

# 頭痛治療薬の考え方, 使い方

改訂3版

竹島多賀夫 編著

富永病院副院長 脳神経内科部長・頭痛センター長

中外医学社

# 急性期頭痛治療薬を知り尽くす

## 1 急性期治療薬の種類と使用原則

2021年に頭痛予防薬の抗CGRP抗体関連薬の上市による頭痛診療のパラダイムシフトが起こり、急性期治療の考え方や使用方法も変化してきている。2022年には、ラスミジタン（ditan系）が急性期治療薬として追加された。これに加えて、今後はCGRP受容体拮抗薬（gepant系）なども、すでに海外では使用されている。いままでの急性期治療薬の現状は、トリプタン、アセトアミノフェン・NSAIDsなどが主役であったが、これら既存の薬剤と、新規のラスミジタン、gepant系との使い分けや併用についても、議論されることが予想される。我々頭痛診療を担う医療者も、日々のアップデートを心がけたい。本項では、現在の、急性期治療薬の種類とその使用原則について、頭痛の診療ガイドライン2021の内容を盛り込み概説する。

### A. 片頭痛急性期治療薬の種類

片頭痛急性期の治療は、薬物療法が中心となるが、前述のようにトリプタンがその中心である。

治療薬としては表2-1に示したように上から順に、①トリプタン、②ラスミジタン（ditan系）、③CGRP受容体拮抗薬（gepant系）④抗不安薬、抗精神病薬、麻酔薬、制吐薬、精神安定薬エルゴタミン製剤、⑤非ステロイド

表 2-1 急性期治療薬エビデンスサマリ

| 薬剤                                | 推奨の強さ | エビデンスの確実性 | 副作用   | 薬効のgroup | 推奨用量                          |
|-----------------------------------|-------|-----------|-------|----------|-------------------------------|
| <b>トリプタン</b>                      |       |           |       |          |                               |
| スマトリプタン経口薬                        | 強い    | A         | 時々    | 1        | 50 mg/回・200 mg/日              |
| スマトリプタン点鼻薬                        | 強い    | A         | 時々    | 1        | 20 mg/回・40 mg/日               |
| スマトリプタン皮下注 <sup>§</sup>           | 強い    | A         | 時々    | 1        | 3 mg/回・6 mg/日                 |
| スマトリプタンキット皮下注                     | 強い    | A         | 時々    | 1        | 3 mg/回・6 mg/日                 |
| スマトリプタン坐薬 <sup>†</sup>            | —     | A         | —     | 1        | —                             |
| スマトリプタン経皮薬 <sup>†</sup>           | —     | A         | —     | 1        | —                             |
| ゾルミトリプタン経口薬                       | 強い    | A         | 時々    | 1        | 2.5 mg/回・10 mg/日              |
| ゾルミトリプタン点鼻薬 <sup>†</sup>          | —     | A         | —     | 1        | —                             |
| エレクトリプタン                          | 強い    | A         | 時々    | 1        | 20 mg/回・40 mg/日               |
| リザトリプタン                           | 強い    | A         | 時々    | 1        | 10 mg/回・20 mg/日               |
| ナラトリプタン                           | 強い    | A         | 時々    | 1        | 2.5 mg/回・5 mg/日               |
| almotriptan <sup>†</sup>          | —     | A         | —     | 1        | —                             |
| frovatriptan <sup>†</sup>         | —     | A         | —     | 1        | —                             |
| <b>ditan</b>                      |       |           |       |          |                               |
| lasmiditan <sup>†</sup>           | —     | A         | —     | 1        | —                             |
| <b>gepant</b>                     |       |           |       |          |                               |
| ubrogepant <sup>†</sup>           | —     | A         | —     | 1        | —                             |
| rimegepant <sup>†</sup>           | —     | A         | —     | 1        | —                             |
| <b>抗不安薬、抗精神病薬、麻酔薬、<br/>制吐薬</b>    |       |           |       |          |                               |
| メトクロプラミド**                        | 強い    | A         | 時々    | 2        | 5 mg/回・30 mg/日                |
| メトクロプラミド筋注・静注**                   | 強い    | A         | 時々    | 2        | 10 mg/回・20 mg/日               |
| ドンペリドン**                          | 強い    | B         | 時々    | 2        | 10 mg/回・30 mg/日               |
| ドンペリドン坐薬**                        | 弱い    | B         | 時々    | 4        | 60 mg/回                       |
| プロクロルペラジン**                       | 弱い    | A         | 時々～頻繁 | 4        | 5 mg/回                        |
| プロクロルペラジン筋注**                     | 弱い    | A         | 時々～頻繁 | 4        | 5 mg/回                        |
| クロルプロマジン**                        | 弱い    | A         | 時々～頻繁 | 4        | 30 mg/回                       |
| クロルプロマジン筋注**                      | 弱い    | A         | 時々～頻繁 | 4        | 10 mg/回                       |
| ドロペリドール筋注**                       | 弱い    | B         | 時々～頻繁 | 4        | —                             |
| プロポフォール静注**                       | 弱い    | C         | 頻繁    | 4        | —                             |
| ジアゼパム筋注・静注**                      | 弱い    | C         | 頻繁    | 4        | 5～10 mg/回                     |
| <b>アセトアミノフェン、非ステロイド<br/>性抗炎症薬</b> |       |           |       |          |                               |
| アセトアミノフェン                         | 強い    | A         | 時々    | 2        | 300～1,000 mg/回・<br>4,000 mg/日 |
| アセトアミノフェン点滴静注**                   | 強い    | A         | 時々    | 2        | 300～1,000 mg/回・<br>4,000 mg/日 |
| アスピリン                             | 強い    | A         | 時々    | 2        | 0.5～1.5 g/回・<br>1～4.5 g/日     |
| イブプロフェン**                         | 強い    | A         | 時々    | 2        | 200 mg/回・600 mg/日             |

