

英国の18の神経内科外来における器質的疾患によらない109例の頭痛患者の紹介に関する検討で、頭痛を専門とする神経内科クリニックで治療を受ける前後、さらに1年後に調査して紹介の転帰が調査された¹⁾。患者へのインタビューが行われ、片頭痛、緊張型頭痛、片頭痛+緊張型頭痛、片頭痛様神経痛、その他の頭痛に分けて検討された。精神科的病態の患者は少なかったが、約2/3の患者は器質的疾患に対する恐れを持っていた。これらの恐れは紹介により一掃された。神経内科医の技術的なことよりもむしろ神経内科医の説明に関して約1/3の患者が受診に満足していなかった。明らかな精神科的病態を持った病歴の長い片頭痛の女性が特に満足していなかった。多くの患者が1年後も頭痛を持っていたが、頭痛で一般医を受診することは非常に減っていた。

北ノルウェー頭痛研究(NNHS)では、1996年7月1日～1998年6月30日(2年間)に北ノルウェーの3施設の神経内科専門医へ紹介された連続1403例の頭痛患者に質問票が郵送された^{2,4)}。1052例(75%)から質問表が回収された。927例が神経内科専門医への紹介理由について回答していた²⁾。220例(24%)の患者が自ら受診した。自ら専門医を受診した52%が専門医の診察に満足しておらず、医師により紹介された42%が満足していなかった($P=0.002$)。慢性頭痛、緊張型頭痛、連日の鎮痛薬使用例が満足していなかった²⁾。専門医への紹介を選択し、正確な医療情報を提供することで、激しい頭痛患者は、神経学的治療で満足度が改善するであろう。頭痛は、専門医受診後に一般的に減少した⁴⁾。診断名を告げられていない344例と比べて、診断名を告げられた527例で頭痛は有意に減少した。いかなる治療も受けなかった385例と比べて、治療がなされた483例において頭痛の減少は明らかであった。自己評価によるQOLは、一般に改善し、特に診断が治療に結びつかなかった場合でさえ、診断が付けられた患者であきらかに改善していた。頭痛の評価のために神経センターへ紹介された患者は、頭痛症候群とQOLの有意な著明な改善を一般的に経験している。治療がなされないなくても、

診断がなされていれば改善されていた⁴⁾。

頭痛専門病院へ紹介された連続889例の頭痛患者に対する専門医による治療がなされた³⁾。片頭痛患者の63%が満足(95% CI, 0.58 to 0.68)したが、非片頭痛患者は44%の満足度(95%, 0.40 to 0.70)であった。481例の患者が神経内科医より勧められた何らかの治療がなされたが、317例(66%)が満足していた(95% CI, 0.62 to 0.70)。緊張型頭痛と特異的な治療がなされなかった頭痛患者においては満足度が低かった。頭痛患者、特に片頭痛患者では、神経内科専門医への紹介に満足することがわかった³⁾。

D. 考察

1. 病診連携

医療の高度・専門化あるいは機能分化が進む中で、①良質かつ適切な医療の提供、②患者・家族と医療者の満足度向上、③地域の医療資源の有効活用、④診療報酬、などの面から、病診連携は益々必要となっている。病診連携には、急性期病院や専門病院を中心に考えた場合、かかりつけ医や中小病院との前方連携、リハビリテーション専門病院や療養型病院との後方連携、急性期病院同士あるいは専門病院同士の水平連携がある(図1)。この3つの病診連携が必要なものが、脳卒中であり、その病診連携構築には多くの困難を伴う。一次性頭痛に関してはかかりつけ医と専門医との前方連携のみで成り立つので、病診連携は比較的構築しやすいはずであるが、実際には上手く構築できていない。

2. 一次性頭痛の病診連携の効用

英国¹⁾やノルウェー^{2,4)}の研究で一次性頭痛の病診連携の効果は証明されているが、病診連携による満足度は、頭痛の病型や病態でちがってくる^{2,4)}。片頭痛患者で満足度が高いが³⁾、精神科的病態をもった病歴の長い片頭痛の女性の満足度は低かった。さらに慢性頭痛、緊張型頭痛、連日の鎮痛薬使用例の満足度が低かった²⁾。専門医による介入では、診断がつけられ、十分な説明がなされることで満足度を上げていた⁴⁾。このようなデータをもとにかかりつけ医も専門医も一次性頭痛

分担研究報告書

の病診連携の効用を理解して病診連携を推進すべきであると考えられる。

頭痛診療の現場では、多くの頭痛患者は鎮痛薬の投与で頭痛を軽減できる場合が多いこと、医療者が単なる頭痛とみていること、片頭痛であれば痛いときには病院にいけないし、頭痛がおさまればどうもないので病院に行く必要がないこと、さらにかかりつけ医が頭痛の専門医(神経内科医や脳神経外科医)へ紹介しても二次性頭痛の鑑別のための画像診断を主に行っていることから一次性頭痛の確実な診断と的確な治療方針の提示がなされていないこと、などが一次性頭痛の病診連携構築が進まない要因と考えられる。上記の英国やノルウェーのデータを考慮して一次性頭痛の病診連携を推進すれば、患者満足度が向上すると考えられる。まずは頭痛専門医が質の高い一次性頭痛診療ができるようになる必要がある。さらにかかりつけ医が数多い一次性頭痛患者の中から専門医へ紹介すべき患者をうまく選択する。頭痛患者にどのような頭痛であるか、頭痛発作時にどのように対処すべきか、非発作時にはどのような生活をすべきかなどの十分な説明が必要である。

3. 病診連携のメリット

頭痛に関する病診連携ネットワークを構築することで、頭痛診療の問題点を解決し、一次性頭痛患者、かかりつけ医、専門医の3者の満足度を高めることができる。すなわち一次性頭痛患者にとっては、かかりつけ医と専門医の2人から診て貰えるので満足度と安心感が向上する。さらに自宅や勤務先の近くのかかりつけ医での診療が受けられるので継続受診が可能で大変便利である。かかりつけ医にとっては、必要時に専門医の指示が仰げるとともに、患者増にもつながる。急性期病院や専門病院は、逆紹介を増やして外来機能を縮小し、急患・新患あるいは紹介中心の診療にしなければならず、病診連携により外来患者を抑制できるとともに、かかりつけ医の患者は患者予備軍となり、紹介率の向上、新患増につながる。地域全体で一次性頭痛を診断・治療できる『地域完結型の頭痛診療態勢』を構築しなければならない。

E. 結論

一次性頭痛は、一般医(かかりつけ医)から頭痛専門医への紹介で頭痛に対する恐れ、さらに頭痛そのものが軽減でき、かつQOLも向上する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表なし

- 1) 橋本洋一郎、井 重博、内野 誠：慢性頭痛の治療と病診連携. 治療 86: 1608-1616, 2004
- 2) 橋本洋一郎、井 重博、内野 誠：頭痛医療システム：プライマリーケアと病診連携. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 21 頭痛、坂井文彦編集、最新医学社、2004, pp40-50
- 3) 橋本洋一郎、井 重博、田島和周、内野 誠：プライマリ・ケアの頭痛診療と病診連携. カレントセラピー 22: 1031-1037, 2004
- 4) 河野浩之、橋本洋一郎、三隅洋平、米村公伸、内野 誠：限局性に硬膜が造影された特発性低髄液圧症候群. 神経内科 61: 206-207, 2004

