

症例報告

片頭痛患者におけるトリプタン無反応例および低反応例への対応

坂入由貴¹, 石井正和^{1*}, 原 一²,
清水俊一¹, 宇佐美信乃^{1, 3}, 木内祐二⁴

¹: 昭和大学薬学部病態生理学教室

²: 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院 神経内科

³: 宇佐美脳神経外科

⁴: 昭和大学薬学部薬学教育推進センター

要 旨

片頭痛の急性期治療薬であるトリプタン製剤は、本邦で使用可能なものは5製剤あり、剤形としては4種類ある。海外ではスマトリプタンやナラトリプタンなどのトリプタン製剤がすでに一般用医薬品(over-the-counter : OTC)化されており、本邦でも今後 OTC 化される可能性が高い。トリプタン製剤は服薬タイミングが適切であっても、約3割の患者では効果がなく、このような場合はトリプタン製剤の種類や剤形の変更を試みる必要がある。そのため、薬局薬剤師はトリプタン製剤の必要な患者の判別、適切なトリプタン製剤の選択、トリプタン製剤が無効あるいは効果が不十分な患者への対応ができなければならない。本研究では、トリプタン製剤による治療を行った片頭痛患者が薬剤変更により効果が改善した症例を紹介し、さらに、今後、薬局薬剤師が必要となる臨床的判断能力について考察する。

Key Words : 片頭痛, トリプタン製剤, 薬局薬剤師

緒 言

片頭痛の急性期治療薬であるトリプタン製剤は、セロトニン受容体(5-HT_{1B/1D})刺激薬であり、脳血管を収縮させる効果や三叉神経終末からカルシウム遺伝子関連ペプチドなどの血管拡張物質の遊離を抑制する効果により、片頭痛を改善する。この治療薬の登場により、片頭痛患者のQOL(quality of life)は大きく改善された。しかしながら、有効率は6-7割に留まっており、残りの約3割は無効であると報告されている¹⁻⁶⁾。トリプタン製剤は海外ではすでに一般用医薬品(over-the-counter : OTC)化されており、イギリ

ス、オーストラリアではスマトリプタン、ドイツではナラトリプタンが OTC 薬として販売されている⁷⁾。現在、本邦では、スイッチ OTC の候補リストにスマトリプタンとゾルミトリプタンが入っているが、OTC 薬としては未だ販売されておらず、処方薬としてのみの使用に留まっている⁸⁾。しかし近い将来、本邦でもトリプタン製剤が OTC 化される可能性があり、OTC 化された場合、薬局薬剤師はトリプタン製剤の必要な患者の判別、効果判定などを行い、適切な医療を患者に提供する必要がある。

本研究では、トリプタン製剤が無効(無反応)あるいは効果が不十分(低反応)の患者に対して、ト

リブタン製剤を変更し反応性の改善が認められた症例について報告し、トリブタン製剤が本邦でOTC化された際に薬局薬剤師が必要となる臨床的判断能力について考察する。

方 法

1. 片頭痛患者

2006年6月～2010年12月に宇佐美脳神経外科、昭和大学藤が丘リハビリテーション病院・神経内科にて国際頭痛分類第2版(ICHD-II)により片頭痛と診断された患者のうち、トリブタン錠(スマトリブタン、ゾルミトリブタン、エレトリブタン、リザトリブタン、ナラトリブタン)が処方され、効果判定が可能であった患者を対象とした。20歳未満または70歳以上の患者、うつ病の既往がある患者、画像検査により脳に器質的疾患の認められた患者は除外した。なお本研究は、昭和大学ヒトゲノム遺伝子解析倫理審査委員会の承認を得た後、片頭痛発症およびトリブタン製剤の薬物反応性に関する因子の探索研究^{9, 10)}の一部として実施した。

