



# トリプタン系薬剤の投与禁忌、不適切使用例、他薬との相互作用

平田 幸一

片頭痛患者の多さから考えて、トリプタンは頭痛専門医だけでなく第一線の医師により最も多く使用されるべき薬剤ではあるが、その投与にあたっては片頭痛の正確な診断は言うまでもなく、その投薬の禁忌、他薬との相互作用などについての知識が必要である。

## 1 不適切使用例

家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、網膜片頭痛などは臨床試験の対象から除外されていたため、これらの特殊な片頭痛における同薬の有効性、安全性のデータは得られていないことから、これらの片頭痛は適応外とされている。特に家族性片麻痺性片頭痛はその約半数がカルシウムチャネル遺伝子の変異によるものであり、重篤な脳障害を起こしやすく、トリプタン使用は不適切とされている。一方、別項で述べられるが、脳底型片頭痛、前兆遷延型片頭痛においては、専門家に限りトリプタンを使用してもよいとの報告もある。また、トリプタンは三叉神経のニューロパシー性疼痛、海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻、内頸動脈解離、頭頸部腫瘍などに有効であったとの報告もあるが、積極的に投与を推奨するものではない。特に、トリプタンの使用禁忌に挙がっている脳血管障害、とりわけくも膜下出血、脳出血などへの使用、また、髄膜炎、副鼻腔炎による頭痛などに使用して確かに効果のある場合もあるが、これは不適切な使用法と考えられる。また予防的投与も認められていない。

## 2 使用禁忌

一般に、トリプタンの使用禁忌は、薬剤成分に対しての過敏症の問題を除けば、①その血管収縮作用に基づくもの、②多くのトリプタンが主に肝臓における主要代謝酵素であるCYP1A2で代謝されること（エレトリプタン；レルパックスでは3A4）、③セロトニン、特に5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体作動薬との相互作用の3つの問題に集約される。表1に示すように、各トリプタンで若干禁忌項目が異なり、特に合併症を持つ患者では投与の参考にすべきである。

表1 投与禁忌 (次の患者には投与しないこと)

	スマトリ プタン	ソルミト リプタン	エレトリ プタン	リサトリ プタン
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者				
心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患またはその症状・兆候のある患者、異型狭心症のある患者				
脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者				
末梢血管障害を有する患者				
コントロールされていない高血圧症の患者				
エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬を投与中の患者				
重篤な肝機能障害を有する患者		○		
モノアミン酸化酵素阻害薬(MAO阻害薬)を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者		○		
HIVプロテアーゼ阻害薬を投与中の患者	○	○		○
プロプラノロールを投与中の患者	○	○	○	
血液透析中の患者	○	○	○	

○は投与可能

### 3 注意して併用すべき薬剤・状況

禁忌ではないが注意して併用すべき薬剤・状況としては表2に示す状態が挙げられる。禁忌と同様、注意して併用すべき薬剤に関しては主要代謝酵素がCYP1A2であるか3A4 (エレトリプタンのみ) であるか、またトリプタンの違いにより若干異なる (表2)。

問題は、トリプタンやエルゴタミンを服用している患者が頭痛の再発あるいは効果不十分のため点鼻や注射を希望される場合である。詳しくは別項で述べられるが、酒石酸エルゴタミンおよびその類似薬とは併用禁忌であり、これらの投与には相互に24時間の間隔をあけることとなっている。この注意を遵守すればNSAIDsなどの追加投与しか許されぬこととなる。実際勧められることではないが、わが国における投与許可量は諸外国に比し低めに設定されていることから、過量投与により重大な副作用がすぐに出現するわけではないことを筆者も経験している。海外においてであるが、患者にスマトリプタン300mgま

で、健康成人に400mgまでを単回経口投与した際に重大な副作用は認められなかったという報告がある。また本邦で発売中のスマトリプタン（イミグラン）、ゾルミトリプタン（ゾーミック）では半減期はそれぞれ2時間と2.5～3時間、最も長いエレトリプタンで4～5時間、新発売のリザトリプタン（マクサルト）では1.8時間と短いことから、過量投与の場合にも約半日のモニタリングを行えばほぼ安心と言える。

**表2 慎重あるいは併用注意投与（次の患者には慎重に投与すること）**

	スマトリ プタン	ゾルミト トリプタン	エレトリ プタン	リザトリ プタン
虚血性心疾患の可能性のある患者 WPW症候群など心伝導系異常患者				
てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患 のある患者				
肝機能障害のある患者				
コントロールされている高血圧症患者				
脳血管障害の可能性のある患者				
腎機能障害のある患者		○	○	○
スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者		○	○	○
高齢者	○	○		○
SSRI		○		○
キノロン系薬剤、シメチジン	○	○	○	
マクロライド系抗菌薬、抗真菌薬、Ca拮抗薬、副腎 皮質ホルモン剤、抗てんかん薬、抗結核薬、グレー プフルーツジュース、セイヨウオトギリソウ(セント・ ジョーンズ・ワート)含有食品	○	○		○