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案録

なし

3. その他

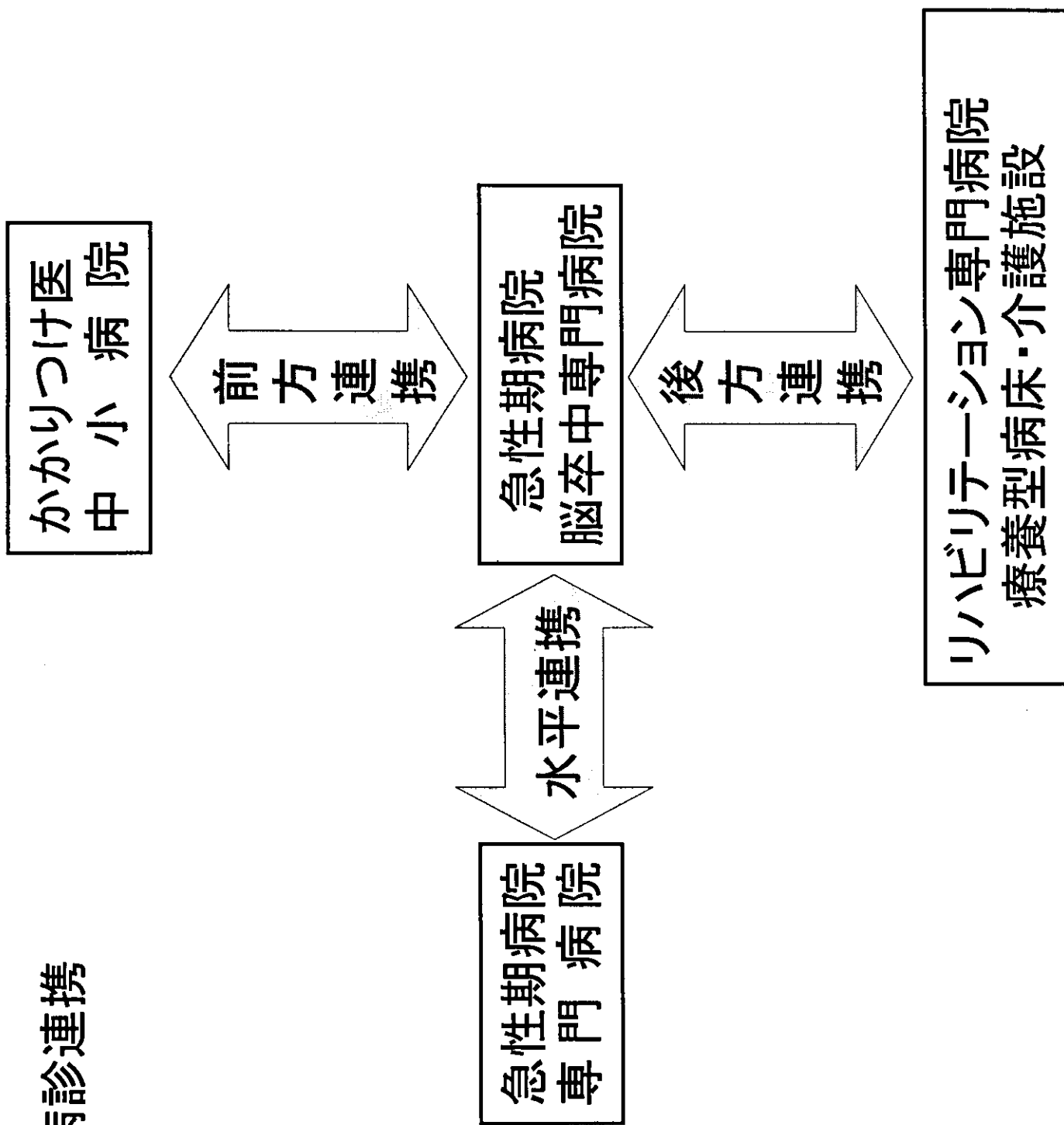
なし

文献

- 1) Fitzpatrick R, Hopkins A: referrals to neurologists for headache s not due to structural disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44: 1061-1067
- 2) Bekkelund SI, Salvesen R: Are

- headache patients who initiate their referral to a neurologist satisfied with the consultation? A population study of 927 patients –the North Norway Headache Study (NNHS). Family Practice 2001; 18: 524-527
- 3) Bekkelund SI, Salvesen R: Patients satisfaction with a neurological specialist consultation for headache. Scand J Prim Health Care 2002; 20: 157-160
- 4) Salvesen R, Bekkelund SI: Aspects of referral care for headache associated with improvement. Headache 2003; 43: 779-783

図1 病診連携



群発頭痛の診断と治療の適正化に関する研究

研究協力者 間中 信也 温知会間中病院長

研究要旨 慢性頭痛の中でもとくに激しい頭痛発作を呈する群発頭痛自験 200 例について、その病像と治療について分析した。群発頭痛は厳密に一側性に固定して出現するといわれるが左右交代例も 15%程度ある。女性には 60 歳以降の高齢初発例がある。自律神経系の随伴症状は患者が自覚していないと見過ごされやすい。不穏、夜間発作優位は群発頭痛に特徴的とされるが出現頻度は 6 割程度である。視覚前兆も含めて片頭痛の症状を有する例が 6 割程度あり、これが群発頭痛を片頭痛と誤診される背景となる。治療は、予防薬ベラパミル 240mg/頓挫薬スマトリブタン点鼻液のコンビ治療が薦められるが万能ではない。効果不十分例にはステロイドなどを併用する。

A. 研究目的

群発頭痛とその類縁疾患は、短時間持続型の激しい頭痛(short-lasting headache)が一側眼窩部またはその周辺に、ある期間群発的に出現し(boutをなす)、自律神経症状を随伴するのが最大の特徴である。2004年に改定された国際頭痛分類第2版(The International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition: ICHD-II)では三叉神経・自律神経性頭痛(Trigeminal-Autonomic Cephalalgias: TAC)」という概念が導入された。群発頭痛は年間1万人に一人という頻度であり、本邦における多数例の検討報告は少ない。慢性頭痛の中でもとくに生活支障度の大きい群発頭痛自験例について、ICHD-IIに基づいた再分類を行い、その臨床像と治療の実態について調査・分析を行った。

B. 研究方法

1999年2月より5年間の6,340例のうち256例の群発頭痛群(4%)を経験した。発作性片側頭痛5例、SUNCT2例、群発頭痛疑いを除く群発頭痛224例のうち慢性群発頭痛17例、高齢発症6例、低年齢1例を除く反復性群発頭痛200例の臨床像と治療効果を分析

し、従来知見と対比する。

(倫理面への配慮)

すべて病歴からのレトロスペクティブな調査であり、ルーチンの診療から得られたデータの分析であるので、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

1. 症例の背景と臨床像

患者居住地は地域(小田原市、人口20万人)の患者が15人であった。この値は群発頭痛発生率の年間発病率人口10万人9.8人⁽²⁾と矛盾しない。男性159例、女性41例で男女比は5:1となる。女性では高齢初発の群発頭痛が報告されているが⁽³⁾、われわれも5例を経験している。群発頭痛の約5%に常染色体性優性遺伝がある⁽¹⁾。われわれも10例(5.0%)に家族的発生を認めた。好発季節は6月が最多であった。初発年齢は25.3±8.8歳(6~54歳)であった。初診はそれより平均11年後である。群発期の頻度は平均年に1.2±0.9回、群発期持続は1.5±0.9ヵ月、発作回数は1.5±1.0回/日、発作持続時間は1.7±0.8時間であった。発作時間帯は60.7%が睡眠に関連していた。群発頭痛側は「左」が36.9%、「右」が46.7%で、定説の右側優位であった。しか

し左右交代するものも 16.48%存在した。頭痛の部位は眼窩部付近が大勢であったが、歯痛も 10.2%に認め無事の抜歯の原因となっている。

随伴症状は発作中に結膜充血・流涙、縮瞳、眼瞼下垂が認められても自覚がない患者が少なくなく自律神経系の随伴症状は見過ごされやすい。群発頭痛は悪心・嘔吐がないのが特徴のようにいわれているが、66.0%に片頭痛の症状が見られた。とくに視覚前兆は 5.5%に認められた。ほかの文献的にも 5.9~14%に前兆が認められている⁽⁴⁾。これら片頭痛の特徴を有することが群発頭痛誤診の一因とされている。