2. トリブタン製剤の薬物反応性の検討

トリブタン製剤の効果判定は、以下の基準により行った。「反応例」は、トリブタン製剤服用2時間後の痛みの消失または4時間後の改善(生活に支障がない程度)が3回の使用のうち少なくとも2回以上で認められた場合、「無反応例」は、トリブタン製剤を3回使用したが、3回とも無効だった場合とした。また、「反応例」の患者で薬剤の変更により、より良い効果が認められた場合、変更前を「低反応例」とした。なお、追加投与を試みた患者や他の鎮痛薬などを追加服用した患者がいるかどうかは把握できていない。

結 果

1. 無反応例での薬剤変更

症例数は57例で、そのうち無反応例は12例だった。無反応例のうち薬剤変更により効果が得られた5例の薬剤変更パターンを表1に示した。患者5例の内訳は、女性4例、男性1例、頭痛の種類は、

前兆のある片頭痛が1例、前兆のない片頭痛が4例であった。1剤目として、リザトリブタン(2例)、スマトリブタン(2例)、ゾルミトリブタン(1例)を使用したが無効であった。リザトリブタン無反応例(2例)はスマトリブタンへの変更で、ゾルミトリブタン無反応例(1例)はリザトリブタンへの変更で効果が認められた。スマトリブタン無反応例(2例)は、リザトリブタンにより1例では効果が認められたが、1例は無効だった。リザトリブタンでも無効だった1例は、3剤目に試したゾルミトリブタンで効果が認められた。

2. 低反応例での薬剤変更

低反応例14例のトリブタン製剤の変更パターンを表2に示した。14例のうち、女性は12例、男性は2例、頭痛の種類は、前兆のある片頭痛が6例、前兆のない片頭痛が8例であった。1剤目にスマトリブタンを服用したのは4例で、2剤目にエレトリブタン(2例)またはリザトリブタン(2例)へと変更し、1剤目と比較してより良い効果が認められた。1剤目にゾルミトリブタンを服用した2例のうち、1例は2剤目に服用したリザトリブタンにより、良好な反応が認められた。もう1例は2剤目に処方されたスマトリブタンで副作用があり効果も不十分であったため、さらにナラトリブタンへ変更した結果、より良い効果が認められた。1剤目にリザトリブタンが処方された8例は、2剤目にスマトリブタン(2例)、エレトリブタン(4例)、ゾルミトリブタン(1例)へと変更となり良好な反応が認められた。リザトリブタンが処方された残りの1例については、2剤目にスマトリブタンとナラトリブタンが処方され、スマトリブタンは非月経時、ナラトリブタンは月経時に服用し、より良い効果が認められた。

考 察

トリブタン製剤は、種類によって反応性の個人差が大きいと考えられ、ひとつのトリブタン製剤に対して無反応や低反応であっても他のトリブタン製剤では有効な場合がある¹¹⁾。本研究でもトリブタン製剤の無反応例と低反応例で、トリブタ

表1 無反応例でのトリプタン製剤の変更パターン

症例 No.	性別	年齢	前兆の有無	1剤目		2剤目		3剤目	変更の理由	
1	F	33	無	×	リザトリプタン	○	スマトリプタン		効果が得られなかったため	
2	F	44	無	×	スマトリプタン	×	リザトリプタン	○	ゾルミトリプタン	効果が得られなかったため
3	M	51	無	×	リザトリプタン	○	スマトリプタン		効果が得られなかったため	
4	F	47	無	×	ゾルミトリプタン	○	リザトリプタン		効果が得られなかったため	
5	F	52	有	×	スマトリプタン	○	リザトリプタン		効果が得られなかったため	

