

## 2) CGRP

CGRPは血管拡張因子として働き、片頭痛発作時に三叉神経や末梢神経より放出され頭痛発作を誘発する<sup>29)</sup>。

OlesenらはCGRPのアンタゴニストが片頭痛発作時に有用であることを報告した<sup>30)</sup>。また、CGRPを投与することにより片頭痛発作が誘発され、発作中の外頸静脈からの採血ではCGRP濃度が上昇していた。これらのことよりCGRPが片頭痛発作誘発に重要な役割を示しているものと考えられる。

## 3) 一酸化窒素 (NO)

NOは血管内皮細胞由来の血管拡張因子の一つで、片頭痛患者においてNOの基質であるL-アルギニンを投与すると血圧下降の程度が片頭痛患者で有意に大きく、また、NOの代謝産物の亜硝酸塩が片頭痛患者で有意に上昇する<sup>31)</sup>。さらに三叉神経節でもNO合成酵素が存在することから、NOが片頭痛発作に関与していると考えられている<sup>32), 33)</sup>。

## VI 遺伝子異常

従来、片頭痛は多因子遺伝であるといわれてきたが、近年になり常染色体優性遺伝を示す家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine: FHM) が報告された<sup>34)</sup>。FHMは比較的まれで、現在日本においてはその家系が見つからない。第19番染色体短腕 (19p13) に連鎖が存在するP/Q型カルシウムチャネル $\alpha$ 1Aサブユニット遺伝子 (CACNL1A) のミスセンスに起因することが明らかとなっている<sup>35)</sup>。

## VII 治療

以前より片頭痛の治療薬として血管収縮作用のあるエルゴタミン製剤が使用されてきたが、服用の仕方が難しかったり (前兆期に内服しないと効果がない)、また、悪心・嘔吐を抑制できなかったり、さらに脳血管以外も収縮させるために血圧上昇や虚血性心疾患、動脈閉塞症などを副作用として起こす危険性があった。

しかし、近年セロトニン受容体作動薬であるトリプタン系薬剤が開発され、その選択的で劇的な片頭痛発作抑制効果により治療薬剤の主流がトリプタン系薬剤に移ってきている。ここでは、そのトリプタン系薬剤を中心に述べていく。

現在市販されているトリプタン系薬剤は、7種類であるが、日本においては4種類が使用できる。基本的な薬理作用は同じであるが、第一世代のスマトリプタンからさらに片頭痛に有用性が高いように改良された第二世代のトリプタン系薬剤が出てきている (図3)<sup>36)</sup>。

### 1) スマトリプタン

現在本邦では、錠剤、皮下注製剤、点鼻薬が市販されている。皮下注製剤では、3mg製剤を使用し、片頭痛患者でプラセボ38.9%に対して78.9%の有用性が示されている<sup>37)</sup>。群発頭痛の患者においてもプラセボ31.3%に対して73.3%と高い有用性を示している<sup>38)</sup>。皮下注射は効果が確実で速効性があるが、本邦では自己注射が認められていないためにきわめて不便である。スマトリプタン錠剤は25~100mgの投与が有効である<sup>39)</sup>。点鼻薬では20mgが至適用量で、プラセボ31%に対して61%で有効であった<sup>40)</sup>。片頭痛発作時に嘔吐を伴うようなものには有用であるが、慣れないと点鼻に失敗することがある。

今までのエルゴタミン製剤とは異なり、頭痛発作が出現してから投与しても十分に効果が得られ、悪心・嘔吐などの自律神経症状や光過敏などの随伴症状といった副作用の点でも優れている。

しかし、片頭痛発作時の頓用の有効性が高い反面、再発率がエルゴタミン製剤や非ステロイド抗炎症薬と比較して高いことが知られている (2日以内に20~40%の患者で頭痛発作の再発<sup>41), 42)</sup>)。その理由としてスマトリプタンの半減期が短いことが原因ではないかといわれている。

副作用としては一般的に軽度で、胸部圧迫感、不快感、頸部痛、脱力感などがあるが、ごくまれに心筋梗塞を誘発したとの報告もあるので、使用時には基礎疾患に十分に注意を払う必要がある。

### 2) ゾルミトリプタン

スマトリプタンに続き開発された第二世代のトリプタン系薬剤である。最高血中濃度に達するまでの

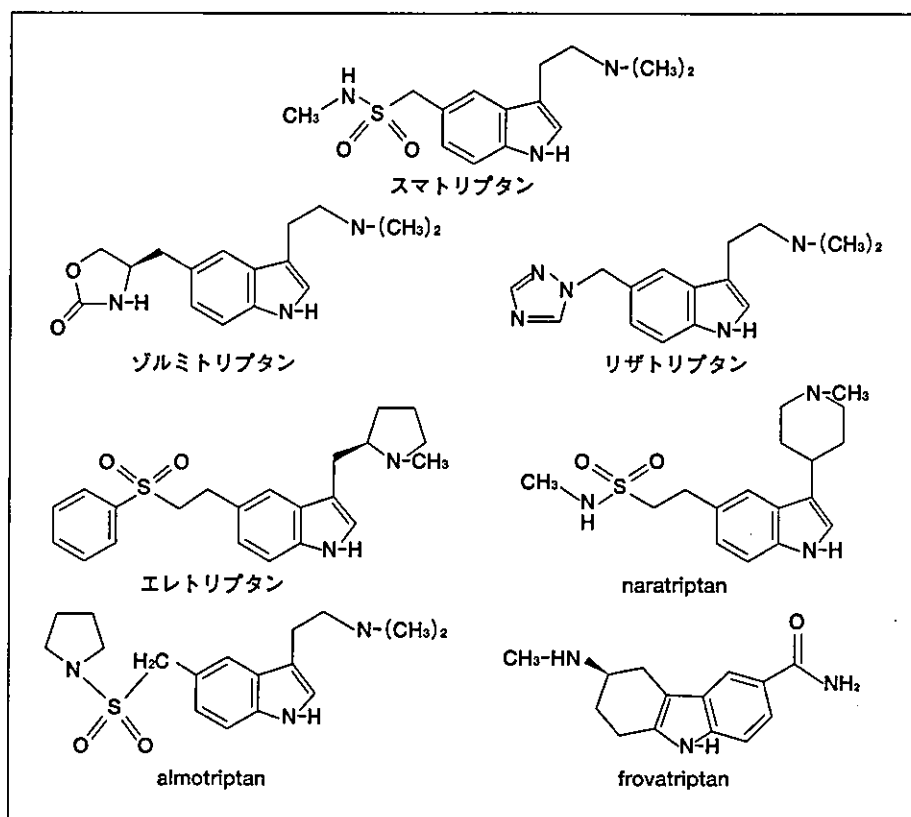


図3  
トリプタン系薬剤の化学構造  
[参考文献36)より引用改変]

時間の短縮（速効性）、有効血中濃度持続時間の延長（発作再発率を低下させる）<sup>43)</sup>、末梢・中枢神経での作用などが第一世代に比べて改善された点である。ゾルミトリプタンはスマトリプタンの次に市販された薬剤であるが、2.5mgという少量投与で血液脳関門を通過し、中枢神経への移行が良いとされている<sup>44)</sup>。

### 3) リザトリプタン<sup>45), 46)</sup>

最も早く最高血中濃度に達する（経口投与で1時間後）こともあり、作用発現が早い。10mg錠があり、2時間後の有効率は60%である。随伴症状の消失や再発率もスマトリプタンより優れているとの報告もある。

