておらず、一般的には通常おこなわれる片頭痛の急性期および予防療法をおこなうが効果を示さない片頭痛と考えられている。診断には器質的障害による二次性頭痛や片頭痛急性期治療薬であるトリプタンや鎮痛剤の過剰使用によりおこる薬物乱用頭痛を除外する必要がある。難治性片頭痛に関する治療について“episodic”な片頭痛の予防療法として使用される薬剤であるカルシウム拮抗薬（ロメリジン）、ベータ遮断薬（プロプラノロール）、抗うつ薬（アミトリプチリン）、抗てんかん薬（バルプロ酸、ガバペンチン、トピラマート）などをもちいるがこれらの薬剤を複数組み合わせせ少なくとも半年は経過をみる必要がある。

（臨床神経 2011;51:877-880）

Key words：難治性片頭痛、片頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛

### はじめに

本稿は2011年5月20日金曜日に名古屋国際会議場でおこなわれた第52回日本神経学会学術大会教育講演の内容を概説するものである。

### 1. 片頭痛の経過—“episodic”から“chronic”へ

難治性片頭痛に対する正確な定義はないが、一般的には薬物療法で十分な効果でない片頭痛と考えられている。片頭痛の時間経過を検討した検討では、自然消失するもの、発作の頻度と程度が安定し変化をみとめないものおよび増悪するものの3つに分類されることが報告されている<sup>1)</sup>。難治性の片頭痛はこれら3型のうち、増悪する経過を示すものに相当すると考えられる。片頭痛などの一次性頭痛は頭痛が消失しているphaseと頭痛をみとめるphaseの区別がはっきりしており、頭痛の出現しているphaseを“episodic”という言葉で表現している。しかし増悪する症例では経過中に“episodic”の要素が消失し中等度から重度の頭痛が持続的にみとめられるようになる。このような状態は“episodic”に対し“chronic”と表現される。このような“chronic”な状態となると治療に対しては難治性となる。なお「慢性」という言葉は2つの意味でもちいられているため日本語の論文を読む際には①“episodic”に対する“chronic”「慢性」という表現と、②いわゆる一次性頭痛の別称でもある慢性頭痛の「慢性」、を混同しないよう注意が必要となる。

### 2. 慢性片頭痛と慢性連日性頭痛

このように一部の片頭痛では“episodic”な要素が消失し“chronic”な状態へ変容する。この変化は、10～20代に発症した前兆のない片頭痛が、発作頻度の増加にともない、片頭痛の特徴とされる光・音過敏や悪心・嘔吐などが減少し、拍動性の要素はあるがその他は緊張型頭痛に類似した性質の頭痛が1カ月に15日またはそれ以上出現することとしてみとめられることが多い。「片頭痛の慢性化」とは簡単に説明すれば、「1カ月に15日またはそれ以上頭痛をみとめる」ことであり、しばしば、片頭痛の変容（transformation）とも呼ばれる。

変容性片頭痛は、慢性連日性頭痛という概念にふくまれるものである。慢性連日性頭痛は3カ月にわたり1日4時間以上の頭痛が月15日以上（一年間に180日以上）出現する頭痛で、Slibersteinらにより提唱され、①変容性片頭痛②慢性緊張型頭痛③持続性片側頭痛④新規発症持続性連日性頭痛の4つに分類された<sup>2)</sup>。この中で、片頭痛の慢性化に関係する変容性片頭痛は10～20代に発症した前兆のない片頭痛において、発作頻度の増加にともない、片頭痛の特徴とされる光・音過敏や悪心・嘔吐などが減少し、拍動性の要素はあるがその他は緊張型頭痛に類似した性質の頭痛が頻回にみとめられるようになったものを示す。しかし、片頭痛が変化し詳細な過程を述べられる患者にかぎることや薬物乱用による変化との区別がつきにくいなどの理由から国際頭痛学会頭痛分類第2版（ICHD-II）では変容性片頭痛の呼称はもちいられず慢性片頭痛の診断名が採用されている<sup>3)</sup>。

Table 1 難治性片頭痛の診断基準案 (文献4より)

