

表1 群発頭痛の診断基準 (ICHD-II)

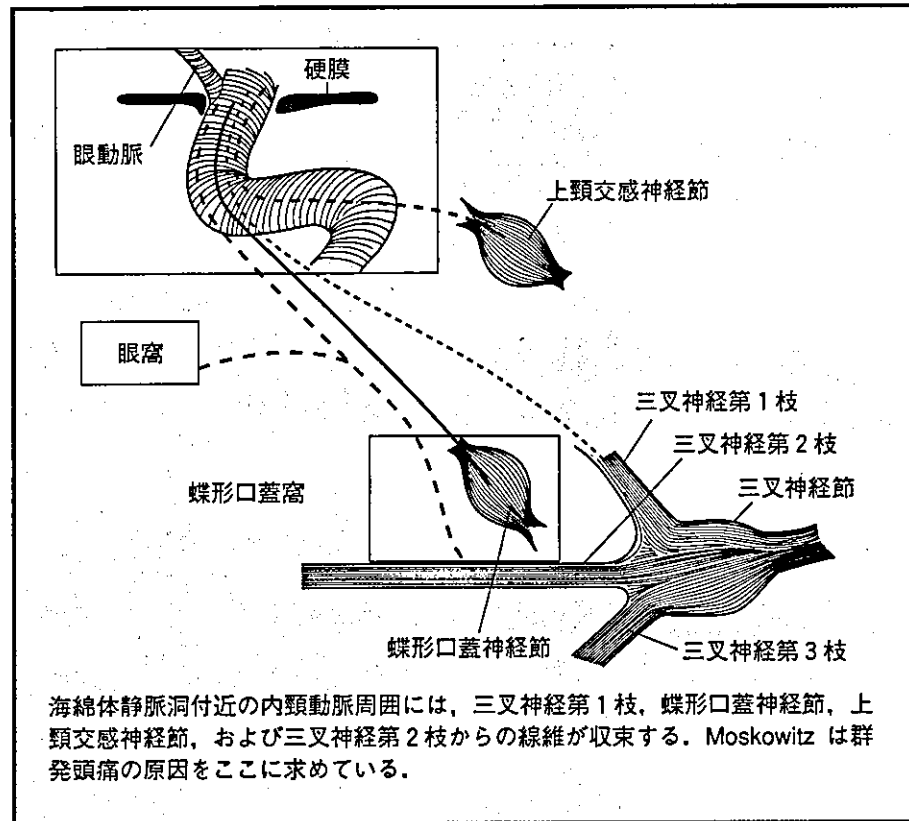
- A. B～Dを満たす発作が5回以上ある
- B. 未治療で一側性の重度～極めて重度の頭痛が、眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか1つ以上の部位に、15～180分間持続する
- C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う
 - 1. 結膜充血または流涙 (あるいはその両方)
 - 2. 鼻閉または鼻漏 (あるいはその両方)
 - 3. 眼瞼浮腫
 - 4. 前頭部および顔面の発汗
 - 5. 縮瞳または眼瞼下垂 (あるいはその両方)
 - 6. 落ち着きがない、あるいは興奮した様子
- D. 発作頻度は1回/2日～8回/1日である
- E. 他の疾患によらない

群発頭痛の病態と発症機序²⁾

群発頭痛は、以前は片頭痛と一緒に血管性頭痛としてまとめられていたが、1988年の国際頭痛学会の頭痛分類委員会 (Headache Classification Committee of the International Headache Society) により片頭痛から独立した疾患単位として扱われ、2004年の新しい診断基準では他の三叉神経・自律神経性頭痛と一緒にまとめられ、診断基準も表1³⁾のように明示されている。

Ekblom ら⁴⁾は、群発頭痛の患者で頭痛発作時に脳血管撮影を行い、発作初期の頭痛側の頭蓋外内頸動脈の狭小化と眼動脈の著明な拡張、および発作中期に、狭小化した部位がその近位部および遠位部に広がる現象を観察した。彼らはこの結果に基づき、内頸動脈壁の浮腫が生じ、頭痛を来すとの説 (血管説) を立てた。

一方、群発頭痛において見られる、一側の激しい頭痛 (三叉神経第1-2枝領域)、同側の Horner 徴候、流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの自律神経症状から、内頸動脈周囲の神経に原因を求める説がある。Moskowitz は図1⁵⁾のように三叉神経第1枝と蝶形口蓋神経節と上頸交感神経節からの線維が収束する海綿静脈洞付近に原因があると述べている。一方、Suzuki ら⁶⁾は、さらに近位部の破裂孔近傍の内頸動脈であるとの説を立てている。すなわち、何らかの原因により側頭骨の頸動脈管内で内頸動脈が拡張し交感神経を圧迫し、その機能を抑制すると同時に、血管周囲に炎症を惹起して、副交感神経を刺激し、群発頭痛特有の自律神経症状を発現させる⁷⁾との説である。

図1 海綿体静脈洞付近の内頸動脈 (文献⁹⁾より引用)

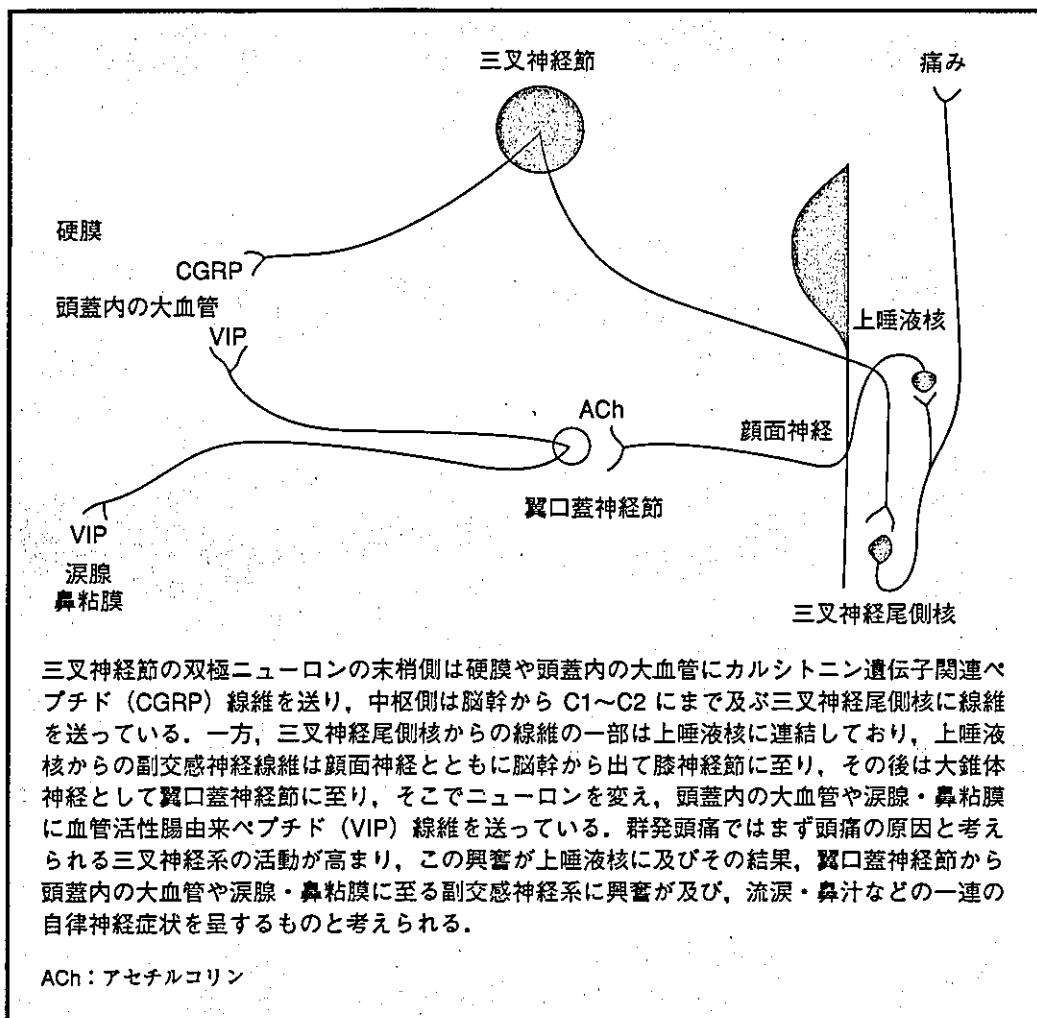
また、従来ヒスタミンとの関連が注目されたが、最近では頭蓋内血管の 5-HT_{1B/1D} 受容体に結合し血管を収縮させる作用があるスマトリプタンが群発頭痛にも有効である⁹⁾ ことより、セロトニンとの関係も注目されている。また、群発頭痛が睡眠時に多く見られることなどより、視床下部や松果体など体内時計との関係も注目されてきている。