M：男性，F：女性

×：トリプタン系薬剤を3回使用したが、3回とも無効であったもの

○：トリプタン系薬剤服用2時間後の痛みの完全消失または4時間後の改善（生活に支障がない程度）があったもの

表2 低反応例でのトリプタン製剤の変更パターン

症例 No.	性別	年齢	前兆の有無	1剤目		2剤目		3剤目	変更の理由	
6	F	56	無	○	スマトリプタン	◎	エレトリプタン		スマトリプタンの副作用（脱力感）があったため	
7	F	49	有	○	リザトリプタン	◎	スマトリプタン* ナラトリプタン		リザトリプタンの副作用（眠気）があり、効果不十分であったため	
8	M	54	有	○	スマトリプタン	◎	リザトリプタン		効果不十分であったため	
9	F	49	無	○	スマトリプタン	◎	エレトリプタン		効果不十分であったため	
10	F	43	無	○	ゾルミトリプタン	○	スマトリプタン	◎	ナラトリプタン	スマトリプタンの副作用（悪心）があり、効果不十分であったため
11	F	40	無	○	スマトリプタン	◎	リザトリプタン		効果不十分であったため	
12	F	52	無	○	リザトリプタン	◎	スマトリプタン		効果不十分であったため	
13	F	44	有	○	リザトリプタン	◎	スマトリプタン		リザトリプタンの副作用（悪心）があり、効果不十分であったため	
14	F	31	無	○	リザトリプタン	◎	エレトリプタン		効果不十分であったため	
15	F	45	有	○	リザトリプタン	◎	エレトリプタン		効果不十分であったため	
16	F	65	無	○	リザトリプタン	◎	エレトリプタン		効果不十分であったため	
17	M	54	有	○	リザトリプタン	◎	ゾルミトリプタン		効果不十分であったため	
18	F	51	無	○	ゾルミトリプタン	◎	リザトリプタン		効果不十分であったため	
19	F	52	有	○	リザトリプタン	◎	エレトリプタン		リザトリプタンの副作用（眠気）があったため	

* スマトリプタンは非月経時のみ、ナラトリプタン月経時のみ使用

M：男性，F：女性

○：トリプタン系薬剤服用2時間後の痛みの完全消失または4時間後の改善（生活に支障がない程度）があったもの

◎：前の製剤と比較してより良い効果が得られたもの

ンの変更により効果の改善が認められた。

1. 無反応例への対応

寺本は、スマトリプタン錠を352例に投与し、無効であった21例に対してゾルミトリプタン錠を投与したところ、無効例は12例となったと報告している¹²⁾。また、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタンの3剤を服用した患者81例での検討では、3剤全てで有効であったのは41例、2剤に有効であったのは30例、1剤に有効であったのは9例、全てで無効であったのは1例だけだった¹³⁾。本研究でも、トリプタン製剤の変更によって、5例で効果が得られた。この症例では、リザトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタ

ンの3剤のうちいずれかを使用しており、変更パターンは患者個々で異なるため、この中でより良い変更パターンがどれかを示すことはできないが、1剤目で反応性がないからといってあきらめずに、このような変更を試みることは重要である。本研究では、錠剤から他の剤形への変更については検討しなかったが、スマトリプタンには錠剤だけでなく、点鼻液、皮下注射剤があり、錠剤で効果不十分でも点鼻液や皮下注射剤で効果が得られる場合があると報告されている¹⁴⁾。

なお、どのトリプタン製剤を使用しても無反応な場合や、副作用などで使用が困難な場合は、トリプタン製剤を使用せず、エルゴタミンや非ステロイド性抗炎症薬(アスピリン、イブプロフェン、

ナプロキセンなど)による治療が中心となる。しかし有効性はトリプタンに比較すると低い。したがって、頭痛発作の頻度を減少させる目的で予防薬の投与が勧められる。予防薬は発作が月に2回以上あると適応が考慮される¹⁵⁾。本邦では、塩酸ロメリジンのテラナス[®]やミグシス[®](1日量10mg1日2回)とバルプロ酸製剤のうちデパケン[®](1日量400~800mg1日2~3回)のみ保険が適応されているが、アミトリプチリン、プロプラノロールなど保険適応外で予防薬として使用されている薬が多い¹⁵⁾。