<p>各国のガイドラインにより承認されている“適切な治療”が“失敗”した頭痛</p> <p>“適切な治療”とは</p> <p>適切な用量</p> <p>適切な期間</p> <p>薬物乱用頭痛の考慮</p> <p>“失敗”とは</p> <p>治療効果または満足のいく効果なし</p> <p>耐えられない副作用</p> <p>禁忌</p> <p>片頭痛では少なくとも4種類の治療が無効の場合 (うち3剤は1-4を含む)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\beta</math>遮断薬</li> <li>2. 抗てんかん薬</li> <li>3. カルシウム拮抗薬</li> <li>4. 三環系抗うつ薬</li> <li>5. 少なくともひとつの無作為化対照試験で有効性が認められた治療</li> <li>6. NSAIDs</li> <li>7. Vitamin B2 または coenzyme Q10 など</li> </ol>
--

Table 2 難治性片頭痛の診断基準案 (文献5より)

Criteria	Definition
Primary diagnosis 難治性 (Refractory)	<p>A : ICHD-II の片頭痛または慢性片頭痛</p> <p>B : 誘発因子や生活要因の改善, また効果の確立された急性または予防療法などによる適切な治療を行なうも頭痛が日常生活に重大な障害を及ぼす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 予防療法における適切な治療が無効とは単剤または少なくとも4つのうち2剤の組み合わせが無効 <ol style="list-style-type: none"> <li>a : <math>\beta</math>遮断薬</li> <li>b : 抗てんかん薬</li> <li>c : 三環系抗うつ薬</li> <li>d : カルシウム拮抗薬</li> </ol> </li> <li>2. 急性期治療薬における適切な治療が無効 <ol style="list-style-type: none"> <li>a : トリプタンとエルゴタミンの点鼻または注射の両方</li> <li>b : NSAIDs または鎮痛薬の組み合わせ</li> </ol> </li> </ol>
適切な治療	<p>適切な投与量がおこなれる治療期間とは</p> <p>早期に副作用が出現し中止しないかぎり</p> <p>少なくとも2ヶ月間適切あるいは最大量が投与される。</p>

Table 3 薬物乱用頭痛の診断基準 (文献3より)

<p>A : 頭痛は1カ月に15日以上存在する。</p> <p>B : 82のサブフォームで規定される1種類以上の急性期・対症的治療薬を3カ月を超えて定期的に乱用している。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3カ月を超えて, 定期的に1カ月に10日以上エルゴタミン, トリプタン, オピオイド, または複合鎮痛薬を使用している。</li> <li>2. 単一成分の鎮痛薬, あるいは, 単一では乱用には該当しないエルゴタミン, トリプタン, オピオイドのいずれかの組み合わせで合計月に15日以上の頻度で3カ月を超えて使用している。</li> </ol> <p>C : 頭痛は薬物乱用により出現したか, 著明に悪化している。</p>
--

共通の点は, 適切な治療を適切な期間おこなっても頭痛が改善しない点である<sup>4)5)</sup>。

#### 4. 二次性頭痛の鑑別

片頭痛が難治性となった症例では二次性頭痛の合併を除外することも大切である。このため神経学的診察や血液検査および画像検査をおこなうことは重要である。片頭痛を増悪させることが知られている生活習慣の変化(睡眠覚醒サイクル, 食事(空腹など), カフェイン乱用, アルコール乱用, ストレス)の有無についても検討する。また片頭痛患者では頭痛発作を恐れ鎮痛薬など片頭痛急性期治療薬の摂取量が増加することがある。このような患者では薬物乱用頭痛を合併している可能性があり (Table 3), 鎮痛剤の服用期間と服薬量を確認することが大切である。

### 3. 難治性片頭痛の診断基準案

これまで述べてきたように片頭痛が慢性化すると難治性となることが知られている。しかし, 難治性片頭痛の診断基準は ICHD-II には記載されていない。Table 1 および 2 にこれまで提案された難治性片頭痛の診断基準案を記載する。これらに