三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) の

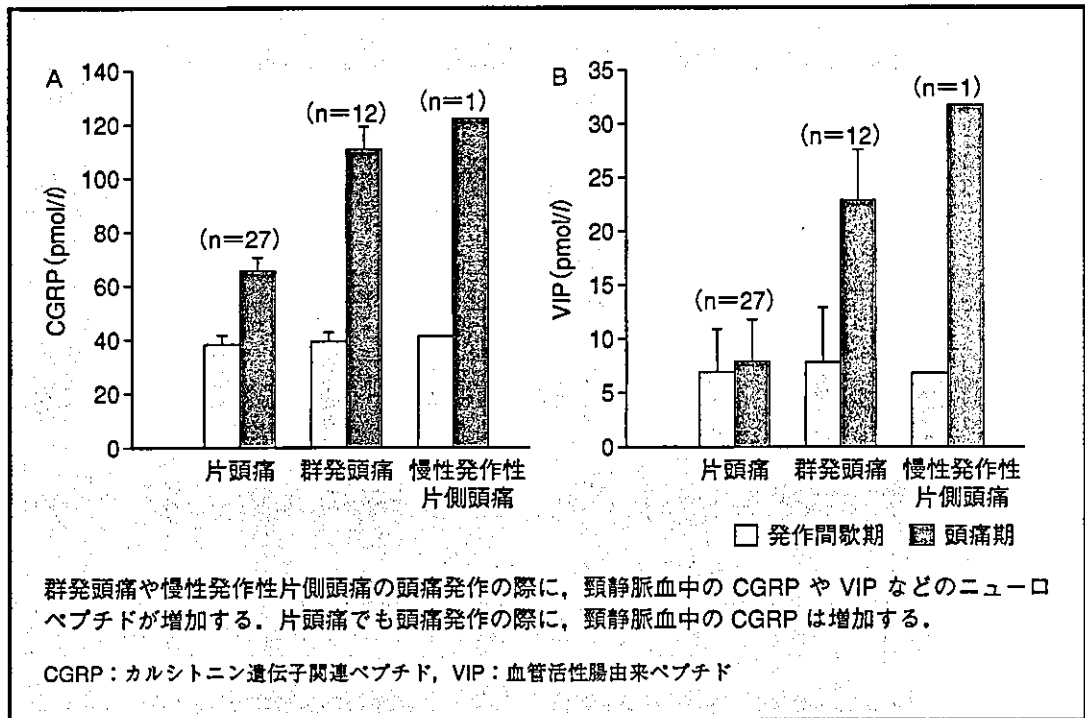
発症機序

群発頭痛においては、一側の激しい頭痛 (三叉神経第1-2枝領域) とともに同側の Horner 徴候、流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの自律神経症状を認める。このように頭痛と自律神経症状を呈する群発頭痛とその類縁疾患を TACs⁹⁾ としてまとめ、その発症機序に関して、三叉神経系と上唾液核からの副交感神経系との関連を重要視する考え方が主流となっている。すなわち、三叉神経節の双極ニューロンの末

図2 三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) において考えられる病態メカニズム

(文献⁹⁾より引用)

梢側は、硬膜や頭蓋内の大血管に calcitonine gene-related peptide (CGRP) 線維を送るとともに、中枢側は脳幹の三叉神経尾側核に線維を送っている。三叉神経尾側核からの線維の一部は上唾液核に連結しており、上唾液核からの副交感神経線維は顔面神経とともに脳幹から出て膝神経節に至り、その後は大錐体神経として翼口蓋神経節に至る。そこでニューロンを変え、頭蓋内の大血管や涙腺・鼻粘膜に線維を送っている。群発頭痛では、まず頭痛の原因と考えられる三叉神経系の活動が高まり、この興奮が上唾液核に及び。その結果、翼口蓋神経節から頭蓋内の大血管や涙腺・鼻粘膜に至る副交感神経系が興奮し¹⁰⁾、流涙・鼻汁などの一連の自律神経症状を呈するものと考えられている (図2)⁹⁾。Goadsby ら⁹⁾ は、ネコにおいて三叉神経節を刺激す

