

＜シンポジウム(4)-2-4＞片頭痛を基礎疾患とする薬物乱用頭痛の病態解明と治療

慢性片頭痛の治療

渡邊 由佳¹⁾ 高嶋良太郎¹⁾ 岩波 久威¹⁾
鈴木 紫布¹⁾ 五十嵐久佳²⁾ 平田 幸一¹⁾

要旨：今年、日本神経学会、日本頭痛学会から慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 が出版され、あらたに「慢性片頭痛はどのように治療するか」という CQ が設けられた。2010 年にバルプロ酸 (VPA) が片頭痛治療に保険適用が追加になり、プロプラノロール、アミトリプチリン、ベラパミルも続き片頭痛治療は躍進した。エビデンスのある慢性片頭痛の薬物治療には、VPA、トピラマート (TPM)、レベチラセタム、ガバペンチン、アミトリプチリン、チザニジンが挙げられる。わが国では、VPA、TPM (保険適用なし)、アミトリプチリンが考えられ、今までの経験を考慮してロメリジンも挙げられる。ただし片頭痛予防薬としての VPA は妊娠女性には禁忌である。
(臨床神経 2013;53:1228-1230)

Key words：慢性片頭痛、バルプロ酸、ガイドライン、妊娠女性、禁忌

慢性片頭痛 (chronic migraine; CM) は、薬物乱用が存在せず、月に 15 日以上頻度で 3 ヶ月を超えて続く頭痛である。大部分は前兆のない片頭痛として始まる。片頭痛の特徴を持つ、またはトリプタンやエルゴタミンによる治療により軽減する発作があるか、その両方をみたら頭痛が 8 日以上あれば診断が可能である¹⁾。

CM は、反復性片頭痛と比較し、重度な機能低下、生活の質の低下がみられ、さらに、不安や抑うつなどの気分障害を共存しやすく、難治性となることがある。また、頭痛が重篤になり慢性化すると、患者の日常生活動作はいちじるしく制限され、多量服薬にいたり、医療機関への受診が多くなる²⁾とされ、これらにともなう経済的損失も大きい。近年、頭痛外来を受診する患者も増えつつあり、治療の重要性が増している。

CM 治療の最大の目的は、発作頻度、重症度、慢性片頭痛の期間を減らすこと、同時に急性期治療薬を制限し、薬物乱用頭痛への転化を抑制し、日常生活機能動作を改善させることにある³⁾。

2006 年に日本神経学会、日本頭痛学会より慢性頭痛の治療ガイドラインが発表された⁴⁾が、CM の治療についての項目はなかった。2013 年にその改訂版が出版され、あらたに「慢性片頭痛はどのように治療するか」という CQ が設けられた。CM の治療は、(1) できるだけ早期に適切な予防治療 (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) をおこなう。(2) 慢性化した原因について探索し、共存症があるばあいにはその治療も同時におこなう。が推奨文として記載された⁵⁾。

あらたに設けられた上記の CQ について、具体的な薬剤をし

らべるため 1993 年以降 2011 年までの CM、慢性連日性頭痛 (chronic daily headache: CDH) の予防療法の 2 重盲検 RCT による文献を検索した。その結果、わが国で採用されている経口剤 (保険適用なし) としては、抗てんかん薬に分類されるバルプロ酸 (VPA)、トピラマート (TPM)、ガバペンチン (GBP)、レベチラセタム (LEV)、抗うつ薬のアミトリプチリン、中枢性筋弛緩薬のチザニジンがあった⁵⁾。例を挙げると、VPA 1000 mg/日 を 3 ヶ月間投与した試験では、プラセボと比較し、CM の患者では最大の痛みスケール (visual analog scale: VAS) と通常 VAS、頭痛頻度が有意に低下した。エビデンスが多いのは TPM であり、TPM 約 100 mg/日 を 3 ヶ月間投与したところ、月の頭痛日数がプラセボに対し、有意に減少した。しかし、高頻度の反復片頭痛が CDH への進展するのを TPM が抑制できるかどうかについての検討では、プラセボと有意差はなかった。経口剤以外には、筋注用製剤に A 型ボツリヌス毒素があり、CM に対する症状軽減効果が証明されている。欧米諸国では CM に対する A 型ボツリヌス毒素の使用がみとめられているが、わが国での保険適用はない。

まとめると、わが国での CM、CDH の治療は、VPA、TPM (保険適用なし)、アミトリプチリンが考えられ、今までの経験を考慮してロメリジンも挙げられる⁵⁾。

わが国で保険適用のある片頭痛予防薬は、以前はロメリジンだけであったが、その後 2010 年に VPA が片頭痛治療に保険適用追加となり、プロプラノロール、アミトリプチリン、ベラパミルも続き、選択肢が増え片頭痛治療は躍進した。

その中で、VPA は予防療法の第一選択薬の一つであり、現在も中心的存在である。最近の知見では、VPA に対し、

¹⁾ 獨協医科大学神経内科 [〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880]

²⁾ 富士通クリニック頭痛外来

(受付日：2013 年 6 月 1 日)

Table 1 Differences from valproate in mean IQ scores in all children in NEAD study⁷⁾.

