

血漿 ACE 活性の結果を図 3 に示した。MIG 群で有意 ($p < 0.05$) に高値であった。また、MIG 群を MWA 群、MOA 群にわけた結果を図 4 に示した。CTL 群に対し MWA 群、MOA 群ともに高い傾向を示し、MWA 群で有意 ($p < 0.05$) に高値であった。

次に、血漿 substance P 濃度と ACE 活性の相関関係について検討した。CTL 群、MOA 群では有意な相関関係はみられなかったが、MWA 群においては相関係数 0.337 と低いものの、有意な正の相関関係 ($p < 0.05$) を認めた。

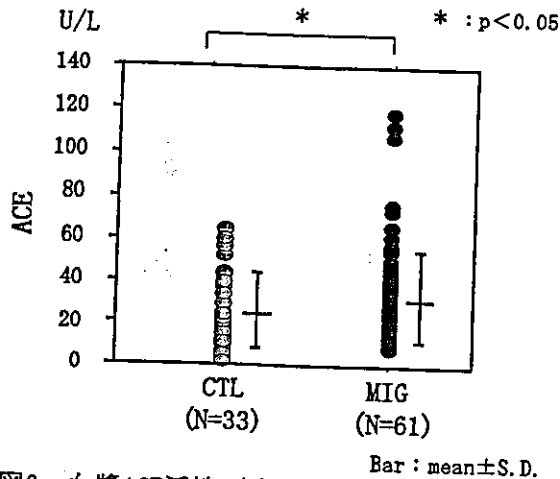


図3 血漿ACE活性 (1)
健常対照者 (CTL) 群 23.7 ± 18.0 U/L, 片頭痛患者 (MIG) 群 34.0 ± 24.9 U/L であり、MIG 群で有意 ($p < 0.05$) に高値であった。

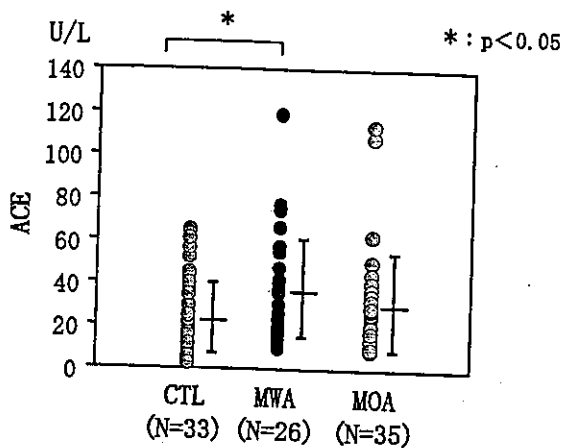


図4 血漿ACE活性 (2)
前兆を伴う片頭痛 (MWA) 群 38.4 ± 25.9 U/L, 前兆を伴わない片頭痛 (MOA) 群 30.8 ± 24.0 U/L であり、健常対照者 (CTL) 群に対し MWA 群、MOA 群ともに高い傾向を示し、MWA 群で有意 ($p < 0.05$) に高値であった。

考察

Moskowitz³⁾らが提唱している三叉神経血管説によれば、何らかの刺激により硬膜血管周囲の三叉神経が活性化され、calcitonin gene related protein (CGRP) や substance P などの炎症性神経伝達物質が放出され局所の神経原性炎症を来し、肥満細胞の脱顆粒、血漿蛋白の血管外への漏出と血管拡張がおこる。この神経原性炎症が三叉神経を刺激して、神経興奮の順行性伝導は中枢に伝達され頭痛として感じられ、逆行性に伝導した神経興奮は、他の部位の三叉神経を活性化し CGRP, substance P などを放出していくことにより神経原性炎症が拡大していくとするものである。我々はこの片頭痛の病態の三叉神経血管説において重要な役割を演じている炎症性神経伝達物質の一つである substance P に注目した。

substance P は分子量 1347.6 のウンデカペプチドであり、一次求心性ニューロン、中枢神経系、消化管に高濃度に存在し、知覚神経の神経伝達物質として注目されている。

発作間欠期の検討では血漿中 substance P 濃度は健常対照者群と比べ片頭痛群において有意に高値であった。従来の検討では、Goadsby⁴⁾の報告によると片頭痛患者 22 例における発作期血漿 substance P 濃度は肘静脈、外頸静脈採血からの血漿を抽出せずに用いた検討でも有意な変化を認めなかった。ただし、健常対照群においては測定感度 (4 pmol/l) 以下であるのに対し、前兆を伴う片頭痛群、伴わない片頭痛群ではともに測定可能であった。4 pmol/l は約 5.4 pg/ml に相当し、今回我々の測定結果の分布範囲と重なる部分が多い。Gallai⁵⁾の報告では末梢静脈から血漿を採取し、C18 カラムにて抽出を施行した検体を用い、健常対照群に対し 30 例の前兆を伴う片頭痛患者群、及び 45 例の前兆を伴わない片頭痛群において発作間欠期、発作期ともに有意な変化を認めなかった。これらの検討は RIA を用いて測定した検討であるが、今回の我々の検討では近年改善が進んできている EIA を用いて測定を行っており、よりわずかな差異を検出している可能性が考えられる。また、検体の抽出処理の有無に値がばらつくとしており、測定系の違いの影響があることも推定される。

血漿以外の検体を用いた報告として Marukawa⁶⁾の唾液中の substance P の検討では有意差は認めないものの健常対照群に比べ、片頭痛群で高値であった。Nakano⁷⁾の血小板中の substance P の検討では片頭痛群は健常対照群に対し有意に高値を呈した。今回我々が検討した末梢静脈中の substance P の正確な由来は不明確であるが、主として血小板由来の substance P を測定しているものと考えられる。血小板は中枢神経系のセロトニン作動性神経の動態を反