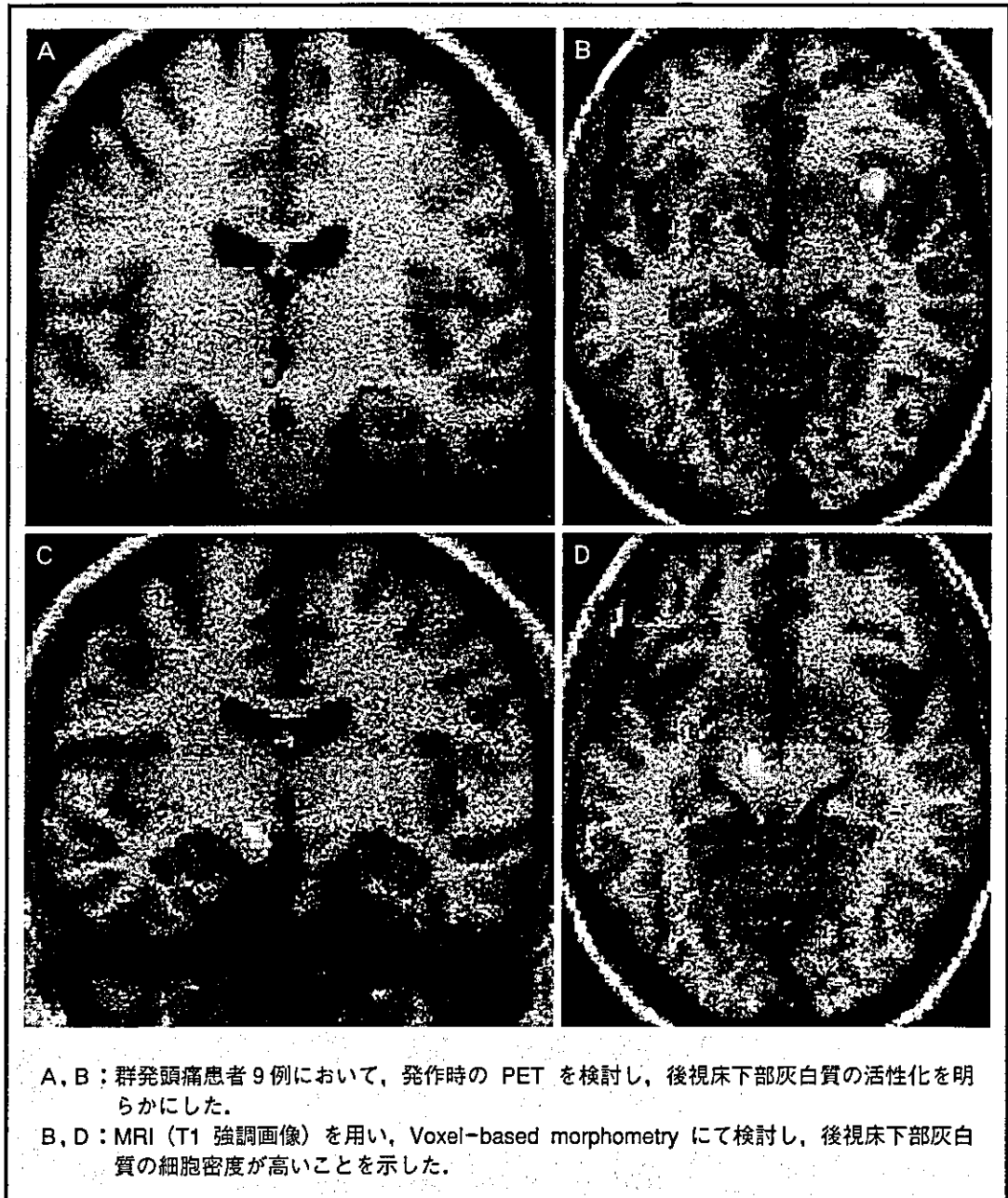
図3 頭痛発作時の頸静脈血中の CGRP, VIP の変動 (文献⁹⁾より引用)

ると、三叉神経末梢からの CGRP・substance P (SP)・vasoactive intestinal peptide (VIP) などの放出が増加することを示しており、以上のような説の拠り所としている。また、彼らは群発頭痛や慢性発作性片側頭痛の頭痛発作の際に、頸静脈中の CGRP や VIP などのニューロペプチドが増加すること (図3) を示している⁹⁾。

群発頭痛の発生起源に関する検討

May ら¹¹⁾ は、群発頭痛患者における発作時の賦活部位を検討するため、群発頭痛患者9例においてポジトロン断層撮影 (PET) を行い、発作時に後視床下部灰白質の活性化を明らかにした (図4 A, B)。また、彼らは MRI (T1 強調画像) を用い、Voxel-based morphometry にて同一患者を検討し、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を示した。このように、形態学的にとらえた異常部位と、PET でとらえた機能的異常部位が一致したことは、この部位が群発頭痛の起源となっている可能性を示している。また、この視床下部は、サーカディアンリズム、睡眠・覚醒リズムの中枢であることも考えると大変興味深い。

図4 群発頭痛患者における発作時の賦活部位および構造的変化 (文献¹⁰⁾より引用)



以上のように、群発頭痛もさまざまな面から検討されてきているが、今後、病態機序のさらなる解明がなされることを期待したい。

荒木 信夫

文献

- 1) 鈴木則宏: 群発頭痛とその近縁疾患. *Annu Rev 神経* 2002: 281-290, 2002.
- 2) 荒木信夫: 片頭痛・群発頭痛の病態と発生機序. *医薬ジャーナル* 36: 3054-3060, 2000.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl 1): 9-160, 2004.
- 4) Ekborn K, et al: Carotid angiography in cluster headache. *Acta Radiol Diagn* 10: 177-186, 1970.
- 5) Moskowitz M A: Cluster headache: evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus. *Headache* 28: 584-586, 1988.
- 6) Suzuki N, et al: Anatomical basis for a parasympathetic and sensory innervation of the intracranial segment of the internal carotid artery in man. *J Neurol Sci* 104: 19-31, 1991.
- 7) 鈴木則宏: 血管性頭痛の病態と治療—レセプターメカニズムとその治療への応用を中心に—. *ペインクリニック* 21: 683-693, 2000.
- 8) The Sumatriptan Cluster Headache Study Group: Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *New Engl J Med* 325: 322-326, 1991.
- 9) Goadsby P J, et al: A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 120: 193-209, 1997.
- 10) Drummond P D, et al: Mechanism of normal and abnormal facial flushing and sweating. In *Clinical Autonomic Disorders* 2nd ed. (edited by Low PA), p715-726. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
- 11) May A, et al: Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 5: 836-838, 1999.

14. 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)

【作成グループ名】

日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会

【作成時期】

2000年6月、日本神経治療ガイドライン策定のための委員会が開催され、日本神経学会治療ガイドライン作成特別委員会（日本神経学会 Ad Hoc 委員会）が発足した。その委員会内に疾患別治療ガイドライン小委員会がつくられ、そのなかの1つの頭痛治療ガイドライン小委員会が2000年9月に組織され、慢性頭痛治療ガイドラインを作成することになった。2002年1月に同ガイドライン ver.1 がまとめられ、その後も内容の見直しがなされ、2002年9月に ver.6 が最終的な報告書としてまとめられた。

わが国では人口の8.4%が片頭痛に悩まされている。頭痛発作時の治療薬として長い間、エルゴタミン製剤や鎮痛薬が使用されてきた。一方、セロトニンの5HT_{1B/1D}受容体作動薬であるスマトリプタンは、Humphreyらによって開発され、約10年前から外国で使用されてきたが、頭痛期の片頭痛患者の60-70%に有効であることから、片頭痛とセロトニンの関係が注目されてきた。その後、スマトリプタンと化学構造が似ているさまざまな薬剤が開発され、第2世代のトリプタン製剤として注目されている。わが国でも、2000年1月にスマトリプタンの注射薬が承認され、2001年6月にスマトリプタンおよびゾルミトリプタンの経口薬が同時に承認された。さらに2002年4月にエレクトリプタンの経口薬、2003年6月にスマトリプタンの吸入薬、2003年7月にリザトリプタンが承認され、片頭痛急性期の治療が大きく変化してきている。2000年に日本神経学会では慢性頭痛のうち、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を対象とした委員会（坂井文彦委員長と11名の委員からなる）がつくられ、2002年に慢性頭痛治療ガイドライン報告書¹⁾が発表された。この報告書のなかでは、トリプタン製剤がevidence basedの観点からも最も有効な片頭痛および群発頭痛の治療薬として位置付けられている。なお、最後の項には薬剤長期乱用による頭痛についても付記されている。

■ 準拠したエビデンスの分類、勧告・推奨の分類など

ガイドライン作成にあたり、検索情報源としてMedline (PubMedによるインターネット検索, Ovid社のEBMR), コクランライブラリー, 医中誌, JMEDICINE (JSTによる)などを活用した。ガイドライン作成に採用したエビデンスの質の分類は表1, お勧め度は表2のとおりである。