発作中の態度は、不穏・興奮が群発頭痛の特徴とされているが、じっとしている患者も 45.2%存在した。群発頭痛の発作は後視床下部灰白質の活性化が関与している⁽⁵⁾が、この部位は Sano らの violent behavior の stereo toxic target である Ergotropic triangle⁽⁶⁾と一致していることは特筆される。多くの群発患者は禁酒するが、3例はアルコール摂取可能であった。

2. 群発頭痛の治療について

平均 1.8 回、のべ 364 回の群発頭痛 bout を治療した。群発頭痛の治療は発作時治療と予防治療に大別される。治療方針は 2000 年のトリプタン系薬剤の登場により大きく変容した。

2.1 予防治療

2001 年まではベラパミルを 120mg/日と効果の不足を補うためにプレドニゾン 60mg/日ないしデキサメサゾン 6mg/日(いずれも 12錠)を併用していた。ステロイドは 1日 12錠から開始し、毎日 1錠ずつ減量し、発作が起こった時点でその前の投与量に戻し 3日間維持したのちにふたたび減量し、1ヵ月以内で中止することを目標とした。第 29 回日本頭痛学会総会(2001 年)においてベラパミル 240mg/日が推奨量⁽⁷⁾であることを発表に接して以来、ベラパミル 240mg の単独治療に切り替えた。ベラパミル単独で発作が十分に予防できない場合は、ステロイド、パクロフェン⁽⁸⁾を併用した。ロメリジンは発売当初少

数例に使用したがエビデンスと効果が不足していたので現在は使用していない。エルゴタミン製剤はトリプタンと併用禁忌なので原則的には使用しない。

2.2 発作時治療

救急来院時には酸素吸入ないしスマトリプタン皮下注で治療している。自宅での発作時にはトリプタンで治療する。スマトリプタン点鼻液が使用できるようになった 2003 年以降は点鼻液で治療している。酸素については宅配システムを構築していたが経費と設置の煩瑣から現在は採用していない。

2.3 治療成績

ベラパミル単独治療例 110 例のうち、有効(発作の頻度・程度 50%以下)は 58.9%であり、寺本の成績 56.3%⁽⁷⁾に近似する結果を得た。やや有効 17.9%を上乗せすると 76.8%に有用であった。ステロイドの有効率は 86.3%、やや有効まで含めると 96.2%であり、副作用の点を除けばもっとも有効な治療法という印象をもっている。発作時治療薬としてのスマトリプタン点鼻液はほぼ全例に満足する効果が得られている。

2.4 慢性群発頭痛

群発頭痛は 1~2 ヶ月で終焉するが、ときに 3 ヶ月以上遷延する症例に遭遇する。1年以上も持続する場合を慢性群発頭痛と定義する。慢性群発頭痛の頻度は 15%と報告されているが⁽¹⁾、寺本は 3.6%とかなり低い数字を発表している⁽⁹⁾。われわれの症例も 4.7%と低頻度であった。慢性群発頭痛は典型的な群発頭痛像から逸脱し、片頭痛や緊張型頭痛の病像も併存し、治療は難渋を極める。ステロイドが実質的に使えないところから、ベラパミルを主剤とし、バルプロ酸、リチウム、パクロフェン、メラトニンなど発作時治療薬と併用しながら治療した。

D. 考察

群発頭痛の治療は日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン 2002⁽¹⁰⁾がスタンダードと思われる。発作時治療としてはスマトリプタン皮下注がエビデンスレベル I b、お勧め度 A でありかつ唯一保険適応がある。代替として 100%酸素吸入、スマトリプタン点鼻液、ゾル

ミトリプタン(いずれもエビデンスレベルⅡ、お勧め度 B) はあきらかに有用である。リドカイン点鼻はエビデンスレベルⅣ、お勧め度 C と評価は低い、OTC 薬「ベンザALスプレー」にはリドカインが 0.5%含有されており約 20 例の著効例を得ている。

群発頭痛の予防についてはベラパミル(保険適用外)がエビデンスレベル、認容性からいっても予防薬の第一選択である。ステロイドはエビデンスレベルⅣ、お勧め度は C と低い評価であるが著者の経験では効果が優れる。しかし薬剤の性質上短期予防に限られる。

慢性群発頭痛の予防は難渋することが多く、決定的な治療手段はないのが実情である。ベラパミルを主剤として、種々の予防薬を試行錯誤せざるをえない。Peres らはメラトニン 9mg を内服し、良好な経過を得た難治性の慢性型群発頭痛の 2 例を報告している。薬物療法以外には神経ブロック、三叉神経根切除など外科的治療、視床下部後部の深部脳刺激などの報告がある。

E. 結論

群発頭痛は厳密に一側性に固定して出現するのが原則であるが左右交代例も 15%程度ある。女性には 60 歳以降の高齢初発例がある。自律神経系の随伴症状は見過ごされやすいので注意深い問診が必要である。不穏、夜間発作優位は群発頭痛に特徴的とされるが出現頻度は 6 割程度である。片頭痛の症状を有する例が 6 割程度存在する。視覚前兆も 5% に出現する。治療は、予防薬ベラパミル 240mg/頓挫薬スマトリプタン点鼻液のコンビ治療が薦められる。効果不十分例にはステロイドやバクロフェンなどを併用する。エルゴタミン製剤はトリプタンを使用する例には使えない。群発頭痛は慢性化すると臨床像は変容し治療に抵抗する。

(参考文献)

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification Of Headache Disorders; 2nd Edition. Cephalalgia 24(suppl 1) : 1-160, 2004

(現在邦訳を印刷中)

- 2) Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, et al: Incidence of cluster headaches: a population-base study in Olmsted County, Minnesota. Neurology 44: 433-437, 1994
- 3) Mosek A, Hering-Hanit R, Kuritzky A: New-onset cluster headache in middle-age and elderly women. Cephalalgia 2001 ; 21 : 198-200
- 4) Bahra A, May A, Goadsby PJ: Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology 2002 ; 58 : 354-361
- 5) May A, Bahra A, Buchel C, et al: Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 1998 ; 351 : 275-8
- 6) Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, et al: Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man., J Neurosurg 1970 ; 33 : 689-707
- 7) 寺本 純: 群発頭痛に対するベラパミルの臨床成績。日本頭痛学会会誌 2002 ; 29 : 93-94
- 8) Hering-Hanit R, Gadoth N: Baclofen in cluster headache. Headache 2000 ; 40 : 48-51
- 9) 寺本 純: 慢性群発頭痛の臨床的検討。日本頭痛学会誌 1999; 26 : 1-3
- 10) 日本神経学会治療ガイドライン AdHoc 委員会: 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. 臨床神経学 2002 ; 42 : 332-362

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 間中信也. 群発頭痛とその近縁疾患: 診断と治療. 臨床神経学 2004;44(11):812-814.

