

の症状の特徴を診断基準としてまとめ、疾患の原因については言及していなかった。さらに、2004年にこの国際頭痛学会 (International Society of Headache)⁹⁾ が中心となり新しい分類が行われた (表2c)。従来の機能性頭痛を一次性頭痛、器質性頭痛を二次性頭痛としてまとめ、神経痛などを別項目としてまとめている。

また、Ad Hoc Committee の分類では筋収縮性頭痛としてまとめられていたものを、1988年の分類では大きく緊張型頭痛としてとらえ、さらにこれを頭部筋群の異常を伴うものと伴わないものに分けていた。今回の新分類では、頭蓋周囲の圧痛を伴う群と伴わない群に分けている。

IV 片頭痛の痛みのメカニズム¹⁰⁾

片頭痛患者で脳血流動態の検討が行われ、前兆の時期には脳血流の低下が生じ、頭痛期に増加するという血管説 vascular theory に合致する結果が得られた。しかし、Olesen ら¹¹⁾ は片頭痛は血管の変化が一義的ではなく、大脳皮質の neuronal な変化が原因であると考えた。

一方、Moskowitz ら¹²⁾ は三叉神経と頭蓋内血管、とくに硬膜血管との関係に注目し、三叉神経節由来の unmyelinated C fiber が硬膜の血管に分布していることを示した。さらに、彼らは三叉神経を電気的あるいは化学的に刺激した際、硬膜の血管に “neurogenic inflammation” (血管拡張

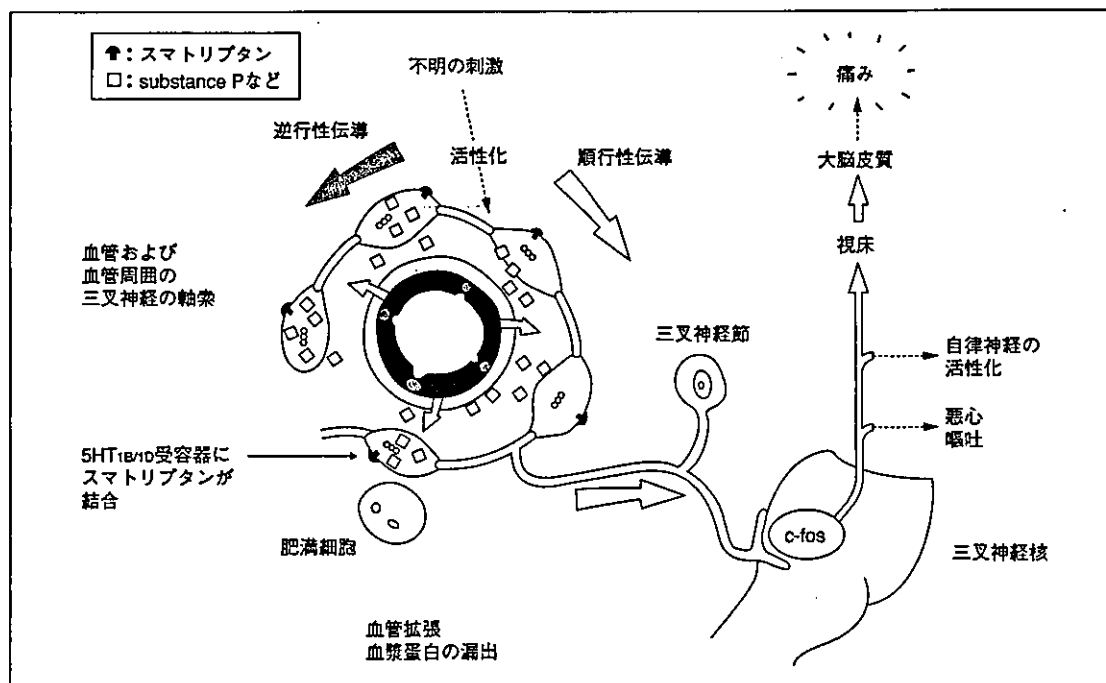


図3 trigeminovascular system を介する片頭痛の発生機序 (文献10)より)
 硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に何らかの刺激 (現在のところ、不明) が作用し、血管作動性の neuropeptide (substance P など) が遊離され、“neurogenic inflammation” (血管拡張、血漿蛋白の漏出および肥満細胞の脱顆粒) が生じる。これにより三叉神経では順行性と逆行性の伝導が生じる。前者は三叉神経核に至り、同部位での c-fos の産生を促し、後者は血管作動性の neuropeptide の遊離をさらに助長する。セロトニンは 5HT_{1B/1D} 受容体に結合し、“neurogenic inflammation” を抑制し、三叉神経核での c-fos の産生を抑制する。

および血漿蛋白の漏出)が生じることを明らかにし、この“trigeminovascular system”を介する“neurogenic inflammation”は片頭痛のモデルになりうると考え、trigeminovascular theoryを提唱した。この説の概略は図3に示す。すなわち、硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索になんらかの刺激が作用し、血管作動性の neuropeptide (substance P など) が遊離され、“neurogenic inflammation” (血管拡張、血漿蛋白の漏出および肥満細胞の脱顆粒) が生じる。これによ

り三叉神経では順行性と逆行性の伝導が生じる。前者は三叉神経核に至り、同部位での c-fos の産生を促し、後者は血管作動性の neuropeptide の遊離をさらに助長する。スマトリプタンは 5HT_{1B/1D} の受容器に結合し、“neurogenic inflammation”を抑制し、三叉神経核での c-fos の産生を抑制する。この説は従来の vascular theory と neuronal theory を有機的に結合していると考えられる。

V

群発頭痛の痛みのメカニズム¹³⁾

群発頭痛は一側の眼窩付近、側頭部に生じる非常に強い頭痛で、眼球結膜の充血、流涙、鼻汁などのような付随症状を伴う。一般に数週から数ヶ月間、この症状が続き (この期間を cluster period とよぶ)、その後緩解するが、数ヶ月から数年たつと、再び cluster period を認める。この頭痛発作は cluster period の期間中にはアルコール飲用によって確実に誘発される。なお、片頭痛は女性に多いが、群発頭痛は男性に多い。

群発頭痛の病態生理に関しては、内頸動脈壁の浮腫が生じ、頭痛を来すとの説や、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との説などがあるが、まだ確定していない。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 5HT_{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ことより、セロトニンとの関係も注目されている。最近、PET を用いた研究により、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ている。また、群発頭痛が睡眠時に多くみ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いる。

(参考文献)

- 1) 荒木信夫：頭痛はなぜ起こるか。神経 (厚東篤生、阿部敏明、岩田 誠、栗原照幸編)。医学書院、東京、pp.242-253, 1986.
- 2) Dalessio, D. J. (ed.): Wolff's headache and other head pain. 4th ed., Oxford University Press, New York, p.1-473, 1980.
- 3) Lance JW: Mechanism and management of headache. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford, 1993.
- 4) 荒木信夫：頭痛一分類の現況一。今月の治療, 1: 710-720, 1993.
- 5) Ad Hoc Committee on classification of headache: Classification of headache. J Amer Med Assoc, 179: 717-718, 1962.
- 6) 福内靖男, 飯国紀一郎, 坂井文彦, 作田 学, 竹内郁男: 頭痛患者の診断と治療。日内会誌, 82: 87-101, 1993.
- 7) 荒木信夫, 福内靖男: 片頭痛の病態。日内会誌, 82: 19-23, 1993.
- 8) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia, 8 (Suppl 7): 1-96, 1988.
- 9) Headache Classification subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders. Cephalalgia, 24 (Suppl 1): 1-160, 2004.
- 10) 荒木信夫: 片頭痛 2. 病態生理。日内会誌, 90: 589-594, 2001.
- 11) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol, 9: 344-352, 1981.
- 12) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol, 16: 157-168, 1984.
- 13) 荒木信夫: 片頭痛・群発頭痛の病態と発症機序。医薬ジャーナル, 36: 3054-3060, 2000.

