

### 1.2.2 Typical aura with non-migraine headache

#### Description :

Typical aura consisting of visual and/or sensory and/or speech symptoms. Gradual development, duration no longer than one hour, a mix of positive and negative features and complete reversibility characterise the aura which is associated with a headache that does not fulfil criteria for 1.1 Migraine without aura.

#### Diagnostic criteria :

- A. At least 2 attacks fulfilling criteria B-D
- B. Aura consisting of at least one of the following, but no motor weakness :
  - 1. fully reversible visual symptoms including positive features (eg, flickering lights, spots or lines) and/or negative features (ie, loss of vision)
  - 2. fully reversible sensory symptoms including positive features (ie, pins and needles) and/or negative features (ie, numbness)
  - 3. fully reversible dysphasic speech disturbance
- C. At least two of the following :
  - 1. homonymous visual symptoms<sup>1</sup> and/or unilateral sensory symptoms
  - 2. at least one aura symptom develops gradually over >5 minutes and/or different aura symptoms occur in succession over >5 minutes
  - 3. each symptom lasts >5 and <60 minutes
- D. Headache that does not fulfil criteria B-D for 1.1 Migraine without aura begins during the aura or follows aura within 60 minutes
- E. Not attributed to another disorder<sup>2</sup>

#### Notes :

- 1. Additional loss or blurring of central vision may occur.
- 2. History and physical and neurological examinations do not suggest any of the disorders listed in groups 5-12, or history and/or physical and/or neurological examinations do suggest such disorder but it is ruled out by appropriate investigations, or such disorder is present but attacks do not occur for the first time in close temporal relation to the disorder.

### 1.2.3 Typical aura without headache

#### Description :

Typical aura consisting of visual and/or sensory symptoms with or without speech symptoms. Gradual development, duration no longer than one hour, a mix of positive and negative features and complete reversibility characterise the aura which is not associated with headache.

#### Diagnostic criteria :

- A. At least 2 attacks fulfilling criteria B-D
- B. Aura consisting of at least one of the following, with or without speech disturbance but no motor weakness :
  - 1. fully reversible visual symptoms including positive features (eg, flickering lights, spots or lines) and/or negative features (ie, loss of vision)
  - 2. fully reversible sensory symptoms including positive features (ie, pins and needles) and/or negative features (ie, numbness)
- C. At least two of the following :
  - 1. homonymous visual symptoms<sup>1</sup> and/or unilateral sensory symptoms
  - 2. at least one aura symptom develops gradually over >5 minutes and/or different aura symptoms occur in succession over >5 minutes
  - 3. each symptom lasts >5 and <60 minutes

- D. Headache does not occur during aura nor follow aura within 60 minutes
- E. Not attributed to another disorder<sup>3</sup>

Notes :

1. Additional loss or blurring of central vision may occur.
2. History and physical and neurological examinations do not suggest any of the disorders listed in groups 5-12, or history and/or physical and/or neurological examinations do suggest such disorder but it is ruled out by appropriate investigations, or such disorder is present but attacks do not occur for the first time in close temporal relation to the disorder.

#### **1.2.4. Familial hemiplegic migraine (FHM)**

Description :

Migraine with aura including motor weakness and at least one first- or second-degree relative has migraine aura including motor weakness.

Diagnostic criteria :

- A. At least 2 attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of fully reversible motor weakness and at least one of the following :
  1. fully reversible visual symptoms including positive features (eg, flickering lights, spots or lines) and/or negative features (ie, loss of vision)
  2. fully reversible sensory symptoms including positive features (ie, pins and needles) and/or negative features (ie, numbness)
  3. fully reversible dysphasic speech disturbance
- C. At least two of the following :
  1. at least one aura symptom develops gradually over >5 minutes and/or different aura symptoms occur in succession over >5 minutes
  2. each aura symptom lasts >5 minutes and <24hours
  3. headache fulfilling criteria B-D for 1.1 Migraine without aura begins during the aura or follows onset of aura within 60 minutes
- D. At least one first- or second-degree relative has had attacks fulfilling these criteria A-E
- E. Not attributed to another disorder<sup>1</sup>

Notes :

1. History and physical and neurological examinations do not suggest any of the disorders listed in groups 5-12, or history and/or physical and/or neurological examinations do suggest such disorder but it is ruled out by appropriate investigations, or such disorder is present but attacks do not occur for the first time in close temporal relation to the disorder.

#### **1.2.5 Sporadic hemiplegic migraine**

Description :

Migraine with aura including motor weakness but no first- or second-degree relative has aura including motor weakness.

Diagnostic criteria :

- A. At least 2 attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of fully reversible motor weakness and at least one of the following :
  1. fully reversible visual symptoms including positive features (eg, flickering lights, spots or lines) and/or negative features (ie, loss of vision)
  2. fully reversible sensory symptoms including positive features (ie, pins and needles) and/or negative features

tures (ie, numbness)

3. fully reversible dysphasic speech disturbance

C. At least two of the following :

1. at least one aura symptom develops gradually over >5 minutes and/or different aura symptoms occur in succession over >5 minutes
2. each aura symptom lasts >5 minutes and <24 hours
3. headache fulfilling criteria B-D for 1.1 Migraine without aura begins during the aura or follows onset of aura within 60 minutes

D. No first- or second-degree relative has attacks fulfilling these criteria A-E

E. Not attributed to another disorder<sup>1</sup>

Notes :

1. History and physical and neurological examinations do not suggest any of the disorders listed in groups 5-12, or history and/or physical and/or neurological examinations do suggest such disorder but it is ruled out by appropriate investigations, or such disorder is present but attacks do not occur for the first time in close temporal relation to the disorder.

### 1.2.6 Basilar-type migraine

Description :

Migraine with aura symptoms clearly originating from the brainstem and/or from both hemispheres simultaneously affected, but no motor weakness.

Diagnostic criteria :

A. At least 2 attacks fulfilling criteria B-D

B. Aura consisting of at least two of the following fully reversible symptoms, but no motor weakness :

1. dysarthria
2. vertigo
3. tinnitus
4. hypacusia
5. diplopia
6. visual symptoms simultaneously in both temporal and nasal fields of both eyes
7. ataxia
8. decreased level of consciousness
9. simultaneously bilateral paraesthesias

C. At least one of the following :

1. at least one aura symptom develops gradually over >5 minutes and/or different aura symptoms occur in succession over >5 minutes
2. each aura symptom lasts >5 and <60 minutes

D. Headache fulfilling criteria B-D for 1.1 Migraine without aura begins during the aura or follows aura within 60 minutes

E. Not attributed to another disorder<sup>1</sup>

Notes :

1. History and physical and neurological examinations do not suggest any of the disorders listed in groups 5-12, or history and/or physical and/or neurological examinations do suggest such disorder but it is ruled out by appropriate investigations, or such disorder is present but attacks do not occur for the first time in close temporal relation to the disorder.