2. 学会発表

- 1) 間中信也. <シンポジウム 5-2>難治性

頭痛の病態、予防、治療「群発頭痛とその近縁疾患：診断と治療」. In: 第45回日本神経学会；東京；2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

群発頭痛の診断と治療に関する研究

研究協力者 荒木 信夫 埼玉医科大学内科学神経内科部門教授
分担研究者 鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部内科学教授
分担研究者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授
研究協力者 清水 利彦 慶應義塾大学医学部内科学助手
研究協力者 小副川 学 九州大学大学院医学研究院神経内科学助手

研究要旨 群発頭痛では、結膜充血または流涙、鼻閉または鼻汁などの自律神経症状が見られるのが特徴であり、2004年の国際頭痛学会分類では、頭痛と同時に顕著な頭部副交感神経系の自律神経症状がみられる発作性片側頭痛や SUNCT 症候群などをまとめて、三叉神経・自律神経性頭痛 (trigeminal autonomic cephalalgia (TAC)) という呼称を使うことになった。群発頭痛の頓用特効薬としてトリプタン系薬剤があり、スマトリプタンの皮下注射与が極めて有効とされている。スマトリプタンの鼻腔スプレーによる鼻腔内投与 (20mg/dose) の有効性も報告されている。また、純酸素を吸入する治療法も有効性が高い。群発頭痛の予防にはカルシウム拮抗薬、とくにベラパミルが有効である。

A. 研究目的

群発頭痛は、ある一定の期間（多くの場合1-2ヶ月間）に、連日しかも夜間、明け方のほぼ一定の時間におこる激しい頭痛で、そのおこり方は群発性である。激しい頭痛は1-2時間続きその後自然に軽快するが、主に睡眠中に発症するために、眠ること自体を恐怖に感じている患者も多い。片頭痛が女性に多いのと対照的に群発頭痛は20~30歳代の男性に圧倒的に多いことが特徴である（男：女=5~9：1）。

最近、群発頭痛患者において発作時にPETを行い、後視床下部灰白質の活性化が生じること、および Voxel-based morphometry にて健常者に比して後視床下部灰白質の細胞密度が高いことが示され、視床下部が群発頭痛の起源となっている可能性が示唆され注目されている。

本研究では、働き盛りに生じる群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛は、社会的に問題を起こす可能性が高いため、この診断と治療について、従来の報告を渉猟しまとめることを目的とした。

B. 研究方法

医中誌および PubMed にて、群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛についての文献を選択し、その中から主だったものを抽出し検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言の精神を尊重するとともに臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施した。身元を明らかにする可能性のある記録は、プライバシーと秘密の保全に配慮し、保護した。

C. 研究結果

（1）三叉神経・自律神経性頭痛の診断

群発頭痛（表1）は、厳密に一側性の重度の頭痛発作が眼窩部、眼窩上部、側頭部のいずれか1つ以上の部位に発現し、15~180分間持続する。発作頻度は1回/2日~8回/日である。発作は通常、群発して発現する（群発期）。群発期は数週~数ヵ月間続く。群発期と群発期をはさむ寛解期は通常、数ヵ月~数年

間続く。ただし、患者の約 10～15%は、寛解がない慢性症状を呈する。

表 1 群発頭痛の診断基準

- A. B～D を満たす発作が 5 回以上ある
- B. 未治療で一側性の重度～極めて重度の頭痛が、眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか 1 つ以上の部位に、15～180 分間持続する
- C. 頭痛と同側に少なくとも以下の 1 項目を伴う
 - 1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)
 - 2. 鼻閉または鼻汁(あるいはその両方)
 - 3. 眼瞼浮腫
 - 4. 前頭部および顔面の発汗
 - 5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)
 - 6. 落ち着きがない、あるいは興奮した様子
- D. 発作頻度は 1 回/2 日～8 回/1 日である
- E. 他の疾患によらない (注 3)

群発頭痛では、結膜充血または流涙、鼻閉または鼻汁などの自律神経症状が見られるのが特徴であり、2004 年の国際頭痛学会分類では、群発頭痛のほかに、発作性片側頭痛や SUNCT 症候群などをまとめて、三叉神経・自律神経性頭痛 (trigeminal autonomic cephalgia (TAC)) という呼称を使うことになった。三叉神経・自律神経性頭痛では、頭痛と同時に顕著な頭部副交感神経系の自律神経症状がみられる。

発作性片側頭痛 (表 2) は、痛み、関連症状および徴候に関して群発頭痛に類似した特徴を有する発作であるが、群発頭痛より持続時間が短く、頭痛の発作頻度は高い。男性よりも女性に多く認められ、インドメタシン (indometacin) が絶対的な効果を示すのが特徴である。

SUNCT 症候群⁷⁾ (Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing) (表 3) は、結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作である。一側性の痛みからなる短期持続性の発作を特徴と

する。発作は他の TAC よりもはるかに短く、顕著な流涙および同側眼の充血を伴うことが多い。

表 2 発作性片側頭痛の診断基準

- A. B～D を満たす発作が 20 回以上ある
- B. 一側性の重度の痛みが眼窩部、眼窩上部または側頭部に 2～30 分間持続する
- C. 頭痛と同側に頭痛は少なくとも以下の 1 項目を伴う
 - 1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)
 - 2. 鼻閉または鼻汁(あるいはその両方)
 - 3. 眼瞼浮腫
 - 4. 前頭部および顔面の発汗
 - 5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)
- D. 発作頻度は大半で 5 回/日を超えるが、これよりも頻度が低い期間があってもよい
- E. 発作は治療用量のインドメタシンで完全に予防できる
- F. 他の疾患によらない

表 3 SUNCT 症候群の診断基準

- A. B～D を満たす発作が 20 回以上ある
- B. 一側性の刺すような痛みまたは拍動性の痛みが眼窩部、眼窩上部または側頭部に 5～240 秒間持続する
- C. 痛みは同側の結膜充血および流涙を伴う
- D. 発作頻度は 3～200 回/日である
- E. 他の疾患によらない

(2) 三叉神経・自律神経性頭痛の治療

群発頭痛がこの代表的疾患であり、群発頭痛の薬物療法には頭痛発作時に使用する急性期治療、および頭痛発作の頻度や程度を減少させ、急性期治療薬の効果を高めるために使用される予防療法がある。

- 1) 群発頭痛発作時の治療
 - 1. トリプタン製剤

トリプタン系薬剤は外国では群発頭痛の頓用特効薬としてすでに定着しており、スマトリプタンでは 6mg 皮下注投与が極めて有効とされている。スマトリプタンの急性期群発頭痛に対する大規模臨床試験では、スマトリプタンは皮下注投与後 10 分以内に頭痛抑制効果を示し、15 分で 74%が頭痛減弱し、30 分で 77%が完全寛解を示したと報告されている。随伴する自律神経症状も疼痛とほぼ同期して消失する。トリプタンの効果は時間とともに減衰せず、副作用も片頭痛への使用に比べて少ない。

また、鼻腔スプレーによる鼻腔内投与 (20mg/dose) の有効性も報告されている。最近行われたスマトリプタン鼻腔スプレーによるプラセボとの二重盲検比較試験では 30 分以内に 57%で頭痛減弱を認めたと報告されている。

我が国でもスマトリプタンは皮下注投与 (3mg) の有効性は、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されている。我が国で認可されたのは 1 アンプル 3mg の製剤である。

また、最近、ゾルミトリプタンの経口投与 (外国では 5-10mg) が反復発作性群発頭痛の急性発作への有効性が高いことが報告された。我が国で認可されたのは 1錠 2.5mg の製剤であるが、群発頭痛の適応はまだ認められていない。

2. 酸素吸入

純酸素を吸入する治療法は Horton により提唱された。発作後 10 分以内に開始されるのが望ましく、頭痛が最も強くなった時に吸入すると有効性が高い。Kudrow によると純酸素吸入後、7分以内に 62%で改善がみられ、さらに 8~10 分後に 31%で改善がみられた。Fogan は、群発頭痛患者で純酸素あるいは空気の吸入による治療を二重盲検比較試験で行い、純酸素吸入では約 80%に改善がみられ、空気吸入に比して有意差を認めている。一般に純酸素をフェイスマスク側管より 7ℓ /分で 15 分間吸入する方法が推奨されている。

3. リドカイン, コカイン

4-10% リドカインあるいは 10% コカインを頭痛側の鼻腔内に点鼻する方法。有効な症

例もあるが、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されていない。

4. エルゴタミン製剤

海外では酒石酸エルゴタミンは吸入型が使用されており、有効な症例も多く報告されている²³⁾が、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されていない。また、本邦では経口投与のみしか認可されておらず、経口薬では効果は期待できない。