2. 低反応例への対応

本研究では、トリプタンによる効果が不十分な症例や副作用が出現した症例で他剤に変更したところ、患者にとって満足のいく効果が得られた症例が14例あった。1剤目で低反応であった患者には、2剤目の選択に、患者の1剤目使用後の報告や感想などから薬効を評価し、患者個々の頭痛に合った薬剤を選択する。低反応例のうち1剤目を選択した薬剤で最も多かったのはリザトリプタン(8例)であり、また1剤目でリザトリプタン以外のトリプタン製剤が処方された患者6例のうち3例で、2剤目にリザトリプタンが処方された。リザトリプタンはトリプタン製剤の中で最も効果の発現が早く、他のトリプタンでは2錠必要な患者において1錠で治療できる場合が多く有効率が高いと報告されていることから¹⁶⁾、リザトリプタンの選択が多くなった。症例7のように、非月経時の片頭痛にはスマトリプタンを、月経時の片頭痛にはスマトリプタンよりも半減期の長いナラトリプタンを使用することで、トリプタンのより良い効果を得られる患者もおり、薬剤師も個々の薬剤の特徴を理解し、患者の頭痛に合わせた治療を提案できなければならない。

随伴症状の悪心が強く、内服が困難な場合や即効性を期待したい場合には、スマトリプタンの点鼻液や皮下注射剤が有効である^{6, 17)}。ゾルミトリプタンとリザトリプタンの口腔内速溶錠、口腔内崩壊錠は、水なしで服用できるため、会議中や授業中などに片頭痛発作が起こった場合などに有用である。このように、有効性や服薬感、効果発

現時期などの違いにより、いずれかのトリプタン製剤を好む患者も少なくない。荒木らは、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタンの3剤間での有効率に有意差は認めず、患者個人で薬剤の好みは様々であると報告している¹⁸⁾。したがって、患者に何種類かのトリプタン製剤を試させて、その中から有効性や患者の嗜好を考慮して患者に最も適した薬剤を選択する方法もある。しかし、トリプタン製剤は高価であり、薬剤の変更は必要最小限にする必要があると思われる。

3. 今後の課題

トリプタン製剤は基本的には急性期治療薬であるが、最近では、半減期が長いナラトリプタンを、月経時片頭痛に対して予防的に使用する場合があります(保険適応外)¹⁹⁾、薬剤師として患者指導の際に必要な習熟しておくべき投与方法である。月経時片頭痛は前兆のない片頭痛に分類され、特徴としては、頻度が多く、再発しやすい、重度である、持続時間が長い、悪心・嘔吐が多い、治療抵抗性のことが多いことなどがあげられる^{20, 21)}。月経時片頭痛の予防療法は、月経開始数日前の痛くない時期から服用することを十分患者に説明をする必要がある。なお本研究では、ナラトリプタンを片頭痛予防として使用している患者はいなかった。

海外と同様にトリプタン製剤がOTC化された際は、薬局薬剤師は脳血管障害や心筋梗塞などの既往の有無、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬の使用の有無などを十分に確認した後に、トリプタン製剤を販売することになる。我々がICHD-IIにより医師が片頭痛と診断した患者に対して、「片頭痛スクリーナー」(日常動作での頭痛増悪、悪心、光過敏、臭過敏の4問から成る；頭痛医療推進委員会作成)に回答してもらったところ、スクリーナーで陽性であった患者は全員、中等度~重度の症例であった²²⁾。すなわち、スクリーナーの陽性患者はトリプタン製剤の必要な中等度以上の片頭痛を有している可能性が高く、スクリーナーの結果はトリプタン製剤の必要性の有無を検討する際のひとつの判断材料になると思われる。す

に OTC のトリプタン製剤が販売されているイギリス, オーストラリア, ドイツでは, 薬局で薬剤師がトリプタン製剤を販売する際に片頭痛の質問表が有用であったと報告されている⁷⁾. 本邦でも, トリプタン製剤が OTC 化された際にはこのような取り組みが必要になると思われる. また, 片頭痛患者は鎮痛薬の乱用により薬物乱用頭痛へと進展する可能性があり, 海外ではトリプタン製剤の乱用による薬物乱用頭痛患者が増加している^{23, 24)}. したがって, 適切な服薬指導を行い, 患者のセルフメディケーションをサポートし, 薬物乱用頭痛発症を予防することや, 薬物乱用頭痛に進展してしまった場合には速やかに頭痛外来, 神経内科, 脳神経外科など頭痛に詳しい医療機関と患者情報を共有し医療連携をとることも薬剤師にとって重要となるであろう²⁵⁻²⁷⁾.