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛の診断と治療

荒木信夫

ARAKI Nobuo/埼玉医科大学内科学神経内科部門

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み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きわ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(20 mg/dose)の有効性も報告されている。また、100%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、特にベラパミルが有効である。

はじめに

群発頭痛は、ある一定の期間(多くの場合1~2ヵ月間)に、連日しかも夜間、明け方のほぼ一定の時間に起こる激しい頭痛で、その起こり方は群発性である。群発頭痛の有病率は約0.07~0.09%とされ、片頭痛の発生率の約1/25に相当する¹⁾。

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)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²⁾、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³⁾。

三叉神経・自律神経性頭痛の診断⁴⁾⁵⁾

群発頭痛(表1)⁶⁾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。

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み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

Key words

- 群発頭痛
- 三叉神経・自律神経性頭痛
- 発作性片側頭痛
- スマトリプタン
- 酸素吸入

表1 群発頭痛の診断基準

<p>A. B-Dを満たす発作が5回以上ある</p> <p>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</p> <p>C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う</p> <p>1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)</p> <p>2. 鼻閉または鼻汁(あるいはその両方)</p> <p>3. 眼瞼浮腫</p> <p>4. 前頭部および顔面の発汗</p> <p>5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)</p> <p>6. 赤ら顔(あるいはその両方)</p> <p>D. 発作頻度は1回/2日～3回/日である</p> <p>E. 他の疾患によらない</p>
--

(文献5より引用)

表2 発作性片側頭痛の診断基準

<p>A. B-Dを満たす発作が20回以上ある</p> <p>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</p> <p>C. 頭痛と同側に頭痛は少なくとも以下の1項目を伴う</p> <p>1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)</p> <p>2. 鼻閉または鼻汁(あるいはその両方)</p> <p>3. 眼瞼浮腫</p> <p>4. 前頭部および顔面の発汗</p> <p>5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>F. 他の疾患によらない</p>

(文献5より引用)

表3 SUNCT症候群の診断基準

<p>A. B-Dを満たす発作が20回以上ある</p> <p>B. 一側性の刺刺状の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</p> <p>C. 痛みは同側の結膜充血および流涙を伴う</p> <p>D. 発作頻度は3～200回/日である</p> <p>E. 他の疾患によらない</p>
--

(文献5より引用)

候群などをまとめて、三叉神経・自律神経性頭痛⁹⁾(trigeminal autonomic cephalalgia; TAC)という呼称を使うことになった。TAC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)⁹⁾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

表4 三叉神経・自律神経性頭痛の治療

<p>群発頭痛</p> <p>発作頻度</p> <p>発作の持続時間</p> <p>発作の部位</p> <p>自律神経性徴候</p> <p>予防薬</p> <p>急性期治療</p>	<p>10～30回/日</p> <p>15～180分</p> <p>眼窩部、側頭部</p> <p>結膜充血の痛み、非常に強い</p> <p>15～180分</p> <p>1～8/日</p> <p>有り</p> <p>有り</p> <p>有効ではない場合もある</p>
--	---

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)⁹⁾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。

これらのTACを表4⁷⁾としてまとめた。

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

3	1	8	1	男<女	1	男<女	1	1.8	1	5
すきすきる痛み 群発性の痛み 非常に強い	すきすきる痛み 非常に強い	刺すような痛み 中等度に強い	刺すような痛み 非常に強い	刺すような痛み 非常に強い	刺すような痛み 非常に強い	刺すような痛み 非常に強い	持続性の痛み 中等度に強い	すきすきる痛み 中等度に強い	すきすきる痛み 中等度に強い	すきすきる痛み 中等度に強い
眼窩/側頭部	眼窩/側頭部	眼窩/側頭部	眼窩/側頭部	眼窩/側頭部	眼窩/側頭部	眼窩/側頭部	眼窩/側頭部	眼窩/側頭部	眼窩/側頭部	眼窩/側頭部
2~45分	1~30分	5~250秒	1秒以内	1秒以内	1秒以内	1秒以内	持続性	15~30分	15~30分	15~30分
1~40/日	1~40/日	1/日~30/時間	1/日~多/日	1/日~多/日	1/日~多/日	1/日~多/日	5~12/日	1/日~多/日	1/日~多/日	1/日~多/日
有り	有り	有り	無し	無し	無し	無し	有り	無し	無し	無し
有り	有り	有り	無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し
有効	有効	無効	有効	無効	無効	無効	有効	無効	無効	無効

(文献7より引用)

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。日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン⁹⁾を表5に示す。以下、その概略にその後の新知見も加えて述べる。

表5 群発頭痛治療薬のエビデンスサマリー(慢性頭痛治療ガイドライン)

3 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皮下注投与がきわ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¹⁰⁾。随伴する自律神経症状も疼痛とほぼ同期して消

薬剤名	用法	エビデンス	推奨度	副作用	備考
トリプタン	皮下注	Ib	++	+	痛薬
スマトリプタン	皮下注	Ib	++	+	痛薬
スマトリプタン	経口	II	++	+	痛薬
スマトリプタン	鼻腔スプレー	II	++	+	痛薬
ゾルミトリプタン	経口	II	++	+	痛薬
群発頭痛の急性期治療薬					
100%酸素	吸入	II	++	+	痛薬
エルゴタミン	経口	IV	+	+	痛薬
酒石酸エルゴタミン	経口	IV	+	+	痛薬
ジヒドロエルゴタミン	経口	IV	+	+	痛薬
リネキサジン	経口	IV	+	+	痛薬
カルシウム拮抗薬					
ベラパミル	経口	II	++	+	痛薬
ロメチジン	経口	IV	+	+	痛薬
群発頭痛の急性期治療薬					
ステロイド剤					
プレドニソン	経口	IV	+	+	痛薬
エルゴタミン					
酒石酸エルゴタミン	経口	III	+	+	痛薬
群発頭痛の急性期治療薬					
炭酸リチウム	経口	IV	+	+	痛薬

*：群発頭痛の確保適用あり。

(文献8より引用)

失する¹¹⁾。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¹²⁾。

また、鼻腔スプレーによる鼻腔内投与(20 mg/dose)の有効性も報告されている¹³⁾。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。

わが国でもスマトリプタンは、皮下注投与(3 mg)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¹⁴⁾。本邦で認可されたのは1アンプル3 mg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5~10 mg)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¹⁵⁾¹⁶⁾。わが国で認可されたのは1錠2.5 mg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

100%酸素を吸入する治療法は、Horton¹⁷⁾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。Kudrow¹⁸⁾によると100%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。Fogan¹⁹⁾は、群発頭痛患者で100%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、100%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100%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^{20)~22)}

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²⁴⁾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²⁶⁾。

4 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、特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360 mg/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²⁷⁾。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、臨床治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

Kudrow²⁸⁾によると、プレドニン40 mg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²⁹⁾

酒石酸エルゴタミン(1~2 mg)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(300 mg/日)は無効という結果に終わっている³⁰⁾。

最近、エレクトリプタン(80 mg/日)の連日投与が予防に有効との報告³¹⁾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10 mgは群発頭痛の頻度を低下させたとの報告³²⁾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持つ物質で、7日間のシバマイド点鼻薬(100 μ L of 0.025% シバマイド(25 μ g))連続使用は頭痛回数を減少させている³³⁾。