ジヒドロエルゴタミンの吸入薬(本邦未発売)も有効な症例が多く報告されているが、プラセボとの二重盲検比較試験における有効性は確認されていない。

5. 鎮痛薬 (非ステロイド系鎮痛薬)

群発頭痛の頭痛発作には通常の鎮痛薬 (非ステロイド系鎮痛薬) は無効である。

6. ソマトスタチン製剤

以前にソマトスタチンが群発頭痛急性期の治療に有効であると報告されていた²⁵⁾。最近、ソマトスタチンのアナログであるオクトレオチドを用いたプラセボとの二重盲検比較試験で、オクトレオチドの群発頭痛に対する有効性が報告されている。

2) 反復性群発頭痛の予防的治療

群発期における頭痛発作の予防には、ベラパミル、プレドニン、エルゴタミン、リチウム、メチセルジド (本邦未発売) などが使用される

1. カルシウム拮抗薬

群発頭痛の予防にはカルシウム拮抗薬、とくにベラパミルが有効である。海外では反復発作性群発頭痛に対するベラパミル 360mg/日の予防効果が、プラセボ対照二重盲検試験で確認されている。なお、海外ではベラパミルと他 1 剤の組み合わせが推奨されている。

なお、片頭痛予防薬であるカルシウム拮抗薬のロメリジンは、現在群発頭痛には適応がないが、臨床試験の段階で若干の予防効果が期待されている。

2. 副腎皮質ステロイド

Kudrow らによるとプレドニン 40mg の投与により多くの例で改善がみられた。

また、最近メチルプレドニゾロンの大量静注療法が有効との報告もあるが、厳密にプラセボとの二重盲検比較試験は行われていない。

3. エルゴタミン製剤

酒石酸エルゴタミン（1-2mg）の就寝前の予防内服が有効な例も多いが、厳密にプラセボとの二重盲検比較試験は行われていない。なお、本剤の使用にあたって、片頭痛患者にしばしばみられるエルゴタミン誘因性頭痛は、群発頭痛においてはみられない。

4. β 遮断薬

片頭痛では予防に有効である β 遮断薬は、群発頭痛には無効のことが多く使用されない。

5. スマトリプタン

海外ではスマトリプタンの群発頭痛の発作予防効果が期待され、試験が行われたが予防内服（300mg/日）は無効という結果に終わっている。

最近、エレクトリプタン（80mg/日）の連日投与が予防に有効との報告があるがプラセボとの二重盲検比較試験は行われていない。

6. メラトニン

メラトニン 10mg は群発頭痛の頻度を低下させたとの報告があるが、最近の二重盲検比較試験ではプラセボとの差は認められなかったと報告されている。

7. シバマイド

カプサイシンと類似の構造をもつ物質で、7日間の civamide 点鼻薬（100 μ l of 0.025% civamide (25 μ g)）連続使用は頭痛回数を減少させている。

3) 慢性群発頭痛の予防的治療

1. カルシウム拮抗薬

慢性型群発頭痛の予防にはカルシウム拮抗薬、とくにベラパミルが有効である。海外では 40mg から 720mg までの広い範囲の用量での使用が報告されているが、心伝導遅延作用が著明なため徐脈や心不全の合併が問題となる。

2. 炭酸リチウム

炭酸リチウムは慢性型群発頭痛の約 40% 程度に有効とされているが、最近の報告ではその有効性が疑問視されている。

3. その他の薬物治療

最近、バルプロ酸、gabapentin、topiramate、baclofen、divalproex sodium の有効性が報告されているが、まだ二重盲検比較試験は行

われておらず、効果の確立には至っていない。なおバルプロ酸についての二重盲検比較試験⁴⁹⁾では頭痛の改善度にプラセボとの間で有意差は出でいない。

4. 薬物治療以外の治療法

薬物療法が無効の群発頭痛例において、神経ブロック療法として三叉神経ブロック、星状神経節ブロック、翼口蓋神経節ブロック、大後頭神経ブロックなどが行われることがある。また、外科的治療として、三叉神経根切除と翼口蓋神経節切除が行われることがある。また、ガンマナイフによる治療も行われている。最近、群発頭痛の generator として注目されるようになった後視床下部灰白質の刺激療法に関する報告も行われている。

D. 考察

群発頭痛の頓用特効薬としてトリプタン系薬剤があり、スマトリプタンの皮下注投与が極めて有効とされており、現在ではこの治療がスタンダードと考えられる。スマトリプタンの鼻腔スプレーによる鼻腔内投与（20mg/dose）の有効性も報告されており、自己注射が認められていないため、鼻腔内投与も現在かなり使用されているのが現状と考えられる。また、純酸素を吸入する治療法も有効性が高く、気軽にできる点でも優れている。群発頭痛の予防にはカルシウム拮抗薬、とくにベラパミルが有効であるが、保険適用量ではあまり有効ではない点が問題である。

E. 結論

群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛の診断には 2004 年の国際頭痛学会分類を用いれば診断は容易となると考えられる。また、本症の治療では、スマトリプタンの皮下注投与およびスマトリプタンの鼻腔スプレーによる鼻腔内投与、純酸素を吸入する治療法も有効性が高く一般に用いられている。

F. 健康危険情報

スマトリプタンの皮下注投与が極めて有効とされているが、同剤は血管収縮作用もあるため、注射する前に、必ず心電図による検討は行う必要がある。

分担研究報告書

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荒木信夫：群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛の診断と治療、*Brain Medical* 17:7-12, 2005
- 2) 荒木信夫：群発頭痛－病態生理。最新医学別冊。新しい診断と治療の ABC。神経 2 頭痛。坂井文彦編。最新医学社。大阪。2004。pp166-172
- 3) 荒木信夫：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 In：山口徹・北原光夫編。今日の治療指針 2005 年版。東京：医学書院；2005。p.1577-1582
- 4) 荒木信夫：頭痛の原因－発症のメカニズム－。治療 86: 1449-1454, 2004
- 5) 荒木信夫：群発頭痛の病態生理と治療。In：坂井文彦編。頭痛診療のコツと落とし穴。東京。中山書店。；2003。p.148-149
- 6) 鈴木則宏：片頭痛の知識を深める。In 間中信也（編）トリプタンの使い方～片頭痛の治療薬のさじ加減～。東京。フジメディカル出版。2004。p.41
- 7) 鈴木則宏：頭痛。山口徹、北原光夫（編）2004 今日の治療指針－私はこう治療している－。医学書院。東京。2004。p.652-654
- 8) 鈴木則宏：セロトニンと頭痛。M. Satoh (ed). Serotonin update. New Frontiers of Neurotransmitter Research. 7. Excerpta Medica., /Elsevier Japan, Tokyo, 2004 p.1-20
- 9) Iizuka T, Sakai F, Yamakawa K, Suzuki K, Suzuki N: Vasogenic leakage and the mechanism of migraine with prolonged aura in Sturge-Weber syndrome. *Cephalalgia* 24: 767-770, 2004
- 10) 坂井文彦、福内靖男、岩田 誠、西村 周三、濱田潤一、鈴木則宏、五十嵐久佳、清水俊彦、橋本しおり、望月温子：日本語版片頭痛用 quality of life 調査書の信頼性と妥当性の検討。神経治療 24：767－770、2004