快な随伴症状が消失して活動性が回復する、3) 頭痛が再発しないことなどである。このほか、副作用が少ないこと、コストが安価で効果にみあっている必要がある。鎮痛薬やトリプタンをはじめ、多くの片頭痛急性期治療薬が利用可能であるが、どのような薬剤をどのような手順で使うべきかという研究も行われるようになってきている。急性期治療薬の特徴と使用のポイントを整理したのちに使用手順を述べる。

### 1. 片頭痛に特異的な治療薬

#### a. トリプタン系薬剤 (sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan)

トリプタンはセロトニン受容体 (5-HT<sub>1B/1D</sub>) 作動薬である。片頭痛発作の病態として最も注目されている三叉神経血管説<sup>9)</sup>によれば、硬膜血管とその周囲の三叉神経終末における神経原性炎症が起こっているが、トリプタンは三叉神経終末の5-HT<sub>1D</sub>受容体に作用して神経原性炎症を鎮めるとともに、血管壁の5-HT<sub>1B</sub>受容体に作用して血管を収縮させることにより、特異的に片頭痛発作を抑制する<sup>9)</sup>と考えられている。剤形として、皮下注用注射剤、点鼻、経口剤、口腔内崩壊錠(速溶錠)などがある。いずれのトリプタンも質の高いエビデンスがある。中等度以上の片頭痛発作に使用する。

#### b. エルゴタミン製剤

ergotamine tartrateは血管収縮剤で、古くから使用されている。ergotamine tartrateが開発された当時の臨床試験は現在の基準からみると、不完全な面もありエビデンスレベルは高くない。中等度以上の片頭痛発作を有する患者でトリプタン無効例や、前兆期の服薬を希望する場合などに投与する。

### 2. 非特異的治療

単純鎮痛薬および非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)：軽症の片頭痛には第1選択薬である。アスピリンの有用性は証明されている。acetaminophenは通常用量では有効性が確認されていないが、高用量(1,000mg)の経口投与は有効との研究があり、また、妊婦へ投与せざるを得ない場合の選択肢として有用性がある。

OTC薬処方、acetaminophen + aspirin + caffeine (Excedrin)の有効性も検証されている。

そのほか、diclofenac sodium, ibuprofen, naproxen, tolfenamic acid, mefenamic acidはプラセボとの比較試験で有意な改善が示されている。

### 3. その他の薬剤

制吐薬：metoclopramide, domperidoneなどの制吐薬は、単独の片頭痛治療効果は限定的であるが、悪心・嘔吐など随伴症状に対する効果は明らかであり積極的に併用すべきである。

### 4. 層別化治療と段階的治療 (stratified care v.s. step care)

薬剤の有効性を確認しながら順次薬剤を変更していく段階的治療(step care)に対し、頭痛の重症度を判定して使用する薬剤を選択する方法を層別化治療(stratified care)という。軽症ならまずNSAIDsを用いるが、重症度が高ければ単純鎮痛薬やNSAIDsは試みずに最初からトリプタンを使用するなどである。stratified careは多くの臨床医が経験的に実施している方法であるが、米国ではプライマリケアのガイドライン作成に向けて、Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS)などを用いて片頭痛の重症度を指標化して治療アルゴリズムが検討されている<sup>10)</sup>。

### 5. 急性期治療薬の使用手順

米国頭痛コンソーシアムによる片頭痛治療法のレビュー<sup>9)</sup>および日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン<sup>9)</sup>をまとめた急性治療薬のグループ分類をTable 4に示した。

エビデンスに基づいて考えると、患者自身が行える治療として、軽症例では単純鎮痛薬またはNSAIDsが勧められるが、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。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。metoclopramideなどの制吐薬は単独の片頭痛治療薬としては、有効性は限られるが、片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐には効果がある。制吐薬は片頭痛急性期治療において積極的に併用されるべきで、特にNSAIDs、エルゴタミンの併用薬として有用性がある。

Table 4 Acute therapies for migraine

Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
<b>Specific</b> Sumatriptan SC, IN, PO Zolmitriptan PO Elretriptan Rizatriptan PO  <b>Nonspecific</b> Acetaminophen, aspirin, plus caffeine PO Aspirin PO Ibuprofen PO Naproxen sodium PO Prochlorperazine IV	Chlorpromazine IM, IV Diclofenac K, PO Metoclopramide IV Naproxen PO Prochlorperazine IM, PR	Ergotamine PO Ergotamine plus caffeine PO Metoclopramide IM, PR Acetaminophen PO Chlorpromazine IM		Dexamethasone IV Hydrocortisone IV

Group 1 : Proven, pronounced statistical and clinical benefit (at least two double-blind, placebo-controlled studies and clinical impression of effect).

Group 2 : Moderate statistical and clinical benefit (one double-blind, placebo-controlled study and clinical impression of effect).

Group 3 : Statistically but not proven clinically or clinically but not proven statistically effective (conflicting or inconsistent evidence).

Group 4 : Proven to be statistically or clinically ineffective (failed efficacy versus placebo).

Group 5 : Clinical and statistical benefits unknown (insufficient evidence available).

### III. 片頭痛の予防療法

予防療法の適応は、片頭痛発作の頻度が高く急性期治療薬だけでは十分な治療ができない場合、急性期治療が禁忌や副作用のために使用できない場合、頓挫薬無効の場合、および、急性期治療薬の乱用がみられる場合に考慮する。明確な基準はないが、月に数回以上生活に支障をきたす発作を起こす患者では予防療法について検討してみる必要があり、頓挫薬を月に10回以上使用する必要がある場合には原則として予防療法を行うべきである。また、医療経済として、予防療法をしたほうが安価な場合や、患者の希望も勘案して決める。片麻痺性片頭痛や、脳底型片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞など、重大な神経障害を起こすおそれのある特殊な片頭痛の場合も予防療法の適応である。片頭痛予防療法のゴールは、第一に、頭痛発作の軽減（発作頻度の減

少、頭痛の程度の軽減、持続時間の短縮）であり、さらに、急性期治療の効果を増強させることにより、片頭痛発作の日常生活への影響を最小限にして患者の活動性を改善することである。

#### 1. Ca拮抗薬

lomerizine hydrochlorideは本邦で開発され、10～20mg/日の用量で二重盲検試験が行われている。プラセボに比較してlomerizineは有意に頭痛発作の頻度と程度を軽減した<sup>11)</sup>。verapamil hydrochloride, diltiazem hydrochlorideも有用性が示されている。

#### 2. β遮断薬

propranolol hydrochlorideは46以上の試験が行われており、120～240mg/日の経口投与により発作頻度は有意に減少し、頭痛の程度が軽くなった<sup>12)</sup>。metoprolol tartrate, atenolol, nadololも有効性が示されている。妊婦にやむを得ず予防療法を行わねばならない場合はpropranololが比較

Table 5 Preventive therapies for migraine\*

Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
Amitriptyline Divalproex sodium Propranolol/timolol	<b>β-blockers</b> Atenolol/metoprolol/ Nadolol <b>Ca-blockers</b> Lomerizine Nimodipine/verapamil <b>NSAIDs</b> Aspirin/fenoprofen/ Flurbiprofen Ketoprofen Mefenamic acid Naproxen Naproxen sodium <b>Other</b> Feverfew Magnesium Vitamin B <sub>2</sub>	<b>A : Antidepressants</b> Fluvoxamine Imipramine Nortriptyline Paroxetine Cyproheptadine Diltiazem Ibuprofen Trazodone <b>B : (side effect concerns)</b> Methylergonovine (methylergometrine)	Methysergide Flunarizine Dihydroergotamine	Acebutolol Carbamazepine Clomipramine Clonazepam Clonidine Indomethacin Nicardipine Nifedipine Pindolol

\* Does not include combination products.

Group 1 : Medium to high efficacy, good strength of evidence, and mild-to-moderate side effects.