映しておりそのモデルとなりうるとの報告⁹⁾もあり、中枢における substance P の変化を間接的に反映した現象を観察している可能性もありうると考えられる。

substance P は主に neutral endopeptidase (NEP) で分解されるが、一部 ACE にても分解される。今回我々は片頭痛患者において末梢静脈血からの血漿を用いて同一検体にて substance P 濃度、ACE 活性を測定し、血漿 ACE 活性が片頭痛群において有意に高値であった。また、同一検体での血漿 substance P 濃度、ACE 活性の関係を検討すると MWA 群において有意な正の相関を認めた。ACE は主に肺をはじめとした血管内皮細胞に存在し、アンジオテンシン I をアンジオテンシン II へ変換する膜酵素である。中枢神経系では特に尾状核に多く存在し、脈絡叢にも存在するとされている。前述のごとく ACE は substance P の分解に関与している。ACE 活性が高い場合、substance P はより多く失活するためその濃度は低下すると推測され、今回の我々の結果と一致しない。しかし、何らかの代償機転が働くことにより substance P 濃度と ACE 活性が伴い上昇し、MWA 群においてのみ正の相関を示したものと考えられる。古和ら⁹⁾は前兆を伴う片頭痛において ACE 遺伝子 DD 多型の出現頻度が健常対照群に比して有意に高頻度であることを報告した。ACE 遺伝子 DD 多型では ACE 活性が上昇することが報告されており¹⁰⁾、今回の我々の結果と合致するものと考えられる。

substance P の receptor は neurokinin-1 (NK-1) receptor とされているが、片頭痛に対して NK-1 receptor antagonist は効果がなかった^{11,12)} という臨床治験報告がある。片頭痛の病態で三叉神経血管説の中において substance P とともに CGRP の関与がいわれており、NK-1 receptor antagonist だけでは神経原性炎症を抑えることができていないことが考えられ、片頭痛の病態において substance P よりも CGRP の方が主要な役割を演じているとの指摘がある。しかしながら、片頭痛患者における ACE 多型の変化や、今回の ACE 活性、substance P 濃度の有意な変化を考慮すると、ACE、substance P も片頭痛の病態において何らかの関与をしているものと考えられる。今後さらなる症例の蓄積と臨床症状との関連の検討などが必要である。

まとめ

1. 片頭痛患者において発作間欠期の血漿 substance P 濃度、ACE 活性を同一検体にて測定した。
2. 片頭痛患者において血漿 substance P 濃度、ACE 活性は有意に高値であった。
3. substance P は片頭痛において主として作用していないが、他の神経伝達物質とともに片頭痛の病態に何らかの関与をしている可能性が考えられた。

参考文献

- 1) Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al: Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 322:19-22, 2001
- 2) Headache Classification Committee of the International Haedache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8(Suppl 7):1-96, 1988
- 3) Moskowitz MA: The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 16:157-68, 1984
- 4) Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R: Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 28:183-187, 1990
- 5) Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, et al: Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 15:384-90, 1995
- 6) Marukawa H, Shimomura T, Takahashi K: Salivary substance P, 5-hydroxytryptamine, and γ -aminobutyric acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache* 36:100-104, 1996
- 7) Nakano T, Shimomura T, Takahashi K, et al: Platelet substance P and 5-hydroxytryptamine in migraine and tension-type headache. *Headache* 33:528-532, 1993
- 8) Malmgren R, Hasselmark L: The platelet and the neuron: two cells in focus in migraine. *Cephalalgia* 8:7-24, 1988
- 9) 古和久典, 安井建一, 楠見公義, ほか. 片頭痛患者におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型性の検討. *日本頭痛学会雑誌* 27:10-12, 2000
- 10) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86:1343-6, 1990
- 11) Goldstein DJ, Wang O, et al: Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine: a crossover study. *Cephalalgia* 17:785-90, 1997
- 12) Diener HC on behalf of the RPR100893 Study Group: RPR100893, a substance-P antagonist, is not effective in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 23:183-5, 2003



頭痛

— 問診, 診察のポイント —

間中病院 院長 間中信也

I 頭痛患者のみきわめ

頭痛診療は問診が決定的役割を果たす¹⁾。頭痛は表1のように体系付けられる。まず頭痛は一次性頭痛 (primary headache) と二次性頭痛 (secondary headache) に分けられる。一次性頭痛は機能的頭痛, 慢性頭痛, 頭痛もちの頭痛, 頭痛症などと, 二次性頭痛は症候性頭痛ともいわれている。二次性頭痛は外科的治療の必要なものとそうでないものとに分けられる。二次性頭痛は患者の予後に重大な影響をおよぼす頭痛であるので, 銀行のガードマン的心境で目を光らせなければいけない。これらを鑑別し検査の方向付けをするのは問診である²⁾。

II 危険頭痛の診断に有用な質問は「増悪していますか」

頭痛を主訴としてに総合診療内科に受診した患

表1 頭痛の臨床的分類

<p>一次性頭痛 片頭痛, 緊張型頭痛, 群発頭痛, その他</p> <p>二次性頭痛 入院必要 (危険な頭痛) 外科的処置が必要なもの (例: くも膜下出血) 内科的処置が必要なもの (例: 髄膜炎) 外来治療でよい (例: かぜ症候群)</p>
--

表2 危険な頭痛の鑑別有用な質問

Q1	(最悪)「これまでで最悪の頭痛か」
Q2	(増悪)「増悪しているか」
Q3	(突発)「突発発症か」

者のうち神経学的異常所見のない264人に表2の3つの質問をした。危険な頭痛と関連する独立要因を分析したところ, 最も陽性的中率が高かったのはQ1の「増悪」での中率は8.0%であった。Q3の「突発」は陽性的中率1.7%であった。3つの質問に非該当の症例は危険な頭痛はなく, 逆にすべてに該当していても危険な頭痛が少なかった。結論としては一般外来での頭痛の鑑別には「増悪」が最も有用であった (馬杉綾子, 第11回日本総合診療医学会, 2003発表)。

III SNOOP 一次性と二次性頭痛を鑑別する臨床の手掛り

一次性と二次性頭痛を鑑別する臨床の手掛りとしてDodickは表3に示すSNOOPに沿ってを区別することを提唱している (2002年第14回片頭痛

表3 SNOOP: 診断の際の臨床的手掛り

- Systemic symptoms/signs (全身性の症状や徴候: 発熱, 発疹, 筋肉痛, 項部硬直, 体重減少。機能的頭痛では発熱はまれ。発熱を伴う頭痛の多くはかぜ症候群。「かぜでこんなにひどいのは初めて」は髄膜炎を疑う)
- Systemic disease (全身性疾患: 悪性疾患やエイズ。癌の既往のある頭痛は脳転移を疑う)
- Neurologic symptoms/signs (神経学的症状や徴候: 麻痺, 複視, 精神症状, てんかんなどがあれば脳腫瘍などの可能性が高い)
- Onset sudden (突然の発症: 雷鳴頭痛→D-16参照)
- Onset after age 40 years (40歳以降の発症: 機能的頭痛の多くは40歳までに発症している。それ以降に発症した頭痛は脳腫瘍や側頭動脈炎など二次性頭痛を疑う。1~3ヵ月前に頭部打撲の既往のある頭痛の約2%は慢性硬膜下血腫)
- Pattern change (パターンの変化: 頭痛頻度が頻繁になる進行性の頭痛, 頭痛の種類の変化)