### 4) エレトリプタン<sup>39), 47)</sup>

吸収が早く、血中半減期が長い。至適投与量は経口で80mgで、頭痛発作再発率は20~30%である。

### 5) naratriptan<sup>48)</sup>

5-HT<sub>1B</sub>受容体への高い親和性を示し、2.5mgの経口投与で有効である。半減期も5~7時間と長く、再発率も17~28%と低い。

### 6) almotriptan<sup>49)</sup>

至適投与量は経口で12.5mgで他のトリプタン系薬剤と同様の効果と安全性を有する。再発率も10~20%と低い。

### 7) frovatriptan<sup>39)</sup>

現在治験中であり、5-HT<sub>1B</sub>受容体に高い親和性を持ち、さらに5-HT<sub>7</sub>受容体へも作用するといわれている。至適投与量は経口で2.5mgで、半減期は10~20時間以上といわれている。

また、片頭痛発作予防薬としては、カルシウム拮抗薬の塩酸ロメリジンが有効とされている。他にはアミトリプチリン、バルプロ酸、β遮断薬などが使用される。

## VIII おわりに

近年、トリプタン系薬剤の使用頻度が増加したことに伴い、トリプタン系薬剤に対する片頭痛発作の

耐性現象が起きたり、患者により違う種類のトリプタン系薬剤が有効であったり、またトリプタン系薬剤が全く無効の症例も存在する (non-responder)。これらの現象は、トリプタン系薬剤の乱用や、片頭痛発作がセロトニン系の異常のみで起きているのではないということを示唆している。今後、個々の患者に合ったトリプタン系薬剤の選択が必要である。

現在われわれは患者のリンパ球を用いて、片頭痛の病態機序を解明するとともに個々の患者に最適な治療を提供できるよう研究を進めている<sup>50)</sup>。

### 参考文献

- 1) 濱田潤一, 福内靖男: 片頭痛の治療の進歩. 最新内科学体系プロGRESS12, p.119~130, 中山書店, 東京, 1998
- 2) 濱田潤一, 福内靖男: 片頭痛の診断と治療. ペインクリニック 21: 665~675, 2000
- 3) 濱田潤一: 片頭痛の病態仮説. 神研の進歩 46: 361~375, 2002
- 4) 荒木信夫: II. 片頭痛. 2. 病態生理. 日内会誌 90: 589~594, 2001
- 5) Graham JR, Wolff HG: Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatr 39: 737~763, 1938
- 6) Wolff HG: Headache and other head pain. 2nd ed, Oxford University Press, New York, 1963
- 7) Sakai F, Meyer JS: Regional cerebral hemodynamics during migraine and cluster headaches measured by the <sup>133</sup>Xe inhalation method. Headache 18: 122~132, 1978
- 8) Sakai F, Meyer JS: Abnormal cerebrovascular reactivity in patients with migraine and cluster headache. Headache 19: 257~266, 1979
- 9) Skinhoj E: Hemodynamic studies within the brain during migraine. Arch Neurol 29: 95~98, 1973
- 10) 下村登規夫: 片頭痛のメカニズム. 神研の進歩 42: 492~498, 1998
- 11) 濱田潤一: 頭痛と神経伝達物質. Clinical Neuroscience 15: 967~971, 1997
- 12) Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, et al: Noradrenergic nervous activity in migraine. Arch Neurol 41: 951~955, 1984
- 13) 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
- 14) Lauritzen M: Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. Trends Neurosci 10: 8~13, 1987
- 15) Lauritzen M: Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain 117: 199~210, 1994
- 16) Leað AAP: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 78: 359~390, 1944
- 17) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al: Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. Ann Neurol 28: 791~798, 1990
- 18) Woods RP, Jacoboni M, Mazziotta JC: Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med 331: 1689~1692, 1994
- 19) Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et al: Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. Ann Neurol 43: 25~31, 1998
- 20) Moskowitz MA: The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 16: 157~168, 1984
- 21) Moskowitz MA: Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. Trends Pharmacol Sci 13: 307~311, 1992
- 22) Moskowitz MA, Buzzi MG, Sakas DE, et al: Pain mechanisms underlying vascular headaches. Rev Neurol (Paris) 145: 181~193, 1989
- 23) Ferrari MD: Migraine. Lancet 351: 1043~1051, 1998
- 24) Williamson DJ, Hargreaves RJ: Neurogenic inflammation in the cortex of migraine. Microsc Res Tech 53: 167~178, 2001
- 25) Sicuteri F, Testi A, Anselmi B: Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. Int Arch Allergy 19: 55~58, 1961
- 26) Curran DA, Hinterberger H, Lance JW: Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. Brain 88: 997~1010, 1965
- 27) Goadsby PJ: The pharmacology of headache. Prog Neurobiol 62: 509~525, 2000
- 28) 鈴木則宏: セロトニンと片頭痛. Progress in medicine 21: 15~19, 2001
- 29) Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD: Migraine—current understanding and treatment. N Engl J Med 346: 257~270, 2002
- 30) Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med 359: 1104~1110, 2004
- 31) 柴田護, 福内靖男: 片頭痛の発生機序. Brain Medical 12: 25~35, 2000
- 32) Hou M, Kanje M, Longmore J, et al: 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. Brain Res 909: 112~120, 2001
- 33) Thomsen LL: Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. Cephalalgia 17: 873~895, 1997
- 34) Joutel A, Bousser MG, Bioussé V, et al: A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nat Genet 5: 40~45, 1993
- 35) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutation in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. Cell 87: 543~552, 1996
- 36) 濱田潤一: Triptanによる片頭痛の治療. 神経内科 54: 217~225, 2001
- 37) 坂井文彦, 福内靖男, 松本清・他: SN-308 (Sumatriptan) 皮下注射液の第Ⅲ相臨床試験—片頭痛患者を対象としたプラセボ注射液との二重盲検比較試験—. 臨医薬 16: 283~300, 2000
- 38) 坂井文彦, 福内靖男, 松本清・他: SN-308 (Sumatriptan) 皮下注射液の第Ⅲ相臨床試験—片頭痛患者を対象としたプラセボ注射液との二重盲検比較試験—. 臨医薬 16: 301~323, 2000
- 39) Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR: Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. Drugs 60: 1259~1287, 2000
- 40) Dahlof C: Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. Cephalalgia 19: 769~778, 1999
- 41) Perry C, Markham A: Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. Drugs 55: 889~922, 1998

- 42) Weitzel KW, Thomas ML, Small RE, et al : Migraine : a comprehensive review of new treatment options. *Pharmacotherapy* 19 : 957~973, 1999
- 43) Spencer CM, Gunasekara NS, Hills C : Zolmitriptan. A review of its use in migraine. *Drugs* 58 : 347~374, 1999
- 44) Cumberbatch MJ, Hill RG, Hargreaves RJ : The effects of 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonists on trigeminal nociceptive neurotransmission in anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 362 : 43~46, 1998
- 45) Deleu D, Hanssens Y : Current and emerging second-generation triptans in acute migraine therapy : a comparative review. *J Clin Pharmacol* 40 : 687~700, 2000
- 46) Hargreaves RJ : Pharmacology and potential mechanisms of action of rizatriptan. *Cephalalgia* 20 (Suppl. 1) : 10~15, 2000
- 47) Goadsby PJ, Ferrari ND, Olesen J, et al : Eletriptan in acute migraine : a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 54 : 156~163, 2000
- 48) Luciani R, Carter D, Mannix L, et al : Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia* 20 : 122~126, 2000
- 49) Cabarrocas X, Esbri R, Peris F, et al : Long-term efficacy and safety of oral almotriptan : interim analysis of a 1-year open study. *Headache* 4 : 57~62, 2001
- 50) Nagata E, Hamada J, Shimizu T, et al : The study on migraine—using human lymphoblast. *Cephalalgia* 22 : 585, 2003