Group 2 : Lower efficacy than those listed in first column, or limited strength of evidence, and mild-to-moderate side effects.

Group 3 : Clinically efficacious based on consensus and clinical experience, but no scientific evidence of efficacy.

Group 4 : Medium to high efficacy, good strength of evidence, but with side effect concerns.

Group 5 : Evidence indicating no efficacy over placebo.

的安全とされている<sup>13)</sup>。

### 3. 抗てんかん薬

sodium valproateは500～2,000mg/日の用量を用いた5つ以上の試験でプラセボより有効であることが示されている<sup>14)</sup>。sodium valproateは難治性の片頭痛の治療に有効である。carbamazepineの有効性のエビデンスは乏しい。

### 4. 抗うつ薬

三環系抗うつ薬, amitriptyline hydrochlorideは片頭痛治療効果が示されており, 特に緊張型頭痛を合併した片頭痛に有効である。三環系抗うつ薬は忍容性が問題点で, 抗コリン作用による副作用の頻度が高い。四環系抗うつ薬, mianserin hydrochlorideは一つの盲検試験で有用性が示されている。慢性頭痛における抗うつ薬の効果のメタアナリシス<sup>15)</sup>で, 抗うつ薬はうつ状態が並存しているか否かにかかわらず慢性頭痛に有効で, amitriptyline hydrochlorideの効果は確実であ

る。

### 5. NSAIDs

naproxenはプラセボと比較して有意な片頭痛予防効果があるが, メタアナリシスではその効果の強さは中等度で, β遮断薬よりやや弱いと結論されている。ketoprofen, lornoxicam, mefenamic acid, tolfenamic acidは中等度の効果が期待できる。aspirin, aspirin + dipyridamole, indomethacinの効果は不明確である。

### 6. その他の薬剤

α<sub>2</sub>刺激薬, clonidineは多数の報告があり, ある程度有効と考えられる。ホルモン製剤, estrogens, progesteroneの片頭痛に対する効果のデータは少ないが月経期の高用量estrogensは月経期に片頭痛発作が頻発する患者に有効である。ハーブの一種であるフィーバーフューは二つの試験で予防効果が示された。riboflavin高用量(400mg)投与が有効であったとの報告<sup>16)</sup>がある。マグネ

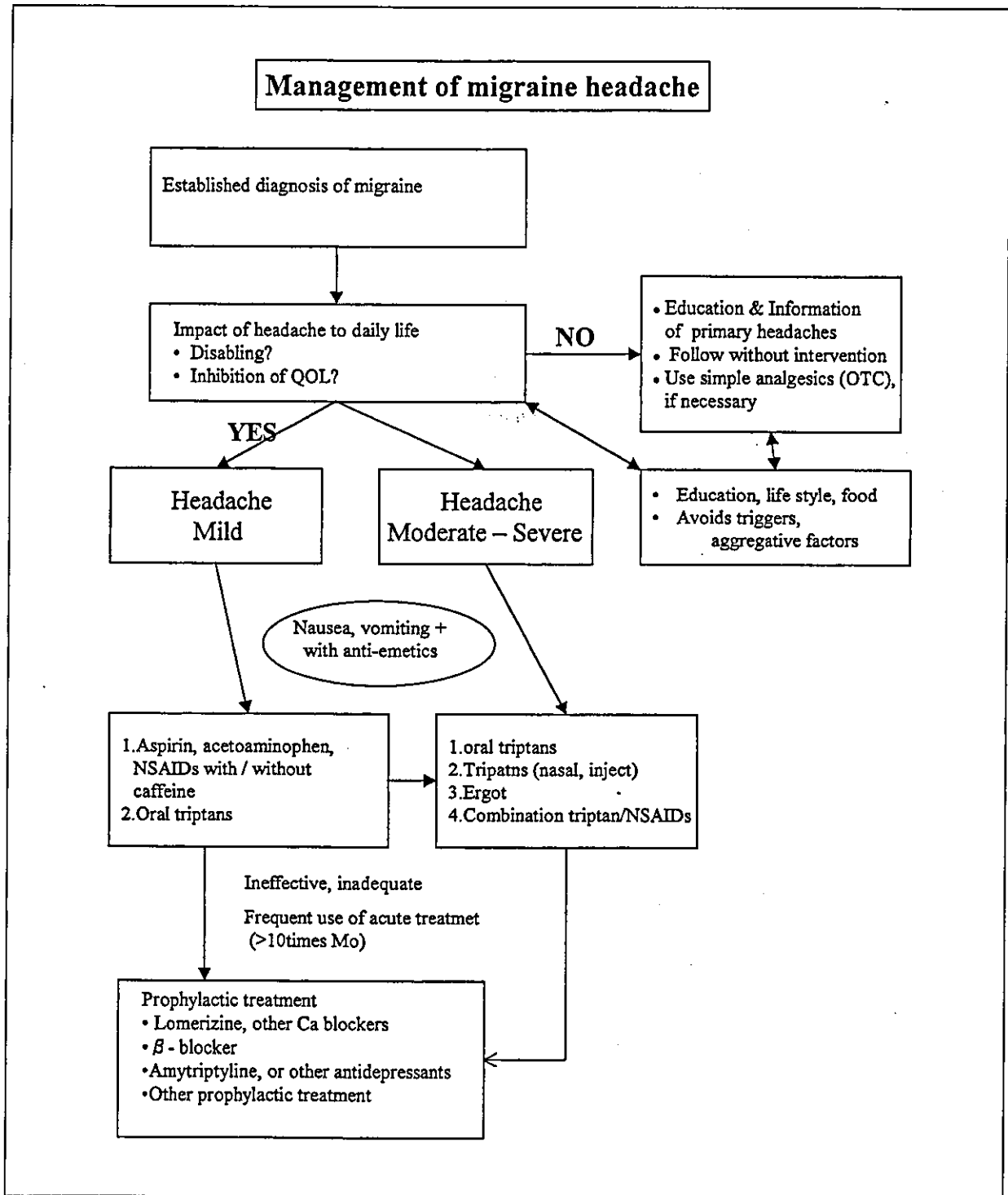


Fig. 2 Core algorithm for migraine treatment

シウムはプラセボを用いた試験が3報あり、2試験で有効、1試験で無効と報告されている。angiotensin 変換酵素 (ACE) 阻害薬の lisinopril<sup>17)</sup>、angiotensin 受容体遮断薬 (ARB) の candesaltan<sup>18)</sup>

は片頭痛の予防効果が報告されている。

#### 7. 予防療法薬のまとめ

片頭痛予防療法薬のエビデンスのサマ리를 Table 5 に示した。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<sup>5, 6)</sup>。多くの予防薬は効果が発現するまでに数週間～数ヶ月の時間を要するので予防療法に際しては、患者に十分説明しておく必要がある。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。本邦の保険適応を考慮すると、予防薬はlomerizine hydrochlorideから試みて無効例には他のCa拮抗薬やβ遮断薬を考慮するのがよい。予防薬選択の際には、患者の頭痛以外の病状についても考慮する。