表1 エビデンスの質の分類

| | |
|---|--|
| A | 複数のランダム化試験で一定の結果を示す |
| B | ランダム化試験の結果から有用性が示されているが、試験の数が不十分か、なんらかの結果の不一致がある場合、あるいは、実施された臨床試験の対象がガイドラインの対象とは異なっており直接的な根拠とはならない場合など |
| C | ランダム化試験が行われていない |

表2 お勧め度

| | |
|---|--------------------|
| A | 行うよう強く勧められる |
| B | 行うよう勧められる |
| C | 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない |

■ 治療に関する部分の解説

A. 片頭痛

片頭痛の薬物療法には頭痛発作時に使用する急性期治療（頓挫療法）と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. 急性期治療薬（表3）

急性期治療薬として、軽症例ではNSAIDが勧められるが（お勧め度A~B）、中等度以上の片頭痛発作では、虚血性心疾患や血管障害などの既往がなく、かつ、禁忌となる状況がなければ経口トリプタンの選択が勧められる（お勧め度A）。いずれかのトリプタンが無効でも、ほかのトリプタンが有効なことがあるので、無効例はほかのトリプタンを試みるべきである。エルゴタミン製剤

表3 急性期片頭痛発作治療薬のエビデンスサマリー (文献⁹⁾より)

| 薬剤 | 投与経路 | エビデンスの質 | 科学的評価 | 臨床的効果の印象 (※注1) | お勧め度 (※注2) | 副作用 | 薬効 |
|---|-----------|---------|-------|----------------|------------|----------------|--------------------------------|
| トリプタン スマトリプタン* | 経口 | A | +++ | +++ | A | 時々 | 中程度 - 重度の片頭痛。軽症例でもほかの治療法が無効の場合 |
| ゾルミトリプタン* | 経口/口腔内速溶錠 | A | +++ | +++ | A | 時々 | |
| エレトリプタン* | 経口 | A | +++ | +++ | A | 時々 | |
| スマトリプタン* | 皮下注 | A | +++ | +++ | A | 頻繁 | |
| エルゴタミン エルゴタミン+カフェイン* 制吐薬 (抗ドパミン薬) | 経口 | B | + | + | B | 頻繁 | 中等度 - 重度の片頭痛 |
| クロルプロマジン | 筋注/静注 | C/B | ++ | ++ | | 軽度 - 中等度, しばしば | 他剤と併用。急性期治療となりうる |
| メトクロプラミド | 筋注 | B | + | + | | まれ | 他剤と併用。急性期治療となりうる |
| メトクロプラミド | 静注 | B | ++ | ++ | | 時々 | 筋注/静注は他剤と併用で救急室での急性期治療 |
| プロクロルペラジン | 坐薬/静注 | B | +++ | + / ++ | | 時々 | |
| 鎮痛薬と NSAIDs | | | | | | | 経口; 軽度 ~ 中程度の片頭痛 |
| アセトアミノフェン** | 経口 | B | + | + | | まれ | 妊婦 |
| アスピリン** | 経口 | A | ++ | ++ | A | まれ | 軽症片頭痛の第一選択 |
| ジクロフェナク | 経口 | B | ++ | ++ | | まれ | |
| イブプロフェン | 経口 | A | ++ | ++ | | まれ | |
| ナプロキセン | 経口 | B | + | ++ | | まれ | |
| ナプロキセンナトリウム | 経口 | A | ++ | ++ | | まれ | |
| アセトアミノフェン+ アスピリン+カフェイン | 経口 | A | +++ | ++ | A | まれ | |
| その他 | | | | | | | 片頭痛発作重積時に使用される |
| 副腎皮質ステロイド | | C | + | ++ | C | まれ | |
| デキサメタゾン | 静注 | | | | | | |
| ヒドロコルチゾン | 静注 | | | | | | |

*片頭痛治療薬として健保適用承認済み

**頭痛治療薬として健保適用承認済み

エビデンスの質 (エビデンスの強さ)

A: 複数のランダム化試験で一定の結果を示す

B: ランダム化試験の結果から有用性が示されているが、試験の数が不十分か、なんらかの結果の不一致がある場合、あるいは、実施された臨床試験の対象がガイドラインの対象とは異なっており直接的な根拠とはならない場合など

C: ランダム化試験が行われていない

科学的評価

0: 無効または有害

+: 治療効果が統計学的に有意でないが臨床的に意義が乏しい

++: 治療効果は統計学的に有意で、臨床的にもある程度の意味がある

+++: 統計学的に有意かつ臨床的にも意味のある治療効果がある

※注1: 臨床的効果の印象 (米国コンソーシアム 2000 による)

※注2: お勧め度は健保適用のある薬剤のみを示した

はトリプタン無効例など、投与すべき片頭痛患者は限られるが、片頭痛発作の初期に用いれば有効な薬剤である。

医療機関、救急室における非経口ルートの治療選択としては、スマトリプタンの皮下注が勧められる（お勧め度 A）。スマトリプタン無効例では NSAID の坐薬が勧められる。制吐剤を適宜併用するのがよい。経口スマトリプタン 50 mg、ゾルミトリプタン 2.5 mg、エレクトリプタン 20 mg、リザトリプタン 10 mg が初期用量として勧められ、患者により各々 2 倍まで投与できる。やむを得ず妊婦に片頭痛治療薬を投与する場合にはアセトアミノフェンが比較的危険が少ない。トリプタン系薬剤の妊婦における安全性は確立していないが、現在のところ重篤な障害は報告されていない。

2. 予防療法薬 (表 4)

片頭痛予防療法薬のエビデンスのサマリーを表 4 に示した。予防薬としては、抗てんかん薬、抗うつ薬、β遮断薬、Ca 拮抗薬などがある。予防療法を行うか否かは十分な問診により個々の患者のニーズを把握して決める必要がある。多くの予防薬は効果が発現するまでに数週間～数か月の時間を要するので、予防療法を適応する際には、患者に対する十分な説明が必要である。

予防療法を開始する際には、エビデンスがあり、副作用が少ない薬剤を低用量から始めるべきである。また、予防薬剤を選択する際には、患者の頭痛以外の病状についても考慮する必要がある。片頭痛患者において、脳血管障害、虚血性心疾患、てんかん、神経症、うつ病の合併はまれではないが、これらの病態・治療を考慮したうえで薬剤選択を行うべきである。

B. 緊張型頭痛 (表 5)

緊張型頭痛治療薬として NSAID の使用が最も勧められる。胃腸障害、造血器障害などの副作用があり、わが国における薬剤の至適用量は欧米と比較して少量である。また、NSAID の慢性的使用による更なる頭痛誘発が問題となる。さらに、カフェインの併用はエビデンスがあるものと結論されるが、特に消化器系副作用が考慮されるべきである。

予防的投薬として推奨されるのは抗うつ薬、とりわけ三環系抗うつ薬であるが、口腔内乾燥、眠気、とりわけ抗コリン作用の発生には注意が必要である。抗うつ薬に引き続き、トランキライザー、筋弛緩薬が推奨されるが、いずれもお勧め度 B 以下である。