## 2 アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは1873年に初めて合成され von Mering により1893年に初めて医薬品として使用された。1949年にアセトアニリドとフェナセチンの両者の主要な活性代謝物として広まった薬剤である。その薬理的な作用機序については、現在も十分解明されていないが視床下部の体温中枢に作用し、熱放散と解熱作用を有すると考えられている<sup>1,2)</sup>。現在、アセトアミノフェンは小児、妊婦など幅広く安全に使用できる薬剤であり、頭痛診療の第一歩となる薬剤で重要な役割をはたしている。

### 薬理作用

アセトアミノフェンはアセトアニリド、フェナセチンをヒトに投与した時の主要代謝物である<sup>3,4)</sup>。その作用機序は、視床下部の体温中枢に作用し、熱放散を増大させ解熱作用を示す。解熱鎮痛作用はサリチル酸類と同様に中枢性で、体水分の移動と末梢血管の拡張とが相まって起こる発汗を伴う解熱と、視床と大脳皮質の痛覚閾値の上昇による効果とされる。体温中枢に關与しているプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンと同程度とされているが、末梢におけるプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンに比べきわめて弱いという。そのため、アセトアミノフェンは、胃粘膜障害（消化管出血や潰瘍）、腎障害、出血傾向（血液凝固阻害作用）などが、現れにくいと考えられている。

アセトアミノフェンは、COX-1やCOX-2の阻害作用は、ほとんど有していないと考えられるため、抗炎症作用は弱く、アスピリンのような血小板凝集阻害作用はない。一方、プロスタグランジンPGE2によるインスリン分泌

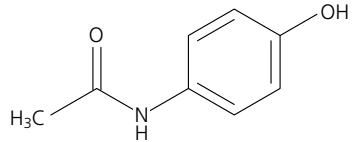


図 2-2 アセトアミノフェンの構造式

分子式・分子量: ①分子式  $C_8H_9NO_2$ ,

②分子量 151.16

外観・性状: 白色の結晶または結晶性の粉末であるが、内服しやすい固形の錠剤もある。

(アセトアミノフェン添付文書より)

抑制作用を阻害する。分泌が増加したインスリンは、脂肪組織、肝臓で、ホスホジエステラーゼ (PDE) を活性化させ、環状アデノシンリン酸 (cAMP) をアデノシン 5'-リン酸 (5'-AMP) に異化させ、cAMP 濃度を減少させ、ホルモン感受性リパーゼ (HSL) の活性を抑制し、中性脂肪の分解を抑制する。その結果、アセトアミノフェンを常用すると、肥満になるおそれがある<sup>2)</sup>。鎮静作用は使用と大脳皮質の痛覚閾値を高めることによると推測されている。平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与 3 時間前後で、最大の解熱効果を発現する。抗炎症作用はほとんどないとされている。