研究財団国際シンポジウム)。受診時の神経学的検査が正常であった片頭痛患者のうち、重大な頭

蓋内病変を有する者はわずか0.18%であったとい
う。逆にこれらの特徴があれば二次性頭痛を疑い

表4 頭痛の診療情報

時間的プロフィール：発症年齢、頻度、持続、発症の仕方、好発時間帯
頭痛の特徴：局在と側、性状、強さ
随伴症状
頭痛の誘因、増悪因子、軽快因子
家族歴、既往歴
治療歴、診断歴、検査歴

■問診例（回答例は片頭痛の典型例を示す）

- ・頻度（「どれくらいの頻度で起こりますか？」） 回答例：月1～2回
- ・発作持続時間（「どのくらい続きますか？」） 回答例：半日から一日
- ・頭痛の好発時間帯・日内変動（「一日のうち、頭痛の起こる時間帯は決まっていますか？」）
回答例：頭痛で目が覚めます
- ・頭痛の部位（「どこが痛みますか？」） 回答例：こめかみの部分が痛みます
- ・頭痛の性状（「どのように痛みますか？」） 回答例：ズキンズキンと痛みます
- ・頭痛の強さ（「どのくらい痛みますか？」） 回答例：とてもつらいです
- ・生活支障度 回答例：寝込んでしまいます
- ・頭痛の誘因（「どのようなときに痛みがひどくなりますか？」）
回答例：歩くと頭に響きます
- ・随伴症状（「頭痛以外にどのような症状がありますか？」）
回答例：悪心・嘔吐がします

●氏名 _____ ●受診日 _____

●頭痛は、いつ、どんな風に始まりましたか？（ _____ ）

●今も同様の痛みが続いていますか？ はい いいえ

頭痛はどれくらいの頻度で起こりますか？ → 週に（ ）回ぐらい 月に（ ）回ぐらい 年に（ ）回ぐらい その他

その痛みはどれくらい続きますか？ → 3時間以内 4時間以上 半日 1日 2日 3日 1週間 1年中

1日のうち、痛みが起る時間帯は決まっていますか？ → はい いいえ それは、いつ頃ですか？

どこが痛みますか？ → _____

いつも同じところが痛みますか？ → はい いいえ

どのように痛みますか？ → _____

どのくらい痛みますか？ → 例えば、じっとしていられない、頭をかかえて転げまわる 例えば、寝込んだり、何も出来ない、じっとしていたい 例えば、我慢はできる程度（仕事、家事等は何とかなる） その他

どのような時に、痛みがひどくなりますか？ → _____

頭痛以外にどのような症状がありますか？ → ●目の前に光がチカチカ出たり、文字が見えにくくなったりする ●顔面紅潮 ●痛みがある方の眼から涙が出る、充血する ●脱力感 ●音や光に敏感になる
●鼻汁、鼻づまりがある ●肩や首筋の凝り ●口や手のしびれ ●吐き気、嘔吐 ●その他

図1 頭痛問診表 (ADITUS Japan)

画像検査などを行う。二次性頭痛の特徴は「いままで経験したことのない頭痛学」あるいは「初めての最悪な頭痛（first or worst headache）」である。

Ⅳ 一次性頭痛の問診

プライマリケアの現場で出会う頭痛の大部分は一次性頭痛である。主要な一次性頭痛の特徴は **B-14** を参照されたい。救急的に来院する一次性頭痛のなかでも最も多いのは片頭痛であり約90%を占める。頭痛診療でなによりも大切なことは、慢性頭痛の特徴を知悉しておくことである³⁾。頭痛の問診は表4に示す頭痛の情報を系統的に収

集する。頭痛がいつから、どのように始まり、どのくらいの頻度で、どのような頭痛があるか、などの点を明らかにしていく⁴⁾。多忙な臨床医が短時間に正確な問診するにはADITUS Japan（頭痛啓発活動に取り組む組織<http://www.aditus-japan.com/>）が開発した頭痛問診票（図1）を利用するとよい⁵⁾。

関連項目

- 「頭痛」 → **B-14**
（診断へのポイント，注意点，薬の違い，例外の可能性）
- 「突然の頭痛」 → **D-16**
（速やかな判断と対応が必要なもの）

（参考文献）

- 1) 畑隆 志：頭痛診療の実際—問診。モダンフィジシャン，20：717-724，2000。
- 2) 鈴木一郎：危険な頭痛と危険でない頭痛の鑑別。診断と治療，86：859-864，1998。
- 3) 濱田潤一：診断基準と診断の実際。日内会誌，90：581-587，2001。
- 4) 浅野賀雄，島津邦夫：頭痛患者の診かたと鑑別診断。内科，81：634-638，1998。
- 5) 平田幸一：頭痛医療の現状と今後。日内会誌，90：574-580，2001。



突然の頭痛

間中病院 院長 間中信也

I 突然の頭痛を診たら 必ずくも膜下出血を疑え

最近、突然発症する頭痛は、雷鳴頭痛 (thunderclap headache)¹⁾ と総称されるようになった。雷鳴頭痛とは1分以内にピークとなる劇症頭痛である。しかし神経痛は含めない。くも膜下出血は雷鳴頭痛の代表例であり、「最初にして最悪の頭痛 (first worst headache)」が特徴である。その見逃しは悲劇的な結果を招く。髄膜刺激症状としては悪心・嘔吐はしばしば随伴するが、項部硬直は欠如することが多い。くも膜下出血の頭痛は「気が遠くなる感じ」を伴うことが特徴の一つといえる。くも膜下出血の原因は、40歳以上では脳動脈瘤の破裂がもっとも多い。それより若年であると脳動脈奇形、小児ではもやもや病の可能性が高い。