○は投与可能

**文 献**

各社添付文書

## ひとくち コラム

### トリプタン triptan の語源

片頭痛と関連の深いセロトニンの化学名は5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) である。5-HT<sub>1D</sub> 受容体選択的作動薬を、一般にトリプタン系薬剤と呼んでいる。このタイプの薬剤として一番初めに発見されたのが「ズマトリプタン」であるが、おそらくは5-ヒドロキシトリプタミンの一部をトリプタンとして取り入れたのである。以後、同系統の5-HT<sub>1D</sub> 受容体作動薬の一般名は「○○トリプタン」と称されるようになった。(間中信也・喜多村孝幸)

# 妊娠中・授乳中の投与は可能か？

平田 幸一

妊娠中は片頭痛が改善する。したがって、妊娠時の片頭痛治療法として非薬物療法を第一選択とすることは当然であろうが、QOLの観点からは薬物療法も必要な場合がある。また、片頭痛患者は妊娠可能な女性患者に多く、頭痛に対する薬剤が妊娠、出産、胎児に及ぼす影響についての知識は必要であろう。現在までの報告では薬物療法として鎮痛薬のアセトアミノフェンの安全性がある程度評価されているが、トリプタン系薬剤の使用の是非につき述べる。

## 1 妊娠中の片頭痛急性期治療

### 1) 鎮痛薬とエルゴタミン製剤

アセトアミノフェンはFDAの妊娠に関するリスク分類（表1、2）においても「B」で催奇形性もないと報告されており、妊娠中片頭痛の第一選択とされている。アスピリンも少量の使用では催奇形性がないが、子宮収縮阻害作用があり、特に妊娠後期の投与は注意すべきと考えられている。また、他のNSAIDsもリスク分類は「C」となっている

エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミンは子宮収縮作用があり、胎盤の血流を阻害することにより胎児の死亡率を高め、成長の遅延や胎児の低酸素血症をもたらす可能性が指摘されている。FDAのリスク分類は「X」で妊娠中の使用は禁忌である。

### 2) トリプタン

片頭痛は若い女性に多いことはさきに述べたが、妊娠に気づかぬ妊娠初期にトリプタンを使用してしまう可能性がある。デンマークにおける報告では妊娠した女性の約2.5%がスマトリプタン（イミグラン）を使用していたとされており、この問題を避けて通ることはできない状況がわが国でも生まれつつある。

スマトリプタンは脳血管に選択的に作動し、動物モデルにおいてはスマトリプタンが子宮収縮作用は認められないとされている。ゾルミトリプタン（ゾーミッグ）、エレトリプタン（レルパックス）においてもほぼ同様の報告がある。

トリプタンの妊婦への影響については、いまだ一定した見解はないが、スマトリプタンについてはいくつかの報告がある。トリプタンが投与された妊婦で

表1 妊婦に対する薬剤のFDAリスク分類

- A : 妊婦における比較試験でリスクのないことが証明されているもの  
 B : リスクは報告されていないが妊婦での比較試験のないもの  
 C : 動物実験では胎児への影響はないが、ヒトでの検討がないもの  
 D : ヒトあるいは動物実験で何らかの影響があると考えられているもの  
 X : 妊婦への投与は禁忌のもの

表2 片頭痛急性期治療薬のFDAリスク分類

薬剤	FDAリスク分類	薬剤	FDAリスク分類
鎮痛薬		トリプタン	
アセトアミノフェン	B	スマトリプタン	C*
NSAIDs		エレクトリプタン	C
アスピリン	C	ゾルミトリプタン	C
イブプロフェン	B	制吐薬	
ナプロキセン	B	メクロプラミド	B
エルゴタミン		プロクロルペラジン	C
エルゴタミン	X	その他	
ジヒドロエルゴタミン	X	コデイン	C
		ジアゼパム	D

\*「B」と「C」の中間にすることが提唱されている

(文献5より改変)

は、早産の危険性が高く、低体重児の出産が多かったという報告がある。これに対し、トリプタン投与で妊娠の転帰、分娩方式、出産時の妊娠週齢、出生時体重に差は認められず、先天性欠損の発現率にも差がなかったという報告、スマトリプタンに催奇形性や先天性欠損のないことを確認した報告、さらに、スマトリプタンが妊娠第1期に投与された妊婦における先天性欠損の率は一般のコントロールレベル3%と比較して有意差がないとの報告がある。

早産の報告を除きトリプタンに催奇形性のある報告がないことより、また、トリプタンはエルゴタミンと異なり血管平滑筋緊張に作用する5-HT<sub>2</sub>受容体に作用がないことから、従来のスマトリプタンのリスク分類「C」を「B」と「C」の中間にすることを提唱する報告がある。