であるとされている<sup>9)</sup>。

## 5. 難治性片頭痛の治療

難治性片頭痛に対し特別に有効な薬剤はない。“Episodic”な片頭痛と同様の薬物療法がおこなわれる。ただし、薬物乱用がある症例で、片頭痛急性期治療薬が必要なばあいは、起因薬物以外の薬物をもちいて治療する。つまりトリプタンを乱用していた症例には非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) を、またトリプタン以外の薬剤を乱用していた症例ではトリプタンをもちいる。一方、薬物乱用がない症例では、薬物乱用にならないように服薬回数し(原則月 10 日以内)、トリプタンまたは鎮痛薬を処方する。予防薬は通常の片頭痛にもちいられる薬剤が選択される。片頭痛の予防療法に使用される薬剤としてカルシウム拮抗薬、ベータ遮断薬、抗うつ薬、抗てんかん薬などがある。カルシウム拮抗薬としては塩酸ロメリジン 10mg/日、ベータ遮断薬としてプロプラノロール 20~30mg/日、抗てんかん薬としてバルプロ酸 400mg/日、抗うつ薬としてアミトリプチリン 10mg/日などがもちいられる<sup>6)</sup>。この他難治性片頭痛に対して、抗てんかん薬のガバペンチン<sup>7)</sup>やトピラマート<sup>8)</sup>などがもちいられ効果を示す症例も報告されている。予防薬の選択にあたり注意することは、まず共存症の考慮を考慮することである。喘息のある患者に対してベータ遮断薬は禁忌であるが、てんかんのある患者には抗てんかん薬、高血圧の患者にはベータ遮断薬を使用する。しかし、うつ病などを片頭痛の共存症としてみとめるばあいは、片頭痛にもちいる三環系抗うつ薬の投与量ではうつ病の治療には十分でないため注意が必要である。

また予防には複数の薬剤をもちいるほうが有効であることが経験的に知られている<sup>9)</sup>。そのばあいは、抗てんかん薬をすでもちいているばあいは、さらに別の抗てんかん薬を加えるよりは、カルシウム拮抗薬、ベータ遮断薬など別の機序を有する薬剤をもちいるほうがよいとされている。なお投与初期に有効であった予防薬が、経過中にその効果が減弱することがある。この際には一度中止するばあいもあるが、その後、同一患者にその薬を再投与すると効果を示すことがある。このようなばあいは、薬の効果が消失したと考える前に特別な増悪因子が出現したことにより片頭痛が増悪している可能性も考える必要がある。このため現在の予防薬をすぐに減量や中止はおこなわず、予防薬の継続や増量または、新しい薬剤をある期間追加することなどをおこない経過を観察することも必要

## おわりに

以上、難治性片頭痛の対策と治療について概説した。本稿が頭痛臨床の一助となれば幸いである。

## 文 献

- 1) Termine C, Ferri M, Livetti G, et al. Migraine with aura with onset in childhood and adolescence: Long-term natural history and prognostic factors. *Cephalalgia* 2010;30:674-681.
- 2) 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.
- 3) 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. 東京: 医学書院; 2007.
- 4) Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al. Towards a Definition of Intractable Headache for Use in Clinical Practice and Trials. *Cephalalgia* 2006;26:1168-1170.
- 5) Schulman EA, Lake AE, Goadsby PJ, et al. Defining Refractory Migraine and Refractory Chronic Migraine: Proposed Criteria From the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache* 2008;48:778-782.
- 6) 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.
- 7) Spira PJ, Beran RG, for The Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache. A randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:1753-1759.
- 8) Diener H-C, Bussone G, Van Oene JC, et al on behalf of the TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-823.
- 9) Dodick DW. Reflections and Speculations on Refractory Migraine: Why Do Some Patients Fail to Improve With Currently Available Therapies? *Headache* 2008;48:828-837.

**Abstract****Diagnosis and therapies of refractory migraine**

Toshihiko Shimizu, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

It is well known that some migraine patients recognize the change of their migraine characteristics over time. These patients often complain chronic daily headaches instead of episodic attacks of migraine. Such chronic headaches are resistant to medication, and called refractory or intractable migraine. Refractory migraine is a term, which has been used for many years, but until recently, there has been little attention paid to its definition. The criteria used for diagnosis of refractory migraine have varied considerably. In most circumstances, however, the definition has included a poor response to "standard" preventive medications. This review article introduces the proposed criteria for definition of refractory migraine and the therapeutic strategies against refractory migraine.

(Clin Neurol 2011;51:877-880)

**Key words:** Refractory migraine, migraine, chronic migraine, medication overuse headache

---