II 雷鳴頭痛を診たら…

CTはすべての雷鳴頭痛患者の診断に不可欠な検査である。鞍上槽 (ペンタゴンないしダビデの星といわれる) を満たしている高吸収域の出血所見 (図1) により容易に診断がくだせるが、出血量が少ない場合、出血から時間が経過した場合にはくも膜下出血がはっきりしないケースもある (図2)。その場合もシルビウス裂の血液、あるいは脳溝がはっきりと見えない所見 (effacement sign) を見逃さないようにする。くも膜下出血のCT陽性率は12時間以内98%、24時間以内93%、24時間以降86%、2日76%、5日後58%である²⁾。

時間を経過したくも膜下出血の診断にMRIのFLAIR画像が有用といわれている。

CTが陰性であるか、所見があいまいな場合、腰椎穿刺が必要となる。ただしCTで出血が証明された場合は腰椎穿刺は不要である。発作後12時間～2週間に腰椎穿刺を行った場合の検出感度は100%である。1ヵ月以上経過した場合はCTも腰椎穿刺もくも膜下出血を証明できなくなるので、くも膜下出血が疑われるケースには動脈瘤を証明するためにMRAを施行する。

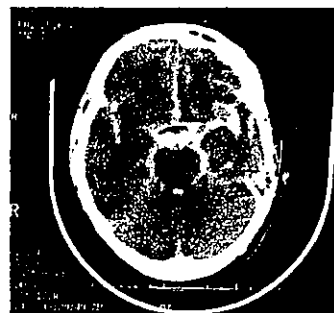


図1 くも膜下出血のCT画像
鞍上槽に高吸収域を認める。

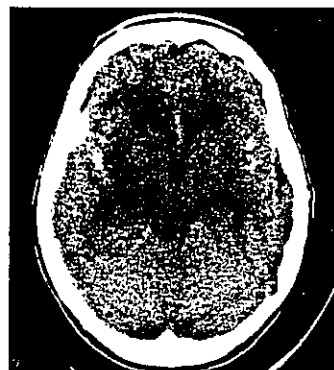


図2 くも膜下出血のCT画像
出血が少ない場合は正常と誤診されやすいが、シルビウス裂の高吸収や脳溝の消失所見に注意を払う。

Ⅲ くも膜下出血と分かったら

すぐに脳神経外科に転送する。転送時は血管確保，気道確保ともに手馴れた降圧・鎮痛・沈静処置を施す。たとえば降圧はニフェジピン（アダラート®）の5～10mg服用（やむおえなければ舌下投与），鎮痛にはペンタゾシン（ペンタジン®）15～30mg静脈投与，沈静にはジアゼパム（セルシン®）5～10mgを緩徐に静脈投与する。鎮静にはヒドロキシジン（アトラックス®）を25～50mg筋注もしくは静注してもよい。脳神経外科では脳血管造影，3DCTAにより，破裂部位を確認し，脳動脈瘤頸部のネッククリッピング術や血管内治療によるコイル塞栓術を行う。

Ⅳ 頭痛が軽微なくも膜下出血もある

藤岡らによるとくも膜下出血のうち雷鳴頭痛を呈したのは63%であり，14%は軽症の頭痛から始まり後に激しい頭痛に転化したが，8%の症例は頭痛が目立たなかったという⁹⁾。頭痛を欠く症例の主訴は血管断裂感，頭重，気分不快，眼症状，めまい，頸や肩を叩かれた感じなどであった。プライマリの現場ではくも膜下出血を片頭痛，高血圧，かぜと誤診するケースが2割程度あるといわれているが，非典型的なくも膜下出血は見逃しやすいことを肝に銘ずる。いっばんに神経系主訴を訴える急患にはCT検査を行っておいたほうが無難であろう。

雷鳴頭痛の原因は

Ⅴ くも膜下出血だけではない

雷鳴頭痛は症候性と特発性に二大別される。症候性雷鳴頭痛としては，くも膜下出血，未破裂動脈瘤，脳静脈血栓症，動脈解離，下垂体卒中などさまざまな疾患や原因があげられる（表1）。動脈瘤破裂に先立つ突然の頭痛を前哨頭痛（sen-

表1 雷鳴頭痛の原因

症候性雷鳴頭痛
くも膜下出血
未破裂動脈瘤
動脈解離
椎骨動脈解離
頸動脈解離
脳静脈洞血栓症
下垂体卒中
特発性頭蓋内圧低下症
特発性斜台後部血腫
高血圧クリーシス
褐色細胞腫またはクロム親和性細胞腫など
機能性雷鳴頭痛
性行為に伴う頭痛
労作性頭痛
飛行機頭痛
副鼻腔炎のためのbarotrauma
原因不明
一次性雷鳴頭痛
可逆性血管攣縮を伴わない
可逆性血管攣縮を伴う

tinel headache) あるいは警告頭痛（warning headache）という。その頭痛の原因はminor leakの可能性が高い。そのほか未破裂動脈瘤の6%に雷鳴頭痛を伴うことがある。未破裂動脈瘤が頭痛を起こす機序としては，瘤の急速な膨脹，限局的出血などが想定されている。これらの疾患はCTのみでは看過される可能性が高く，MRの併検が勧められる。

Landtblomらの疫学調査によると，1年あたりの雷鳴頭痛発現率は，18歳以上の住民10万人につき43名であった。その11.3%がくも膜下出血であったが，大多数（73%）は原因不明であった。8%は性交時に発現し，そのうちの2割がくも膜下出血であった。この調査は雷鳴頭痛で臨床的にもっとも重要な原因はくも膜下出血であるが，実際は原因不明のものが大半であることを示している。

Ⅵ 一次性雷鳴頭痛 (primary thunderclap headache)

2004年に公表された国際頭痛学会（International Headache Society：IHS）の新頭痛分類では

一次性雷鳴頭痛が公式に認知され、コード番号4.6が与えられた。4.2一次性咳嗽性頭痛、4.3一次性労作性頭痛、4.4性行為に伴うの機能性頭痛は、雷鳴頭痛として現れることがあるが、その場合は4.6ではなく、該当する頭痛のコードを付ける。