	Carbamazepine	Lamotrigine	phenytoin	Valproate
Number of children	94	100	55	62
Mean IQ (95%CI)	105 (102-108)	108 (105-110)	108 (104-112)	97 (94-101)
p value [†]	0.0015	0.0003	0.0006	NA

The differences between valproate and other monotherapy treatments are all statistically significant.

2013年5月FDAから勧告があった⁶⁾。その内容は以下のとおりである。片頭痛予防目的のVPAは妊婦に禁忌で使用してはならない。片頭痛のばあい、FDAのカテゴリーは「D」から「X」に変更される。さらに、妊娠していない妊娠可能年齢の女性に対して病状にとって必須でないかぎりVPAは使用すべきではない。VPA使用時は葉酸摂取を勧めるとした。しかし、急激なVPAの中止は、重篤で致命的な問題をひきおこす可能性があり、専門家に相談すべきであり中止すべきでないとも記されている。

この勧告は、2013年Meadorらにより報告された、抗てんかん薬を胎児暴露された子供の6歳児の認知機能の研究⁷⁾の結果を受けたものであった。VPAは、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトインと比較し、有意に6歳児のIQが低かった (Table 1)。さらに、葉酸摂取群と未摂取群を比較すると、いずれの抗てんかん薬も未摂取群でIQが低かった。FDAではVPAの使用について、催奇形性だけでなく、胎児暴露された子供の認知機能低下を重要視したものと考える。

また、VPAを胎児暴露された子供の自閉症および自閉症スペクトラム障害の有病率が有意に高いとの報告もある⁸⁾。女性の片頭痛患者のVPAの使用にあたっては十分に注意が必要である。

CM, CDHの治療には、非薬物療法である神経刺激療法も注目されている⁹⁾。神経刺激療法には中枢神経を刺激する深部脳刺激療法や、磁気刺激、経頭蓋直流刺激と、末梢神経を刺激するものとしては、後頭神経刺激、三叉神経刺激などがある。これらの有効性の評価はまだ十分とはいえエビデンスの蓄積が待たれる。新規治療薬として、CGRP受容体アンタゴニストや、メラトニン1選択的受容体アゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニストといった薬剤も現在開発研究中である¹⁰⁾。

以上、CM, CDHの治療エビデンス、VPAの最新の知見、神経刺激療法の可能性、新規治療薬の開発について解説した。

さいごに、治療でもっとも重要なことは、慢性化する前に片頭痛が増悪しないように適切な治療をおこない慢性化を予防することであり、さらに、やむをえず慢性化したばあいでできるだけ早期に治療の介入をおこなうことである。

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

文 献

- 1) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳ら. 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.
- 2) 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;31:301-315.
- 3) D'Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. Neurol Sci. 2010;31 Suppl 1:S23-S28.
- 4) 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, 五十嵐久佳ら. 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;42:30-362.
- 5) 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作成委員会, 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 東京: 医学書院: 2013.
- 6) FDA. FDA warns pregnant women to not use certain migraine prevention medicines. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm>) Accessed May 6, 2013.
- 7) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol 2013;12:244-252.
- 8) Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013;309:1696-1703.
- 9) Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. Lancet Neurol 2012;11:708-719.
- 10) Lionetto L, Negro A, Palmisani S, et al. Emerging treatment for chronic migraine and refractory chronic migraine. Expert Opin Emerg Drugs 2012;17:393-406.

Abstract**Management of chronic migraine in Japan**

Yuka Watanabe, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryotaro Takashima, M.D., Ph.D.¹⁾, Hisatake Iwanami, M.D., Ph.D.¹⁾,
Shiho Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Hisaka Igarashi, M.D., Ph.D.²⁾ and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Fujitsu Healthcare Center and Fujitsu Hospital

The Japanese Headache Society and the Japanese Society of Neurology has published the 2013 guidelines for the diagnosis and treatment of chronic headache. A new CQ has been set up in the guidelines on the topic of “How to treat chronic migraine.” In the past, lomerizine was the only prophylactic medication of migraine that was eligible under insurance coverage. However, afterward in 2010, valproate was added to the list of antimigraine medications approved under insurance coverage, followed by propranolol, amitriptyline, and verapamil, with rapid advances in the treatment of migraine. Valproate, topiramate (not approved under insurance coverage until date), and amitriptyline could potentially be used in the treatment of chronic migraine in Japan; further, considering the clinical outcomes thus far, lomerizine could also be added to the list. As a drug for migraine prophylaxis, valproate is contraindicated in pregnant women and needs to be used with caution.

(Clin Neurol 2013;53:1228-1230)

Key words: chronic migraine, valproate, guideline, pregnant women, contraindication