### 代謝部位と排泄経路

代謝部位は肝臓であり、薬物の 90~100% が主として肝臓でグルクロン酸 (約 60%)、硫酸 (約 35%) またはシステイン (約 3%) と抱合する。排泄経路は腎臓でアセトアミノフェンの排泄は速やかで、投与 1 時間後の尿中にアセトアミノフェン、グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体の排泄が認められ、投与後 12 時間または 24 時間までの投与量に対する尿中排泄率は、約 70% である。

### 使用方法・使用量

アセトアミノフェンの成人における用法は国内において「成人には 1 回 300~500 mg, 1 日 900~1500 mg」とされてきた。これは諸外国と比較して著しく低い用量であったことから、疼痛の各種学会より「アセトアミノフェンの鎮痛における薬物適応外使用に関する是正要望書」が提出され、平成 22 年より国際的標準の用量として、成人にはアセトアミノフェンとして 1 回 300~1000 mg, 投与間隔 4~6 時間以上、1 日 4000 mg まで許容された<sup>5)</sup>。

### 副作用

警告として重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1 日総量 1500 mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与することになっている。他にも禁忌として、①消化性潰瘍、②重篤な血液障害、③重篤な腎障害、④アスピリン喘息などの記載がある。しかしこれら①~④の副作用の頻度は、NSAIDs の頻度と比較すると、かなり少ないと考えられている。また他の薬剤との併用で問題となるのは、クマ

リン系抗凝血薬（ワルファリンカリウム）の作用を増強することや、相互作用による肝障害の可能性について問題があるとの報告がある。カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、リファンピシン、イソニアジドなどがあり、これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。

### 小児の用量

通常、幼児および小児にはアセトアミノフェンとして、体重1 kgあたり1回10～15 mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。年齢、症状により適宜増減するが、1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500 mg、1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1500 mgであるとされている。小児の急性期片頭痛治療薬においてアセトアミノフェンは第一選択薬となっており安全かつ経済的でもある。

### 産科・授乳での使用

授乳中の使用、乳汁への移行性母親にアセトアミノフェン650 mgを1回投与すると、1～2時間後に最高母乳中濃度10～15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ が観察される。半減期は1.35～3.5時間である。乳児の尿中にはアセトアミノフェンそのものも代謝物も検出されていない。アセトアミノフェンは妊娠・授乳期においても急性期片頭痛治療薬の第一選択薬である。

## 1. OTC薬（市販薬）としての頭痛薬

アセトアミノフェンは頭痛の市販薬（OTC薬）として最も多用されている薬剤の1つである。OTC薬の基本はAcetaminophenに、CaffeineとEthenzamideを加えた「ACE処方」と呼ばれる組み合わせで用いられる。OTC薬としてアセトアミノフェンを配合されている代表的なものを示した（表2-3）。一般に頭痛患者はOTC薬の効果減弱や頭痛頻度の場合に医療機関を受診することが多いため、OTC薬の内服の有無を問診することは重要である。外来患者がOTC薬を連用している場合、頻度が多い場合には薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛）を見逃さないことが重要である。