トリプタンの妊婦における使用についての問題点は大きく2つに分けられる。第一は妊娠に気づかず偶然投与が行われてしまった場合。第二は妊娠の可能性はあるか妊娠を希望している片頭痛患者への投与の是非である。前者については本稿に述べたように重篤な出産異常は少ないということを拠り所に対処して

いくことになるだろうが、後者については、報告数の少なさから現時点でもなおインフォームドコンセントと自己責任の明確化により投与できる可能性があるというところに留まるであろう。

## 2 妊娠中の片頭痛予防治療薬

妊婦における予防的投薬は一般に勧められておらず、妊婦本人とパートナーの自己責任の範囲にてのみ行われるべきである。どうしても使用するとすれば $\beta$ 遮断薬であり、EBM上一般の片頭痛患者への予防投与が推奨されている三環系抗うつ薬、抗てんかん薬は使用すべきでなく（リスク分類「D」）、Ca拮抗薬の安全性は確立されていない（リスク分類「C」）。

## 3 授乳中のトリプタン投与の注意

母親に投与されたスマトリプタン量の約3.5%が母乳中に分泌されるが、投与後8時間経てば実際に乳汁中に検出される量はほとんどないとの報告がある。しかし、製薬会社側としては投与後24時間の授乳を避けるよう勧告している。ゾルミトリプタン、エレトリプタンにも同様の勧告がある。

### 文 献

- 1) Olesen C et al : Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. Headache 40 : 20-24, 2000
- 2) O'Quinn S et al : Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan : a prospective study. Arch Gynecol Obstet 263 : 7-12, 1999
- 3) Fox AW et al : Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. Headache 42 : 8-15, 2002
- 4) 平田幸一：トリプタンの妊婦における使用. 医学のあゆみ 204 : 479-482, 2003
- 5) Silberstein SD et al : Wolffs Headache and other head pain, Seventh edition, Oxford university press, 2001, pp981-986



# 高齢者への投与

平田 幸一

高齢者でも、少数ではあるがトリプタン投与による体内動態が報告されている。しかし臨床経験・報告は少なく、確立されたものがないのは小児の場合と同様である。ただ、高齢者と非高齢者の血漿中濃度は類似しており、トリプタンを高齢者に投与する場合も一般に重篤な副作用の発生率が高くなるわけではないとされる。しかし、トリプタンは主として肝臓で代謝され、腎臓で排泄され、高齢者では肝機能あるいは腎機能が低下していることが多いことから、高い血中濃度が持続するおそれがあるので慎重に投与されるべきであるとされている。高齢者にエレクトリプタン（レルパックス）80mgを単回投与した検討では（本邦では1回20あるいは40mg）消失速度定数が延長し、半減期（ $T_{1/2}$ ）が若年者の4.4時間から5.6時間に延長したとされる。高齢者の薬物療法の問題点として薬剤数が多いことも挙げられ、これによる代謝障害も注意されるべきである。

また、当然のことであるが、高齢者では心筋梗塞など心疾患の既往、脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往あるいは末梢血管障害を持つものが多いほか、コントロールされていない高血圧を有するものも多く注意が必要である。高齢者では若年者に比べ血圧上昇が大きいので注意が必要である。例えばエレクトリプタンでは、高齢者では若年者に比べ収縮期が約10mmHg、拡張期が2.6mmHg高くなったとされている。別項にも述べているが、トリプタンの使用上の注意として慎重投与する対象が挙げられており、高齢者である可能性のある、閉経後の女性、40歳以上の男性、冠動脈疾患の危険因子を有する患者が含まれている。また、副作用としては傾眠、めまいがあることは、高齢者に投与する場合、注意が必要である。

# 小児における投与は可能か？

平田 幸一

基本的には、トリプタンの小児へ使用は治験段階での検討がなく勧められてはいない。しかしトリプタンのうち、スマトリプタン（イミグラン）、ゾルミトリプタン（ゾーミック）などの初期開発品、特にスマトリプタンは、小児への使用報告も多い。一方、リザトリプタン（マクサルト）など他のトリプタンの小児への使用報告もみられはじめ、今後の臨床研究の結果が期待されている。

## 1 現在までの使用報告

小児におけるスマトリプタンの使用報告のうち、皮下注射については、年齢6歳以上で有効率68%以上であり、副作用は上胸部・頸部圧迫感でいずれも軽度とされている。経口スマトリプタンは、年齢8.3歳以上、4時間後の頭痛消失率74%であり、50mg、100mgで胸部不快感、圧迫感がみられたが、25mgではみられなかったという。ゾルミトリプタンの報告では12～17歳の患者に2.5～5mgを投与し、2.5mg服用2時間における改善率は88%であったという。また、エレトリプタン（レルパックス）においては274例の12～17歳の患者における40mg投与における使用の安全が確認されている。最近では小児に対するスマトリプタンの点鼻スプレーの使用経験の報告が散見され、副作用も味覚障害程度で、有効率も高いとされる。