#### IV. 片頭痛治療アルゴリズム

片頭痛は有病率が高い疾患であるから、片頭痛患者が、脳血管障害、虚血性心疾患、高血圧など循環器疾患、てんかん、神経症、うつ病の合併はまれなことではない。最近、片頭痛に合併しやすい疾患が検討されており、co-morbid disorders<sup>19)</sup>として注目されている。これは単なる偶然の合併ではなく、おのおのの疾患の病態に共通の背景があるために並存しやすいと理解されている。現在片頭痛のco-morbid disordersとして報告されているものをTable 6に一覧として示した。片頭痛治療を行う際にはこれらの病態と治療を考慮した薬剤選択を行うべきである。すなわち、片頭痛以外の並存している疾患も同時に治療する薬剤の選択、これらの疾患に禁忌とならない薬剤の選択を行うべきであり、また、並存疾患の治療薬選択の際には片頭痛を悪化させない薬剤を選択すべきである。

現在有用性が証明された片頭痛治療アルゴリズムは知られていないが、各国で多くの研究者が治療アルゴリズムを模索している。Fig. 2に、本邦の頭痛診療の現状をふまえた現時点での治療アルゴリズムの提案を示した。

頭痛診療のクリニカルパスとして、頭痛のプロファイルの記録、二次性頭痛の除外のために必要な検査項目のリスト、治療薬の効果判定のためのリストを、外来患者用、頭痛で救急受診した患者用などに作成する試みもなされている<sup>20)</sup>。

本邦の現状では多くの片頭痛患者が、医療機関を受診していないか、あるいは受診しても適正に診療されておらず、継続的な医療が行われていな

Table 6 Migraine comorbid disease

Cardiovascular
Hyper- or hypotension
Raynaud's syndromes
Mitral valve prolapse
Angina/myocardial infarction
Stroke
Psychiatric
Depression
Mania
Panic disorder
Anxiety disorder
Neurological
Epilepsy
Positional vertigo
Gastrointestinal
Functional bowel disorders
Other
Asthma
Allergies

いものと考えられている。このような現状を改善するためには、片頭痛に対する認知度を高め患者自身も医療側も片頭痛に関する知識の普及が必要であり、その結果として、正確な片頭痛診断とエビデンスに基づいた科学的な片頭痛治療が効果的に施行される必要がある。片頭痛の医療手順が多く、多くの状況で使用され、優れたoutcomeが得られれば、片頭痛の医療が発展し片頭痛患者がその恩恵に浴することができる。また、片頭痛の医療手順は研究の成果としてより有効な形に改良されていく必要があると思われる。

#### [註]

(一般名)	(商品名)
sumatriptan	イミグラン
zolmitriptan	ゾーミッグ
eletriptan	レルボックス
rizatriptan	マクサルト
ergotamine tartrate	カフェルゴット, クリアミンA錠, S錠, ヘクト・M錠
acetaminophen	カロナール, アンヒバ
diclofenac sodium	ボルタレン
ibuprofen	ブルフェン
naproxen	ナイキサン
tolfenamic acid	クロタム



mefenamic acid	ボンタール
metoclopramide	プリンペラン
domperidone	ナウゼリン
lomerizine hydrochloride	ミグシス, テラナス
verapamil hydrochloride	ワソラン
diltiazem hydrochloride	ヘルベッサー
propranolol hydrochloride	インデラル
metoprolol tartrate	セロケン
atenolol	テノーミン
nadolol	ナディック
sodium valproate	デバケン
carbamazepine	テグレトール
amitriptyline hydrochloride	トリプタノール
mianserin hydrochloride	テトラミド
ketoprofen	カピستن
lornoxicam	ロルカム錠
dipyridamole	ベルサンチン
indometacin	インダシン
clonidine	カタプレス
estrogens	ブレマリン
progesterone	ルテス
riboflavin	ハイボン
lisinopril	ロングス, ゼストリル
candesartan cilexetil	プロプレス

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
- 2) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. Cephalalgia 17 : 15-22, 1997
- 3) 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
- 4) 坂井文彦 : 新しい国際頭痛分類 (ICHD-II). CLINICLAN 524 : 849-855, 2003
- 5) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会 : 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 42 : 330-362, 2002
- 6) Silberstein SD : US Headache Consortium. Practice parameter : Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) - Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 55 : 754-762, 2000
- 7) Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ et al : Classification and diagnosis of headache. Headache in primary care. Oxford : Isis Medical Media, 9-19, 1999
- 8) Moskowitz MA, Macfarlane R : Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. Cerebrovasc Brain Metab Rev 5 : 159-177, 1993
- 9) Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR : Triptans in migraine : a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. Drugs 60 (6) : 1259-1287, 2000
- 10) Lipton RB, Stewart AF, Stone FM et al : Stratified care vs step care strategies for migraine - The disability in strategies of care (DISC) study : A randomized trial. JAMA 284 : 2599-2605, 2000
- 11) 後藤文夫, 田代邦雄, 沓沢尚之ほか : KB-2796 (塩酸ロメリジン) の片頭痛に対する臨床評価 - 後期第II相臨床試験. 臨床評価 23 : 13-37, 1995
- 12) al-Qassab HK, Findley LJ : Comparison of propranolol LA 80mg and propranolol LA 160mg in migraine prophylaxis : a placebo controlled study. Cephalalgia 13 : 128-131, 1993
- 13) Aube M. Migraine in pregnancy. Neurology 53 (Suppl 1) : S26-S28, 1999
- 14) Jensen R, Brinck T, Olesen J : Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura : A triple-blind, placebo-controlled crossover study. Neurology 44 : 647-651, 1994
- 15) Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG : Treatment of chronic headache with antidepressants : a meta-analysis. Am J Med 111 : 54-63, 2001
- 16) Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M : Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. Neurology 50 : 466-470, 1998
- 17) Schrader H, Stovner LJ, Helde G et al : Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) : randomised, placebo controlled, crossover study. BMJ 322 (7277) : 19-22, 2001
- 18) Tronvik E, Stovner LJ, Helde G et al : Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker : a randomized controlled trial. JAMA 289 : 65-69, 2003
- 19) Silberstein SD, Goadsby PJ : Migraine : preventive treatment. Cephalalgia 22 : 491-512, 2002
- 20) 武美佐子 : 頭痛のネットワーク 頭痛患者のケア. Pharma Medica 20 : 178-179, 2002

## Critical pathways of Neurological Diseases : Migraine Headache

Takao TAKESHIMA, Yoko FUKUHARA, Tamami LJIRI, Kenji NAKASHIMA

Department of Neurology, Tottori University Faculty of Medicine

Critical pathways are healthcare management plans that specify patient goals and the sequence and timing of actions necessary to achieve these goals with optimal efficiency. In various neurological conditions, possible usefulness of critical pathways have been noticed. In this review article, we proposed critical pathways for patients with migraine headache. First of all, awareness of migraine headache is most important since most patients with migraine do not consult physicians for their headache. For identification of migraine headache, episodic attack and disabling characters are key features as well as characteristic associated symptoms such as nausea, photophobia and phonophobia. Diagnosis of migraine should be established in accordance with the criteria of International Headache Society (IHS) following exclusion of organic disorders.

For acute treatment of migraine attacks, brand-new specific drugs triptans, (i.e., sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, and rizatriptans), which are 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists, have become available in Japan in these years. Triptans can be recommended to moderate to severe migraine attacks. Simple analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can be recommended for mild attacks.

Anti-emetics are useful for treatment of unpleasant associated symptoms, nausea and vomiting.

Final goal for migraine treatment are not only reducing headache attacks, but also improvement of quality of life (QOL) of migraine sufferers. To achieve this goal, some patients need prophylactic treatment. Calcium blockers, beta-blockers, anti-depressant, and anti-epileptics can be use for preventing migraine attacks.