一次性雷鳴頭痛は破裂脳動脈瘤に似る突発性の強度の頭痛であり、髄液と画像診断は正常であることが必須である。診断基準は以下のとおりである。

診断基準：

- A. 基準BとCを満たす重症頭痛
- B. 以下の両方の特徴：
 - 1. 突然発症。1分以内に最高の強さに到達する
 - 2. 1時間から10日間持続する
- C. 発症後、週または月にわたって定期的に反復しない
- D. ほかの疾患に起因しない

一次性雷鳴頭痛は可逆性血管攣縮を伴わないものと伴うものに大別され、伴うものはCall-Fleming syndromeといわれる³⁾。び慢性血管攣縮を伴った特発性雷鳴頭痛は局所の変動性神経学

的症候、痙攣また梗塞を続発することがある。血管攣縮を伴う例の治療にはカルシウム拮抗薬が試みられている。一般的には、CT・髄液正常、かつ神経学的所見のない雷鳴頭痛患者の多くは脳動脈瘤を持たず予後良好であり、脳血管造影までは必要ないとされている。

まとめ

突然発症の頭痛は雷鳴頭痛 thunderclap headacheといわれる。もっとも重要な原因疾患はくも膜下出血である。CT/MRIないし腰椎穿刺を積極的に行うという心構えが必要である。一次性雷鳴頭痛は除外診断のうえに成り立つ。頭痛の性状からはくも膜下出血と一次性雷鳴頭痛を鑑別することは不可能である。雷鳴頭痛の原因疾患は脳神経外科的救急処置が必要なものが多く、雷鳴頭痛は診断の過程から脳神経外科ないし神経内科に委ねたほうが安心である。

関連項目

- 「頭痛」→Ⅱ-4)
(問診、診察のポイント)
- 「頭痛」→Ⅱ-14)
(診断へのポイント、注意点、薬の違い、例外の可能性)

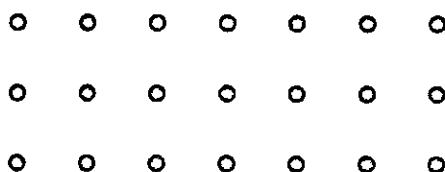
(参考文献)

- 1) Dodick DW : thunderclap headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 72 : 6-11, 2002.
- 2) Edlow JA, Caplan LR : Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med, 342 : 29-36, 2000.
- 3) 藤岡正導, 村上雅二, 小山太郎, 他 : 頭痛のないくも膜下出血. 脳卒中, 22 : 253, 2000.
- 4) Landtblom A-M, Fridriksson S, Boiviel I, et al : Sudden onset headache : a prospective study of features, incidence and causes. Cephalalgia, 22 : 354-360, 2002.
- 5) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification Of Headache Disorders ; 2nd Edition. Cephalalgia, 24 (suppl 1) : 51-52, 2004.

頭痛の治療薬

—治療アルゴリズムを考慮した頭痛治療—

間中信也 間中病院 (神奈川県)



SUMMARY

片頭痛は診断を吟味したうえでトリプタン製剤（1回1～2錠）を処方する。服用のタイミングは早期服用が有利である。軽症例には消炎鎮痛薬の早期服用でもよい。制吐薬を併用すると悪心・嘔吐が抑制でき、薬剤効果発現が早まる。悪心・嘔吐で服薬が不可能な重症例にはスマトリプタン皮下注射あるいは点鼻液を投与する。月10回以上頓挫薬を使用するケースには片頭痛予防薬を使用する。予防薬としては塩酸ロメリジンが第一選択である。緊張型頭痛の治療にはNSAIDsが、群発頭痛の予防にはベラパミルが第一選択となる。

はじめに

頭痛治療は正しい頭痛診断から出発する。まず二次性頭痛（症候性頭痛）の除外が大前提となる。二次性頭痛は、「いままでにない頭痛」, 「first, worst headache」が特徴である。とくに突然の頭痛はくも膜下出血の可能性があり、臨床的緊急課題となる。一次性頭痛（機能的頭痛）、俗に「頭痛持ちの頭痛の頭痛」は慢性反復性の経過をたどる。一次性頭痛は片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛の3種類に大別され、有病率はそれぞれ8.4%, 22%, 0.01%とされている。このなかで生活支障度が高く、かつ頻度も多い片頭痛に主軸において頭痛の薬物治療を解説する。

① 片頭痛の治療ガイドライン

片頭痛の特徴は、episodicに発生し4～72時間続く頭痛、片側性・拍動性・生活支障・運動過敏の2項目以上、悪心・嘔吐/音&光過敏のいずれかがあることである。片頭痛の20%は閃輝暗点を伴う。この片頭痛のEBM（エビデンスに基づく医療）に準拠した治療の方針としては2000年に米国の片頭痛治療ガイドライン¹⁾、2002年に日本神経学会から頭痛の治療ガイドライン²⁾が公表された (<http://www.neurology-jp.org/guideline/headache/index.html> 参照)。片頭痛の急性期治療薬は3種類に大別される (表1)。これら

表1 片頭痛の急性期治療

<p>特効的治療薬（セロトニン作動薬） エルゴタミン製剤（カフェルゴット、クリアミンなど） スマトリプタン（注射・点鼻・経口）、ゾルミトリプタン（経口・口腔内速溶錠）、エレクトリプタン（経口）、リザトリプタン（経口・口腔内崩壊錠）</p> <p>鎮痛薬 非ステロイド性消炎鎮痛薬（アスピリン、メフェナム酸など） ビリン系鎮痛薬（スルピリン、セデスなど） 非ビリン系鎮痛薬（アセトアミノフェンなど）</p> <p>制吐薬 ドンペリドン、メトクロプラミド</p>
--

表2 片頭痛治療アルゴリズム

<ol style="list-style-type: none"> 1. 片頭痛の正しい診断（診断基準に準拠）を得る。 2. 軽い片頭痛の場合（生活支障がない）は使い慣れた鎮痛薬を早期服用する。 3. 中等症以上の片頭痛（生活支障がある）の場合は発作の早期にトリプタン製剤を服用する。 4. 悪心・嘔吐を伴う片頭痛はスマトリプタンの点鼻液あるいは皮下注射液を使用する。 5. トリプタンは予防的に服用しない 6. 片頭痛治療には制吐薬（例：ドンペリドン）を積極的に併用する。 7. 緊張型頭痛と片頭痛が並存する場合は： <ol style="list-style-type: none"> 7-1. 頭痛の早期（片頭痛が緊張型頭痛か区別がつかない段階）には鎮痛薬を服用する（例：アセトアミノフェン）。 7-2. 鎮痛薬服用30～60分後に頭痛が増強してきたら、あるいは片頭痛と直感できた時点でトリプタンを服用する。 8. 月10回以上頓挫薬を服用する場合は片頭痛予防薬を併用する。
--