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、特にベラパミルが有効である。海外では40~720 mg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³⁴⁾⁻³⁶⁾

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。¹⁾

3. その他の薬物治療

最近、バルプロ酸³⁷⁾³⁸⁾、gabapentin³⁹⁾、topiramate⁴⁰⁾、baclofen⁴¹⁾、divalproex sodium⁴²⁾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⁴³⁾では、頭痛の改善度にプラセボとの間で有意差は出していない。

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⁴⁴⁾、大後頭神経ブロック⁴⁵⁾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⁴⁶⁾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⁴⁷⁾も行われている。

謝辞

日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン以後の新知見について、慶應義塾大学神経内科の清水利彦先生、鈴木則宏先生のご助力をいただきました。ここに深謝いたします。

●文献

- 1) 鈴木則宏: Annual Review 神経 2002. (柳澤信夫ほか編)中外医学社, 東京, 2002, pp281-290
- 2) May A, Ashburner J, Büchel C et al: Nat Med 5: 836-838, 1999
- 3) 荒木信夫: 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
- 4) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: Cephalalgia 24 (Suppl 1): 9-160, 2004
- 5) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会: 日本頭痛学会雑誌 31: 13-188, 2004
- 6) Goadsby PJ, Lipton RB: Brain 120: 193-209, 1997
- 7) 荒木信夫: 神経内科 54: 212-216, 2001
- 8) 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳ほか: 臨床神経学 42: 330-362, 2002
- 9) Sumatriptan Cluster Headache Study Group: N Engl J Med 325: 322-326, 1991
- 10) Ekbom K, Monstad I, Prusinski A et al: Acta Neurol Scand 88: 63-69, 1993
- 11) Hardebo JE: Headache 33: 18-21, 1993
- 12) Gobel H, Linder V, Heinze A et al: Neurology 51: 908-911, 1998
- 13) Hardebo JE, Dahlof C: Cephalalgia 18: 487-489, 1998
- 14) 坂井文彦, 福内靖男, 松本清ほか: 臨床医薬 16: 301-323, 2000
- 15) Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE et al: Neurology 54: 1832-1839, 2000
- 16) Bernstein W: Neurology 55: 1239,

- 2000
- 17) Horton BT : Mayo Clin Proc 31 : 325-333, 1956
- 18) Kudrow L : Headache 21 : 1-4, 1981
- 19) Fogan L : Arch Neurol 42 : 362-363, 1985
- 20) Barre F : Headache 22 : 69-73, 1982
- 21) Kitlee JP, Grouse DS, Seybroro ME : Arch Neurol 42 : 496-498, 1985
- 22) Robbins L : Headache 35 : 83-84, 1995
- 23) Graham JR, Malvea BP, Gram HF : N Engl J Med 263 : 802-804, 1960
- 24) Andersson PG, Jespersen LT : Cephalalgia 6 : 51-54, 1986
- 25) Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F : Pain 18 : 359-365, 1984
- 26) Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ : Ann Neurol 56 : 488-494, 2004
- 27) Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al : Neurology 54 : 1382-1385, 2000
- 28) Kudrow L : Cluster Headache : Mechanisms and Management. Oxford University Press, New York, 1980
- 29) Kudrow L : Wolff's Headache and Other Head Pain, 6th edn. (Dalesio DJ, Silberstein SD eds) Oxford University Press, Oxford, 1993, pp 171-197
- 30) Monstad I, Krabbe A, Micieli G et al : Headache 35 : 607-613, 1995
- 31) Zebenholzer K, Wober C, Vigil M, Wessely P : Headache 44 : 361-364, 2004
- 32) Leone M, D'Amico D, Moschiano F, et al : Cephalalgia 16 : 494-496, 1996
- 33) Saper JR, Klapper J, Mathew NT et al : Arch Neurol 59 : 990-994, 2002
- 34) Ekbom K : Headache 21 : 132-139, 1981
- 35) Bussone G, Leone M, Peccarisi C : Headache 30 : 411-417, 1990
- 36) Steiner TJ, Hering R, Couturier EG et al : Cephalalgia 17 : 673-675, 1997
- 37) Hering R, Kuritzky A : Cephalalgia 9 : 195-198, 1989
- 38) Wheeler S : Headache 53 : 234-236, 1998
- 39) Ahmed F : Cephalalgia 20 : 252-253, 2000
- 40) Wheeler SD, Carranza EJ : Neurology 53 : 234-235, 1999
- 41) Hering-Hanit R, Gadoth N : Curr Pain Headache Rep 5 : 79-82, 2001
- 42) Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG : J Am Osteopath Assoc 102 : 92-94, 2002
- 43) El Amrani M, Massiou H, Bousser MG : Cephalalgia 22 : 205-208, 2002
- 44) Sanders M, Zuurmond WW : J Neurosurg 87 : 876-880, 1997
- 45) Peres MF, Stiles MA, Siow HC et al : Cephalalgia 22 : 520-522, 2002
- 46) Ford RG, Ford KT, Swaid S et al : Headache 38 : 1-9, 1998
- 47) Leone M, Franzini A, Broggi G et al : Brain 127 : 2259-2264, 2004

鳥取大学神経内科頭痛外来におけるトリプタンの検討
 (Efficacy and preference of sumatriptan, zolmitriptan and eletriptan
 : a survey at the headache clinic of Tottori university hospital)

鳥取大学医学部・脳神経内科

荒木治子 竹島多賀夫 福原葉子 井尻珠美 古和久典 中島健二

はじめに

本邦の片頭痛の有病率は6.0~8.4%である¹⁾²⁾。また、近年片頭痛急性期の治療としてトリプタン系薬剤(5-HT_{1B/1D}アゴニスト)の有効性が証明され^{3)~7)}、比較評価もされている^{8)~10)}。本邦でも使用が増えているが¹¹⁾、本邦におけるトリプタンの使用経験はまだ浅く、本邦の片頭痛患者における臨床評価も重要であると考えられる。そこで、これらトリプタン系薬剤の臨床的効果と患者の preference について比較検討したので報告する。

対象と方法

2001年9月から2003年8月までに鳥取大学医学部附属病院神経内科頭痛外来を受診した片頭痛患者186例(男性37例,女性149例;平均年齢34.0±14.7歳)を対象とした。うち、前兆のある片頭痛患者36例(男性9例,女性27例;平均年齢30.5±12.9歳),前兆のない片頭痛患者150例(男性28例,女性122例;平均年齢34.9±15.0歳)であった。診断は国際頭痛学会の診断基準により行い、3剤のトリプタン系薬剤[スマトリプタン50mg(以下S),ゾルミトリプタン2.5mg(以下Z),エレクトリプタン20mg(以下E)]を対象薬剤とした。投与順序は発売順も関与するが、選択は無作為に行った。またこれらの臨床効果の評価はトリプタン内服2時間後の頭痛改善度を用いた。複数のトリプタン系薬剤を内服した患者の薬剤効果および薬剤 preference を比較し、各トリプタンの non-responder についても検討した。

結果・考察

186例中139例が1種類以上のトリプタン系薬剤

を処方されていた。S処方100例中、有効55例(55.0%;95%信頼区間(CI);45.2%-64.8%),無効27例(27.0%),不明(処方後未受診のもの)18例(18.0%)であった。Z処方74例中では、有効41例(55.4%;CI;44.1%-66.7%),無効19例(25.7%),不明14例(19.0%)であった。また、E処方83例中では、有効52例(62.7%;CI;52.2%-73.1%),無効8例(9.6%),不明23例(27.7%)であった。3剤間での有効率には有意差はなかった。(図1)