Some comorbid or coexisting conditions are more common in patents with migraine ; i.e. hypertension, hypotension, angina/myocardial infarction, stroke, depression, anxiety disorder, epilepsy, asthma, allergies etc. These conditions should be taken in account. Drugs, which will treat both the coexistent condition and migraine are best choice, if possible. The treatments used for migraine should not be contraindicated for the coexistent disease, and the treatments used for coexistent conditions should not exacerbate migraine.

We proposed an algorithm for migraine treatment. The usefulness and potential benefits of critical pathways or algorithm in migraine management should be evaluated in scientific manner.



# 頭痛医療のための クリニカル・クエスチョン

竹島多賀夫\*<sup>1</sup>・荒木治子\*<sup>2</sup>・井尻珠美\*<sup>2</sup>  
福原葉子\*<sup>2</sup>・中島健二\*<sup>3</sup>

## abstract

頭痛診療ガイドラインが欧米から発表されている。本邦では頭痛治療ガイドラインが2002年に日本神経学会から発表されている。2004年には国際頭痛学会が頭痛分類と診断基準の改訂版（ICHD-II）を刊行した。ICHD-IIは初版の概念を踏襲しているが、片頭痛の前兆と頭痛を分離するなどの変更がなされた。これらの状況を踏まえて、本邦では現在、頭痛診療ガイドラインの策定作業が進められている。本稿では、エビデンスに基づいたガイドライン作成のための出発点としての臨床的疑問（クリニカル・クエスチョン）の抽出について、現在の状況と理論的な根拠などについて述べた。近い将来、これらのクリニカル・クエスチョンに則ったガイドラインが刊行される予定である。

## I はじめに

一次性頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛が代表的である。疫学調査によれば、一般人口の約4割が、なんらかの頭痛を経験しており、人口の6.0～8.4%が片頭痛に罹患している<sup>1), 2)</sup>。本邦では2000年4月よりスマトリプタン皮下注射が使用できるようになり、現在ではそのほかにスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン、リザトリプタン経口薬、スマトリプタン点鼻薬があり、片頭痛治療の選択肢が増えている。一方、頭痛診療に関する知識の普及は必ずしも十分ではなく、また、頭痛患者の受診率が低いことも疫学調査<sup>2)</sup>で指摘されており、さらには、受診しても適正に診断されていない患者が少なくない。

このような状況を打開するためには頭痛診療のガ

イドラインが有用であると考えられている。欧米ではいくつかの頭痛診療ガイドライン<sup>3)~6)</sup>がすでに作成され、臨床で使用されている。本邦では日本神経学会が頭痛治療ガイドラインを2001年までのエビデンスに基づいて2002年に発表<sup>7)</sup>しているが、頭痛診療全般の実情に即したガイドライン作成へと発展させることが緊要の課題と考えられる。

近年注目されているガイドラインの作成法はエビデンス（科学的根拠）に基づいた医学的手法によって知見を体系的に集成する方法である。エビデンスに基づく医学（evidence-based medicine: EBM）によるガイドライン作成が現在、厚生労働科学研究費補助金研究事業「慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究」（主任研究者：坂井文彦教授）で進められている。

本稿のテーマ、クリニカル・クエスチョン（CQ）とは、エビデンスに基づいた医学的手法により優れたガイドラインを作成するための出発点としてどの

\*1 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門  
講師

\*2 同

\*3 同 教授

ようなエビデンスを収集するかという問題、すなわち、抽出された臨床的な疑問のことである。効果的かつ有意義なCQを抽出することができれば、ガイドラインの実効性の向上が期待できるのである。本稿では現在議論しているCQについて概説する。読者からのご意見・ご批判をいただければ幸いである。

## II どのような種類の頭痛が取り扱われるべきか？

頭痛の分類と診断基準としては2004年に国際頭痛学会から刊行された『国際頭痛分類第2版』(ICHD-II)<sup>8)</sup>が基本となっており、その大分類(頭痛グループ)を表1に示した。本邦では日本頭痛学会のメンバーが中心となった前述の厚生労働省の研究事業により、翻訳が進められ、過日刊行された(間中信也委員長, 総括: 坂井文彦教授)<sup>9)</sup>。

国際頭痛学会による分類と診断基準の初版は1988

年に刊行されたものであるが<sup>10)</sup>, これにより、頭痛診断が標準化され、頭痛症の研究、治療薬の開発が進歩した。ICHD-IIは初版の概念を継承し、連続性を保ちつつ、その後の研究成果を取り入れた分類と診断基準から構成される。したがって、本邦における頭痛診療ガイドラインにおいても、ICHD-IIに準拠すべきである。

一次性頭痛は「1. 片頭痛」「2. 緊張型頭痛」「3. 群発頭痛および他の三叉神経・自律神経性頭痛」「4. その他の一次性頭痛」に分類されている。「片頭痛」は「1.1 前兆のない片頭痛」と「1.2 前兆のある片頭痛」に分類され、後者はさらに「1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」「1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの」「1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの」「1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛」などのサブフォームに細分類されている。表2にその一覧を示した。

ICHD-IIでの変更点は片頭痛の前兆と頭痛を分

### 第1部: 一次性頭痛 (Part one The primary headache)

1. [G43] 片頭痛 Migraine
2. [G44.2] 緊張型頭痛 (TTH) Tension-type headache (TTH)
3. [G44.0] 群発頭痛および他の三叉神経・自律神経性頭痛  
Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias
4. [G44.80] その他の一次性頭痛 Other primary headaches

### 第2部: 二次性頭痛 (Part two The secondary headache)

5. [G44.88] 頭頸部外傷による頭痛  
Headache attributed to head and/or neck trauma
6. [G44.81] 頭頸部血管障害による頭痛  
Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder
7. [G44.82] 非血管性頭蓋内疾患による頭痛  
Headache attributed to non-vascular intracranial disorder
8. [G44.4 or G44.83] 物質またはその離脱による頭痛  
Headache attributed to a substance or its withdrawal
9. 感染による頭痛 Headache attributed to infection
10. [G44.882] ホメオスターシスの障害による頭痛  
Headache attributed to disorder of homeostasis
11. [G44.84] 頭蓋骨, 頸, 眼, 耳, 鼻, 副鼻腔, 歯, 口あるいは他の顔面・頭蓋の構成組織に起因する頭痛あるいは顔面痛  
Headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures
12. [R51] 精神科的頭痛 Headache attributed to psychiatric disorder

### 第3部: 神経痛・顔面痛・その他

(Part three Cranial neuralgias, central and primary facial pain and other headaches)

13. [G44.847, G44.848 or G44.85] 頭部神経痛と中枢性顔面痛  
Cranial neuralgias and central causes of facial pain
14. [R51] 他の頭痛, 頭部神経痛, 中枢性あるいは原発性顔面痛  
Other headache, cranial neuralgia, central or primary facial pain

表1  
『国際頭痛分類第2版』における大分類

注1: 各項の数字(1~14)は国際頭痛学会(IHS)ICHD-II codeの大分類(頭痛グループ)番号

注2: 各項の[ ]内の記号は世界保健機関(WHO)ICD-10 NA code(国際疾病分類10NAコード)