薬物治療以外の頭痛体操やバイオフィードバックについても考慮されるべきであろう。

C. 群発頭痛の治療 (表 6)

群発頭痛の治療は、群発期における頭痛発作時の治療

表 4 急性期片頭痛発作予防薬エビデンスサマリー (文献¹⁾より)

| 薬剤 | エビデンスの質 | 科学的評価 | 臨床的効果の印象 (※注1) | お勧め度 (※注2) | 副作用 |
|---------------------|---------|-------|----------------|------------|-------|
| 抗てんかん薬 | | | | | |
| カルバマゼピン | B | ++ | 0 | | 時々-頻繁 |
| バルプロ酸 | A | +++ | +++ | | 時々-頻繁 |
| クロナゼパム | | | | | |
| 抗うつ薬 | | | | | |
| アミトリプチリン | A | +++ | +++ | | 頻繁 |
| ノルトリプチリン | C | ? | +++ | | 頻繁 |
| イミプラミン | C | ? | + | | 頻繁 |
| クロミプラミン | | | | | 頻繁 |
| フルボキサミン | C | ? | + | | 時々 |
| パロキセチン | C | ? | + | | 時々 |
| β遮断薬 | | | | | |
| アテノロール | B | ++ | ++ | | まれ-時々 |
| メトプロロール | B | ++ | +++ | | まれ-時々 |
| ナドロール | B | + | +++ | | まれ-時々 |
| プロプラノロール | A | ++ | +++ | | まれ-時々 |
| チモロール | A | +++ | + | | まれ-時々 |
| Ca 拮抗薬 | | | | | |
| ロメリジン* | B | + | - | B | まれ |
| ジルテアゼム | C | ? | ++ | | まれ-時々 |
| ベラパミル | B | + | ++ | | まれ-時々 |
| フルナリジン | A | ++ | +++ | | 頻繁 |
| ニカルジピン | | ? | ? | | まれ-時々 |
| NSAIDs | | | | | |
| アスピリン | B | + | + | | まれ |
| メフェナム酸 | | | | | |
| イブプロフェン | C | ? | + | | まれ |
| ケトプロフェン | B | + | + | | まれ |
| ナプロキセン | B | + | + | | まれ |
| その他 | | | | | |
| メチセルジド | A | +++ | +++ | | 頻繁 |
| ジヒドロエルゴタミン* | A | ++ | ? | B | 時々 |
| フィーバーフェュー | B | ++ | + | | まれ |
| マグネシウム | B | + | + | | まれ |
| ビタミン B ₂ | B | +++ | ++ | | まれ |

*片頭痛治療薬として健保適用承認済み
 ※注1：臨床的効果の印象 (米国コンソーシアム 2000 による)
 ※注2：お勧め度は健保適用のある薬剤のみを示した

と頭痛発作の予防とに分かれる。

ガイドライン

表5 緊張型頭痛治療薬のエビデンスサマリー (文献¹⁾より)

| 薬剤 | quality of evidence | 科学的根拠 | 臨床的效果 | 副作用 | 適応 | 投与方法 |
|-------------|---------------------|-------|-------|--------------|---------|------|
| 鎮痛薬と NSAIDs | | | | | | |
| アセトアミノフェン* | A | ? | ++ | まれ | 主に急性期 | 経口 |
| アスピリン* | A | ++ | ++ | | | |
| メフェナム酸* | A | ++ | ++ | | | |
| イブプロフェン | A | ++ | ++ | | | |
| ナプロキセン | A | + | ++ | | | |
| カフェイン併用 | | | | | | |
| +イブプロフェン | A | +++ | ++ | 胃腸症状 | 主に急性期 | 経口 |
| 抗うつ薬 | | | | | | |
| アミトリプチリン | A | ++ | +++ | 口腔内乾燥, 眠気など | 主に慢性期 | 経口 |
| マプロチリン | B | + | + | | | |
| ミアンセリン | B | + | ++ | | | |
| スルピリド | C | ? | + | | | |
| フルボキサミン | B | ? | ++ | | | |
| タンドスピロン | C | ? | + | | | |
| 筋弛緩薬 | | | | | | |
| チザニジン | B | ++ | ++ | まれ | 急・慢性期とも | 経口 |
| エベリゾン | C | ++ | + | | | |
| 抗不安薬 | | | | | | |
| アルプラゾラム | B | ++ | ++ | 眠気など | 急・慢性期とも | 経口 |
| エチゾラム** | C・(B) | ++ | ++ | | | |
| クロロプロマジン | C | ++ | ? | 眠気, 起立性低血圧など | 急性期投与 | 静注 |
| プロクロルペラジン | C | ++ | ? | | | |
| トリプタン | | | | | | |
| スマトリプタン | C | + | ? | 胸部不快など | 混合型頭痛 | 皮下性 |

*頭痛の健保適用あり

**緊張型頭痛 (筋収縮性頭痛) の健保適用あり

ガイドライン

1. 頭痛発作時の治療

頭痛発作時の治療は、以下のようなものがある。

a. トリプタン系薬剤 (スマトリプタン, ソルミトリプタンなど) の頓用 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投与後10分以内ですでに

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。(レベルA)

また随伴する自律神経症状も疼痛とほぼ同時期に消失する。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 (レベルB)。

表6 群発頭痛治療薬のエビデンスサマリー（文献¹⁾より）

| | 薬剤 | 投与方法 | quality of evidence | 科学的根拠 | 臨床的な効果 | お勧め度 | 副作用 |
|--------|------------|--------|---------------------|-------|--------|------|-----|
| 頭痛発作時 | トリプタン | | | | | | |
| | スマトリプタン* | 皮下注 | Ib(A) | +++ | +++ | A | 時々 |
| | スマトリプタン | 経口 | II(B) | +++ | ++ | B | 時々 |
| | スマトリプタン | 鼻腔スプレー | II(B) | +++ | ++ | B | 時々 |
| | ゾルミトリプタン | 経口 | II(B) | +++ | ++ | B | 時々 |
| | 酸素吸入 | | | | | | |
| | 100%酸素 | 吸入 | II(B) | ++ | ++ | B | まれ |
| | エルゴタミン | | | | | | |
| | 酒石酸エルゴタミン | 経口 | IV(C) | + | + | C | 時々 |
| | ジヒドロエルゴタミン | 経口 | IV(C) | + | + | C | 時々 |
| リドカイン | 点鼻 | IV(C) | + | + | C | 時々 | |
| 予防 | カルシウム拮抗薬 | | | | | | |
| | ベラパミル | 経口 | II(B) | ++ | ++ | B | まれ |
| | ロメリジン | 経口 | IV(C) | + | + | C | まれ |
| | ステロイド剤 | | | | | | |
| | プレドニン | 経口 | IV(C) | + | + | C | 時々 |
| | エルゴタミン | | | | | | |
| | 酒石酸エルゴタミン | 経口 | III(C) | + | + | C | 時々 |
| 炭酸リチウム | 経口 | IV(C) | + | + | C | 頻繁 | |

*群発頭痛の健保適用あり

わが国でもスマトリプタンの皮下投与（3mg）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（レベルA）。わ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（レベルB）。わ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。

b. 100%酸素を7L/分で15分間吸入（海外では10-12L/分）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ときに吸入すると有効性が高い。Foganは、群発頭痛患者で100%酸素吸入による治療と空気吸入との二重盲検比較試験を行い、100%酸素吸入では約80%に改善がみられ、空気吸入に比べて有意差を認めている（レベルB）。