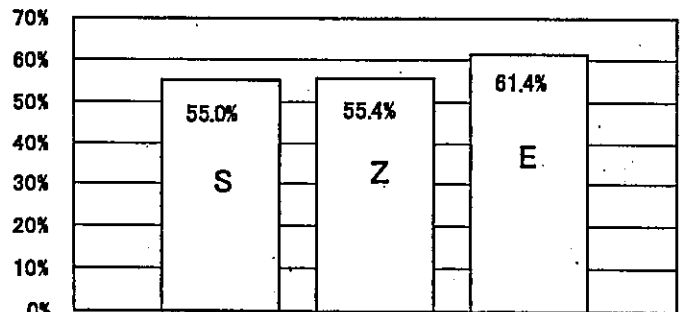


図1 各トリプタンの有効率(p=0.64)

次に、2剤以上が処方され、調査時点で効果判定が可能であった患者群において、各2群間での preference を評価した。SとZ処方43例、SとE処方43例、ZとE処方35例を評価対象とした。S・Z処方群ではSを好む患者が34.9%(CI;22.4%-50.5%),Zを好む患者が46.5%(CI;32.5%-61.7%),両者とも同等の効果を得た患者が11.6%(CI;5.1%-25.2%),両者とも無効であった患者が7.0%であった。(図2)また、S・E処方群ではSを好む患者が30.2%(CI;18.6%-45.8%),Eを好む患者が48.8%(CI;34.6%-63.9%),両者とも同等の効果を得た患者が16.3%(CI;8.1%-30.7%),両者とも無効であった患

者が4.7%であった。(図3)

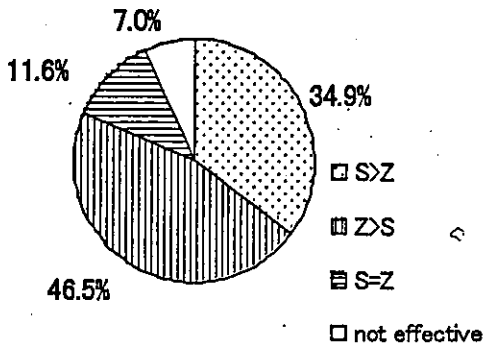


図2 スマトリプタン vs ゾルミトリプタン (n=43)

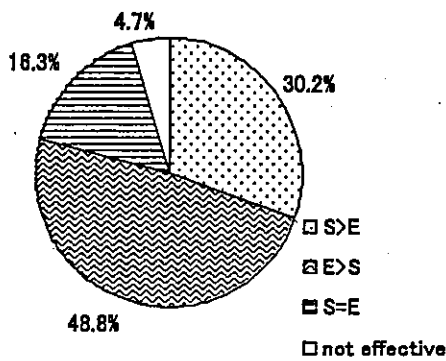


図3 スマトリプタン vs エレトリプタン (n=43)

Z・E処方群ではZを好む患者が28.6% (CI ; 16.3%-45.9%), Eを好む患者が62.9% (CI ; 46.3%-77.4%), 両者とも同等の効果を得た患者が8.6% (CI ; 3.0%-23.2%), 両者とも無効であった患者が0.0%であった。(図4)

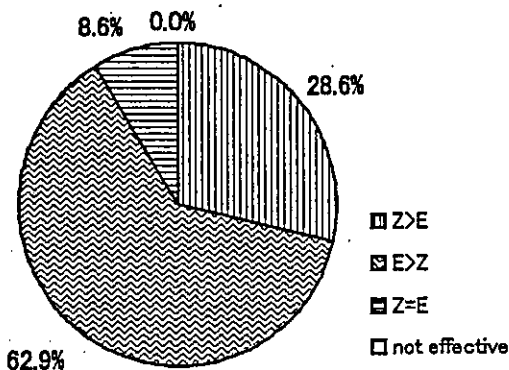
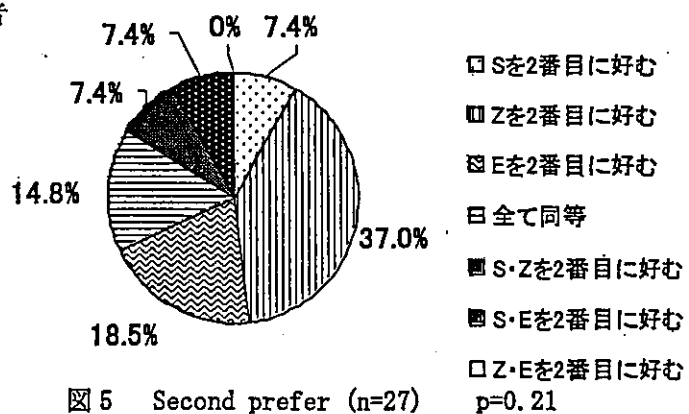
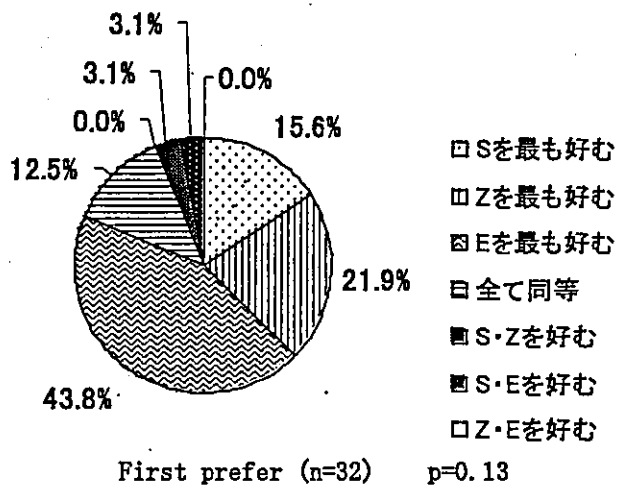


図4 ゾルミトリプタン vs エレトリプタン (n=35)

2群間全体の評価では、各患者で好みの差はあるものの、8~16%の患者では2剤以上のトリプタン系薬剤にて効果が得られ、90%以上の患者でいずれかの薬剤で効果を得ていることがわかる。

次に、3剤全てが処方された計39例におけるト

リプタンの preference を解析した。「最も好む」との first prefer の観点と、「2番目に好む」との second prefer の観点からそれぞれを評価したところ、first prefer の観点では、Sで15.6% (CI ; 6.9%-32.6%), Zで21.9% (CI ; 11.0%-39.6%), Eにて43.8% (CI ; 28.2%-61.4%), 全て同等が12.5%, SとZが同等3.1%, SとEが同等3.1%, ZとEが同等0.0%であり、EがSやZに大きな差をつけたように見えるものの、3剤間に有意差はなかった (p=0.13)。



また、second prefer についてはSで7.4% (CI ; 2.1%-24.4%), Zで37.0% (CI ; 21.5%-56.6%), Eで18.5% (CI ; 8.2%-37.7%), 全て同等で14.8%, SとZが同等7.4%, SとEで同等7.4%, ZとEが同等0.0%であった。Second prefer の点からも特定の1剤を勧め得るエビデンスは得られなかった。(図5)

最後に3剤処方例から、未内服例や効果不明例を除いた32例を対象に、各トリプタン無効例における

他2剤の効果の有無を解析した。S無効11例にてはZ有効3例、E有効2例、Z・Eどちらも有効6例であった。Z無効6例にてはE有効2例、S・Eどちらも有効4例であった。E無効5例にてはZ有効3例、S・Zどちらも有効2例であった。(図6)