のガイドラインが一致して薦めるのはトリプタン系薬剤で、片頭痛の原因となっている脳血管に選択的に作用して頭痛を頓挫させる画期的新薬である^{3,4)}。トリプタンの登場により片頭痛の治療は一新した。そこでトリプタンを中心とした片頭痛の治療アルゴリズムを表2に示す。以下アルゴリズムの根拠と詳細を解説をする。

② トリプタン系薬剤の種類

片頭痛の発生機序については現在三叉神経血管説が有力である。この説によると、片頭痛は血管周囲の三叉神経終末から血管作動性ペプチドが放

表3 トリプタン系薬剤
(5-HT_{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療薬)

<p>一般名コハク酸スマトリプタン sumatriptan succinate 発売名イミグラン錠 50 IMIGRAN Tablets 製造発売元グラクソ・スミスクライン株式会社 薬価収載年月日 2001年8月</p> <p>一般名コハク酸スマトリプタン sumatriptan succinate コハク酸スマトリプタン注射液 発売名 イミグラン注3 IMIGRAN Injection 製造発売元グラクソ・スミスクライン株式会社 薬価収載年月日 2000年4月</p> <p>一般名コハク酸スマトリプタン sumatriptan succinate 発売名イミグラン点鼻液 20 Imigran Nasal Spray 製造発売元グラクソ・スミスクライン株式会社 薬価収載年月日 2003年6月</p> <p>一般名ゾルミトリプタン zolmitriptan 発売名ゾーミツグ錠 2.5mg Zomig Tablets 製造発売元アストラゼネカ株式会社 薬価収載年月日 2001年8月</p> <p>一般名ゾルミトリプタン口腔内速溶錠 発売名ゾーミツグRM錠 2.5mg Zomig RM Tablets 2.5mg 製造発売元アストラゼネカ株式会社 薬価収載年月日 2002年6月</p> <p>一般名臭化水素酸エレクトリプタン eletriptan hydrobomide 発売名レルパックス錠 20mg RELPAX Tablets 製造発売元ファイザー株式会社 薬価収載年月日 2002年7月</p> <p>一般名 リザトリプタン Rizatriptan 発売名 マクサルト錠 10mg Maxalt Tablets 発売元 エーザイ株式会社 薬価収載年月日 2003年9月</p> <p>一般名 リザトリプタン Rizatriptan 発売名 マクサルトRPD錠 10mg Maxalt RPD Tablets (口腔内崩壊錠) 発売元 エーザイ株式会社 薬価収載年月日 2003年9月</p>

出され、血管の拡張と無菌性の炎症がその原因となる^{4,5)}。片頭痛に関係する血管、三叉神経に存在する5-HT_{1B} および5-HT_{1D} 受容体を選択的に作用するトリプタン系薬剤（5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬）は、2000年4月のスマトリプタンの皮下注射液（商品名イミグラン®注3）から始まり、2004年には4品目の経口剤、点鼻液、口腔内速溶錠・崩壊錠ののべ8製剤が薬価収載され、わが国も本格的なトリプタン治療時代を迎えた。これらの製剤の一覧は表3に示す。

③ トリプタン系製剤の特徴

注射剤はきわめて即効性であり（10分で効果発現），群発頭痛にも適応を有し，悪心・嘔吐で経口剤が服用できない患者にも投与できるメリットがあったが，医療機関に受診しないと投与が受けられない不自由さがあった．経口薬は患者の手元においていつでも服用できる点が最大のメリットである．従来の抗片頭痛薬（消炎鎮痛薬，エルゴタミン製剤）は片頭痛のごく初期の服用は有用であったが，頭痛極期には無力であった．トリプタンは本格化した激しい頭痛をも抑制し，患者のQOLをいちじるしく改善させる³⁻⁵⁾．ただし効果の発現には1時間内外の時間を要する．

最近発売された口腔内速溶錠・口腔内崩壊錠は水なしでも服用可能な点が特徴であり，いつ起こるかわからない片頭痛患者「いつでもどこでも」有用できる点がウリである．点鼻液は投与後15分で効果を発現し，注射薬に近い即効性を持つ．悪心・嘔吐を伴う場合にも投与可能である．欠点は点鼻液が口腔内に回り苦味があることである．

④ トリプタン系製剤の適応と用法・用量

トリプタン経口剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準（片頭痛の診断の項 p.49 参照）により「片頭痛」の確定診断が行われた場合にのみ投与する．片頭痛とは異なった頭痛および随伴症状のある患者は，くも膜下出血や脳腫瘍などほかの原因による頭痛の可能性があるため，頭痛の原因を特定してから投与する．また家族性片麻痺性片頭痛，脳底型片頭痛（めまいなど脳幹症状を伴う片頭痛）あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しない．

〔処方例〕

イミグラン®錠50 1錠 6回分（片頭痛時頓

用，効果不十分時は2時間後に1錠追加可能，一日4錠まで）

悪心・嘔吐の強いケースは，イミグラン®点鼻液20を処方する．イミグラン®錠50は，ゾーミック®錠2.5mg，ゾーミック®RM錠2.5mg（口腔内速溶錠），レルパックス®錠20mg，マクサルト®錠10mg，マクサルト®RPD錠10mg（口腔内崩壊錠）と置き換えが可能である．ただしレルパックス®とマクサルト®は一日2錠まで，マクサルト®は初回は1錠に限られる．1錠で効果が不十分である例には，次回は片頭痛発現時から1回服用量として2錠を経口投与することができる（マクサルト®は1錠のみ）．あるトリプタンが無効でも他のトリプタンが有効のこともある．

1ヵ月に10回を超えて服用するケースは片頭痛予防薬を併用して頓挫薬の服用を減らす工夫が必要となる．一般にトリプタンや鎮痛薬を月10回以上使用するケースは薬剤誘発性頭痛を招来する可能性がある．トリプタンは安全性の高い薬ではあるが乱用例も報告されている．