## 9. 頭痛薬

頭痛は、日常の臨床の場において極めて頻繁に遭遇する症状の一つである。その原因は多岐にわたり、治療を行うにあたっては的確な病態の把握と診断が必要である。器質的疾患に伴わない、いわゆる機能的頭痛の代表である片頭痛や群発頭痛発作時には、一般的な頭痛薬である鎮痛薬やNSAIDsが無効なことが多く、エルゴタミン製剤や近年開発されたトリプタン製剤が極めて有効である。頭痛の診断・分類には、国際頭痛学会が2003年に国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) を出している(表)。

片頭痛は国際分類では一次性頭痛の中に分類される。片頭痛発作の特徴としては、頭痛発作の起こる前に、閃輝性暗点と呼ばれる視野障害などを起こす前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛がある。頭痛発作初期には頭部の鈍痛や頭重感として自覚され、次第に拍動性となる例が多い。程度としては中等から高度であり、寝込んでしまうこと

もある。持続時間は12~24時間が多く、通常は72時間以内には軽快する。また、頭痛に伴い悪心・嘔吐、光過敏、音過敏などの随伴症状を伴うことがある。

群発頭痛の特徴としては、一側性の重度の頭痛発作が眼窩部、眼窩上部、側頭部のいずれか一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。結膜充血や流涙、鼻閉などを伴うことが多い。

ここでは、そのトリプタン系薬剤を中心に述べていく。現在世界で使用されているトリプタン系薬剤は7種類であるが、日本においては4種類が使用できる。基本的な薬理作用は同じであるが、第一世代のスマトリプタンからさらに片頭痛に有用性が高いように改良された第二世代のトリプタン系薬剤が出てきている。ここでは4種類のトリプタン系製剤について述べる。

(慶應義塾大学医学部神経内科

永田栄一郎, 鈴木則宏)

表 国際頭痛分類 第2版

(The International Classification of Headache Disorder 2<sup>nd</sup> Edition ; ICHD-II)

第1部 一次性頭痛 (機能的頭痛)	1. 片頭痛 2. 緊張型頭痛 3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛 4. その他の一次性頭痛
第2部 二次性頭痛 (症候性頭痛)	5. 頭頸部外傷による頭痛 6. 頭頸部血管障害による頭痛 7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛 8. 物質またはその離脱による頭痛 9. 感染症による頭痛 10. ホメオスターシスの障害による頭痛 11. 頭蓋骨, 顎, 眼, 耳, 鼻, 副鼻腔, 歯, 口あるいはその他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛 12. 精神疾患による頭痛
第3部 頭部神経痛, 中枢性・一次性顔面痛 およびその他の頭痛	13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛 14. その他の頭痛, 頭部神経痛, 中枢性あるいは原発性顔面痛

(日本頭痛学会・新国際分類普及委員会訳)

(Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, Cephalalgia 24 (Suppl 1), 2004)

## 9-1) スマトリプタン

永田栄一郎\* 鈴木則宏

スマトリプタンは、トリプタン系薬剤の中でも一番初めに開発された薬剤で、第一世代のトリプタン系薬剤とも呼ばれる。片頭痛発作開始時に投与すると有効である。また、群発頭痛に関しては、スマトリプタン注射薬のみが有効とされている。

### ◎薬剤名

イミグラン (スマトリプタン)

### ◎剤形・容量

錠 50 mg

注射 1A (1 ml) 中 3.0 mg のスマトリプタン

点鼻 0.1 ml (20 mg のスマトリプタン含有)

### ◎使用量

・錠剤：1回 50 mg で効果が不十分であった時は追加投与できるが、前回の投与より 2 時間以上間隔をあけること。1回 100 mg まで投与可能で、1日最大量は 200 mg 以内。

・注射薬：1回 3 mg 皮下注。1日最大量 6 mg まで投与可能。ただし、初回投与より 2 回目の投与は最低でも 1 時間の間隔をあけること。

・点鼻薬：1回 20 mg で効果が不十分であった時は追加投与できるが、前回の投与より 2 時間以上間隔をあけること。1日最大量は 40 mg 以内。

### ◎適 応

片頭痛発作時に使用

### ◎作用機序

頭痛発作時の血管拡張が片頭痛発作の原因とされているが、なかでも脳血管に多く分布するセロトニン受容体の 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体が深く関与していることが近年明らかとなった。スマトリプタンは、これらの 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体に選択的に作用することにより、片頭痛発作を軽減するものと考えられる。また、三叉神経に作用して、神経末端からの CGRP (calcitonin gene-related peptide) など、起炎性ペプチドの放出を抑制することも発作

を緩和する効果があると考えられている。

### ◎副作用

ほとんどの場合、軽度で一過性のことが多い。約 2~5% 程度にめまい、眠気、悪心、倦怠感を起こすことがある。また、ごくまれにアナフィラキシー様症状や不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、てんかん発作様症状を起こすことがある。

### ◎ EBM

スマトリプタン経口投与では、プラセボを用いた 20 の無作為二重盲検でいずれも有意に頭痛を改善した。また、皮下投与では、20 件のプラセボを対照として行われ、いずれも有意に頭痛を抑制した。群発頭痛に関しては、急性期大規模臨床試験において有意に抑制効果を認めた。

### ◎上手な使い方および服薬指導

片頭痛発作は、比較的特徴がはっきりしているために診断はさほど困難ではないが、一度はきちんと脳神経系をチェックしておく必要がある。本剤は片頭痛には非常に有効であるが、なかには片頭痛と診断されても効かない症例も存在する。また、服薬は、発作の起き始めがもっとも効果があるといわれているので、服薬のタイミングを間違えないように指導すべきである。一般的に前兆期に服薬しても無効な例が多い。

注射薬、点鼻薬は、内服薬で悪心・嘔吐が激しい場合に有効である。しかし、注射薬はわが国では自己注射が許可されておらず、医療機関でのみ使用できるために取り扱いに難点がある。また、悪心・嘔吐が激しい場合は、あらかじめ制吐薬などを服用させておくとう有効なことがある。

不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患を有する患者、および高齢者には慎重に投与すべきである。

\*NAGATA Eiichiro, SUZUKI Norihiro 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35]

## 9-2) ゾルミトリプタン

永田栄一郎\* 鈴木則宏

スマトリプタンに続き開発された第二世代のトリプタン系薬剤である。最高血中濃度到達時間の短縮、有効血中濃度持続時間の延長などが優れている。スマトリプタンと同様に片頭痛発作開始時に投与すると有効である。

### ◎薬剤名

ゾーミッグ (ゾルミトリプタン)

### ◎剤形・容量

錠 2.5 mg

RM 錠 2.5 mg

### ◎使用量

・錠剤：1回2.5 mgで効果が不十分であった時は追加投与できるが、前回の投与より2時間以上間隔をあけること。1回5 mgまで投与可能で、1日最大量は10 mg以内。

### ◎適応

片頭痛発作時に使用。

### ◎作用機序

血管拡張が片頭痛発作の原因とされているが、なかでも脳血管に多く分布するセロトニン受容体の5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体が深く関与していることが近年明らかとなった。ゾルミトリプタンは、これらの5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に選択的に作用することにより、片頭痛発作を軽減するものと考えられる。

### ◎副作用

ほとんどの場合、軽度で一過性のことが多い。約2~5%程度にめまい、眠気、悪心、倦怠感を起こすことがある。また、ごくまれにアナフィラキシー様症状や不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、てんかん発作様症状を起こすことがある。