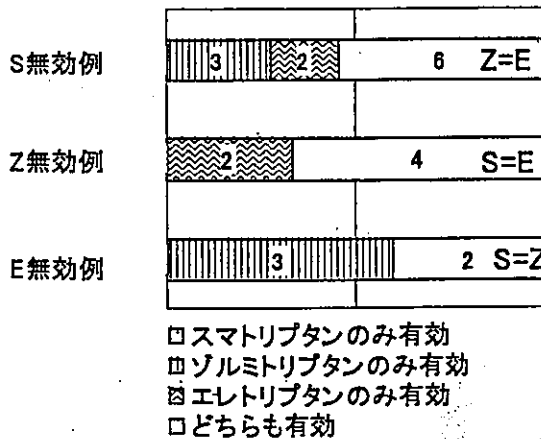


図6 non-responder の解析

今回の調査では国際頭痛学会の診断基準に基づいて診断した片頭痛患者では、3剤とも全てが無効である non-responder はおらず、いずれかのトリプタンが有効であるという結果となった。ただし今回の調査では効果不明例を除外したこと、2剤までの使用が可能であっても両剤が無効の場合に3剤目も試みる患者が得られにくかったことが影響しているものと考えられ、追加調査が必要である。

まとめ

1. 当科頭痛外来において、片頭痛の急性期治療としてのトリプタン系薬剤はいずれの薬剤も、55%以上と高い有効性を示した。
2. トリプタン3剤間では有効率に有意差は認めない。
3. トリプタン単剤にて頓挫効果が得られない症例であっても、他のトリプタン系薬剤が有効である可能性は十分にある。
4. 片頭痛患者個人で preference は様々であり、種々のトリプタン系薬剤を試みた診療が勧められる。

文献

1. F Sakai, H Igarashi: Prevalence of migraine in

Japan : a nationwide survey; Cephalalgia 17: 15-22, 1997.

2. T Takeshima et al: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study; Headache 44(1): 8-19, 2004.
3. MD Ferrari et al: Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials; Cephalalgia 22: 633-658 2002.
4. PJ Goadby et al: Eletriptan in acute migraine: A double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan; Neurology 54: 156-163, 2000.
5. R Stark et al: Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine : results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks ; Cephalalgia 22 : 23-32, 2002.
6. GD Solomon et al: Clinical efficacy and tolerability of 2.5mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine ; Neurology 49 : 1219-1225, 1997.
7. L Robbins: Triptans Versus Analgesics ; Headache 42: 903-907, 2002.
8. RM Gallagher et al: A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine ; Headache 40: 119-128, 2000.
9. G Geraud et al: comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design ; Cephalalgia 20: 30-38, 2000.
10. G Sandrini et al : Eletriptan vs sumatriptan: A double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study ; Neurology 59: 1210-1217, 2002.
11. Eletriptan Steering Committee in Japan : Efficacy and safety of eletriptan 20mg, 40mg and 80mg in Japanese migraineurs ; Cephalalgia 22: 416-423, 2002.

脳ドックの役割

池田 憲*

abstract

脳ドック受診者における片頭痛の有病率、重症度、医療機関への受診率を調査し、その頭
部画像所見を検討した。2003年4月1日～11月30日に脳ドックを受診した2,127名（男性
1,453名、女性674名）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%）、うちMOの有病率
は10.5%（男性6.3%、女性19.7%）、MAの有病率は0.7%（男性0.3%、女性1.3%）であつた。
重症者の比率は全体の3.4%、MO群の0.9%、MA群の42.9%であつた。医療機関への受診率
は全体の15.1%、MO群の10.7%、MA群の85.7%であつた。片頭痛を有する脳ドック受診者
の特徴は、医療機関を受診したことがないMOの軽症例が多い点が示唆された。脳ドック所
見では、MO 2例（0.8%）に脳動静脈奇形が確認された。その他の画像所見は、同時期に脳
ドックを受診した片頭痛のない対照群と比べて差異はなかつた。今回、脳ドック受診者の約
1割が片頭痛に罹患しており、医師に相談したことがない有病者が多かつた。今後の脳ドッ
クは、片頭痛に不安や悩みを感じている健診者に対して、啓発と適切な医療へ導くための支
援の場を提供する重要な役割を担うものと思われる。

I 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
事や家庭生活に大きな影響を及ぼしていることが指
摘されている^{1)~5)}。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⁶⁾。こ
のように片頭痛は日常生活に支障をきたす疾患であ
るにもかかわらず、わが国における医療機関への受
診率は決して高くないのが現状である^{1), 2)}。この頭
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挙げられる。

本稿では、脳ドック受診者を対象に施行した片頭

痛の有病率や頭部画像所見の調査結果を紹介し、頭
痛医療における脳ドックの今後の課題と役割につい
て述べる。

II 脳ドック受診者の内訳と 調査内容

対象は2003年4月1日～11月30日に当センターの脳
ドックを受診した総数2,127名、年齢（mean±SD）
52.8±11.4歳、男性1,453名（53.1±11.2歳）、女性674
名（52.1±11.7歳）とした。脳ドックは通常の人間
ドック検査に頭部画像検査を追加した形式で施行さ
れた。頭部画像検査は日立STRATIS II装置（磁場
強度 1.5T）を使用し、軸状断のT1強調像とT2強調

* PL東京健康管理センター神経内科 部長

脳ドック	Sakai F, et al ¹⁾	Takeshima T, et al ²⁾	
報告年度	2004年	1997年	2004年
対象地域	関東近県	全国	鳥取県大山町
対象者数 (名)	2,127	4,029	5,758
女性比率 (%)	31.7	51.3	53.4
対象年齢	52.8±11.4歳	15歳以上	全成人
有病率 (%)	11.2	8.4	6.0
女/男比	3.2	3.6	4.0
MO/MA比	15.0	2.2	5.8
重症者の比率 (%)	3.4	34.0	MO: 24.8, MA: 30.0
医療機関への受診率 (%)	15.1	30.6	MO: 28.2, MA: 39.0

表1
片頭痛の国内調査と脳ドック調査の比較
MO: 前兆のない片頭痛罹患患者
MA: 前兆のある片頭痛罹患患者

像, 3-dimensional time-of-flight法MRAが撮影された。

片頭痛の診断は国際頭痛学会の診断基準⁷⁾を用いて, 前兆のない片頭痛 (MO) と前兆のある片頭痛 (MA) の病型に分別した。片頭痛の有病者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と定義した。片頭痛とその両病型に関して有病率, 重症度と医療機関への受診率をそれぞれ算出した。

片頭痛の重症度はSakaiら¹⁾の報告を参考に, 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とした。中等症はときどき寝込むことがあり, 仕事も50%程度しかできない状態とした。軽症は寝込むことなく, 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については, 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。

脳ドック所見ではMRIで無症候性ラクナ梗塞をはじめとした器質性病巣, MRAで未破裂脳動脈瘤と脳動脈硬化所見を検討した。脳動脈硬化所見では内頸動脈, 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: 末梢枝まで明瞭に描出, 2度: 末梢枝のみ描出不良, 3度: 主幹動脈の中程度の動脈狭窄, 4度: 主幹動脈の高度な動脈狭窄・閉塞) に判定し⁸⁾, 各動脈の合計点 (4~16点) で評価をした。