## 2 小児片頭痛の特性

小児の片頭痛は大人と異なる特徴を持つことから、その診断には注意が必要である。2003年に改定された国際頭痛学会の診断基準でも、小児周期性症候群、腹部片頭痛などが小児の片頭痛に加わり、その多彩な病態、症状を包含するようになった。片頭痛の持続時間について、国際頭痛学会の診断基準では15歳以下では2～48時間（15歳以上では4～72時間）とある。しかしWinnerらは、小児の片頭痛の持続時間は成人に比べて短く、小児の診断基準を1～48時間にすべきであると提言している。また藤田は、小児では頭痛がしばしば両側性であり、片側性以外に前頭部あるいは側頭部の両側性頭痛も診断基準に含めてよ

いと述べている。また、藤田はこれに加え、小児の片頭痛にはかつててんかん性頭痛と言われていたものが多く混入しており、脳波上てんかん波がないことを確認することが必要であるとしている。これに関し、各種トリプタンとも器質的脳疾患のある患者にはてんかんあるいは痙攣を起こす可能性があり、慎重投与が勧められている。特に小児は成人に比べ、痙攣閾値が低く、てんかんの患者も多い。また、訴えを明らかに捉えることが困難な小児では、脳腫瘍などの器質性疾患が否定されることは最低限かつ最重要の前提であることは言うまでもない。

以上のように、片頭痛の診断が正確になされ、鎮痛薬、エルゴタミン製剤が無効な強い頭痛の小児ではトリプタンが使用される余地があるが、積極的に勧めるには至っていない。

**表1 小児片頭痛へのトリプタン投与の実際**

**1. 投与の前提**

- (1) 片頭痛の確定診断 (IHS)
- (2) 学業が中断されるような鎮痛薬、エルゴタミン製剤が無効な強い頭痛
- (3) 脳波上てんかん波がないことの確認

**2. 投与の実際**

- (1) 体重25kg以上の小児にはスマトリプタン25mgあるいはゾルミトリプタン2.5mgを服用させ、2時間で無効な時はスマトリプタン25mgあるいはゾルミトリプタン2.5mgを追加
- (2) 25kg以下の小児にもスマトリプタン1mg/kgを錠剤を粉砕して使用
- (3) 前兆がみられる例では前兆が始まったらできるだけ早く服用 (早期服用)

(文献2より改変)

**文献**

- 1) Winner P et al : Classification of pediatric migraine: proposed revisions to the IHS criteria. Headache 35 : 407-410, 1995
- 2) 藤田光江 : 経口スマトリプタンの小児片頭痛における使用. 医学のあゆみ 204 : 475-478, 2003
- 3) Linder SL et al : Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. Int J Clin Pract 54 : 466-469, 2000

## 第5章

## 緊張型頭痛

## 分類と診断基準と病態

## 要旨

緊張型頭痛はすべての疾患の中で最も多いものの一つである。緊張型頭痛においても国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) は、単に分類学に基づいたものではなく、診断基準に直結したものでこの分類を理解すること自体が診断、そして治療に対して大きな役割を担う。一方、その病態生理については一次性頭痛の中でも最も研究が進んでいない疾患であるが、末梢性メカニズムに加え中枢性疼痛メカニズムがより重要な役割を果たしている可能性も高い。

## はじめに

頭痛の中で緊張型頭痛の罹患率は、世界的に一般集団における生涯有病率が30%以上との報告もあり、我が国でも20%と言われている。これはすべての疾患の中で最も多いものの一つであり、実際、実地医家における診断・治療の重要性は非常に高いものと言える<sup>1)</sup>。しかし、これほど多い疾患であるにもかかわらず、緊張型頭痛の治療に関するEBMに立脚した指針は少なく、画像診断で何ものなければ痛み止めというのが一定の診療パターンであったと言っても過言ではない。一方、近年、診療、とりわけ治療方針に関してのガイドラインの重要性が唱えられるようになり、医療の標準化という観点からもその進歩は著しい。これに呼応して、我が国でも、日本神経学会により独自の「慢性頭痛治療ガイドライン」<sup>2)</sup>が整備された。時をほぼ同じくして、1988年の国際頭痛分類初版<sup>3)</sup>以来約15年の時を経て2003年ローマで公開された国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) は、2004年にCephalalgiaで発表され<sup>4)</sup>、正式にICHD-IIとなった。この分類は、単に分類学に基づいたものではなく、診断、治療についてあらゆる側面から科学的かつ实际的に、世界有数の頭痛学者・医が英知を結集し