トリプタン製剤が OTC 化された際には, 薬剤師の適切な患者判別, トリプタンの効果判定など, 薬局薬剤師にはこれまで以上に臨床的判断能力が求められる. 海外では, 薬剤師のための頭痛治療のガイドラインがある²⁸⁾. 患者がどの薬局に行っても, 最適な医療の提供を受けるためには, トリプタン製剤の OTC 化と合わせて, 本邦でも薬剤師のためのガイドラインが必要だと思われる.

謝 辞

本研究にご協力頂いた片頭痛患者の皆様, 患者様をご紹介頂いた今川篤子先生, 高橋丈二先生(昭和大学藤が丘リハビリテーション病院 神経内科), 診療録調査にご協力頂いた内藤結花氏(昭和大学病態生理学教室, 昭和大学病院薬剤部)に感謝致します.

引用文献

- 1) Salonen, R.: The sumatriptan difference., *Cephalgia*, 21, S18-S20 (2001).
- 2) Johnston, M.M., Rapoport, A.M.: Triptans for the management of migraine., *Drugs*, 70, 1505-1518 (2010).
- 3) Fox, A.W.: Comparative tolerability of oral

- 5-HT1B/1D agonists., *Headache*, 40, 521-527 (2000).
- 4) Mathew, N.T., Schoenen, J., Winner, P., et al.: Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg., *Headache*, 43, 214-222 (2003).
- 5) Hargreaves, R.J., Lines, C.R., Rapoport, A.M., et al.: Ten years of rizatriptan: from development to clinical science and future directions., *Headache*, 49, S3-S20 (2009).
- 6) 清水俊彦, 坂井文彦, 田中亮子, 他: スマトリプタン自己注射剤の片頭痛および群発頭痛に対する製造販売後調査成績, *新薬と臨床*, 59, 770-784 (2010).
- 7) Diener, H.C., Dowson, A., Whicker, S., et al.: Development and validation of a pharmacy migraine questionnaire to assess suitability for treatment with a triptan., *J Headache Pain*, 9, 359-365 (2008).
- 8) 日本 OTC 医薬品協会,
<http://www.jsmi.jp/index.html> (2011年1月6日現在).
- 9) Naito, Y., Ishii, M., Nagamine, A., et al.: Association of the A-1438G polymorphism in serotonin 2A receptor in migraine with aura among Japanese patients., *Biol Pharm Bull*, 33, 1751-1753 (2010).
- 10) Naito, Y., Ishii, M., Imagawa, A., et al.: Association between gene polymorphisms and clinical response to triptans in migraine., *J Pharmacol Sci*, 109 suppl.1, 148P (2009).
- 11) Dodick, M.D.: Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice., *Headache*, 45, 156-162 (2005).
- 12) 寺本 純: トリプタン無効例の検討, *日本頭痛学会誌*, 30, 164-166 (2003).
- 13) 寺本 純: スマトリプタン, ゾルミトリプタン, エレトリプタンの成績比較, *日本頭痛学会誌*, 31, 19-21 (2004).
- 14) 立岡良久: 片頭痛患者への服薬指導の重要性 - トリプタン製剤服薬の最適化を目指して -