表2 片頭痛 (Migraine) の分類

1.1	前兆のない片頭痛 (Migraine without aura)
1.2	前兆のある片頭痛 (Migraine with aura)
1.2.1	典型的な前兆に片頭痛を伴うもの (Typical aura with migraine headache)
1.2.2	典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの (Typical aura with non-migraine headache)
1.2.3	典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの (Typical aura without headache)
1.2.4	家族性片麻痺性片頭痛 (Familial hemiplegic migraine)
1.2.5	孤発性片麻痺性片頭痛 (Sporadic hemiplegic migraine)
1.2.6	脳底型片頭痛 (Basilar-type migraine)
1.3	小児周期性症候群 (片頭痛に移行することが多いもの) (Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine)
1.3.1	周期性嘔吐症 (Cyclic vomiting)
1.3.2	腹部片頭痛 (Abdominal migraine)
1.3.3	小児良性発作性めまい (Benign paroxysmal vertigo of childhood)
1.4	網膜片頭痛 (Retinal migraine)
1.5	片頭痛の合併症 (Complications of migraine)
1.5.1	慢性片頭痛 (Chronic migraine)
1.5.2	片頭痛発作重積 (Status migrainosus)
1.5.3	遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの (Persistent aura without infarction)
1.5.4	片頭痛性脳梗塞 (Migrainous infarction)
1.5.5	片頭痛により誘発される痙攣 (Migraine-triggered seizure)
1.6	片頭痛の疑い (Probable migraine)
1.6.1	前兆のない片頭痛の疑い (Probable migraine without aura)
1.6.2	前兆のある片頭痛の疑い (Probable migraine with aura)
1.6.3	慢性片頭痛の疑い (Probable chronic migraine)

離して記載するようになったことと、典型的な前兆から運動麻痺 (脱力) を除外し、前兆として運動麻痺を認める場合には片麻痺性片頭痛として取り扱う点などである。

緊張型頭痛は「2.1 稀発反復性緊張型頭痛」「2.2 頻発反復性緊張型頭痛」「2.3 慢性緊張型頭痛」などのサブタイプに分類されている。

「群発頭痛および他の三叉神経・自律神経性頭痛」には「3.1 群発頭痛」「3.2 発作性片側頭痛」「3.3 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 (SUNCT)」のサブタイプが存在する。また、「その他の一次性頭痛」は表3のようなサブタイプから構成されている。

表3 その他の一次性頭痛 (Other primary headaches) の分類

4.	その他の一次性頭痛 (Other primary headaches)
4.1	一次性穿刺様頭痛 (Primary stabbing headache)
4.2	一次性咳嗽性頭痛 (Primary cough headache)
4.3	一次性労作性頭痛 (Primary exertional headache)
4.4	性行為に伴う一次性頭痛 (Primary headache associated with sexual activity)
4.4.1	オルガスム前頭痛 (Preorgasmic headache)
4.4.2	オルガスム時頭痛 (Orgasmic headache)
4.5	睡眠時頭痛 (Hypnic headache)
4.6	一次性雷鳴頭痛 (Primary thunderclap headache)
4.7	持続性片側頭痛 (Hemicrania continua)
4.8	新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH) (New daily-persistent headache (NDPH))

表4 薬物乱用頭痛 (MOH) のサブフォーム

8.2	薬物乱用頭痛 (MOH) (Medication-overuse headache (MOH))
8.2.1	エルゴタミン乱用頭痛 (Ergotamine-overuse headache)
8.2.2	トリプタン乱用頭痛 (Triptan-overuse headache)
8.2.3	鎮痛薬乱用頭痛 (Analgesic-overuse headache)
8.2.4	オピオイド乱用頭痛 (Opioid-overuse headache)
8.2.5	複合薬物乱用頭痛 (Combination medication-overuse headache)
8.2.6	他の薬物乱用頭痛 (Headache attributed to other medication-overuse)
8.2.7	薬物乱用頭痛の疑い (Probable medication-overuse headache)

片頭痛をはじめとして、これらの一次性頭痛は頻度が高く、頭痛診療の重要度が高いと考えられる。二次性頭痛に関しては、診断のためのガイドラインが必須である。ICHD-IIには診断基準が掲載されているので、二次性頭痛の大部分はICHD-IIの邦訳を盛り込むことでミニマムな要件は満たすものと考えられる。しかし、二次性頭痛のうち、くも膜下出血などの緊急を要する二次性頭痛の診断に関するCQや、「8.2 薬物乱用頭痛 (MOH)」(表4)は頭痛

診療において重要と考えられるので、これらについては診断、治療に関するCQも必要であろう。

### Ⅲ どのような事項がCQとして取り上げられるべきか？

ガイドラインの作成にあたって、どのような使用者が、どのように使用するかの設定により、CQの選択はかなりの部分が変わりうると考えられる。頭痛診療ガイドラインは国民のために作成することを目的としており、主たる使用者はプライマリ・ケア医および頭痛診療に携わる医療従事者である。これらの使用者が、頭痛で悩み苦しむ患者を適正に診断し、必要かつ十分な検査を実施し、合理的な薬剤選択を行い、治療上の不可欠な指導を円滑に行えるようにするための補助が目的である。患者が直接の使用者となる患者用ガイドラインも重要であるが、これは独立して検討すべきであろう。

したがって、頭痛の概念を理解するために必要な疫学、病因、危険因子などに関する標準的な知識、診断上必要な臨床所見、臨床的徴候、鑑別診断や実施すべき検査などが重要である<sup>11)</sup>。

治療に関しては、治療法の科学的な評価（有効性、副作用）および、複数の治療法がある場合には患者に利益をもたらす治療法をどのように選択するかといった内容も重要である。また、頻度の高い頭痛については、予後、予後を規定する要因、また、頭痛の重症度を簡便に評価する方法なども重要な問題である。その他、頭痛診療にかかわる者の研鑽方法に関するCQ、医療経済に関連したCQも重要と考えられる。

### Ⅳ 具体的な頭痛診療に関するCQの作成に向けての検討例

有効なCQは、一つのセンテンスからなる疑問文で、①疾患・病態、②予知因子（介入、危険因子）、③対照、④アウトカムに関する語句が含まれたものとされている<sup>12)</sup>。

頭痛診療ガイドラインにおいては、①は、頭痛名または頭痛に関連した状態であって、研究の対象者

を特徴づける事項である。具体的には「群発頭痛患者」「発作頻度が月に2回以上の片頭痛患者」などである。②は治療薬やその使用法、診断手技、予後を左右する要因などのことであり、具体的には「スマトリプタンの皮下注射」「随伴症状として光過敏がある」「発作時に片麻痺が出現する」などが例として挙げられる。③は、科学的な妥当性がある比較すべき状態や物であり、「プラセボ（生理食塩水）皮下注と比較して」などである。そして④は、「頭痛が軽減・消失するか」「頭痛発作回数が減少するか」などが例として挙げられる。

このようにCQ抽出とは、日常的な臨床上の諸問題をEBMとして回答しうる形式に言い換える作業であるともいえる。医師からみれば患者から得た情報をどのように解釈（診断）し、どのような働きかけ（介入、治療）をすべきか、また、どのように説明するかといった疑問である。一方、患者の立場からは、自分の病気がどのような疾患・病態なのか（診断）、どのように治せばよいのか（治療）、現在の健康状態をどのように理解すればよいのか、といった問題である。また、CQは調査や研究によって回答を得る問題であるから研究者にとっては、研究テーマ、つまり研究上の問題（research question）であるともいえる。