2. 慢性群発頭痛の予防

慢性型群発頭痛の予防にはカルシウム拮抗薬、特にベラパミルが有効である。海外では40-720mg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。（レベルB）

本ガイドラインの特徴

従来、わが国では慢性頭痛治療のガイドラインは作成されておらず、今回はじめてガイドラインが日本神経学会として作成された。トリプタン製剤の出現によって、片頭痛、群発頭痛の治療が大きく変わってきたときに、このガイドラインが作成されたことは、大変意義深いことと思われる。本ガイドラインの特徴は現在使われている薬剤の多くのものについて、エビデンスの質を検討し、お勧め度を明らかにしていることであり、日常の頭

痛診療に役立つものと思われる。また、最後の項で薬剤長期乱用に伴う頭痛についてまとめていることも、大きな特徴である。

利用者への注意点

確実な頭痛の診断がついてから、はじめて治療を行うという点が、頭痛診療では特に重要である。現在の国際頭痛学会の診断基準を用いることが、診断の正確さを向上させることにつながるとされる。特に器質的疾患の除外を確実にすることが重要である。診断基準では、例えば前兆のない片頭痛では、発作回数が5回以上とされ

ている。これは頭痛の性状のみで、1回目から片頭痛と診断するのは危険であるという意味である。そのため、片頭痛様の頭痛をはじめて経験して来院した患者に、トリプタンを使用することは避けるべきである。

最後に、今回のガイドラインは正確な頭痛の診断のうえに適用されるものであることに留意していただきたい。

[埼玉医科大学内科学（神経内科部門）荒木信夫]

文献

- 1) 日本神経学会治療ガイドライン作成小委員会：慢性頭痛治療ガイドライン 2002. 臨床神経学 42：330-362, 2002

第2章

頭痛医療システム

脳ドックの役割

要旨

脳ドックによる片頭痛の疫学調査を行った。脳ドック受診者 2,127 人（男性 1,453 人，女性 674 人）を対象に，前兆のない片頭痛（MO）と前兆のある片頭痛（MA）の有病者を抽出した。片頭痛の有病率は 11.2%，男性 6.6%，女性 21.1% で，重症例は 3.4% で，医療機関への受診率は 15.1% であった。MO 有病率は 10.5% で，重症例は 0.9% で，医療機関への受診率は 10.7% であった。MA 有病率は 0.7% で，重症例は 42.9% で，医療機関への受診率は 85.7% であった。頭部画像所見では，片頭痛群 2 例（0.8%）に脳動静脈奇形が確認された。今後の脳ドックの役割として，機能性脳疾患である片頭痛の啓蒙と医療への支援が期待される。

はじめに

片頭痛の疫学調査が各国で施行され，片頭痛は仕事や家庭生活に悪影響を及ぼしていることが指摘されている¹⁻⁶⁾。社会経済においても，片頭痛は国家の保険財政に間接的に損害を与えている⁷⁾。我が国の頭痛医療の大きな問題として，患者・医療側の片頭痛に対する認知度の低さが適切な治療の妨げとなっている。本稿は，これまで施行された片頭痛の調査報告と脳ドック受診者を対象に行った片頭痛の疫学研究を紹介する。そして，頭痛医療における今後の脳ドックの役割を述べる。

● キーワード

片頭痛
脳ドック
有病率
疫学調査
頭部画像所見

対象と方法

対象は 2003 年 4 月 1 日から 11 月 30 日の期間に当センターの脳ドックを受診した総数 2,127 人，年齢（平均±標準偏差）52.8±11.4 歳，男性 1,453 人（53.1±11.2 歳），女性 674 人（52.1±11.7 歳）とした。片頭痛の診断は国際頭痛学会の診断基準⁸⁾を用いて，前兆のな

い片頭痛 (MO) と前兆のある片頭痛 (MA) の二つの亜型に分類した。本研究では脳ドック受診日から過去1年以内に片頭痛が出現した健診者を片頭痛の有病者と定義した。脳ドック検査項目は人間ドック検査に頭部画像検査と血圧脈波検査が追加された。頭部画像検査は1.5 テスラ日立 STRATIS II 装置を使用し、軸状断 T1 強調像、軸状断 T2 強調像、3-dimensional time-of-flight 法 MRA が施行された。検討課題は ① 片頭痛と亜型別の有病率、② 片頭痛と各病型別の重症度と医療機関への受診率、③ 頭部画像所見、とした。片頭痛の重症度は Sakai ら¹⁾ の報告を参照に、日常生活や仕事への影響度を3段階に分けて評価した。重症は頭痛により常時寝込んでしまい、仕事が全くできない状態になる。中等度はときどき寝込むことがあり、仕事も半分程度しかできない状態になる。軽度は寝込むことはなく、仕事にもほぼ支障がない状態とした。医療機関への受診率は、今までに頭痛を主訴に病院や診療所を一度は受診したことがある有病者の比率を求めた。頭部画像所見は無症候性ラクナ梗塞、血管奇形、未破裂脳動脈瘤の有無と脳動脈硬化所見に関して検討し、同時期に脳ドックを受診した年齢と性別を一致させた対照群と比較した。脳動脈硬化所見は MRA で内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈の描出度を4段階 (1度: 正常, 2度: 軽度の動脈硬化, 3度: 中程度の動脈硬化, 4度: 高度の動脈狭窄・閉塞) に判定し⁹⁾、各動脈のグレードの合計点 (4~16点) で評価をした。

結果

1. 片頭痛の有病率

片頭痛は総数 238 人 (42.9±8.8 歳), 男性 96 人 (41.4±8.4 歳), 女性 142 人 (43.8±9.0 歳) で診断された。片頭痛の有病率は 11.2%, 男性 6.6%, 女性 21.1% であった。その中で MO 有病率は 10.5%, 男性 6.3%, 女性 19.7% で, MA 有病率は 0.7%, 男性 0.3%, 女性 1.3% であった (表1)。

2. 片頭痛の重症度と医療機関への受診率

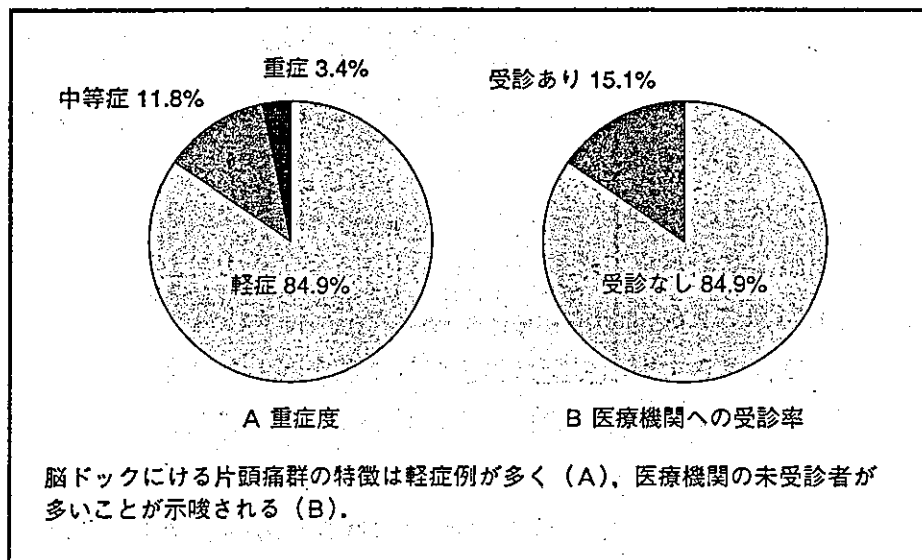
片頭痛の重症度比率は重症 3.4% (男性 1.0%, 女性 4.9%), 中等症 11.8% (男性 10.4%, 女性 12.7%), 軽症 84.9% (男性 88.5%, 女性 82.4%) であった (図1A)。医療機関への受診率は 15.1% (男性