### ◎EBM

ゾルミトリプタン経口投与では、5試験プラセボを用いた対照試験を行っているが、いずれも有意に頭痛を改善した。

### ◎上手な使い方および服薬指導

片頭痛発作は、比較的特徴がはっきりしているために診断はさほど困難ではないが、一度はきちんと脳神経系をチェックしておく必要がある。本剤は片頭痛には非常に有効であるが、なかには片頭痛と診断されても効かない症例も存在する。また、服薬は、発作の起き始めがもっとも効果があるといわれているので、服薬のタイミングを間違えないように指導すべきである。一般的に前兆期に服薬しても無効な例が多い。

不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患を有する患者、および高齢者には慎重に投与すべきである。

\*NAGATA Eiichiro, SUZUKI Norihiro 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]



## 9-3) エレトリプタン

永田栄一郎\* 鈴木則宏

第二世代のトリプタン系薬剤である。吸収が早く、有効血中濃度持続時間の延長などが優れている。スマトリプタンと同様に、片頭痛発作開始時に投与すると有効である。

### ◎薬剤名

レルパックス (臭化水素酸エレトリプタン)

### ◎剤形・容量

錠 20 mg

### ◎使用量

・錠剤：1回 20 mg で効果が不十分であった時は追加投与できるが、前回の投与より2時間以上間隔をあけること。1回 40 mg まで投与可能で、1日最大量は 40 mg 以内。

### ◎適 応

片頭痛発作時に使用

### ◎作用機序

頭痛発作時の血管拡張が片頭痛発作の原因とされているが、なかでも脳血管に多く分布するセロトニン受容体の 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体が深く関与していることが近年明らかとなった。エレトリプタンは、これらの 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体に選択的に作用することにより、片頭痛発作を軽減するものと考えられる。また、実験的にラットにおいて、三叉神経節を電気刺激した時に硬膜に惹起される血漿蛋

白の漏出を抑制する作用が報告されている。

### ◎副作用

ほとんどの場合、軽度で一過性のことが多い。約 2~5% 程度にめまい、眠気、悪心、倦怠感を起こすことがある。また、ごくまれにアナフィラキシー様症状や不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、てんかん発作様症状を起こすことがある。

### ◎ EBM

エレトリプタンのプラセボ対照二重盲検試験で有意に頭痛を抑制した。

### ◎上手な使い方および服薬指導

片頭痛発作は、比較的特徴がはっきりしているために診断はさほど困難ではないが、一度はきちんと脳神経系をチェックしておく必要がある。本剤は片頭痛には非常に有効であるが、なかには片頭痛と診断されても効かない症例も存在する。また、服薬は、発作の起き始めがもっとも効果があるといわれているので、服薬のタイミングを間違えないように指導すべきである。一般的に前兆期に服薬しても無効な例が多い。

不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患を有する患者、および高齢者には慎重に投与すべきである。

\*NAGATA Eiichiro, SUZUKI Norihiro 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35]

## 9-4) リザトリプタン

永田栄一郎\* 鈴木則宏

リザトリプタンも第二世代のトリプタン系薬剤である。現在トリプタン系薬剤の中でもっとも早く最高血中濃度に到達する。悪心・嘔吐などの随伴症状の消失にも優れている。スマトリプタンと同様に片頭痛発作開始時に投与すると有効である。

### ◎薬剤名

マクサルト (安息香酸リザトリプタン)

### ◎剤形・容量

錠 10 mg

RPD 錠 (口腔内崩壊錠) 10 mg

### ◎使用量

・錠剤およびRPD錠：1回10 mgで効果が不十分であった時は追加投与できるが、前回の投与より2時間以上間隔をあけること。1回20 mgまで投与可能で、1日最大量は20 mg以内。

### ◎適 応

片頭痛発作時に使用

### ◎作用機序

頭痛発作時の血管拡張が片頭痛発作の原因とされているが、なかでも脳血管に多く分布するセロトニン受容体の5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体が深く関与していることが近年明らかとなった。リザトリプタンは、これらの5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に選択的に作用することにより、片頭痛発作を軽減するものと考えられる。また、実験的にラットにおいて、三叉神

経節を電気刺激した時に硬膜に惹起される血漿蛋白の漏出を抑制する作用が報告されている。

### ◎副作用

ほとんどの場合、軽度で一過性のことが多い。約2~5%程度にめまい、眠気、悪心、倦怠感を起こすことがある。また、ごくまれにアナフィラキシー様症状や不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状、てんかん発作様症状を起こすことがある。

### ◎EBM

国内で実施されたプラセボとの二重盲検比較試験において、片頭痛患者193例との間で有意差を認めた。

### ◎上手な使い方および服薬指導

片頭痛発作は、比較的特徴がはっきりしているために診断はさほど困難ではないが、一度はきちんと脳神経系をチェックしておく必要がある。本剤は片頭痛には非常に有効であるが、なかには片頭痛と診断されても効かない症例も存在する。また、服薬は、発作の起き始めがもっとも効果があるといわれているので、服薬のタイミングを間違えないように指導すべきである。一般的に前兆期に服薬しても無効な例が多い。

不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患を有する患者、および高齢者には慎重に投与すべきである。

\*NAGATA Eiichiro, SUZUKI Norihiro 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]



## 眼球挫傷をともなう頭部外傷後に大脳白質 散在性病変が出現した1例

中村 智実<sup>1)</sup> 太田 宏平<sup>1,2)</sup> 丹羽 直樹<sup>3)</sup>  
竹内 恵<sup>1)</sup> 内山真一郎<sup>1)</sup> 岩田 誠<sup>1)</sup>

**要旨:** 眼球挫傷をともなう頭部外傷後に大脳白質散在性病変が出現した36歳男性例を報告した。本症例では受傷の約1カ月半後に非受傷側に視神経炎を発症した。約2カ月半後の頭部MRIにて大脳白質に散在性病変が出現し、髄液蛋白の上昇をみとめた。その後、ステロイドパルス療法にて症状が軽快し、大脳白質病変は著明に減少した。外傷と多発性硬化症(MS)の発症や悪化との関連が以前より議論されている。本症例では外傷とMS様の大脳白質病変の出現との関連が考えられた。

(臨床神経, 44:108-110, 2004)

**Key words:** 頭部外傷, 眼球挫傷, 頭部MRI, 大脳白質散在性病変, 多発性硬化症

### はじめに

以前より、外傷とMSの発症や悪化との関連が議論されている。外傷とMSとの関連について、これまで小規模の患者・対照研究がいくつかなされてきた<sup>1)-3)</sup>が、まだ結論は出ていない。今回、われわれは眼球挫傷をともなう頭部外傷受傷の約2カ月半後に頭部MRIにてMS様の大脳白質の散在性病変の出現をみとめた症例を経験し、外傷との関連が考えられたので、文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者: 36歳, 男性。

家族歴: 特記事項なし。

主訴: 左眼視力低下, 左眼視野欠損。

現病歴: 2002年2月19日, 建築現場で鉄パイプが右上眼瞼に突き刺さり, 眼球挫傷をともなう頭部外傷を受傷した。この時, 意識障害はなかった。沼津市立病院眼科に救急搬送され, 右眼球摘出術および眼瞼縫合術を施行された。受傷直後の頭部CTでは橋前槽右側および右視索付近にクモ膜下出血(Fig. 1)をみとめた。受傷直後より, 左眼の耳側半分の視野がみえないことに気付いた。

同年3月下旬頃, 左眼の耳側半分の視野欠損は変化なかったが, 左眼の鼻側半分の視野も徐々にみえにくくなってきた。同年4月4日, 頭部MRIを施行したが異常所見をみとめなかった。同年4月中旬ごろ両下肢にしびれ感が出現, その後も