## ● キーワード

緊張型頭痛  
国際頭痛分類2版  
ICHD-II  
病態生理

表1 緊張型頭痛の細分類

2. 緊張型頭痛 Tension - type headache (TTH)
2.1 稀発反復性緊張型頭痛 Infrequent episodic tension - type headache
2.1.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う稀発反復性緊張型頭痛 Infrequent episodic tension - type headache associated with pericranial tenderness
2.1.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない稀発反復性緊張型頭痛 Infrequent episodic tension - type headache not associated with pericranial tenderness
2.2 頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension - type headache
2.2.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension - type headache associated with pericranial tenderness
2.2.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension - type headache not associated with pericranial tenderness
2.3 慢性緊張型頭痛 Chronic tension - type headache
2.3.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う慢性緊張型頭痛 Chronic tension - type headache associated with pericranial tenderness
2.3.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない慢性緊張型頭痛 Chronic tension - type headache not associated with pericranial tenderness
2.4 緊張型頭痛の疑い Probable tension - type headache
2.4.1 稀発反復性緊張型頭痛の疑い Probable infrequent episodic tension - type headache
2.4.2 頻発反復性緊張型頭痛の疑い Probable frequent episodic tension - type headache
2.4.3 慢性緊張型頭痛の疑い Probable chronic tension - type headache
以前に使用されていた用語
緊張性頭痛 (tension headache)、筋収縮性頭痛 (muscle contraction headache)、精神筋原性頭痛 (psychomyogenic headache)、ストレス頭痛 (stress headache)、通常頭痛 (ordinary headache)、本態性頭痛 (essential headache)、特発性頭痛 (idiopathic headache) および心因性頭痛 (psychogenic headache)

記述した、まさに頭痛学・医療のバイブルとも言えるものである。本稿では、主にこの ICHD-II に基づき緊張型頭痛の分類、診断基準、そして、病態生理についても簡単に述べる。

### 分類と診断基準

ICHD-II<sup>5)</sup>において、緊張型頭痛は表1に示す大項目に分類されている。

緊張型頭痛の細分類は表1に示すが、今回の版の特徴として、反復性緊張型頭痛を、頭痛の頻度が月当たり1回未満の稀発型と頻発型に、

さらに細分されていることが挙げられている。また、和訳する際の問題点として、(headache) episode の訳に関して緊張型頭痛に“発作”はなじまないということが挙げられ、単に“頭痛”と訳し、“頻度のまれな”は“稀発”と、“頻繁な”は“頻発”と訳されたのが大きな和訳上の変更点である（日本頭痛学会・新国際分類普及委員会，委員長：間中信也）。

稀発型が個人に及ぼす影響は比較的わずかなものであるため、医療関係者からあまり大きくは注目されていないが、しかし、頻繁に罹患することにより、ときとして高価な薬剤や予防治療薬が必要となるほどの支障を来すことがある。また、慢性型に分類される頭痛は生活の質（QOL）を大きく低下させ、高度の障害を引き起す深刻な疾患である。

緊張型頭痛の分類方法として、初版で示唆されているような表面筋電図または圧痛計の使用は実用的ではないので本版では触診、望ましくは圧力を調節した触診のみを用いている。

今回の分類のもう一つの特徴として、頭痛の表現型が緊張型頭痛に類似している片頭痛患者を除外することを期待し、緊張型頭痛に対する診断基準を厳格化する試みが行われた。しかし、このことにより診断基準の感度を損なう結果になりかねず、このような変更が有益な効果を示すばかりとは考えられていない。

また、この診断基準を適応するにあたり、一次性頭痛か、二次性頭痛か、またはその両方が存在するののかという問題にしばしば直面するが、緊張型頭痛の特徴を有する頭痛が初発し、頭痛の原因となることが知られている他疾患と時期的に一致する場合には、原因疾患に依りて二次性頭痛としてコード化し、他の疾患による緊張型様頭痛は当該疾患にコード化するのが原則とされている。また、以前から存在する緊張型頭痛が、頭痛の原因となることが知られている他疾患と時期的に一致して悪化する場合には、二通りの可能性があり、このような患者の診断は、緊張型頭痛のみとすることも、あるいは、緊張型頭痛と他疾患に応じた二次性頭痛の両者として診断することも可能となる。

二次性頭痛の診断を追加する際の裏付けになる要素としては、原因疾患と時期的によく一致していること、緊張型頭痛の著しい悪化のあること、原因疾患が緊張型頭痛を惹起するか悪化させたという確実な