III 片頭痛調査の結果

1) 片頭痛の有病率

片頭痛は総数238名 (42.9±8.8歳), 男性 96名

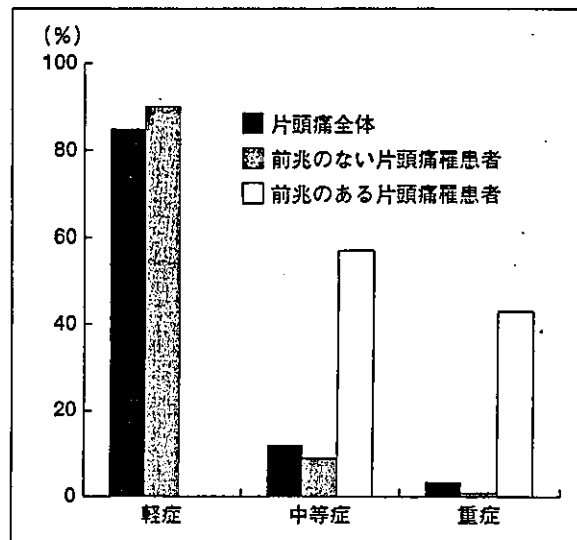


図1 片頭痛の重症度
脳ドック受診者における片頭痛は軽症例が多い。病型別ではMOは軽症例が大多数を占めている。MAはすべて重症例ないし中等症例である。

(41.4±8.4歳), 女性142名 (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。病型別の有病率は, MOが10.5%, 男性6.3%, 女性19.7%で, MA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

片頭痛の重症度に関する各比率は重症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1)。医療機関への受診率は15.1% (男性11.5%, 女性17.6%)であった (図2)。

病型別の重症度は, 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 (図1), 医療機関への受診率は10.7% (男性8.8%,

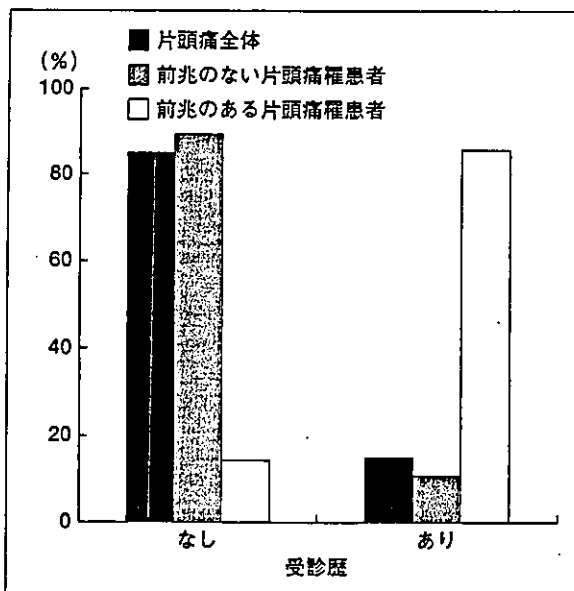


図2 片頭痛罹患者の医療機関への受診率
片頭痛を有する脳ドック受診者、特にMOでは、医療機関を一度も受診したことがない罹患者が多いのに対し、MAは受診率が高い。

女性12.0%)であった(図2)。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(図1),医療機関への受診率は85.7%(男性60.0%,女性100%)であった(図2)。

IV 脳ドックにおける異常所見

画像所見は同時期に脳ドックを受診した年齢・性別が一致した237名の対照群を無作為に選定し、片頭痛群と比較した。

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(4.9%)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、両群間に有意な差はなかった。未破裂脳動脈瘤は片頭痛群の女性のみ2例(0.8%)と対照群の女性のみ1例(0.4%)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(mean±SD)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。片頭痛群と対照群における脳

動脈硬化所見の比較では、有意な差異はなかった。

脳動脈奇形が軽症MO 2例(男性1例,女性1例)で確認された。

V 片頭痛の国内調査と本調査の比較

わが国における片頭痛の疫学調査^{1), 2)}と今回の結果を表1に要約した。本調査の対象者は脳ドック受診者のため、40歳代と50歳代の年齢層が主体で、男性受診者の比率が約70%を占めていた。対象者の居住地はSakaiら¹⁾は全国、Takeshimaら²⁾は鳥取県大山町を調査している。われわれの対象者は、東京近郊の在住者が大半を占めていた。

片頭痛の有病率を比較すると、全国調査で8.4%¹⁾,大山町民で6.0%あり²⁾,脳ドック受診者で11.2%であった。一般に、片頭痛の有病率は男女ともに40歳代まで増加し、その後は低下する³⁾。本調査の片頭痛群の平均年齢(41~43歳)が、米国における片頭痛の好発年齢(40歳前後)³⁾とも一致しており、全国統計でも女性患者の有病率は40歳代までが大半を占めている^{1), 2)}。したがって、対象となった脳ドック受診者の年齢が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調査結果^{1), 2)}と比べて、片頭痛の有病率が高値を示した主な要因と推察された。

片頭痛の病型別の比較では、MO/MA比が全国調査で2.2¹⁾,大山町民で5.8²⁾,本研究では15.0であり、脳ドック受診者における片頭痛は、MOの罹患者が多かった。

片頭痛の重症者の比率に関しては全国調査で34.0%¹⁾,大山町民で約30%²⁾,本調査では3.4%と重症例が少なかった。医療機関への受診率は、全国調査が30.6%¹⁾,大山町民が約30~40%²⁾であるのに比べて、脳ドック受診者では15.1%と、さらに低値を示した。

これら三者の調査を比較すると、脳ドック受診者における片頭痛の特徴として、医療機関を受診したことがない軽症のMOタイプが多い点が確認される。また、脳ドック所見としては、脳動脈奇形が軽症MO 2例に認められたが、両例の片頭痛の頻度

や重症度などに特異な臨床所見はなかった。

VI おわりに

一般に、脳ドックは頭痛の原因検索や二次性頭痛の診断に重点が置かれている傾向がある。

今回の片頭痛調査では、重篤な器質性脳疾患が発見された頻度は少なく、脳動静脈奇形が0.8%に診断された以外に病的所見はなかった。また、機能的疾患である片頭痛は健診者の約1割に存在し、多くは医療相談をした経験がないことも判明した。

脳ドックはわが国独自の脳の健康管理システムである。この利点を活用した片頭痛対策の啓発や適切な頭痛医療へ導くための支援を行っていくことが、今後の脳ドックに課せられた重要な役割と考えられる。

参考文献

- 1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan. A nationwide survey. *Cephalalgia* 17 : 15~22, 1997
- 2) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 44 : 8~19, 2004
- 3) Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF : An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 34 : 319~328, 1994
- 4) Rasmussen BK : Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 15 : 45~68, 1995
- 5) Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK : Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 44 (Suppl. 4) : S17~S23, 1994
- 6) Edmeads J, Mackell A : The economic impact of migraine. An analysis of direct and indirect costs. *Headache* 42 : 501~509, 2002
- 7) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl. 1) : 9~160, 2004
- 8) Ikeda K, Ohno H, Tamura M, et al : Cerebral atherosclerosis and coronary calcification. *Stroke* 33 : 2345~2346, 2002

ORIGINAL ARTICLE

Brain Check-up-based Study of Migraine in Japan

Ken Ikeda^{1,3}, Hidetoshi Kashihara², Ken-ichi Hosozawa¹, Kouzo Anan², Miou Shimoma², Masaki Tamura¹, Yasuo Iwasaki³ and Fumihiko Sakai⁴

¹Department of Neurology, PL Tokyo Health Care Center, Tokyo, Japan

²Division of Health Care, PL Tokyo Health Care Center, Tokyo, Japan

³Department of Neurology, Toho University Omori Hospital, Tokyo, Japan

⁴Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

Address for correspondence: Dr Ken Ikeda, Department of Neurology, PL Tokyo Health Care Center, 16-1 Kamiyamacho, Shibuyaku, Tokyo, 158-8547, Japan. Tel: +81-3-3467-9037; Fax: +81-3-3467-9037; email: keni@pl-tokyo.hcakan.gr.jp

Key words: Brain check-up – Cerebrovascular risk factor – Clinical features – Medical care – Migraine survey – MR images

SUMMARY

Background: Brain check-up (BC) is a unique protocol established to examine Japanese adults using magnetic resonance imaging (MRI) and angiography (MRA). BC was started with the aim to detect brain tumors and unruptured aneurysms as early as possible. We applied this standard protocol in a survey of migraine in healthy subjects.