左眼の鼻側半分のみえにくさはさらに悪化し, 同年5月7日, 沼津市立病院神経内科に入院した。

入院時現症: 右眼摘出後, 左眼の耳側半盲, 視力0.04(受傷直後は0.6)。眼球運動, 対光反射異常なし。その他脳神経系異常なし。運動系異常なし。腱反射両上下肢ともやや亢進。両下肢膝以下のしびれ感を訴えるも明らかな他覚的感覚障害なし。協調運動, 起立, 歩行異常なし。髄膜刺激症状なし。

検査所見: 入院時の頭部MRIでは両側大脳白質にT<sub>2</sub>強調画像, FLAIR画像(Fig. 2a)にて散在性の高信号域をみとめた。同部位に造影効果はなかった。この時の髄液は無色透明で細胞数133/mm<sup>3</sup>(リンパ球64%), 蛋白103mg/dl, 糖51mg/dlと細胞数および蛋白上昇をみとめた。

経過: 左眼の鼻側半分の視力が徐々に低下したことから頭部MRI所見および髄液所見よりMSの可能性を考え, ステロイドパルス療法を施行した。その結果, 左眼耳側半盲は変化なかったものの, 鼻側半分の視野および視力は徐々に改善した。2002年12月, 東京女子医科大学神経内科入院時の髄液は細胞数0/mm<sup>3</sup>, 蛋白23mg/dlと正常化しており, 頭部MRIでみられた大脳白質の散在性病変は著明に減少していた(Fig. 2b)。なお, 左眼には交感性眼炎を示唆するようなぶどう膜炎はみとめなかった。

### 考 察

本症例では受傷1カ月半後(2002年4月4日)の頭部MRIで大脳白質に異常のないことが確認されているので, 受傷2カ月半後(2002年5月7日)に頭部MRIでみられた大脳白質

<sup>1)</sup>東京女子医科大学脳神経センター神経内科〔〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1〕

<sup>2)</sup>東京理科大学理学部〔〒162-8601 東京都新宿区神楽坂1-3〕

<sup>3)</sup>沼津市立病院神経内科(現 長池脳神経クリニック)〔〒410-0302 静岡県沼津市東椎路字春の木550〕(受付日: 2003年5月7日)

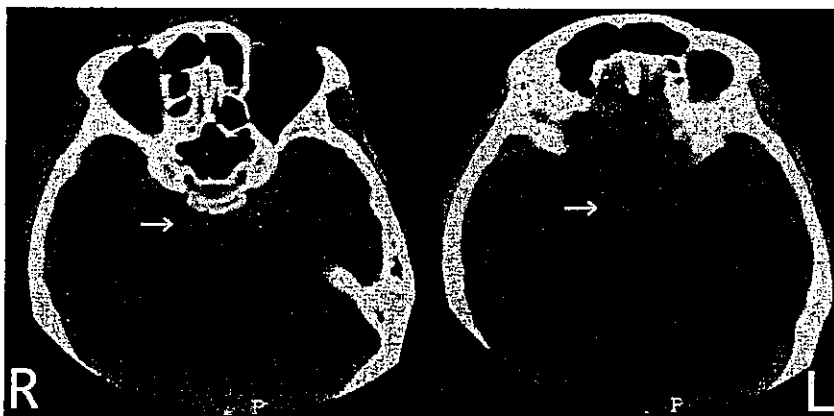


Fig. 1 Brain CT immediately after the head trauma. CT revealed subarachnoid hemorrhage at prepontine cistern and nearby optic tract on the right side (arrows).

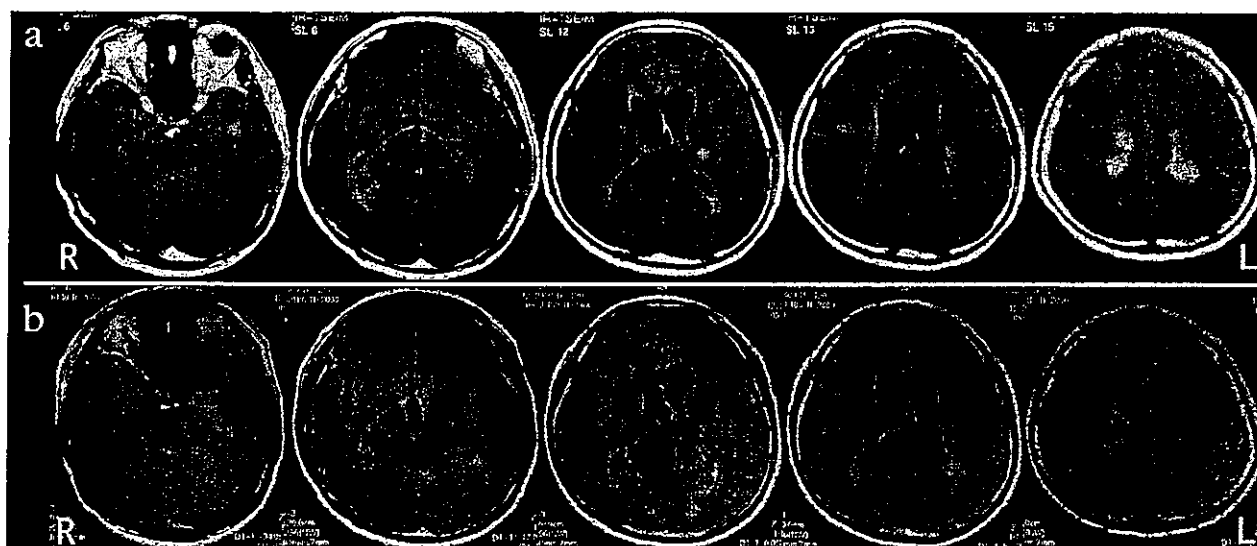


Fig. 2 Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images of brain performed after two and half months (a) and ten months (b) from the head trauma (a: TR/TE=5,264/150, b: TR/TE=6,000/120). Multiple high signal lesions at cerebral white matter in the former FLAIR image remarkably decrease in the latter.

病変は受傷以前から存在したものではなく、新たに出現したものであると考えた。なお、MRI上、右頭頂葉にクモ膜嚢胞をみとめたが、これは受傷直後のCTでもみとめられ、受傷前より存在していたと考えた。左眼の受傷直後の耳側半盲は、受傷後のCT、MRIで側頭葉や後頭葉には説明しえる病変をみとめなかったことから、前額部受傷時の物理的圧力により視交叉や視索に損傷を生じたことに起因する<sup>9)</sup>と考えた。また、受傷約1カ月半後に出現した鼻側の進行性視力低下は、経過より視神経炎によるものと考えた。

本症例は視神経炎と下肢のしびれが単相性に出現したのみであり、現時点ではMSを確定診断できない。しかし症状やMRI所見、髄液検査の経過を考慮するとMSに矛盾しない。

外傷とMSとの関連については以前より議論されている<sup>9)~11)</sup>。1952年にMcAlpineら<sup>9)</sup>が最初の患者・対照研究の結果としてMS患者は対照に比して発症3カ月前までの外傷の頻度が有意に多かったと報告した。しかし、Sivaら<sup>10)</sup>は骨折や意識障害をともなうような重度の頭部外傷患者819名を平均10年追跡したが、そのうち2例のみがMSを発症し、頭部外傷とMSの発症との間に有意な関連はなかったと報告している。また、Sibleyら<sup>11)</sup>は170名のMS患者を8年間追跡し、MS患者群では対照群に比して軽症から重症までふくめたすべての外傷の頻度が2~3倍多かったものの、それらの外傷とMSの悪化との間に関連をみとめなかったと報告した。