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

慢性連日性頭痛（chronic daily headache）の診断，分類の検討

研究協力者 高瀬 靖 市立豊中病院神経内科

研究要旨 慢性連日性頭痛は，最近の薬物の使用状況を問わず，1日に4時間以上の頭痛が1ヶ月に15日間以上，3ヶ月を超えて続くものとし，変容性片頭痛，慢性緊張型頭痛，新規発症持続性連日性頭痛，持続性片側頭痛の4型に分類するが明確なエビデンスは無い．1日に4時間以上というのは群発頭痛を除外するためであり，頭痛の持続期間に関して，現在まで1ヶ月，3ヶ月，6ヶ月，1年以上と様々な文献があるが，国際頭痛分類第2版の慢性片頭痛，新規発症持続性連日性頭痛，持続性片側頭痛の診断基準に準じ，3ヶ月を超えて，とするのが良い．またその分類で特に変容性片頭痛と慢性緊張型頭痛の鑑別が困難である場合があるが，もともとICHD-IIの診断基準を満たす片頭痛があり，経過とともに頭痛の強度は減少するものの頻度が増加した頭痛と考える事が出来れば，変容性片頭痛と診断してよいものとする．この基準で当院の症例を分類したところ，慢性頭痛2241例中慢性連日性頭痛は508例であり，変容性片頭痛232例（45.7%），慢性緊張型頭痛223例（43.9%），新規発症持続性連日性頭痛53例（10.4%）であった．

A. 研究目的

1988年に国際頭痛学会が診断基準を発表¹⁾して以来，毎日または毎日のように頭痛が出現し急性期薬物を頻回に使用している症例をどのように診断，分類するのか議論が続いている．このような患者は日常診療で数多くみられるものの，国際頭痛分類で片頭痛，または緊張型頭痛と診断しづらく，片頭痛と緊張型頭痛が混在している頭痛で，鎮痛薬（またはエルゴタミン，トリプタン）乱用頭痛の疑い，というような病名になる．現在の国際頭痛分類第2版（ICHD-II）²⁾に基づき診断，治療するのは当然であるが，重症の慢性頭痛患者を前にして，元来の頭痛はどのタイプの頭痛であったのか，それがどのように重症化，慢性化してきたのかを考えて診療を行う必要がある．現在の頭痛が毎日のようにあったとしても，殆どの場合元来は片頭痛，あるいは緊張型頭痛が時々発作的に出現していたはずである．最近の頭痛と以前の頭痛が全く異なる場合は現在の頭痛のみを診断治療するが，

このような症例は少なく，元来の頭痛が重症化して慢性化した場合は，元来の頭痛に対する予防薬を選択し治療を行う事が大切と考えられる．Silbersteinら³⁾は1994年に1日に4時間以上の頭痛が1ヶ月に15日間以上続くものを慢性連日性頭痛（chronic daily headache：以下CDH）とし，次の4型に分けた．

1. 変容性片頭痛（transformed migraine：以下TM）
2. 慢性緊張型頭痛（chronic tension-type headache：以下CTTH）
3. 新規発症持続性連日性頭痛（new daily persistent headache：以下NDPH）
4. 持続性片側頭痛（hemicrania continua：以下HC）

日本でこの病名が普及しているわけではないが，現在では世界的に流布しておりCDHの病名は以上のような観点から重要であると考えられる．このため本研究では過去の文献を検索し，CDHが根拠のある病名かどうか，

エビデンスに基づき診断治療を行えるかを吟味し、海外での頻度、発症、寛解増悪に及ぼす因子について検討する。また CDH の特に持続期間を検討し、さらに当院の慢性頭痛症例で CDH が一体どれくらい存在するのか、その分類はどのような比率になるのかを調査することを目的とする。

B. 研究方法

医学文献データベース PubMed を用い、“daily headache” の検索式で過去の全論文を検索し、CDH の診断、および疫学に信頼性の高い根拠のある文献を抽出した。これにより CDH の診断基準、分類を検討することを目的とした。また 1997 年 11 月より 2003 年 10 月までの 6 年間に当院を慢性頭痛で受診し頭痛問診表を用い診断治療した 2241 例を、検討した CDH の診断基準で分類し、TM, CTTH, NDPH, HC の 4 病型に分け、頻度を調査した。

C. 研究結果

PubMed で“daily headache”は 368 件検索された。CDH は 1 日に 4 時間以上の頭痛が 1 ヶ月に 15 日間以上続くものであり、頭痛の持続期間に関しては、現在まで 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年以上と様々な文献があったが、ICHD-II の慢性片頭痛、NDPH, HC の診断基準に準じ、3 ヶ月を超えて、とするのが良いと考えられた。CDH を 1 日に 4 時間以上とするのは群発頭痛を除外するためであった。CDH を TM, CTTH, NDPH, HC の 4 病型に分類するが、TM, CTTH をそれぞれ片頭痛、緊張型頭痛が種々の要因により重症化、慢性化したものとし、最近の薬物の使用状況によらないものとした。NDPH は発症時または発症後 3 日未満から寛解することなく連日みられる頭痛であるが、これも薬物の使用状況を問わないこととした。またその分類で特に TM と CTTH の鑑別が困難である場合があるが、もともと ICHD-II の診断基準を満たす片頭痛があり、経過とともに頭痛の強度は減少するものの頻度が増加した頭痛と考える事が出来れば、TM と診断してよいものとした（表 1）。

表 1. 慢性連日性頭痛
(chronic daily headache)
の診断基準

1 日に 4 時間以上の頭痛が、1 ヶ月に 15 日間以上、3 ヶ月を超えて続く。
最近の薬物の使用状況を問わない。

1. 変容性片頭痛
(transformed migraine)
片頭痛が種々の要因により重症化、慢性化したもの
2. 慢性緊張型頭痛
(chronic tension-type headache)
緊張型頭痛が種々の要因により重症化、慢性化したもの
3. 新規発症持続性連日性頭痛
(new daily-persistent headache)
4. 持続性片側頭痛
(hemicrania continua)

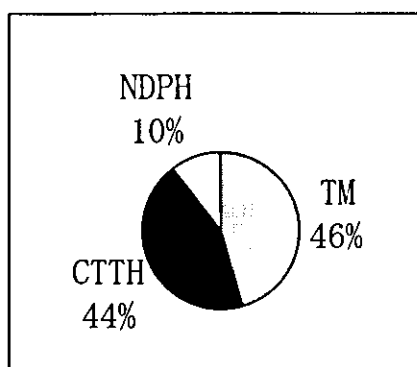
分類する場合、変容性片頭痛と慢性緊張型頭痛の鑑別が困難である場合があるが、もともと ICHD-II の診断基準を満たす片頭痛があり、経過とともに頭痛の強度は減少するものの頻度が増加した頭痛と考える事が出来れば、変容性片頭痛と診断してよいものとする。

現在までの文献は、CDH の診断基準、定義が確立していないものの、患者数はアメリカ人の 4.1%、ギリシャ人の 4.5%、中国人の 65 歳以上の 3.9%、スペイン人の 4.7%と報告されており、世界の全人口の約 4~5%が CDH に罹患していると考えられた。女性に多く（男性の 2 倍の頻度）、全人口の約 2%が TM、約 2~3%が CTTH、0.2%が NDPH であった。HC は稀な頭痛であった。本邦では CTTH が全人口の 1.5%という文献⁹⁾があった。

さらに CDH を上記の診断基準（表 1）とし、当院の症例を検討した。1997 年 11 月より 2003 年 10 月までの 6 年間に当院を慢性頭痛で受診し、頭痛問診表を用い診断治療した 2241 例中、CDH は 508 例であった（15 歳から 70 歳まで）。男性 136 例（26.8%）、女性 372 例（73.2%）で平均年齢は 42.0±15.6

歳であり、その病型は、TM232例（45.7%、男性32例、女性200例、平均年齢 38.5 ± 13.4 歳）、CTTH223例（43.9%、男性79例、女性144例、平均年齢 46.0 ± 16.5 歳）、NDPH53例（10.4%、男性25例、女性28例、平均年齢 40.4 ± 16.7 歳）であった（図1）。HCの症例は無かった。