## 2. アセトアミノフェン注射薬

2013年11月にアセトアミノフェン静注製剤（アセリオ<sup>®</sup>）が本邦でも使用

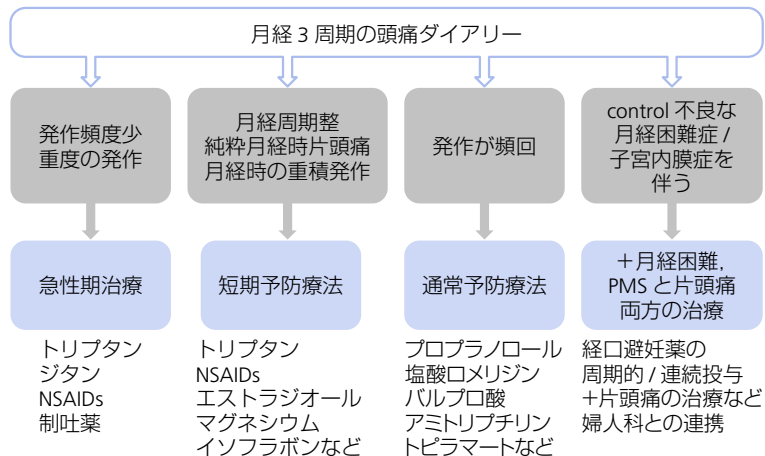


図 5-1 月経関連片頭痛の治療戦略

ラトリプタンが無作為化比較試験にて月経関連片頭痛への効果が示されている。再燃・再発率が高い場合には血中濃度半減期が比較的長いナラトリプタン（5.1 時間）やエレトリプタン（3.2 時間）などを選択するのもよい（図 5-1）。

そのほか月経関連片頭痛の治療についてのシステマティックレビュー<sup>5)</sup>では、初回月経時片頭痛発作から月経期間中、8 時間ごとにメフェナム散 500 mg の投与が急性期治療薬として推奨されている。わが国では未承認であるが、スマトリプタン 85 mg + ナプロキセン 500 mg の経口合剤も効果を認めており、トリプタン単剤で効果不十分な場合や月経困難症を伴う場合には NSAIDs を併用するのもよい方法である。随伴症状の吐気・嘔吐が強い場合は制吐剤を併用する。ジタンであるラスミジタンは近年わが国でも使用できるようになった急性期治療薬であるが、月経時片頭痛発作に対する 2 時間後の頭痛消失や効果の早期発現および効果の持続が報告されている<sup>6)</sup>。

#### D. 月経関連片頭痛の予防療法

急性期治療のみでは効果不十分な場合には予防療法の併用を考慮する。月経時以外にも発作を認め、発作回数の多い患者では薬剤の使用過多による頭

## 18 COVID-19 と頭痛

2019 年末より中国武漢で発病し世界中にパンデミックとして蔓延する SARS-CoV-2 による COVID-19 は、通常のウイルス感染症と比較して高い伝染性があるコロナウイルスであり、感冒症状や発熱だけでなく、嗅覚、味覚障害、急速に進行する肺炎やその後遺症による呼吸障害をきたす。SARS-CoV-2 は ACE2 受容体を介して細胞内侵入し、主として肺胞を障害するが、ACE2 受容体はニューロン、グリアにも発現しているため、ウイルスの一部は嗅球より中枢に侵入して脳炎や髄膜炎、急性散在性脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) のような脳症をきたすこともある。SARS-CoV-2 ワクチン接種による頭痛もよくみられ、主として緊張性頭痛に類似した頭痛のことが多い。COVID-19 パンデミックにおける一次性・二次性頭痛の関連性を図 5-5 に示す。COVID-19 は伝染性が高く対面診察がままならないため、頭痛診療においてもオンライン診療の重要性が認識されつつある。

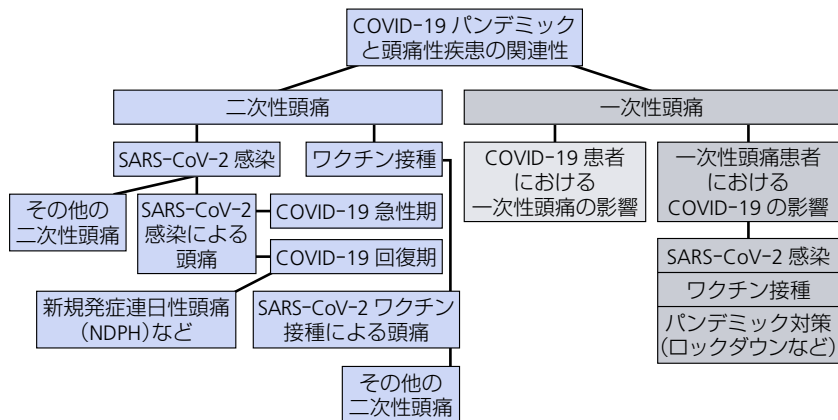


図 5-5 COVID-19 パンデミックにおける一次性・二次性頭痛の関連性