片頭痛に関連したCQの例を前述の4項目に別して表5に例示する。なお、本邦の頭痛診療ガイドライン作成のためのCQで扱うべき事項としては表6に掲げたようなものが挙げられている。

表5 片頭痛に関連したCQの例

- Q1 片頭痛患者を/有効に治療すると/治療しない場合に比較して/患者のQOLが改善するか？  
——これは、片頭痛患者は治療すべきかどうか、あるいはどのような片頭痛患者を治療すべきなのかという日常的な疑問をCQにした一例である。
- Q2 片頭痛発作時に/トリプタン系薬剤の内服は/プラセボと比較して/4時間後の頭痛の程度を軽くするか？  
——これは、薬剤の有効性に関するCQである。トリプタンを細分化したCQも作成可能であるし、プラセボとの比較のみならず他のトリプタンや他の治療薬との比較のCQも作成可能である。
- Q3 月に2回以上頭痛発作がある片頭痛患者に/Ca拮抗薬の予防的使用が/プラセボと比較して/頭痛発作の回数と程度を軽減するか？  
——これは、予防療法に関するCQ例である。

表6 頭痛診療ガイドライン作成のためのCQで扱うべき事項

- 1 片頭痛の分類, 診断法, 診断基準, 疫学, 有病率, 予後, 患者の健康・寿命, QOLの阻害の評価
- 2 片頭痛の病態
- 3 急性期治療の種類と有効性, 使い分け, 使用方法 (タイミングなど)
- 4 予防療法の種類と有効性, 使い分けと継続期間
- 5 片頭痛診療で留意すべき患者教育と医師-患者関係の構築
- 6 緊張型頭痛の分類, 診断, 疫学, 病態, 治療, 患者教育
- 7 群発頭痛の分類, 診断, 疫学, 病態, 治療, 患者教育
- 8 その他の一次性頭痛 (性行為に伴う一次性頭痛, 睡眠時頭痛など) はどのように診断し治療するか。
- 9 薬物乱用頭痛 (MOH) の概念, 分類, 病型, 診断基準: エルゴタミン乱用頭痛, トリプタン乱用頭痛, 鎮痛薬乱用頭痛の特徴と治療法

こういった項目を吟味して, それぞれを表5のように具体的なCQに変換してエビデンスを検討していく必要がある。

現在このような作業が進められているところであり, 本稿では具体的な内容よりもその必要性和意義を中心に論じた。必要とされるCQは, 現実の頭痛診療の状況, ガイドライン使用者の日常的な疑問による部分が多岐である。したがって, 実際的な臨床上の疑問を取り込むことが有効なガイドライン作成には重要である。数年のうちには本邦の実情に即した頭痛診療ガイドラインが刊行されるものと期待されている。

#### 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) Italian Society for the Study of Headache (SISC): Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. *Funct Neurol* 8: 441~446, 1993
- 4) Danish Neurological Society and the Danish Headache Society: Guidelines for the management of headache. *Cephalalgia* 18: 9~22, 1998
- 5) Ducharme J: Canadian Association of Emergency Physicians Guidelines for the acute management of migraine headache. *J Emerg Med* 17: 137~144, 1999
- 6) Silberstein SD: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55: 754~762, 2000
- 7) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会 (坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳・他): 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. *脳神経* 42(4): 330~362, 2002
- 8) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl. 1): 9~160, 2004
- 9) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 (日本頭痛学会・新国際分類普及委員会訳): 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II, 日本語版). *日頭痛会誌* 31(1): 1~188, 2004
- 10) 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
- 11) 佐藤敏彦: 頭痛治療ガイドライン作成の進め方. 必要な情報と具体的な進め方. 慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究. 平成15年度総括・分担研究報告書, p.69~75, 2004





# Key words

## 頭痛に関する国際的動向

北里大学医学部内科 教授 坂井文彦

2005年に京都で第12回国際頭痛学会が開催される。そこで取り上げられるテーマを見ると頭痛研究の世界的なトピックがうかがわれる。約15年ぶりに改訂された「国際頭痛分類」は、半年で日本語訳が作成されたり。新分類には頭痛を疾病としてとらえ分類する意気込みがみられるが、それを可能とした最近の研究とエビデンスの多さに驚かされる。一次性頭痛の症候による診断基準には、病態の新知見を取り入れており、また疾患概念に議論の多い部分は今後の研究を奨励するため、診断基準付録の作成が提唱されている。例えば、月経に関連する片頭痛を通常の片頭痛とは別の概念でとらえるべきかなどの問題である。

片頭痛の病態にアロディニア（痛みの感作）がいかなる関与をもつかは大きなテーマである。片頭痛の拍動痛が、三叉神経・血管系の病態に基づくことは定説となり、片頭痛のメカニズムをもとに治療するトリプタン系薬剤（以下、トリプタン）が開発され使用されている。しかし、トリプタンも頭痛がひどくなってからでは効果が少なく、その理由が考えられている。片頭痛は拍動痛が発生した後、痛みが寝込むほどひどくなるのは脳幹の痛み調節系が障害されるためと考えられた。脳幹で痛みが調節されず逆に増幅される現象をBursteinらは片頭痛のアロディニアとよんだ<sup>2)</sup>。さらに、トリプタンの有効性はアロディニア発現前投与であれば93%とわけて高いことが報告され、頭痛治療の現場に大きなインパクトを与えた。トリプタンを早期に服用することによってもたらされる有効性が科学的に証明されたことになる。

「片頭痛は予防すべきものである」との考えは、トリプタンの乱用に対する警告ともなるが、新しい片頭痛予防薬の開発にも拍車をかけている。これまでも、抗てんかん薬であるバルプロ酸の有効性が考えられているが、抗てんかん薬として開発されたtopiramateの有効性が確認され、多くの国で臨床使用が開始されている。

その他、遺伝子、ホルモン、小児の頭痛、分子生物学的アプローチ、頭痛による脳障害の可能性などが発表テーマとなっている。日本での国際頭痛学会の開催を機会に、頭痛の研究、医療がさらに進歩することが期待される。

### 参考文献

- 1) 日本頭痛学会新国際分類普及委員会：国際頭痛分類第2版日本語版。日頭痛会誌 31(1)：1～188, 2004
- 2) Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I：Defeating migraine pain with triptans：a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol 55：19～26, 2004

## 片頭痛の分子生物学

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門 講師 竹島多賀夫  
同 教授 中島健二

神経科学の発展に伴い、片頭痛の分子生物学的研究が長足の進歩を遂げている。家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine：FHM) は前兆のある片頭痛 (migraine with aura：MA) のサブタイプで、前兆に運動麻痺 (脱力) が含まれることが特徴である。FHMでは眼振や小脳萎縮がみられる家系、痙攣や意識障害を伴う家系もみられることが知られていた。小脳萎縮を伴うFHM家系の解析から19番染色体上のP/Q-type Ca<sup>2+</sup> channel  $\alpha$ 1 subunit (CACNA1A) の点変異<sup>1)</sup> が原因遺伝子として同定された (FHM-1)。