図1



D. 考察

1988年に国際頭痛学会（IHS）が診断基準を発表して以来、時々出現する頭痛は片頭痛、緊張型頭痛と診断しやすいが、毎日のように起こり急性期薬物を乱用している症例を診断しにくいことが多く、Silbersteinら³⁾はCDHという概念を発表した。自ら1996年⁶⁾に、器質的な原因が無く1日に平均4時間以上、1ヶ月に15日間以上の頭痛がある連続150症例の診断に、IHSの診断基準（1988年）と自らの1994年、1995年の診断基準を用い診断、分類している。IHSの診断基準（1988年）で分類する場合、片頭痛、CTTHとし、自らの1994年、1995年の診断基準では片頭痛、TM、CTTHと分類し、IHSの診断基準では43%の患者は分類できなかったが、自らの1995年の診断基準を使うと100%分類可能であり、そのうちわけはTM78%、CTTH15.3%、その他の頭痛6.7%となり、頻回で重症の頭痛をTMという病名を用い、一次性CDHをTM、CTTH、NDPH、HCの4型に分類すれば、理解しやすい分類となっている。その後、CDHという病名が世界的に徐々に用いられるようになり、Bigalら⁷⁾も2002年に多数例で診断の妥当性につき

検討している。New England Centerにおける症例群で、1980年から2001年に受診した638例（1日に4時間以上、1ヶ月に15日間以上の頭痛があるもの）をIHSの診断基準（前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛、片頭痛様の頭痛、反復発作性緊張型頭痛、CTTH、診断する際に薬物離断を条件としない鎮痛薬離断頭痛）とSilbersteinらが提唱したクライテリア（TM、CTTH、NDPH、HC、またそれぞれ薬物乱用を伴うものと伴わないもの）で分類、比較した。Silbersteinらの分類を用いると8つの診断となったが（最も多かったものはTMで87.4%、NDPH10.8%、そして6例つまり0.9%のみがCTTH）、IHSの診断基準を用いると14の診断となり（片頭痛576例で90.2%、CTTH621例で97.3%、わずか10例のみが1つのみの診断）、IHSの診断基準はわずらわしく多くの診断名を必要としたが、Silbersteinらの分類はより使いやすく簡便であったと報告した。

しかし2004年に発表されたICHD-IIにはCDHという病名は採用されなかった。これは議論の多いところであり、ICHD-IIはその時点の頭痛を正確に診断するという考え方であり、ある時点で典型的な症例を診断する場合には適切な診断基準であるが、非典型例、また診断基準を満たさないものは疑いとなり除外されてしまう問題がある。これに対しCDHの考え方は、元来の頭痛がどのように変容化し現在の頭痛になってきたのか、というものである。ICHD-IIの問題点は、片頭痛の場合、若年期はICHD-IIではっきりと診断可能な発作であっても、年齢とともに症状が軽減し緊張型頭痛に近くなり、片頭痛の診断基準を満たさなくなる場合がある事からも推察される。現時点の頭痛を正確に捉え診断するのか、あるいは過去にさかのぼり元来の頭痛がどのように変容化してきたのかを考慮するのか、頭痛分類に対する世界的な考え方の違いがCDHという病名に対し賛否両論の状態を引き起こしていると思われる。TMをICHD-IIに当てはめてみると、①1.5.1「慢性片頭痛」、②1「片頭痛」プラス2「緊張型頭痛」、③8.2「薬物乱用頭痛」プラス1「片頭

痛」, ④8.2「薬物乱用頭痛」プラス 1「片頭痛」プラス 2「緊張型頭痛」のいずれかとなる。もし鎮痛薬, エルゴタミン, トリプタンの乱用がある場合には, 初診時には①片頭痛, ②慢性片頭痛疑い, ③薬物乱用頭痛疑い, (プラス④緊張型頭痛) の 3 つ (または 4 つ) の診断がつけられ, その後 2 ヶ月間薬物を中止して頭痛が軽快すれば「薬物乱用頭痛」(であった), 中止しても頭痛がずっと持続する場合は, 「慢性片頭痛」, あるいは「片頭痛」プラス「緊張型頭痛」と診断される。しかしこの場合も「薬物乱用頭痛」は薬物を中止し 2 ヶ月以上経過した後でないと診断できず, 「薬物乱用頭痛」は現在ではなく過去の頭痛の病名であったという事になる ICHD-II の問題点がある。

このように CDH の診断基準が確立していないため, 頻度など大規模な疫学調査を実施しにくいように思われるが, 検索してみると報告はかなりみられ, その発症, 寛解増悪因子の検討も行われている。Scher ら⁸⁾は米国の成人において, CDH の頻度, 新たな発症, 増悪に関するリスクファクターを調べ, CDH 群は 1 年間に頭痛が 180 日以上, コントロール群は 1 年間に頭痛が 2~104 日とし, 約 11 ヶ月間追跡調査を行っている。その結果 CDH は女性, 白人, 低学歴, 過去に結婚歴のあるもの, 肥満, 糖尿病・関節炎の既往があるものに多く, CDH への増悪因子として肥満, もとものの頭痛頻度の多さをあげている。Lanteri-Minet ら⁹⁾はフランスにおいて CDH の疫学, 病型を調べており, 全人口の 2.98% (女性 4.18%, 男性 1.62%) が CDH であり, 片頭痛様の症状を持つものと持っていないものに分類したところ, 2/3 は片頭痛様の特徴を示したと報告している。アジアでは Lu ら¹⁰⁾が台湾の CDH の頻度, 予後に関する因子を調査しており, Silberstein らの診断基準に基づき, TM, CTTH, その他の CDH に分類し, TM, CTTH の両者を満たすものは TM とし検討している。全体の 3.2% が CDH であり, 女性 4.3%, 男性 1.9% で女性に多く, その分類は TM が最も多く 55% (全体の 1.7%), CTTH が 44% (全体の 1.4%), また薬物乱用を 34% に認めている。その 2 年後に CDH

のその後の状態を調査し, 35% は CDH のままであり, 予後が悪い要素として 40 歳以上, CDH の発症が 32 歳以降, CDH の期間が 6 年以上, 薬物乱用, 毎日の頭痛という 5 つの因子を挙げている。さらに Kavuk ら⁴⁾は, 2003 年にそれまでの文献のレビューを行い, 世界の全人口の約 4~5% が CDH に罹患しており, TM 約 2%, CTTH 約 2~3%, NDPH 0.2% であり, HC は稀であると報告している。このように世界各国で頻度にあまり大きな差は無いものと思われるが, 問題はやはり CDH の診断基準がはっきり定まっていなかった点である。最近の薬物の使用状況を問わず, 持続時間は 1 日に 4 時間以上の頭痛が 1 ヶ月に 15 日間以上とするのに問題は特に無いが, これがどれくらいの期間続くのかに関して, 現在まで 1 ヶ月, 3 ヶ月, 6 ヶ月, 1 年以上と文献によって様々である。しかし ICHD-II が発表され, 慢性片頭痛, NDPH, HC の診断基準が 3 ヶ月を超えてとなっており, 今後はこれに準じて CDH を「3 ヶ月を超えて」とするのが妥当であろうと考えられる。この診断基準にて当院の症例を検討したところ, CDH は慢性頭痛 2241 例中 508 例であり, 大変多くの症例が CDH と診断された。その分類は TM 232 例 (45.7%), CTTH 223 例 (43.9%), NDPH 53 例 (10.4%) となり, TM, CTTH の割合はほぼ同数であり, Kavuk ら⁴⁾の報告と類似している。

さてもともと発作性に出現していた片頭痛, 緊張型頭痛がなぜ慢性化し, TM, CTTH となるのかは現在まで詳しいことは分かっていない。心理的社会的ストレスなどに加えて, 急性期薬物の乱用により変容化, 慢性化していく事が以前より指摘されている。慢性頭痛患者はセロトニンによる中枢痛覚系が障害され, 脳の痛みに対する感受性の閾値が低下しており, 薬物の乱用によりさらに障害され, 小さな痛み刺激に対しても敏感に反応する^{11), 12)}と考えられている。しかしこれは頭痛患者のみにみられる現象で, 慢性関節リウマチなど他の痛みの患者にはみられないと考えられており, なぜ頭痛患者にのみこのような事が起こるのか, さらに片頭痛に多くみられ, 緊張型頭痛に少なく, 群発頭痛には起こらな