表2 稀発反復性緊張型頭痛の診断基準（下線部は他の緊張型頭痛と異なる部分）

<p>2.1 稀発反復性緊張型頭痛</p> <p>A. <u>基準B～Dを満たし、平均して1ヵ月に1日未満（年間12日未満）の頻度で発現する頭痛が少なくとも10回ある。</u></p> <p>B. <u>頭痛は30分～7日間持続する。</u></p> <p>C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 両側性</li> <li>2. 性状は圧迫感または締め付け感（非拍動性）</li> <li>3. 強さは軽度～中等度</li> <li>4. 歩行や階段の昇降のような日常的な動作により増悪しない。</li> </ol> <p>D. 以下の両方を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 悪心や嘔吐はない（食欲不振を伴うことはある）。</li> <li>2. 光過敏や音過敏はあってもどちらか一方のみ。</li> </ol> <p>E. 他の疾患によらない（または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患には時間的に緊密な関係がない）。</p> <p>2.1.1 頭蓋周囲の圧痛を伴った稀発反復性緊張型頭痛</p> <p>A. 頭痛は2.1「稀発反復性緊張型頭痛」の基準A～Eを満たす。</p> <p>B. 触診により頭蓋周囲の圧痛が増強する。</p> <p>2.1.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない稀発反復性緊張型頭痛</p> <p>A. 頭痛は2.1「稀発反復性緊張型頭痛」の基準A～Eを満たす。</p> <p>B. 触診により頭蓋周囲の圧痛が増強しない。</p>
---

証拠のあること、最終的に原因疾患軽快後の緊張型頭痛の改善または消失があることが重要な根拠となる。

### 1. 稀発反復性緊張型頭痛（Infrequent episodic tension-type headache）

頻度が稀であり、数分から数日間持続する頭痛である。痛みは一般に両側性で、性状は圧迫感または締め付け感、強さは軽度ないし中等度で、日常的な動作により増悪しない。診断基準を表2に示す。

この頭痛は頭蓋周囲の圧痛を伴うものと伴わないものにさらに細分されるが、緊張型頭痛の患者において、触診による頭蓋周囲の圧痛の増強は最も重要な異常所見であり、圧痛は頭痛の強さと頻度とともに増強し、実際の頭痛の発現中にさらに悪化する。圧痛の客観的評価には、各筋肉での局所圧痛スコア（TTS）を記し合計して、各個人における総圧痛スコアを算出する。TTSとは左右の筋と腱（例えば8対の筋と腱であれば咬筋、側頭筋、前頭筋、胸鎖乳突筋、僧帽筋、鉤

表3 頻発反復性緊張型頭痛の診断基準

## 2.2 頻発反復性緊張型頭痛

- A: 基準B~Dを満たし、3ヵ月以上にわたり、平均して1ヵ月に1日以上、15日未満（年間12日以上180日未満）の頻度で発現する頭痛が少なくとも10回ある。
- B: 以下は2.1と同様（表2参照）

状突起、乳様突起、頸筋起始部）における局所の圧痛を左右おのおの0~3得点（8対であれば最大計48点）としたものである<sup>6)7)</sup>。後述する2. 頻発反復性緊張型頭痛、3. 慢性緊張型頭痛も同様に頭蓋周囲の圧痛を伴うあるいは伴わないというサブフォームを持つ。

ただし、冒頭に述べたとおり筋電図と圧痛計による診断には臨床的に限界があるため、これらについては第2版から削除されているが、緊張型頭痛の病態生理を理解するためには非常に有用な事項であり、後に述べる。

## 2. 頻発反復性緊張型頭痛（Frequent episodic tension - type headache）

頻度が高く、数分から数日間持続する緊張型頭痛である。診断基準を表3に示すが、稀発反復性緊張型頭痛とは発症頻度、期間が3ヵ月以上にわたり、平均して1ヵ月に1日以上、15日未満（年間12日以上180日未満）の頻度で発現する頭痛が少なくとも10回あるという発症頻度の項が異なるが、後の診断基準は同じ（表2参照）である。

頻発緊張型頭痛は前兆のない片頭痛に伴って起ることが多く、かつて言われた混合型頭痛として認知されている頭痛との異同が問題となり、薬物乱用頭痛の発症にも密に関与しうる。したがって、片頭痛患者が緊張型頭痛を併発しているかどうかは頭痛ダイアリーを診断的に用いて特定することが望ましい。

## 3. 慢性緊張型頭痛（Chronic tension - type headache）

反復性緊張型頭痛から進展した疾患で、数分から数日間持続する頭痛が連日または非常に頻繁に発現する頭痛である。診断基準を表4に示すがC以下の診断基準は1. とほぼ同じであるので覚えておく必要はない（表2参照）。慢性緊張型頭痛は反復性緊張型頭痛から時間経過に伴い進展するが、頭痛がどのように起ったか思い出せない、ある



表4 慢性緊張型頭痛の診断基準

## 2.3 慢性緊張型頭痛

## 解説:

反復性緊張型頭痛から進展した疾患で、数分から数日間持続する頭痛が連日または非常に頻繁に発現する。

## 診断基準:

- A. 基準B～D項を満たし、3ヵ月以上にわたり、平均して1ヵ月に15日以上(年間180日以上)の頻度で発現する頭痛
- B. 頭痛は数時間持続するか、あるいは絶え間なく続くこともある。
- C. 以下は2.1とほぼ同様(表2参照)