- 診断と治療, 93, 1859-1865 (2005).
- 15) 日本頭痛学会編：慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 東京 (2006).
 - 16) Pascual, J., Fite, B., Lopez-Gil, A.: Comparison of triptan tablet consumption per attack: a prospective study of migraineurs in Spain., *Headache*, 42, 93-98 (2002).
 - 17) 竹島多賀夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 他：スマトリプタン製剤(イミグラン注射剤・錠剤・点鼻液)の片頭痛あるいは群発頭痛に対する市販後調査成績 使用成績調査7,000例の収集情報より, 診断と治療, 94, 2149-2168 (2006).
 - 18) 荒木治子, 竹島多賀夫, 福原葉子, 他：鳥取大学神経内科頭痛外来におけるトリプタンの検討, 日本頭痛学会誌, 31, 98-100 (2004).
 - 19) Mannix, L.K., Savani, N., Landy, S., et al.: Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. , *Headache*, 47, 1037-1049 (2007).
 - 20) MacGregor, E.A., Hackshaw, A.: Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle., *Neurology*, 63, 351-353 (2004).
 - 21) Granella, F., Sances, G., Allais, G., et al.: Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres., *Cephalgia*, 24, 707-716 (2004).
 - 22) 石井正和, 長嶺 歩, 木村友香, 他：片頭痛スクリーナーは薬局薬剤師による片頭痛患者の判別に有用か?, 薬学雑誌, 130, 881-887 (2010).
 - 23) Katsarava, Z., Diener, H.C.: Medication overuse headache in Germany., *Cephalgia*, 28, 1221-1222 (2008).
 - 24) Dodick, D.W., Silberstein, S.D.: How clinicians can detect, prevent and treat medication overuse headache., *Cephalgia*, 28, 1209-1217 (2008).
 - 25) 内藤結花, 石井正和, 川名慶治, 他：頭痛患者のセルフメディケーションにおける保険薬局薬剤師の役割, 薬学雑誌, 129, 735-740 (2009).
 - 26) 内藤結花, 石井正和, 坂入由貴, 他：頭痛医療における保険薬局と病院・診療所との医療連携の必要性, 薬学雑誌, 129, 741-748 (2009).
 - 27) 長嶺 歩, 石井正和, 内藤結花, 他：頭痛ケアにおけるドラッグストア薬剤師の役割：セルフメディケーションのサポートと医療連携の必要性, 昭和大学薬学雑誌, 1, 165-172 (2010).
 - 28) Migraine in Primary Care Advisors: Guidelines on headache management for use by the pharmacist. <http://www.mipca.org.uk/index.html> (2011年1月6日現在).

Treatment of Non-Responders and Poor Responders to Triptan in Patients with Migraine

Yuki Sakairi¹, Masakazu Ishii^{1*}, Hajime Hara²,
Shunichi Shimizu¹, Shino Usami^{1,3}, Yuji Kiuchi⁴

¹ Department of Pathophysiology and ⁴Center of Pharmaceutical Education, School of Pharmacy, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

² Department of Neurology, Showa University Fujigaoka Rehabilitation Hospital, 2-1-1 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8518, Japan

³ Usami Neurosurgery Clinic/Institute, 5-18, Kitaminemachi, Ohta-ku, Tokyo 145-0073, Japan

Abstract

Triptans are manufactured in five compounds and four dosage forms for use as antimigraine agents in Japan. Since triptans that include sumatriptan and naratriptan are available as over-the-counter (OTC) drugs in other countries, triptans are expected to become OTC drugs in Japan in the future. About 30% of patients have an insufficient response to triptan, even though they have timed the administration of triptan appropriately. For a non-responder or a poor responder, it is necessary to examine another type or dosage form of triptans. Therefore, pharmacists in community pharmacies must distinguish patients who need triptans, select an appropriate triptan for individual patients, and treat patients who are non-responders or poor responders to triptans. In this study, we describe patients with migraine who obtained a sufficient effect of triptan after the type of triptan was changed. Moreover, we discuss the need for clinical competence among pharmacists in community pharmacies.

Key Words : migraine, triptan, pharmacist

Received 20 December 2010; accepted 9 February 2011.