分担研究報告書

いのかは現在のところ不明である。また発症当初から持続性である NDPH の原因は全く不明である。ストレスなどが発症の引き金になる事もあるが特に誘因の無いものも多くみられ¹³⁾、今後の病態の解明が待たれる。

E. 結論

CDH の診断、疫学に関する文献を調べ CDH の診断基準を検討し、また当院の慢性頭痛患者をこの診断基準を用い分類した。CDH は最近の薬物の使用状況を問わず、1日に4時間以上の頭痛が1ヶ月に15日間以上、3ヶ月を超えて続くものとし、TM, CTTH, NDPH, HC の4型に分類するが、現在のところ明確なエビデンスは無い。また当院における慢性頭痛症例 2241 例中、CDH は 508 例で、TM232 例 (45.7%)、CTTH223 例 (43.9%)、NDPH53 例 (10.4%) であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Clinical features, effectiveness of drug-based treatment and prognosis of new daily-persistent headache (NDPH): thirty cases in Japan. Yasushi Takase, Misa Nakano, Chikao Tatsumi and Tatsuo Matsuyama. Cephalalgia 2004; 24: 955-9.
- 2) 難治性頭痛の病態, 予防, 治療. 薬剤誘発性頭痛および慢性連日性頭痛. 高瀬靖. 臨床神経学 2004;44:815-817.
- 3) トリプタン系薬剤の乱用がみられた 5 例の検討. 高瀬靖, 中野美佐, 巽千賀夫, 松山辰男. 日本頭痛学会誌 2004; 31: 117-119.
- 4) 慢性連日性頭痛の現状と治療. 高瀬靖. カレントセラピー 2004; 22: 1023-1026.
- 5) プライマリケア医のための頭痛診療薬物性頭痛. 高瀬靖. 治療 2004; 86: 1503-1508.

- 6) 慢性連日性頭痛, 薬剤誘発性頭痛. 高瀬靖. メディカル朝日 2004; 9: 74-75.

2. 学会発表

- 1) シンポジウム 難治性頭痛の病態, 予防, 治療 薬剤誘発性頭痛および慢性連日性頭痛. 高瀬靖. 第 45 回日本神経学会総会 平成 16 年 5 月 東京.
- 2) 当院における群発頭痛 51 例 (最近 6 ヶ月間) の予防薬による治療効果の検討. 高瀬靖, 中野美佐, 巽千賀夫. 第 22 回日本神経治療学会総会 平成 16 年 6 月 札幌市.
- 3) 群発頭痛 165 例の検討 (頻度, 吐き気の合併, 季節性). 高瀬 靖, 岸上仁, 中野美佐, 巽千賀夫. 第 32 回日本頭痛学会総会 平成 16 年 11 月 鹿児島市.
- 4) 塩酸ペラパミルが著効した SUNCT の一例. 岸上仁, 中野美佐, 高瀬 靖, 巽千賀夫. 第 32 回日本頭痛学会総会 平成 16 年 11 月 鹿児島市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 8(Suppl 7): 1-96, 1988.
- 2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24(Supple 1): 1-160.
- 3) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al: Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. Headache 1994; 34: 1-7.

- 4) Kavuk I, Yavuz A, Cetindere U, et al. Epidemiology of chronic daily headache. *Eur J Med Res* 2003; 8: 236-40.
- 5) 五十嵐久佳, 坂井文彦: 緊張型頭痛の疫学調査 日本頭痛学会誌 25: 17-19, 1997.
- 6) Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996; 47: 871-5.
- 7) Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, et al. Chronic daily headache in tertiary care population: correlation between the International Headache Society diagnostic criteria and proposed revisions for chronic daily headache. *Cephalalgia* 2002; 22: 432-8.
- 8) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81-9.
- 9) Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003; 102: 143-9.
- 10) Lu SR, Fuh JL, Chen WT, et al. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001; 21: 980-6.
- 11) Lance F, Parkes C, Wilkinson M: Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache* 1988; 28: 61-62.
- 12) Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ: Chronic daily headache: diagnosis and treatment. In *Headache in clinical practice*. Isis Medical Media, Oxford, 1998, pp101-114.
- 13) Clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis of new daily-persistent headache (NDPH): thirty cases in Japan. Yasushi Takase, Misa Nakano, Chikao Tatsumi, et al. *Cephalalgia* 2004; 24: 955-9.

薬物乱用性頭痛に関する研究

研究協力者 清水 俊彦 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科講師
荒川 一郎 日本大学薬学部薬事管理学研究室

研究要旨 薬物乱用性頭痛に関する文献検索により得られた文献について、レビューをおこなった。その結果、次の通り考察された。

薬物乱用頭痛(medication overuse headache)は、過剰に使用された治療薬と感受性のある患者の間の相互作用である。頭痛になりやすい患者において頭痛頓挫薬の乱用により頭痛を引き起こすことをいう。

1ヶ月に15日以上起こる片頭痛様頭痛や1ヶ月に15日以上起こる片頭痛様頭痛と緊張型頭痛様頭痛の混合した状況の主要原因は、片頭痛の対症療法薬または鎮痛薬もしくはその両方の乱用である。一般に、乱用は1ヶ月間の治療日数によって定義される。大切なことは治療が頻繁でかつ定期的に行われる場合ということであり、言い換えれば毎週数日間行われるということである。たとえば、もし診断基準が1ヶ月に10日以上の使用ということであるならば、このことは毎週2～3日の治療日となる。何日間かまとめて治療し休薬期間が長い場合は、薬物乱用頭痛を引き起こす可能性はかなり低い。

慢性緊張型頭痛は薬物乱用に関連することが少ない。しかし特に頭痛外来の患者では、鎮痛薬乱用により反復性緊張型頭痛がしばしば慢性頭痛に移行している。

以前から存在する一次性頭痛を持つ患者において、薬物乱用中に新しいタイプの頭痛が出現したり、片頭痛や緊張型頭痛が著明悪化した場合には、以前から存在する一次性頭痛の診断と「薬物乱用頭痛」の両方の診断が行われるべきである。さらに、薬物乱用頭痛は、同日内でさえも、片頭痛様の特徴から緊張型頭痛の特徴へと特異なパターンの変化をしばしば示す。

薬物乱用頭痛の診断は、患者が急性治療薬を乱用している間は予防薬にほとんど反応しないため、臨床的には極めて重要であると考えられる。

そして、その予防と治療の原則は次の三つである。

- ①原因薬物の中止
- ②薬物中止後に起こる頭痛への対応
- ③予防薬の投与

原因物質は漸減する方法と、すぐに中止する方法の2種類があり、すぐに中止する方法の方が良好な結果をえるという報告が多い。薬物中止後に起こる頭痛への対応方法としては、トリプタン系薬、ナプロキセン、プロクラルペラジンの報告がある。予防薬としては、抗うつ薬、抗てんかん薬、ステロイド、トリプタン系薬、消炎鎮痛薬とさまざまな薬物療法が報告されているが、いずれも症例数少なくオープン試験がほとんどであるため、確立された治療法はない。抗うつ薬のアミノトリプチリンは慢性緊張型頭痛、片頭痛のいずれも予防効果が認められているが、薬物乱用頭痛に対してもプラセボを対象とした二重盲検比較試験で、原因薬物の服用中止後の頭痛頻度を有意に減少させたという報告されている。

薬物乱用頭痛のは、原因薬物の服用中により1～6ヶ月間は70%ほどの症例で改善が得られるとの報告が多いが、長期予後では約40%が再び薬物乱用を起こしてしまう。日ごろからエルゴタミン製剤、鎮痛薬、トリプタン薬などの使用頻度(月10日以上)とならないよう管理し、かつ患者教育することが必要である。