Objective: To study a population subjected to BC for the presence of migraine and determine the radiological features of migraine. This study also attempted to evaluate whether BC subjects with migraine are provided with an appropriate care for their headache.

Methods: A total of 3508 subjects (2426 men and 1082 women) underwent BC between April 2003 and March 2004. The mean age (SD) of the subjects was 52.0 (11.3) years, [52.3 (11.1) in men and 51.3 (11.8) in women]. All subjects had a physical check-up and BC, including brain MRI and MRA. Migraines with aura (MA) and without aura (MO) were diagnosed according to the ICHD-II criteria. Overall prevalence and severity of migraine, frequency of attacks and previous visits to physicians were assessed. Data of MR images and risk factors of cerebrovascular diseases were compared between migraineurs and controls.

Results: There were 357 migraineurs (MO, 307 subjects; MA, 50 subjects). Overall prevalence of

migraine was 10.2% (6.1% in men and 19.4% in women), and the sex ratio (women/men) was 3.2. The mean age was 42.5 (8.9) years [41.4 (8.3) in men and 43.3 (9.2) in women]. The prevalence of MO was 8.8% (5.3% in men and 16.5% in women) and of MA was 1.4% (0.7% in men and 3.0% in women). A frequency of ≥ 1 attack per month was found in 32.8% of migraine sufferers; 22.8% with MO and 90.0% with MA. As for migraine severity, 9.2% of migraineurs (2.9% with MO and 48.0% with MA) had severe migraine defined as requiring bed rest or absence from work. Experience of past visits to physicians was reported by 15.1% of migraine sufferers (9.8% with MO and 48.0% with MA). Presence of risk factors, cerebral aneurysms and white matter abnormalities did not differ between the migraineurs and the control group. Two MO subjects had cerebral arteriovenous malformations. Congenital hypoplasia of the internal carotid artery was detected in one MO subject.

Conclusions: Migraineurs accounted for approximately 10% of subjects who underwent BC. Clinical features indicate that most migraineurs have mild degree MO and do not consult a physician. Many migraine sufferers have no appropriate medical treatment. BC should prompt migraineurs to consult about their headache with medical doctors.

Introduction

A unique Japanese diagnostic program commonly called 'brain check-up (BC)' has been established for healthy adults to exclude fatal neurological disorders, including brain aneurysms and tumors^{1,2}. BC was started in the 1990's to detect neurosurgical diseases as soon as possible, leading to an improvement of their outcome. All the subjects request BC after a comprehensive physical check-up. Most BC subjects experience brain magnetic resonance images for the first time. Their motivation is to exclude the presence of any abnormalities.

Migraine is a common condition particularly in subjects of working age and this dysfunctional disorder affects 6–9% of the general population in Japan^{3–6}. BC individuals usually have a social job or household work and their age is between the fifth and the seventh decade. BC provides a means of diagnosing migraine and of medical assistance for the headache. We first examined subjects who had undergone BC for the presence and clinico-radiological aspects of migraine.

Subjects and Methods

Study Population

A total of 3508 healthy individuals (2426 men and 1082 women) were offered BC between April 2003 and March 2004 at PL Tokyo Health Care Center, Japan. Their mean age (SD) was 52.0 (11.3) years [52.3 (11.1) in men and 51.3 (11.8) in women]. The majority of subjects lived in the Kanto region, mainly in the greater Tokyo metropolis and a small number of neighboring prefectures. Parents of BC subjects came from all over Japan, and were not from any specific region. Approximately 70% of BC subjects had a job. The Japanese Health Insurance covered treatment for them and their spouses. They underwent a physical check-up and BC following an agreement between the health insurance company and our center. The fee for the physical check-up and BC was totally or partially paid by the insurance companies they were affiliated to. The rest of subjects included retired employees and members of our center.

Brain Check-up Protocol

The BC protocol included a self-questionnaire, physical check-up, brain magnetic resonance imaging (MRI) and angiography (MRA). The self-questionnaire consisted of questions about neurological symptoms, including headache. MR images were obtained with a 1.5-tesla superconducting system (Stratis II, Hitachi Medical, Japan). Conventional T1- (TR/TE = 400/20msec) and

T2-weighted images (TR/TE = 4750/120msec) were obtained. A slice/gap thickness of MRI was 6.0/0.5 mm and the matrix size was 224 × 256 for all sequences. Number of acquisitions was 2. Routine MRIs were obtained in the axial plane. MRA was performed using the three dimensional time-of-flight technique. A slice thickness was 0.6 mm and the matrix size was 256 × 256.

Clinical Assessment of Migraine

Migraine was diagnosed according to the criteria of the International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition (ICHD-II)⁷. Migraine was classified into migraine with aura (MA) and migraine without aura (MO). Severity of migraine was graded according to functional disability to carry out daily activities as follows: severe degree defined as the need for bed rest or absence from work during the migraine attack; moderate degree defined as moderate impairment (50% reduction) to carry out daily activities or job; mild degree defined as mild impairment to carry out daily activities or job. Migraine sufferers who had more than one attack in the previous year were selected. Subjects who never had migraine attacks in the previous year were excluded from the present study. Frequencies of migraine attacks were denoted as < 1 attack per month or ≥ 1 attack per month. Whether migraineurs had previously visited a physician to receive medical care for their headache was recorded.

Cerebrovascular Risk Factors

Risk factors of cerebrovascular diseases were analyzed on the following 5 items: obesity (body mass index ≥ 25.0 kg/m²); current smoker; hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg) or currently under treatment; diabetes mellitus (fasting blood sugar ≥ 126 mg/dl) or currently under treatment; hypercholesterolemia (serum total cholesterol ≥ 220 mg/dl) or currently under treatment. Age- and sex-matched controls were selected at random among BC subjects. The control subjects did not have migraine and neurological deficits. The results of their physical and neurological examination were within normal range. The frequency of risk factors was compared between the migraine and the non-migraine control group.

Brain MR Images

The occurrence of white matter abnormalities (WMAs) defined as T2-hyperintensity signal foci was determined. Cerebral aneurysm was diagnosed by MRA. Atherosclerosis score was assessed on a 4-grade MRA scale⁸. Grade 1 (normal): blood flow signal intensities were clearly displayed in the C1–5 segments of the internal

carotid artery, the A3 segment of the anterior cerebral artery, the M3-4 segment of the middle cerebral artery or the P3-4 segment of the posterior cerebral artery. Grade 2 (mild atherosclerosis): blood flow signal intensities were equivocal in the internal carotid artery, the distal portion of the A3 segment, the M3 segment or the P3 segment. Grade 3 (moderate atherosclerosis): stenosis (< 60%) was seen in the internal carotid artery. Blood flow signal intensities were absent in the distal portion of the A3 segment, the distal portion of the M3 segment or the distal portion of P3 segment. Grade 4 (severe atherosclerosis or obstruction): stenosis (> 70%) was seen in the internal carotid artery. Blood flow signal intensities were absent in the A1 segment to the proximal portion of the A3 segment, the M1 segment to the proximal portion of the M3 segment or the P1 segment to the proximal portion of the P3 segment. The higher graded side of the internal carotid, anterior, middle and posterior cerebral arteries were designated. The total score of the 4 arteries was calculated, ranging from 4 to 16 points. Two experienced neurologists and one diagnostic radiologist reviewed MR images. Neuroradiological findings, including WMAs, aneurysms and atherosclerosis score, were compared between migraineurs and controls chosen for an analysis of cerebrovascular risk factors.