Poser<sup>12)</sup>は実験動物や造影MRIをもちいた検討<sup>9)</sup>の結果よ

り、脳や脊髄への外的な力が血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) の破綻を生じさせ、脳や脊髄における免疫学的異常が惹起されて MS の発症や悪化に関与すると述べている。本症例でも視神経の損傷やクモ膜下出血をみとめており、BBB の破綻が MS の発症に関連した可能性があるが、これまで、頭部外傷の種類や重症度を比較した検討はない。また本症例の臨床経過は单相性であるため、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) との鑑別が必要となるが、これまで外傷と ADEM 発症との関連を述べた報告はなく、視力障害が約 1 カ月間進行し、四肢の症状が軽度であった点で ADEM としては非典型である。

先に述べたように最近の外傷と MS の関連についてのコホート研究<sup>29)</sup>ではその関連はみいだされなかった。しかしこれらの試験の方法や統計手法の是非についても議論がなされており<sup>30)</sup>、まだ最終的な結論は出ていない。また本症例では視神経炎を呈したものの、大脳白質病変は無症候性のものであると考えられ、MRI 時代以前の検討では本症例のような無症候性病変の出現を見落としていた可能性がある。外傷とくに頭部外傷が MS の発症や悪化に関与するか否かは病因論的な観点からも非常に重要である。MRI をはじめとする診断技術が発達した現在において、外傷と MS との関連についての検討が改めてなされるべきであろう。

#### 文 献

1) McAlpine D, Compston N: Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *QJ Med* 1952; 21: 135—167

2) Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, et al: Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1993; 43: 1878—1882

3) Sibley WA, Bamford CR, Clark K, et al: A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 584—589

4) Newman SA, Miller NR: Optic tract syndrome. *Neuro-ophthalmologic considerations. Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1241—1250

5) Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP, et al: The relationship of MS to physical trauma and psychological stress. *Neurology* 1999; 52: 1737—1745

6) Cook SD: Trauma does not precipitate multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 1077—1078

7) Poser CM: Trauma to the central nervous system may result in formation or enlargement of multiple sclerosis plaques. *Arch Neurol* 2000; 57: 1074—1076

8) Poser CM: The role of trauma in the pathogenesis of multiple sclerosis: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 103—110

9) Kermode AG, Tofts PS, Thompson AJ, et al: Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology* 1990; 40: 229—235

#### Abstract

#### Multiple cerebral white matter lesions following head trauma with eyeball contusion

Tomomi Nakamura, M.D.<sup>1)</sup>, Kohei Ota, M.D.<sup>2)</sup>, Naoki Niwa, M.D.<sup>3)</sup>, Megumi Takeuchi, M.D.<sup>1)</sup>, Shinichiro Uchiyama, M.D.<sup>1)</sup> and Makoto Iwata, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

<sup>2)</sup>Faculty of Science, Tokyo University of Science

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Numazu City Hospital

We reported a 36-year-old man with multiple cerebral white matter lesions following head trauma with eyeball contusion. He had suffered from optic neuritis on non-injured side after one and half months from the head trauma. Brain MRI revealed multiple cerebral white matter lesions and lumbar puncture disclosed an elevated level of protein of the cerebrospinal fluid after two and half months from the head trauma. He was treated with steroid pulse therapy and resulted in an improvement of his visual acuity and a remarkable decrease of multiple cerebral white matter lesions. There has been a controversy concerning the causal relationship between trauma and multiple sclerosis (MS). In this case, MS-like multiple cerebral white matter lesions are considered to be relevant to the head trauma.

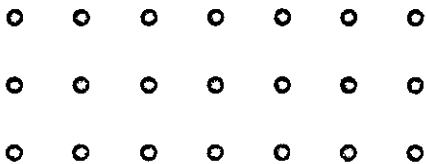
(*Clinica Neurol*, 44: 108—110, 2004)

**Key words:** head trauma, eyeball contusion, brain magnetic resonance imaging, multiple cerebral white matter lesions, multiple sclerosis



# 難治性頭痛への対応

根来 清 山口大学医学部脳神経病態学（神経内科） 助教授



## SUMMARY

慢性連日性頭痛と薬剤乱用性頭痛が難治性頭痛の中心である。慢性連日性頭痛には慢性片頭痛、慢性緊張型頭痛、持続性片側頭痛、新規発症持続性連日性頭痛の4つの頭痛が含まれる。薬剤乱用性頭痛は、エルゴタミン、トリプタン、他の一般的な鎮痛剤、麻薬性鎮痛剤などの乱用により生じ慢性連日性頭痛と区別しがたい連日性頭痛となる。これらの難治性頭痛は決してまれなものではなく日常臨床の場において正しい認識と対応が求められる。

## はじめに

治療抵抗性に連日のごとく生じるいわゆる慢性連日性頭痛（chronic daily headache）と、薬剤乱用に伴ってこじれてしまった薬剤乱用性頭痛（medication-overuse headache, 8.2：数字は2004 国際頭痛学会頭痛分類コード<sup>1)</sup>）は難治性頭痛の中心である。

慢性連日性頭痛（chronic daily headache）は2004年の国際頭痛学会の新分類でも独立した一つのカテゴリーとはなっていないが Silberstein らの「1日に4時間以上、1ヵ月に15日以上頭痛が6ヵ月以上持続する頭痛」<sup>2)</sup> という定義が一般的である。これには慢性片頭痛（chronic migraine 1.5.1）、慢性緊張型頭痛（chronic tension type headache, 2.3）、持続性片側頭痛（hemicrania continua, 4.7）、新規発症持続性連日性頭痛

（new daily persistent headache, 4.8）の4つの頭痛が含まれる<sup>2)</sup>（表1）。

薬剤乱用性頭痛（medication-overuse headache, 8.2）は、エルゴタミン、トリプタン、他の一般的な鎮痛剤、麻薬性鎮痛剤などの乱用により生じ、慢性連日性頭痛と区別しがたい連日性頭痛となる。

本稿ではこれらの頭痛の診断とプライマリケアにおける対応について述べる。

表1 慢性連日性頭痛（chronic daily headache）

- |  |
|--|
| 1日に4時間以上、1ヵ月に15日以上頭痛が6ヵ月以上持続する場合               |
| 1. 慢性片頭痛（chronic migraine）                     |
| 2. 慢性緊張型頭痛（chronic tension type headache）      |
| 3. 持続性片側頭痛（hemicrania continua）                |
| 4. 新規発症持続性連日性頭痛（new daily persistent headache） |



## ① 慢性片頭痛

(chronic migraine, 1.5.1)

薬剤の過剰服用がなく、片頭痛が月に15日以上生じ、これが3ヵ月以上続くものをいう。頭痛は前兆のない片頭痛と同じであり、他疾患が除外される必要がある。ほとんどの慢性片頭痛は前兆のない片頭痛からの移行でありもともとの頭痛の発作性の特徴がしだいに不明瞭となったものである。薬剤の過剰服用がある場合、後述する薬剤乱用性頭痛との鑑別のために薬剤を最低2ヵ月間中止して改善することを確認する必要がある。診断基準の要約を表2に示す。

慢性片頭痛の診断・治療の第一歩は、片頭痛の病歴・病態を明らかにすることである。慢性連日性に頭痛がみられ発作性がはっきりしない場合でも、以前の頭痛、若年時の頭痛が片頭痛様でなかったかどうかを詳しく聞き出す必要がある。病歴上、片頭痛の既往が明らかあるいは疑われれば本症を疑う。もちろん同時に二次性頭痛、他の難治性頭痛の鑑別をすすめる。