表1 片頭痛の疫学調査の比較

| | 本研究 | Sakai F ら ¹⁾ | Shimomura T ら ²⁾ |
|--------|---------------|-------------------------|-----------------------------|
| 報告年度 | 2004 年 | 1997 年 | 1993 年 |
| 調査方法 | 脳ドック | 割り当て法 | 自宅訪問 |
| 対象地域 | 関東近県 | 全国 | 鳥取県大山町 |
| 対象者数 | 2,127 人 | 4,029 人 | 7,258 人 |
| 対象年齢 | 52.8 ± 11.4 歳 | 15 歳以上 | 大山町民 |
| 女性率 | 31.7 % | 51.3 % | |
| 有病率 | 11.2 % | 8.4 % | 3.5 % |
| 女/男比 | 3.2 | 3.6 | |
| MO 有病率 | 10.5 % | 5.8 % | |
| 女/男比 | 3.1 | 4.5 | |
| MA 有病率 | 0.7 % | 2.6 % | |
| 女/男比 | 4.3 | 2.4 | |
| 重症者率 | 3.4 % | 34.0 % | |
| 医療受診率 | 15.1 % | 30.6 % | |

MO：前兆のない片頭痛，MA：前兆のある片頭痛

図1 片頭痛の重症度と医療機関への受診率



11.5%，女性 17.6%）であった（図1B）。片頭痛の亜型別の重症度と医療機関への受診率は、MO群では重症 0.9%（男性 0%，女性 1.5%），中等症 8.9%（男性 6.6%，女性 10.5%），軽症 90.2%（男性 93.4%，女性 88.0%）であった（図2A）。医療機関への受診率は

図2 前兆のない片頭痛 (MO) の重症度と医療機関への受診率

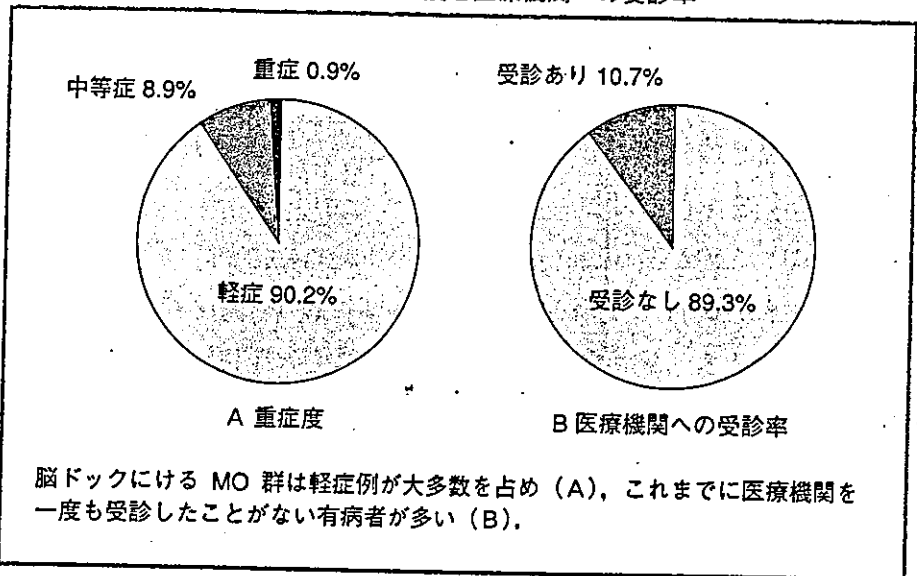
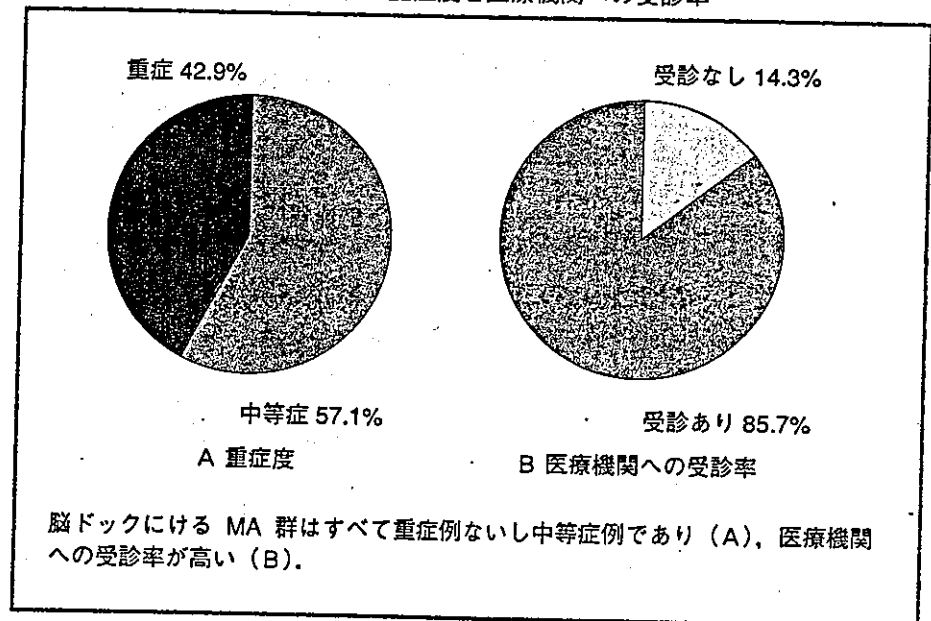


図3 前兆のある片頭痛 (MA) の重症度と医療機関への受診率



10.7% (男性 8.8%, 女性 12.0%) であった (図 2 B). MA 群の重症度は重症 42.9% (男性 20.0%, 女性 55.6%), 中等症 57.1% (男性 80.0%, 女性 44.4%), 軽症 0% であった (図 3 A). 医療機関への受診率は 85.7% (男性 60.0%, 女性 100%) であった (図 3 B).