Statistical Analysis

All data of risk factors and MR images were analyzed by χ^2 -test. The statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Prevalence and Subtype of Migraine

A total of 357 subjects (147 men and 210 women) had migraine. The overall prevalence of migraine was 10.2% (6.1% in men and 19.4% in women). The sex ratio of migraine was 3.2-fold higher in women. The mean age of migraineurs was 42.5 (8.9) years [41.4 (8.3) in men and 43.3 (9.2) in women]. The prevalence of MO ($n = 307$) was 8.8% (5.3% in men and 16.5% in women). The prevalence of MA ($n = 50$) was 1.4% (0.7% in men and 3.0% in women) (Table 1). The percentage of migraineurs increased up to the age range 30-39 years and declined from the age of 60 both in men and women. Analysis of migraine by subtype revealed that MA peaked for those aged 20-29 years and MO peaked for those aged 30-39 years both in men and women (Figure 1).

Table 1. Presence of migraine on brain check-up

	Migraine ($n = 357$)	MA ($n = 50$)	MO ($n = 307$)
Prevalence (%)	10.2	1.4	8.8
Age (mean \pm SD years)	42.5 \pm 8.9	40.2 \pm 9.7	42.9 \pm 8.7
Sex ratio (women/men)	3.2	4.3	3.1

n = number of subjects in each category

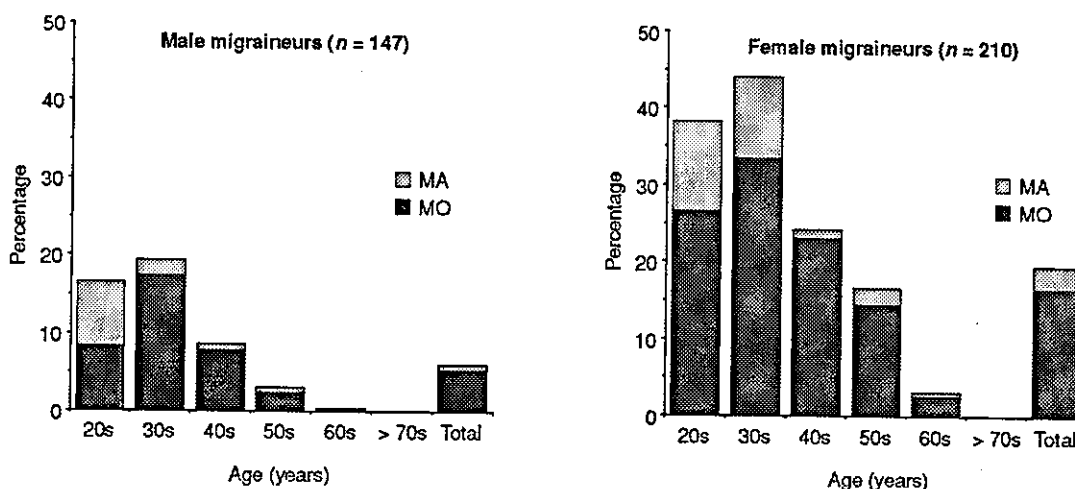


Figure 1. Frequency of migraine ranged by gender and age. Percentage of migraineurs increased up to the 30-39 years age range. For both men and women, the peak age of MA sufferers was in the 20-29 years age range, and of MO sufferers was in the 30-39 years age range

Frequency of Migraine Attacks

The frequency of attacks was < 1 per month in 67.8% ($n = 242$) of the migraine group; 77.2% ($n = 237$) in the MO subgroup and 10.0% ($n = 5$) in the MA subgroup. Migraineurs who had ≥ 1 attack per month accounted for 32.2% ($n = 115$) [22.8% ($n = 70$) of MO subjects and 90% ($n = 45$) of MA subjects]. MA sufferers experienced attacks more frequently compared to MO sufferers (Table 2).

Severity of Migraine

As for the severity of migraine, 75.4% of sufferers had mild degree migraine. The rates of moderate and severe migraineurs were 15.4% and 9.2%, respectively. Eighty-seven percent of MO sufferers had mild degree migraine. MO subjects with moderate and severe migraine accounted for 10.1% and 2.9% of this group, respectively. In the MA subgroup, the percentage of subjects with mild, moderate and severe migraine were 4.0%, 48.0% and 48.0%, respectively. MA sufferers had a higher rate of moderate or severe migraine than MO sufferers (Figure 2).

Medical Care of Migraine

A total of 15.1% of migraine sufferers, 9.8% with MO and 48.0% with MA, reported past experience of consultation with a physician. The percentage of physician appointments was 4.9-fold higher in the MA subgroup as compared to the MO subgroup. The rest of

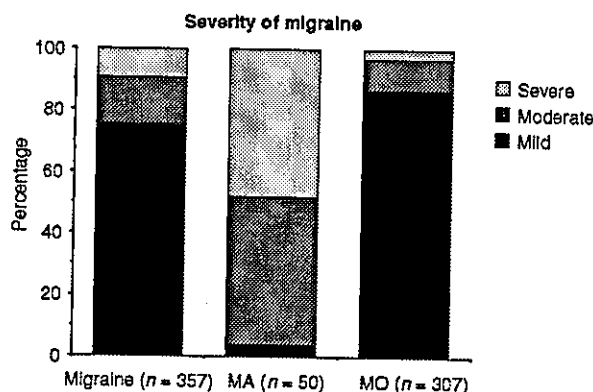


Figure 2. Severity of migraine. The rate of moderate or severe migraine was higher in the MA subgroup than in the MO subgroup

the migraineurs had no history of medical prescription and took over-the-counter (OTC) drugs, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs. Severe or moderate migraine sufferers tended to visit a physician.

Comparison of Cerebrovascular Risk Factors

Migraineurs had the following cerebrovascular risk factors: obesity, 21.8%; current smoking, 24.9%; hypertension, 12.2%; diabetes mellitus, 7.1%; hypercholesterolemia, 31.1%. The frequency of these risk factors did not differ significantly among the migraine, the MA, the MO and the control groups (Table 3).

Table 2. Frequency of migraine attacks

	Migraine ($n = 357$)	MA ($n = 50$)	MO ($n = 307$)
< 1 attack per month	242 (67.8%)	5 (10%)	237 (77.2%)
≥ 1 attack per month	115 (32.2%)	45 (90%)	70 (22.8%)

n = number of subjects in each category

Table 3. Cerebrovascular risk factors in the migraine and the control group

	Migraine			Control		
	All ($n = 357$)	Men ($n = 147$)	Women ($n = 210$)	All ($n = 356$)	Men ($n = 146$)	Women ($n = 210$)
Age (mean \pm SD years)	42.5 \pm 8.9	41.4 \pm 8.3	43.3 \pm 9.2	43.2 \pm 9.2	41.9 \pm 8.4	44.0 \pm 9.5
Obesity (%)	21.8	33.3	14.1	25.3	41.7	14.2
Current smoking (%)	24.9	38.5	19.7	22.8	29.2	18.4
Hypertension (%)	12.2	17.7	8.5	18.1	25.0	13.5
Diabetes mellitus (%)	7.1	9.4	5.6	11.4	17.7	7.1
Hypercholesterolemia (%)	31.1	49.0	19.0	30.1	45.8	19.3

n = number of subjects in each category.