⑤ トリプタン系経口剤使用上の注意

本剤は頭痛発現時にのみ使用し，予防的には使用しない．また前兆（閃輝暗点）を抑制する効果もない．トリプタンは片頭痛のどのタイミングでも有効とされるが，やはり早期服用が有利である（有効率：重症時61%，軽症時91%）⁶⁾．これまでトリプタンは片頭痛の極期に有効という前宣伝が行き届いたせいも，最盛期に服用するよう指導されがちであった．これは適切でない．片頭痛と見極めがつけば早期服用するのが得策である．

本剤投与によりまったく効果が認められない場合は，その頭痛発作に対しては追加投与をしない．無効の場合は診断を再検討する．経口剤（スマトリプタン）投与後にスマトリプタン注射液を追加投与する場合には，少なくとも2時間以上を

表4 トリプタンとNSAIDsの比較

	トリプタン	NSAIDs
作用機序	5-HT _{1B/1D} 作動薬	Prostaglandin 産生抑制
作用点の相違	根本治療	対症治療
胃腸管障害	なし	あり
効果のタイミング	どの時期にも有効	初期にのみ有効
威力	消防車	消火器（初期消火に有用）
緊張型頭痛	無効	有効
虚血性心疾患	禁忌	服用可能
喘息	可能	禁忌

あける。その逆に、注射液投与後にスマトリブタン錠を追加投与する場合には1時間以上の間隔をおく。

トリプタンの服用禁忌は虚血性心疾患、脳血管障害、一過性脳虚血発作（TIA）の既往、末梢血管障害、高血圧症などが挙げられている。心電図の服用前チェックは義務付けられていないが、40歳以降は心電図を検査しておいたほうがよい。他の種類のトリプタン製剤、あるいはエルゴタミン製剤を服用している場合は24時間の間隔をあける。ジヒデルゴット®は低血圧治療に使用されていることが多いのでとくに注意を要する。

⑥ エルゴタミン製剤の評価

エルゴタミンは各種のセロトニン受容体をはじめ、アドレナリン受容体およびドパミン受容体に対しても親和性を持つため、頭痛改善効果とは無関係な種々の作用、たとえば悪心・嘔吐や末梢血管収縮作用を発現する。また月10回以上服用すると薬剤誘発性頭痛を引き起こす。エルゴタミン製剤は歴史が古いが、エビデンスは乏しく米国神経学会の片頭痛治療ガイドライン¹⁾ではグループ3（臨床試験、効果のいずれかが不足）に分類されている。トリプタン時代の今となってはもはや片頭痛治療薬の主流からは外れた。エルゴタミン製剤はトリプタン無効例など、投与すべき片頭痛患者は限られるが、片頭痛発作の初期に用いられ

ある程度有効な薬剤である。しかしトリプタンとは24時間併用禁忌なのでトリプタンを使う可能性のある例にはあえて処方しない。

⑦ 消炎鎮痛薬

鎮痛薬は片頭痛の初期に服用するとある程度の効果が期待されるが、片頭痛の極期には無効であるばかりか、消化管障害を増悪させ、患者をかえって苦しめる結果となっていた。消化管障害が少ないという点ではアセトアミノフェンが推奨される。日本神経学会のガイドラインでは片頭痛の軽症例には非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が勧められている（お勧め度B）。具体的にはアスピリンについては、欧米では650-1000mgの使用が多いが、わが国では330-660mgが勧められている。アスピリンは小児の発熱時に使用するとライ症候群（脳症）を起こす可能性があるので小児には禁忌であり、アセトアミノフェン製剤が第一選択となる。

⑧ 制吐薬

メトクロプラミド（プリンペラン®）、ドンペリドン（ナウゼリン®、口腔内崩壊錠のドンペリドンなど）の胃蠕動亢進性制吐薬は、ドパミンD₂拮抗作用を有する。単独の片頭痛治療薬としては、有効性は限られるが、片頭痛のつらい随伴症状である悪心・嘔吐には効果がある。とくに

NSAIDs, エルゴタミンの併用薬として有用性がある (お勧め度 A)。制吐薬はつぎの3つの効用があり, 片頭痛急性期治療において積極的に併用されるべきである。①頓挫薬の吸収を早め有効率を高める⁷⁾, ②悪心・嘔吐を鎮める, ③片頭痛の頓挫が期待できる。頓挫薬を月10回以上服用するようなケースは次に述べる片頭痛予防薬の使用を考慮する。

⑨ 層別治療と逐次治療

片頭痛の投薬方針は層別治療が原則である。すなわち中等症以上の片頭痛にははじめからトリプタンを使用する。このほうが患者のQOL改善効果が優れることが実証されている。重症度判定にはMIDASという重症度判定尺度を用いる (詳細は <http://www.aditusjapan.com/mi0315.html> 参照)。片頭痛は緊張型頭痛を併せ持っている患者の病初には緊張型頭痛か片頭痛かの区別がつかない。その場合はまず鎮痛薬 (アセトアミノフェンなど) を服用し, 片頭痛と見極めがついた段階でトリプタンを服用する方法もある。予兆のときに制吐薬を服用するとなお好都合である。

⑩ 片頭痛予防薬

片頭痛の頓挫薬 (NSAIDs, エルゴタミン, トリプタン) を連日のように数ヵ月用いると薬剤誘発性頭痛を招きかえって頭痛がこじれる。片頭痛が慢性化したものを変容性片頭痛という。これを防ぐには頓挫薬を月10回以内に押えることである。月10回以上の頓挫薬服用を要する例には片頭痛予防薬を用いる。

これまで片頭痛予防薬には数十種類の薬剤が知られている。なかでもエビデンスがあるのはアミトリプチリン (トリプタノール[®]), バルプロ酸 (デパケン[®]), プロプラノロール (インデラル[®]) であるが⁸⁾, これらはいずれも保険適応外である。

わが国ではカルシウム拮抗薬の塩酸ロメリジン (ミグシス[®]・テラナス[®]) が片頭痛に保険適応を取得しており, これが実質的に第一選択となる。塩酸ロメリジンは1錠5mgを2~4錠分2で使用する。3ヵ月間の投与の上で効果を判定する。無効の場合はほかの予防薬の使用を考慮する。