表2 慢性片頭痛 (chronic migraine, 1.5.1) の診断基準

<p>A. 「前兆のない片頭痛1.1」の診断基準CとDを満たす頭痛が月に15日以上頻度で3ヵ月を超えて続く * 「前兆のない片頭痛1.1」の診断基準のCとD C. 頭痛は次のうち少なくとも以下の2項目を満たす 1. 片側性 2. 拍動性 3. 中等度-重度の頭痛 4. 日常的な動作（歩行や階段昇降など）により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的動作を避ける D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす 1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方） 2. 光過敏と音過敏</p> <p>B. 他の疾患によらない ただし、薬剤の過剰服用があり、薬剤過剰性頭痛のいずれかに基準に該当する場合投薬中止2ヵ月後に改善が確認される必要がある。</p>
--

しばしば薬剤の乱用、とくに鎮痛剤の不適切な服用が認められる。できればすべての鎮痛剤の内服を中止し、もともとの頭痛の性状を頭痛日記を用いて観察する。本症の診断が確定できれば片頭痛予防薬の投与を行いながら発作時には適切なトリプタン剤内服を指導する。外来での鎮痛剤中止が困難な場合入院治療が必要となることもある。

## ② 慢性緊張型頭痛 (chronic tension type headache, 2.3)

反復性緊張型頭痛から進展し慢性化した頭痛で数分から数日間持続する頭痛が連日または頻繁に出現する。痛みは一般に両側性で性状は圧迫感、または締めつけ感で強さは軽度から中等度、日常動作で増悪しない。軽度の光過敏、音過敏を呈することがある。頭蓋周囲の筋緊張や圧痛を伴う群と伴わない群の2群に分けられる。診断基準の要約を表3に示す。

治療は、緊張型頭痛に準ずるがしばしば薬剤の過剰服用が認められるので鎮痛剤の内服を減量し、抗うつ剤・筋弛緩剤を投与する。頭蓋周囲の

表3 慢性緊張型頭痛 (chronic tension type headache, 2.3) の診断基準

<p>A. 基準B-Dを満たし、3ヵ月以上平均して月に15日以上（年間180日以上）の頻度で出現する頭痛 B. 頭痛は数時間持続するか、あるいは絶え間なく持続する C. 頭痛は次のうち少なくとも以下の2項目を満たす 1. 両側性 2. 性状は圧迫性または締めつけ感 3. 軽度から中等度の強さ 4. 歩行や階段昇降のような日常動作で増悪しない D. 以下の両方を満たす 1. 光過敏、音過敏、軽度の悪心はあってもどれか一つのみ 2. 中等度から高度の悪心、嘔吐のどちらも伴わない E. 他の疾患によらない ただし、薬剤の過剰服用があり、薬剤過剰性頭痛のいずれかに基準に該当する場合投薬中止2ヵ月後に改善が確認される必要がある。</p>
---

表4 持続性片側頭痛 (Hemicrania continua, 4.7) の診断基準

- A. 基準 B-D を満たす頭痛が3ヵ月を超えて続く
- B. 以下の特徴をすべて満たす
  1. 痛みは片側性で反対側に移動しない
  2. 毎日連続してみられ痛みが消失するときがない
  3. 程度は中等度であるが増悪すると重度になることがある
- C. 頭痛増悪時に頭痛側に以下の自律神経所見の少なくとも1項目を満たす
  1. 結膜充血または流涙 (あるいはその両方)
  2. 鼻閉または鼻漏 (あるいはその両方)
  3. 眼瞼下垂または縮瞳 (あるいはその両方)
- D. 治療量のインドメタシンで完全寛解する
- E. 他の疾患によらない

表5 新規発症持続性連日性頭痛 (New daily-persistent headache : NDPH, 4.8) の診断基準

- A. 基準 B-D を満たす頭痛が3ヵ月を超えて続く
- B. 頭痛が発症時または発症後3日未満から寛解することなく連日みられる
- C. 以下の痛みの特徴のうち少なくとも2項目を満たす
  1. 両側性
  2. 圧迫感、締めつけ感 (非拍動性)
  3. 程度は軽度から中等度
  4. 歩行や階段昇降のような日常動作で増悪しない
- D. 次の両方を満たす
  1. 光過敏、音過敏、軽度の悪心はあってもどれか一つのみ
  2. 中等度から高度の悪心、嘔吐のどちらも伴わない
- E. 他の疾患によらない

筋緊張や圧痛を伴う群では理学療法を併用する。

### ③ 持続性片側頭痛 (Hemicrania continua, 4.7)

必ず片側に生じる持続性の頭痛でインドメタシンが著効を呈する頭痛である。慢性連日性で中等度以上の頭痛である。疲労などで悪化し、眼球結膜充血、流涙、鼻閉、鼻汁、眼瞼下垂、縮瞳などの自律神経症状を頭痛と同側に持つ。診断基準の要約を表4に示す。本症は極めてまれであるがインドメタシン投与が診断・治療の鍵となる。

### ④ 新規発症持続性連日性頭痛 (New daily-persistent headache : NDPH, 4.8)

今まで頭痛のなかった人にある日急に (たとえば何年の何月何日から) 頭痛が生じて、長くとも

3日以内に慢性化し3ヵ月以上持続するものである。そのような発症または急速な発現状況が患者によって明瞭に想起されその説明があいまいでないことが必要とされる。慢性緊張型頭痛が反復性緊張型頭痛から進展ししだいに慢性化するのに対してこの点が異なる。痛みは典型例では両側性で、性状は圧迫感、または締めつけ感を示し程度は軽度から中等度である。光過敏、音過敏、または軽度の悪心があることがある。診断基準の要約を表5に示す。一般に治療抵抗性である。過度のストレス暴露後や感染症などの後に発症する一群がある一方で、誘因が見当たらない群も存在する<sup>3)</sup>。

治療は慢性緊張型頭痛の治療に準じるが一般に、より治療抵抗性である。鑑別診断として他の慢性連日性頭痛とともに低髄液圧症候群、特発性頭蓋内圧亢進症による頭痛の除外が必要である<sup>3)</sup>。

## II 薬剤乱用性頭痛 (medication-overuse headache, 8.2)

この頭痛は過度に使用された治療薬 (鎮痛薬) とそれに影響されやすい患者 (頭痛を生じやすい患者) との相互作用によって生じる。

月に15日以上持続する片頭痛様頭痛あるいは

片頭痛様頭痛と緊張型頭痛様の頭痛の混合した頭痛で、片頭痛鎮痛薬の乱用が原因となる。一般に、薬剤乱用は月当たりの薬剤服用日数で定義される。薬剤を服用する日数と規則性が重要で、

表6 エルゴタミン乱用頭痛 (Ergotamine-overuse headache, 8.2.1) の診断基準

<p>A. 以下の特徴の少なくとも一つがあり、基準CとD満たす頭痛が月に15日以上ある</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 両側性</li> <li>2. 圧迫感、締めつけ感</li> <li>3. 程度は軽度から中等度</li> </ol> <p>B. 定期的に3ヵ月以上にわたり月に10日以上エルゴタミンを内服している</p> <p>C. エルゴタミン乱用中に頭痛が出現あるいは著明に悪化した</p> <p>D. エルゴタミン中止後2ヵ月以内に頭痛が以前の状態に戻る</p>
---

時々集中的に何日か薬剤を服用しても、その前後の長期間に薬剤を服用しない時期があれば薬剤乱用性頭痛は生じにくい。

エルゴタミン乱用性頭痛 (Ergotamine-overuse headache, 8.2.1), トリプタン乱用性頭痛 (Triptan-overuse headache, 8.2.2), 鎮痛剤乱用性頭痛 (Analgesic-overuse headache, 8.2.3) の診断基準の要約を表6~8に示す。

トリプタン、エルゴタミン乱用によって頭痛の回数が増加し連日性頭痛になることがあるが、エルゴタミンよりもトリプタン乱用でより短期にこの状態に至るとされる。

[エルゴタミン乱用性頭痛の自験例]