いは不明確な場合も、この慢性緊張型頭痛と診断する。これに対し、最初の頭痛発現から3日間以内に、連日かつ絶え間ない継続的な頭痛となり、表4に示す項目A～Eを満たすことが明らかな場合に、4.8新規発症持続性連日性頭痛(New daily-persistent headache)と診断する。また、薬物乱用があり、別稿に示す8.2薬物乱用頭痛を診断名として考えておかねばならない。ただ薬物を中止した後、改善効果が得られないまま2ヵ月経過するまで診断は不可能である。すなわち、薬物乱用を中止2ヵ月後にも表4の基準が満たされる場合は、慢性緊張型頭痛の診断でよく、8.2.7薬物乱用頭痛の疑いは破棄することになる。この反対に、頭痛の改善が認められ、2ヵ月を経過するより早い時点で上記基準を満たさなくなった場合には慢性緊張型頭痛の疑いを破棄することになる。

さらに複雑なことに、他稿の1.5.1に示される慢性片頭痛をICHD-IIに取り入れることにより、本疾患と慢性緊張型頭痛のどちらにするかという問題が生じたが、両者の診断名が併存することもありうるとされている。

## 4. 緊張型頭痛の疑い(Probable tension-type headache)

この基準を満たす患者は、1.6に示す片頭痛の疑いのサブフォーム基準も満たす可能性がある。そのような症例を診断するには、可能性の高い方を選択する。

2.4.1稀発反復性緊張型頭痛の疑いと2.4.2頻発反復性緊張型頭痛の疑いの両頭痛は、表2の稀発反復性緊張型頭痛、表3の頻発反復性緊張型頭痛の基準A～Dの一つを除く全項目を満たすが、前兆を

伴わない片頭痛の基準を満たさないことが重要な鑑別点である。

2.4.3 慢性緊張型頭痛の疑いについては、2.3 慢性緊張型頭痛と異なる点はE項のほかの疾患による頭痛は否定できるが、8.2 薬物乱用頭痛のサブフォームのいずれかの基準Bを現在あるいは2ヵ月以内に満たすこともある点である。

### 病態生理

先にも述べたが、本疾患は一次性頭痛の中で最も一般的なタイプの頭痛である。しかし、緊張型頭痛の正確なメカニズムは不明で、その病態生理については一次性頭痛の中でも最も研究が進んでいない疾患であることも事実である。

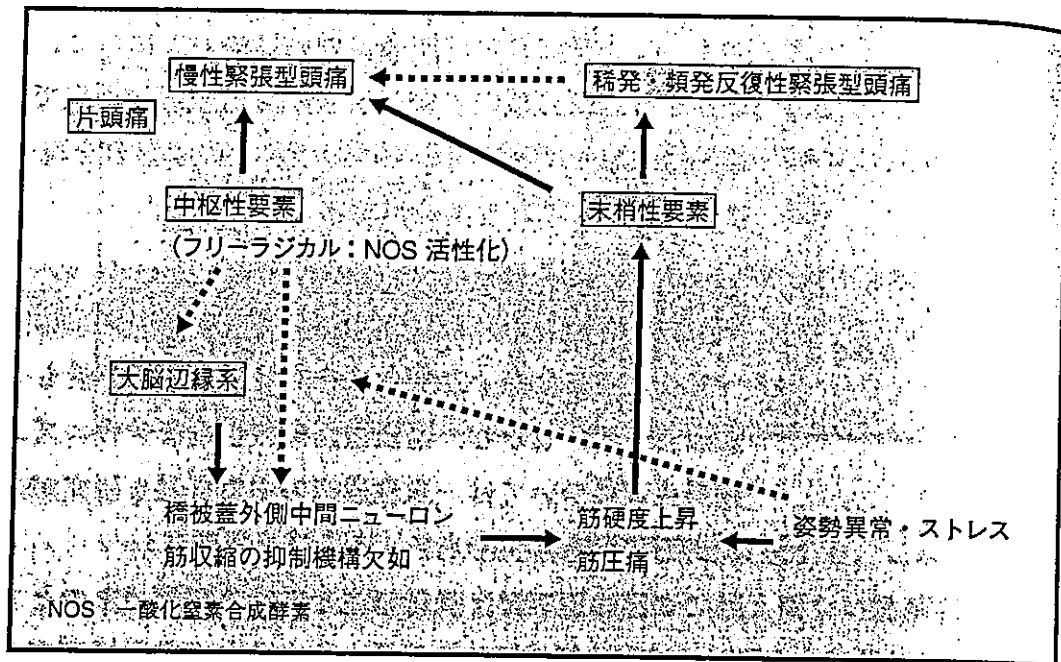
この型の頭痛は、以前は主として心因性のものともみなされていたが、ICHDの初版公表以後、少なくとも緊張型頭痛の重症サブタイプに関しては、神経病態を持った異常を強く示唆する多数の研究が発表されてきた。特に稀発反復性緊張型頭痛、頻発反復性緊張型頭痛については末梢性疼痛メカニズムが主な役割を果たしているのに対し、慢性緊張型頭痛においては中枢性疼痛メカニズムがより重要な役割を果たしている可能性が高い。