3. 頭部画像所見

無症候性ラクナ梗塞は片頭痛群 9 例 (3.8%), 男性 2 例 (2.1%), 女性 7 例 (5.0%) に描出された. 対照群では 12 例 (5.1%), 男性 5

例 (5.2%)、女性 2 例 (2.1%) に同所見が認められた。ラクナ梗塞の描出率は両群間で有意差はなかった。未破裂脳動脈瘤は片頭痛群 2 例 (0.8%) と対照群 1 例 (0.4%)、いずれも女性受診者で発見され、両群間で有意差はなかった。脳動脈硬化度の合計点 (平均±標準偏差) は、片頭痛群 8.79 ± 2.23 、男性 9.70 ± 2.05 、女性 8.17 ± 2.24 であった。対照群は 8.87 ± 2.30 、男性 9.67 ± 2.20 、女性 8.37 ± 2.23 であった。片頭痛群と対照群の各男女間では有意差が認められた。しかし、片頭痛群と対照群の脳動脈硬化所見の比較では性別を含めて、有意差はなかった。脳動静脈奇形が軽症 MO 2 例 (男性 1 例、女性 1 例) で診断された。

考察

本研究結果と本邦における疫学調査研究の既報告¹⁾²⁾の要約を表 1 に示した。最初に本研究の特異的な点を解説すると、一般人口集団とは異なる脳ドック受診者が対象となるので、対象年齢は 40 歳から 60 歳が中心で、男性比率が約 70% を占めていた。次に対象者の居住地は Sakai ら¹⁾の対象地域は日本全国、Shimomura ら²⁾は鳥取県大山町を調査している。我々の対象者は、東京近郊の在住者が大多数であったが、出生地や健診者の両親の出身地は全国的であり、地域特異性はなかった。したがって、本調査の対象者が健康診断を積極的に受診する年齢層が主体であった以外に、対象者の選択に偏り (バイアス) はないと考えられる。調査方法については、Sakai ら¹⁾の全国調査では割り当て法により、全国の電話帳から対象者を無作為に抽出し、最後に頭痛調査用紙を郵送している。Shimomura ら²⁾の地域住民を対象とした調査法は、看護師が対象者の自宅を訪問する形式で頭痛に関する質問票の解答を得ている。今回の研究方法は対象者を脳ドック受診者に限定し、脳ドックの健診システム自体を応用した片頭痛の疫学調査であった点が以前の調査法¹⁾²⁾と大きな違いであった。これらの背景因子の相違点を考慮して、本研究と既報告¹⁾²⁾の片頭痛の有病率を比較すると、全国調査¹⁾で 8.4%、大山町民²⁾で 3.5%、脳ドック調査は 11.2% であった。本研究の有病率が高い要因には、対象者の年齢の影響が最も大きいと考えられる。一般に、片頭痛の有病率は男女共に 40 歳代まで増加し、その後は低下する⁶⁾。本研究の片頭痛群の

平均年齢（41～43歳）は、米国における片頭痛有病者の好発年齢（40歳前後）⁹⁾とも一致しており、本邦の統計でも患者の有病率は40歳代までが大半を占めている¹⁾。したがって、本研究における対象者の年齢層が40歳代と50歳代に集中していたことが、一般人口を対象にした既報告¹²⁾と比較して、片頭痛の有病率が高値を示した主因と推察された。また、対象者が脳疾患の有無に関心が高い脳ドック受診者であること、最近のマスコミ報道による片頭痛への関心度の増加などの影響も有病率が高い要因と考えられた。片頭痛のサブタイプ別の比較では、MO有病率が全国調査¹⁾で5.8%、本研究では10.5%で、MA有病率は全国調査¹⁾で2.6%、本研究では0.7%であった。したがって、脳ドック受診者における片頭痛は、片頭痛の中で最も一般的なサブタイプでもあるMOの比率が明らかに高いことが判明した。片頭痛の重症度を比較すると、Sakaiら¹⁾の全国調査では重症例が34.0%であるが、本研究では3.4%であり、重症例が明らかに少なかった。医療機関への受診率は、全国調査¹⁾が示した30.6%に比較して本研究では15.1%で、さらに低値を示した。これらの片頭痛亜型の有病率、重症度、受診率の結果をまとめると、脳ドック受診者における片頭痛の特徴は、医療機関を受診しない軽症のMO有病者が大多数を占めることが明らかとなった。一方、MA有病者は少数例にもかかわらず、医療機関への受診率が高かった。このMA/MO比率が既報告¹⁾との間で大きな差異が生じた原因は、これまで医療機関を一度も受診したことがなかった軽症のMO有病者が健診を受ける通常の年齢層（40～50歳代）に達し、初めて本人の希望により脳ドックを受診した可能性が高いと考えられた。

頭部画像所見の検討では、ラクナ梗塞や脳動脈瘤の有無、脳動脈硬化所見はいずれも片頭痛群と対照群との間で有意差はなかった。しかし、片頭痛と鑑別困難な二次性頭痛を呈する脳動静脈奇形の報告¹⁰⁾¹¹⁾と同様に、片頭痛群0.8%（軽症MO2例）に脳動静脈奇形が確認された。したがって、片頭痛と診断した患者には片頭痛の重症度とは関係なく、頻度は低い器質性脳疾患を除外するために、頭部MR検査を一度は施行する必要があると考えられた。

近年、頭痛専門外来の開設やプライマリーケア医が集まった頭痛サミット（ADITUS Japan）が開催され、医療側や患者側への積極的

な片頭痛の啓蒙が行われている。一方、脳ドックは 1988 年に脳神経外科施設が中心となり開始された。昨年の日本脳ドック学会総会でガイドライン改訂版が新たに発表され、器質性脳疾患の予防⁹⁾や早期発見¹²⁾¹³⁾に重点が置かれている。学会加入者の大多数が脳神経外科医で構成されていることから推察されるように、頭痛に関しても二次性頭痛の原因となる器質性脳疾患の発見には精力的である。しかし、片頭痛のような機能性疾患に関しては、残念ながら脳ドック学会では十分に注目されていないのが現状である。脳ドックは我が国独自の脳の健康管理システムであり、受診者に片頭痛を正確に理解してもらい、患者側における片頭痛の認知度の向上に貢献できる。同時に医療側においても神経内科や脳神経外科の専門医である脳ドック医による適切な頭痛相談を行える利点を持っている。このような優れた特徴を活用した片頭痛への啓蒙活動や頭痛医療を支援していくことが、脳ドックの新たな課題と重要な役割であることを強調したい。

池田 憲

文 献

- 1) Sakai F, et al: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 17: 15-22, 1997.
- 2) Shimomura T, et al: Prevalence of migraine in western Japan. *Cephalalgia* 13 (Suppl 13): 10, 1993.
- 3) Takeshima T, et al: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan. *Headache* 44: 8-19, 2004.
- 4) Lipton RB, et al: An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 34: 319-328, 1994.
- 5) Rasmussen BK: Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 15: 45-68, 1995.
- 6) Stewart WF, et al: Migraine prevalence: a review of population-based studies. *Neurology* 44 (Suppl 4): S17-S23, 1994.
- 7) Edmeads J, et al: The economic impact of migraine: an analysis of direct and indirect costs. *Headache* 42: 501-509, 2002.
- 8) International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II). *Cephalalgia* 24 (Suppl 1): 9-160, 2004.
- 9) Ikeda K, et al: Cerebral atherosclerosis and coronary calcification. *Stroke* 33: 2345-2346, 2002.
- 10) Evans RW, et al: Migraine classification, diagnostic criteria, and testing. *Neurology* 60 (Suppl 2): S24-S30, 2003.
- 11) Bruyn GW: Intracranial arteriovenous malformation and migraine. *Cephalalgia* 4: 191-207, 1984.
- 12) Ikeda K, et al: Current incidence of primary brain tumors in Japanese adulthood: brain checkup-based Evidence. *Ann Neurol* 52 (Suppl 1): S78, 2002.