53歳, 女性。

10歳頃から月に1~2日嘔吐を伴うひどい頭痛があり、このため学校を休み家で寝込んでいた。高校性になった頃から頭痛の頻度が増え、学校行事や定期試験が終わった後には決まって頭痛で寝込んでいた。この頃の頭痛は、右側の拍動性の痛みで動くとき痛みがひどくなった。光過敏、音過敏があったが前兆は明らかでなかった。市販薬で我慢していたが35歳頃から近医でエルゴタミン製剤(クリアミン®)を処方され頭痛時に服用していた。40歳頃からほぼ毎日クリアミン®を服用するようになり、少ない日で2錠、多い日には4~5錠内服するようになった。起床時には頭痛があり、

表7 トリプタン乱用頭痛 (Triptan-overuse headache, 8.2.2) の診断基準

<p>A. 以下の特徴の少なくとも一つがあり、基準CとD満たす頭痛が月に15日以上ある</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 片側優位</li> <li>2. 拍動性</li> <li>3. 程度は中等度から高度</li> <li>4. 歩行や階段昇降のような日常動作で増悪する、あるいは避けざるをえない</li> <li>5. 少なくとも以下の一項目を伴う             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 悪心または嘔吐 (あるいはその両方)</li> <li>b) 光過敏と音過敏</li> </ol> </li> </ol> <p>B. 定期的に3ヵ月以上にわたり月に10日以上トリプタンを内服している</p> <p>C. トリプタン乱用中に頭痛の回数が著明に増加した</p> <p>D. トリプタン中止後2ヵ月以内に頭痛が以前の状態に戻る</p>
--

表8 鎮痛剤乱用頭痛 (Analgesic-overuse headache, 8.2.3) の診断基準

<p>A. 以下の特徴の少なくとも一つがあり、基準CとD満たす頭痛が月に15日以上ある</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 両側性</li> <li>2. 圧迫感、締めつけ感 (非拍動性)</li> <li>3. 程度は軽度から中等度</li> </ol> <p>B. 定期的に3ヵ月以上にわたり月に15日以上鎮痛剤のみを内服している</p> <p>C. 鎮痛剤乱用中に頭痛が生じたあるいは著明に悪化した</p> <p>D. 鎮痛剤中止後2ヵ月以内に頭痛が以前の状態に戻る</p>
--

クリアミン®を内服すると30分ぐらいで頭痛が消失する。また数時間すると頭痛が再発し内服すると30分で頭痛が軽快した。頭痛の部位は右優位頭全体で非拍動性で圧迫するような重たいような痛み。若年時の頭痛より程度は軽かった。クリアミン®を飲まないとき拍動性・高度になり嘔吐し寝込むためクリアミン®の服用を繰り返した。50歳頃からは毎日クリアミン®4~5錠を内服するようになった。近医で何度か施行された頭部CT・MRIに異常はなかった。2003年12月1日当科頭痛外来に紹介された。

家族歴: 母, 姉, 長女が片頭痛。

現症: 身長160cm, 体重47Kg, 血圧145/80mmHg, 脈拍84整。一般理学所見, 神経学

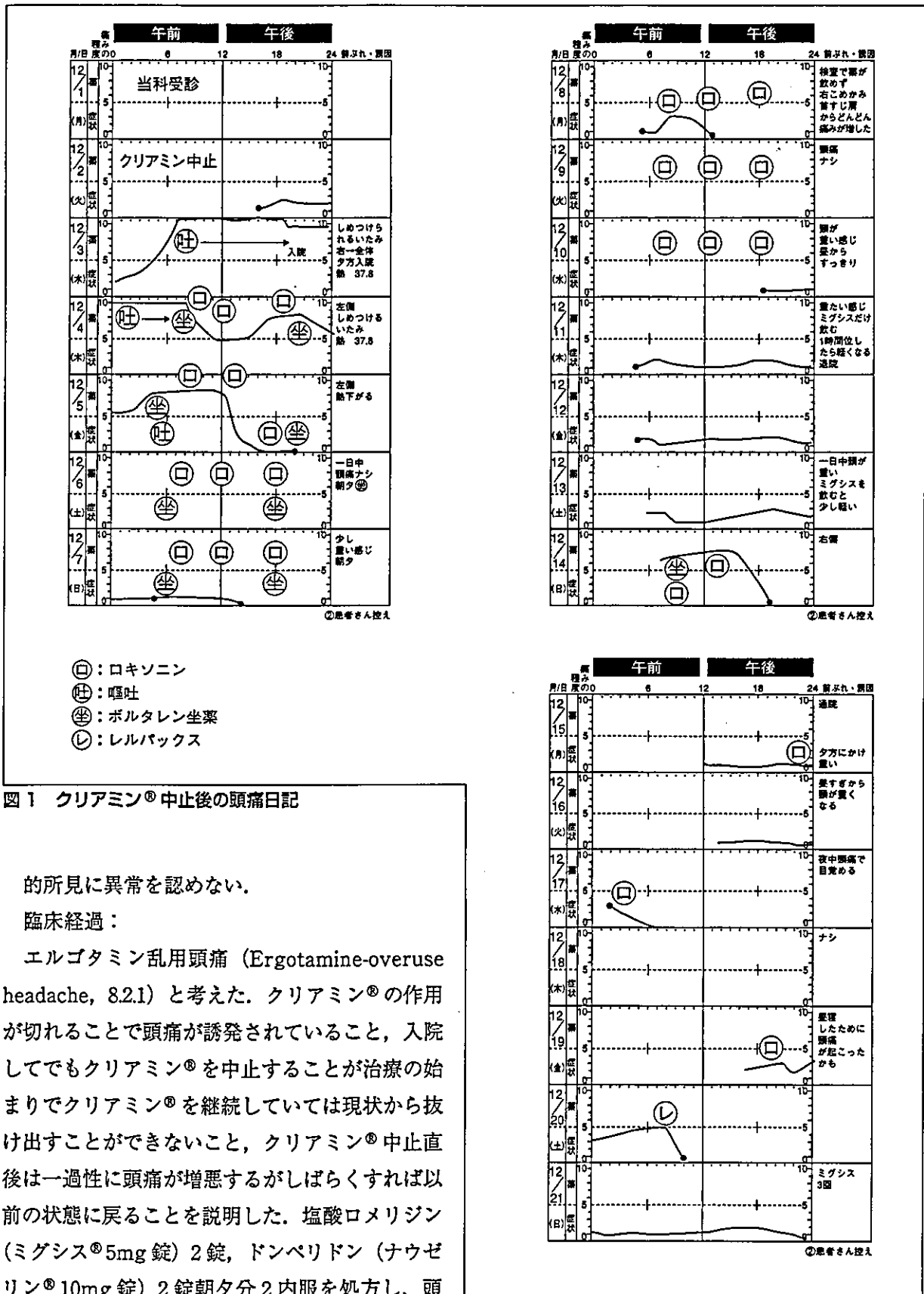


図1 クリアミン®中止後の頭痛日記

的所見に異常を認めない。

臨床経過：

エルゴタミン乱用頭痛 (Ergotamine-overuse headache, 8.2.1) と考えた。クリアミン®の作用が切れることで頭痛が誘発されていること、入院してでもクリアミン®を中止することが治療の始まりでクリアミン®を継続しては現状から抜け出すことができないこと、クリアミン®中止直後は一過性に頭痛が増悪するがしばらくすれば以前の状態に戻ることを説明した。塩酸ロメリジン (ミグシス®5mg錠) 2錠, ドンペリドン (ナウゼリン®10mg錠) 2錠朝夕分2内服を処方し、頭