#### 1. 末梢性要素

当然、頭蓋周囲の疼痛受容器は緊張型頭痛において大きな役割を担っている。実際、頭蓋周囲筋の圧痛が緊張型頭痛で正常者より高いことが証明されており、しかも、圧痛の度合いが緊張型頭痛の頻度や強度と相関することも知られている<sup>8)</sup>。しかし、診断基準の項でも述べたように圧痛の度合いの評価は検者間により相違があり、客観的な評価はなかなか困難である。Jensenら<sup>9)</sup>は、緊張型頭痛における圧痛評価を、診断基準で述べたTTSにより行い、かつての反復発作性、特に慢性のものでは正常対照者に比較して得点の高いことを報告した。さらに、30分間の食いしぼり続けさせるテストを行い、この結果24時間以内に、緊張型頭痛患者の69%、正常対照者の17%に緊張型頭痛が発症し、頭痛発症者の圧痛は食いしぼり直後から増大したにもかかわらず、非発症者では変化がなかったことから圧痛と緊張型頭痛の密接な関連を示した<sup>9)</sup>。

Sakaiら<sup>10)</sup>は、筋硬度計により緊張型頭痛患者の僧帽筋の筋硬度を

図1 緊張型頭痛において推定される病態生理



測定し、緊張型頭痛患者はかつての反復発作性、慢性にかかわらず正常者に比べて筋硬度が高いことを報告した。筋硬度は緊張型頭痛患者の自覚的な肩こりの度合いと相関し、治療により明らかに減弱した。これに加え、Ashina ら<sup>13)</sup>は、同様の筋硬度計と TTS による圧痛評価を用い、慢性緊張型頭痛患者を対象とし、頭痛の有無により筋硬度と TTS が変化するかどうかにつき検討した。この結果、頭痛がある場合、筋硬度、TTS 得点ともに頭痛がない場合に比べ有意に高く、筋の圧痛がある場合、硬度も高いこと、次に、慢性緊張型頭痛患者では、正常者に比べ筋硬度、筋の圧痛ともに高いことの二つの事実を明らかにした。

筋電図による緊張型頭痛の筋緊張評価に関しては、Jensen は<sup>9)</sup>、慢性緊張型頭痛患者は安静時に筋電図パワーが増大し、最大随意収縮時は低くなることを報告した。この事実は安静時リラクセスが不十分な一方、最大活動時の筋力が障害されていることを示したと言える。

## 2. 中枢性要素

古くから言われてきた精神的ストレスなどの中枢性要素の背景にある病態は、種々のストレスが加わることによって持続性の筋収縮が起り、そのため筋虚血が起り、発痛物質が生ずるなどの考えも報告されてはいるが、いまだ定説はない。Ashina らは、フリーラジカルであ

る一酸化窒素の産生に必要な一酸化窒素合成酵素 (NOS) を抑制する L-N(G)-塩酸メチルアルギニン投与により筋の圧痛が軽減し、visual analogue scale による評価で臨床的に頭痛が緩和されることを示した<sup>12)13)</sup>。この報告は、三叉神経の感作が中枢性要素にあるという仮説を裏づけるものである。さらに、動物実験ではあるが、NOS の活性化は三叉神経中の NMDA や AMPA によるグルタミン酸活性化を促すことが報告されており<sup>14)</sup>、緊張型頭痛においても三叉神経感作の役割を示唆する有力な証拠と考えられる。

血小板セロトニン異常は、片頭痛のみならず緊張型頭痛においても報告されている<sup>15)</sup>。また、血清中の乳酸とピルビン酸が片頭痛、緊張型頭痛いずれにおいても増加していると報告されているが<sup>16)</sup>、この事実は緊張型頭痛のある群の病態が片頭痛のそれとオーバーラップすることを示唆しているであろう。

さらに、正常者では三叉神経を求心路として刺激した際、脳幹脊髓三叉神経運動核に連絡する橋被蓋外側中間ニューロンによる筋収縮の抑制機構が存在することが知られている。抑制性中間ニューロンは大脳辺縁系の支配を受けていると考えられているが、緊張型頭痛においては、この中枢の筋収縮抑制機構が欠如していることが報告されている<sup>17)</sup>。図1に緊張型頭痛において推定される病態生理を示す。

### おわりに

以上、緊張型頭痛の ICHD-II による分類、診断そして病態生理について述べた。緊張型頭痛は社会経済に最も影響を及ぼしながら、一次性頭痛の中でも最も研究が進んでいない疾患であり、今後の研究の進展が望まれる。

平田 幸一