CACNA1Aの変異を有する者の約9割に片麻痺を伴う片頭痛発作があることも報告されている。小脳症状を伴わないFHMでは1q21-23に連鎖する家系があり、2003年にNa-K ATPase,  $\alpha 2$  (ATP1A2遺伝子) の点変異 (FHM-2) が同定されている<sup>2)</sup>。また、FHM-1でもCACNA1Aの変異部位によっては永続的な小脳症状を呈さない「純粋型」FHMの表現型をとる家系も知られている。若年から中年期に発症する大脳白質優位な再発性脳梗塞をきたす遺伝性疾患、CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) はnotch3遺伝子の異常が同定されており、欧米では片頭痛様頭痛を伴うことが多いとされている。

通常の片頭痛において感受性遺伝子の検討が進んでいる。セロトニン (5-hydroxytryptamine : 5-HT) 関連遺伝子では5-HT<sub>2c</sub>受容体codon23のCys/Ser多型解析<sup>3)</sup>において本邦のサンプルではMAでSerアリの頻度が有意に高かった。ホモシステインの代謝に関与するmethylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子C677T多型の日本人サンプルの解析<sup>4)</sup>では、片頭痛群で有意にT/T多型の頻度が高かった。最近、トルコ、オーストラリア、スペインのサンプルでT/T多型が多いことが追試確認されている。全ゲノムから感受性遺伝子座を探索するゲノムワイドスクランによる研究も進んでおり、2002年にはフィンランドからMAの遺伝子座は4q24に連鎖することが示された (MGR1)<sup>5)</sup>。この他、Xq24-28 (MGR2), 6p21.1-p12.2 (MGR3), 14q21.2-q22.3 (MGR4), 19p13 (MGR5), 1q31 (MGR6) などが報告されている。近い将来、片頭痛診療にも遺伝子検査が用いられて、合理的な診断と効率的な治療薬剤の選択に貢献するものと期待される。

#### 参考文献

- 1) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. Cell 87 : 543~552, 1996
- 2) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al : Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nat Genet 33 : 192~196, 2003
- 3) Kusumi M, Araki H, Ijiri T, et al : Serotonin 2C receptor gene Cys23Ser polymorphism : a candidate genetic risk factor of migraine with aura in Japanese population. Acta Neurol Scand 109 : 407~409, 2004
- 4) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, et al : The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. Am J Med Genet 96 : 762~764, 2000
- 5) Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, et al : A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. Am J Hum Genet 70 : 652~662, 2002

## 頭痛の医療経済

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科頭痛外来 講師 (非常勤) 清水俊彦

さまざまな原因により起こる頭痛のなかでも特に日常生活に支障をきたすのは、片頭痛である。発作時に嘔気や嘔吐を伴い、動くとも痛みが増強し、パソコンの画面を見ることや日常の会話すら苦痛に感じる随伴症状を伴い、寝込んでしまうことが多いためである。既存の治療に比べて劇的に痛みを改善するが、欧米と同じく本邦でも高薬価を獲得しているトリプタン系薬剤の医療経済学的評価に際しては、この日常生活の支障度 (QOL) の改善を抜きには語れない側面がある。

筆者らのスマトリプタン錠の医療経済学的検討によれば、1回の片頭痛発作を治めるのに必要な直接医療費は既存治療法を用いた場合、約5,620円と判明し、スマトリプタン錠を用いた場合には約6,230円と計算された。すなわち1回の片頭痛発作を治めるのにスマトリプタン錠を用いた場合、約700円の追加医療費が必要であることになる。しかし、その質調整生存年 (quality-adjusted life-year : QALY)、すなわち年に数回発現する片

## 2. 片頭痛の分子生物学と遺伝子研究\*

竹 島 多賀夫\*\* 荒 木 治 子 楠 見 公 義  
 福 原 葉 子 古 和 久 典 足 立 芳 樹  
 中 島 健 二

Key words : angiotensin converting enzyme(ACE), ATPase, familial hemiplegic migraine, P/Q-type  $Ca^{2+}$  channel  $\alpha 1$  subunit(CACNA1A), methylene-tetrahydrofolate reductase(MTHFR), 5HT<sub>2c</sub>-receptor, migraine, molecular genetics

## はじめに

片頭痛患者の有病率は欧米では一般人口の10~20%,本邦では6~8.4%<sup>43,46)</sup>と有病率が高い疾患であり,患者の活動性阻害による生産性の低下は患者個人のQOL阻害のみならず,社会的にも対策が必要な重要な問題であると認識されている。したがって,片頭痛研究の目標のひとつは,分子レベルで片頭痛の病態を理解し,より選択的な治療法を開発することである<sup>36)</sup>。

片頭痛は症状が多様で,確実な診断マーカーが無いため,あくまで症候学的な臨床診断に頼らざるを得ない。しかしながら,1988年の国際頭痛学会の診断基準<sup>11)</sup>により,片頭痛診断の標準化が行われ,また,近年の神経科学,分子生物学の進歩とあいまって,詳細な片頭痛の病態解析が可能となっており,遺伝子研究も進んでいる<sup>3)</sup>。本稿では,片頭痛の分子生物学的研究,遺伝子研究についてこれまでの知見を概説する。

## I. 家族性片麻痺性片頭痛(Familial hemiplegic migraine : FHM)

FHMは国際頭痛学会の分類では前兆のある片頭痛(migraine with aura : MA)のサブタイプとして分類されている。MAの診断基準を満たし,前兆として片麻痺がみられ,第一度・第二度近親者に同様の発作をもつ

ものである。2004年の国際頭痛学会分類(ICHD-II)<sup>12)</sup>では,研究成果を取り入れて基準の改訂がなされた(表1)。現在2種類の原因遺伝子が知られている。

1. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-1(FHM-1) : FHMの症状は家系により差があつて,眼振や小脳萎縮がみられる家系やけいれんや意識障害を伴う家系があることが知られていた。1993年Joutelら<sup>13)</sup>は約半数の家系が19p13に連鎖することを明らかにした。19p13に連鎖する家系の患者の大部分に小脳萎縮がみられる。1996年,Ophoffら<sup>39)</sup>が19番染色体上のP/Q-type  $Ca^{2+}$  channel  $\alpha 1$  subunit(CACNA1A)の点変異を同定した(OMIM 141500, FHM-1)。Ducrosら<sup>6)</sup>は,FHM28家系について遺伝子検索と臨床症状の解析を行い,CACNA1Aの変異を有する者の89%に片麻痺を伴う片頭痛発作があり,約3分の1の者は昏睡や遷延性の片麻痺を伴う激しい片頭痛発作を呈していた。彼らの28家系では9種類の変異があつたが,このうち6種類は片麻痺性片頭痛と小脳症状に相関しており,他の3種類は,“純粋型”片麻痺性片頭痛(pure hemiplegic migraine)の原因遺伝子で永続的な小脳症状は呈さないことを見出した。小脳症状を伴うFHMと純粋型FHMには発症年齢や,前兆の内容に有意な差異を認めないが,純粋型FHMのほうが,昏睡や錯乱状態を伴う激しい発作の頻度が少ない。

2. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-2(FHM-2) : 19番染色体以外に1q21-23に連鎖する家系が知られて

\* Molecular Biology and Genetic Study of Migraine Headache

\*\* 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門(〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1) Takao Takeshima, Haruko Araki, Masayoshi Kusumi, Yoko Fukuhara, Hisanori Kowa, Yoshiki Adachi, Kenji Nakashima : Department of Neurology, Institutes of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine, 36-1 Nishimachi, Yonago 683-8504, Japan