

Obermann M, et al. Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020 Nov 24;S1474-4422(20)30363-X. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30363-X.

【背景・目的】 群発頭痛の予防治療にはベラパミル、リチウム、ステロイドが用いられている。このうち、ベラパミルはランダム化試験で予防効果が実証されているが、効果発現に時間がかかることが知られている。ステロイドは比較的即効性があり、ベラパミルの効果を補完する目的で使用されているが、用量や投与期間についてはランダム化試験で効果が実証されていないこともあり、一定のコンセンサスが存在しない。また、副作用については高血圧や気分変動など短期的なもの、内因性副腎皮質ホルモン抑制や骨粗鬆症などの長期的なものがあり、使用には困難が伴いやすい。本論文では、経口プレドニゾン 100 mg の群発頭痛に対する予防効果と安全性を検討した多施設臨床試験の成績が報告されている。

【方法・結果】 ドイツの 10 施設で施行されたランダム化二重盲検プラセボ対照試験であり、対象は 18~65 歳の今回の群発期に入って 30 日以内の反復性群発頭痛患者とした。プレドニゾン 100 mg を 5 日間服用した後に、20 mg ずつ 3 日毎に減量して、合計 17 日間の投与を行い、プラセボと比較を行った。また、全員にベラパミル投与も行われた (120 mg/日で開始し、第 19 日までに 360 mg/日まで増量)。主要評価項目は、試験薬投与後 1 週間における平均発作回数に設定され、プレドニゾンとプラセボの間で比較が行われた。発作の定義は、NRS (numerical rating scale) で 5 以上の強度を有する一側性頭痛の発現とした。データ解析は、1 回以上の試験薬の投与を受けた患者を対象に intention-to-treat (ITT) 分析で施行された。118 名の患者が登録され、116 名がプレドニゾン (57 名) あるいはプラセボ (59 名) に割り付けられた。ITT 分析の対象となったのはプレドニゾン群 53 名、プラセボ群 56 名であった。主要評価項目に関しては、プレドニゾン群では 7.1 ± 6.5 (mean \pm SD) 回であり、プラセボ群の 9.5 ± 6.0 回に対して有意に低下していた (-2.4 回 [95% 信頼区間 -4.0~-0.03], $P = 0.002$)。また、副次評価項目である投与後 28 日間における発作回数もプレドニゾン群では 15.6 ± 15.5 回であり、プラセボ群の 20.2 ± 15.0 回に比較して有意に低下していた (-4.7 回 [95% 信頼区間 -11.0~-1.7], $P = 0.0356$)。さらに、投与後 7 日間における発作があった日数も、プレドニゾン群では 3.9 ± 2.4 日であり、プラセボ群の 5.1 ± 1.8 日に比較して有意に少なく (-1.2 回 [95% 信頼区間 -2.0~-0.3], $P = 0.0141$)、約半数の患者で発作日数が 50% 以上低下していた。安全性に関しては、重篤な有害事象は鼠径ヘルニアと群発頭痛の重度の増悪であったが両群で認められていた。合計 270 件の有害事象が認められたが、発生率は両群ともに 71% であった。プレドニゾン群では頭痛、同期、浮動性めまい、悪心が主な有害事象であった。

【結論・コメント】 本研究は経口プレドニゾン投与が群発頭痛の短期的な予防効果を示すことを実証し、ベラパミルと併用することにより症状コントロールの改善に寄与することを明らかにした。投与後 1 週間に比較して、28 日間においてプレドニゾン群とプラセボ群との群間差がやや低下していたのは、ベラパミルの効果が発現したためと推察された。