⑪ 片頭痛急患

頭痛の急患を治療する場合, まずくも膜下出血など症候性頭痛との鑑別が急務である。片頭痛急患は悪心・嘔吐に苦しんでいることが多いので, 悪心・嘔吐に対してアタラックス[®]P50mgあるいは塩酸クロルプロマジン (コントミン[®]) 25mg筋注, あるいはプリンペラン入りのラクテックを点滴静注する。片頭痛であればスマトリプタン皮下注が特効的である。スマトリプタンの在庫がない場合あるいは禁忌に相当する症例の場合は, インドメタシン (インダシン[®]) ないしジクロフェナク (ボルタレン[®]) 坐薬を投与する。ジアゼパムの静注で一睡させると片頭痛はかなり軽減する。レパタン[®] (0.2, 0.3), ソセゴン[®]・ペンタジン[®] (15, 30) はやむをえない場合に限り投与する (中毒者に嚴重注意)。

⑫ 緊張型頭痛

日本神経学会のガイドライン²⁾ではアスピリン (わが国では330-660mg) などNSAIDsが第一選択とされている。ただし長期連用 (アスピリンであると月50g以上の連用) による薬剤誘発性頭痛に注意する。カフェインとNSAIDsとの併用はエビデンスがある。予防的投薬として推奨されるのは抗うつ薬, とりわけ三環系抗うつ薬 (アミトリプチリン (トリプタノール[®]) など) である。10-30mgを眠前投与する。緊張型頭痛の治療は, むしろ生活習慣の改善が大切であり, 複眼的対策が望まれる⁹⁾。

13 群発頭痛

ある期間に限定して連日短時間起こる眼窩部周辺の激痛発作である。これに流涙、鼻閉、鼻漏、結膜充血などの自律神経症状を伴うのが特徴である。群発頭痛には間欠期のある反復発作型のものと寛解期のない慢性型に大別される。1998年国際セミナーのコンセンサスによれば¹⁰⁾、急性

期は7L以上の酸素をフェースマスクで吸入させるかスマトリプタンの皮下注射（保険適応）が即効的である。群発頭痛の予防にはベラパミル（ワソラン®）は群発頭痛に対してもっともエビデンスの確立した予防薬である（保険適応外）。6錠（240mg）服用すると予防効果がかなり期待できる。

(参考文献)

- 1) 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.
- 2) 日本神経学会治療ガイドライン AdHoc 委員会：慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経学*, 42 : 322-362, 2002.
- 3) 鈴木則宏：片頭痛の発生機序と新しい治療. *脳神経*, 52 : 287-295, 2000.
- 4) 山田健太郎, 他：片頭痛 スマトリプタン. *日内会誌*, 90 : 607-612, 2001.
- 5) 荒木信夫：病態解明と治療の進歩, 片頭痛. *日医雑誌*, 128 : 1620-1624, 2002.
- 6) Cady RK, Sheftell F, Lipton RB, et al. : Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain : retrospective analyses of data from three clinical trials. *Clin Ther*. 22 : 1035-1048, 2000.
- 7) Volans GN : The effect of metclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol*, 2 : 57-63, 1975.
- 8) 鈴木則宏：片頭痛, 発作予防薬. *脳の科学*, 23 : 495-505, 2001.
- 9) 間中信也：緊張型頭痛のメカニズムと治療. *痛みと臨床*, 7 : 28-35, 2002.
- 10) 鈴木則宏：群発頭痛の治療. *医薬ジャーナル*, 36 : 3067-307, 2000.

■特集/片頭痛の治療—トリプタン製剤の比較—

2. トリプタンの使用経験*

間 中 信 也**

Key words : triptan, migraine, nonresponder, preference, allodynia

はじめに

片頭痛治療はセロトニン5-HT_{1B/1D}受容体作動薬であるトリプタン系薬剤(以後、トリプタン)の登場により一新した¹⁾。世界では現在スマトリプタン(sumatriptan), ゾルミトリプタン(zolmitriptan), エレトリプタン(eletriptan), リザトリプタン(rizatriptan), ナラトリプタン(naratriptan), アルモトリプタン(almotriptan), フロバトリプタン(frovatriptan)の7種類のトリプタンが使用されている。本邦では諸外国に遅れること10年を経て2000年4月にトリプタン皮下注射が使用認可され, 2001年に経口薬も市販された。2004年5月現在スマトリプタン, ゾルミトリプタン, エレトリプタン, リザトリプタンの4種類が承認され, 錠剤, 口腔内速溶錠(RM)・崩壊錠(RPD), 点鼻液・皮下注射液の4剤形, のべ8製剤が使用可能となった(表1)。これによって, 本邦でも患者のニーズにあった薬剤が選択可能となり, 本格的な片頭痛治療が可能となった。トリプタンは, 種類を問わず, 片頭痛急性期治療において高い有効性とエビデンスレベルを誇り, 米国神経学会の片頭痛治療ガイドライン²⁾, 日本の神経学会の慢性片頭痛ガイドライン³⁾のいずれでももっとも推奨される治療薬に位置づけられている。本稿は, 第31回日本頭痛学会総会(2003)で発表した筆者のトリプタン使用経験をもとに, これまでの文献報告を総括してトリプタンの選択と使用の実際について解説する。

I. トリプタンの使用経験

1999年2月～2003年8月の4年6カ月間に当院頭痛外来に登録された頭痛患者5,522名中, 片頭痛は1,817例(33%)で, そのうちトリプタンは1,155例(片

頭痛の63.6%)に使用された。2002年8月から1年間, 片頭痛103例から得た209発作時のトリプタンの効果に関するアンケート結果⁴⁾について概要を述べる。調査時点(2003年8月)ではリザトリプタン(2003年9月発売)は発売されてなかったため, スマトリプタン92例, ゾルミトリプタンRM錠29例, エレトリプタン70例の3種類について検討した。対象の平均年齢は43.7歳(21～65歳), 頭痛発現から服薬までの平均は142分であった。

効果についてみると, 著明改善(頭痛消失)39%, 改善(頭痛半減)38%, やや改善14%, 無効・悪化9%であり, 改善以上は77%と投与例の3/4に満足すべき効果が得られた。トリプタン服用前後のVAS(visual analog scale)は投与前平均6.6が2時間後3.3に低下した。薬剤別の改善率はスマトリプタン76%, エレトリプタン86%, ゾルミトリプタン59%であった。ただし, 薬剤投与時のランダム性は十分でないため, この数字は薬剤の優劣をあらわすものではない。効果出現までの平均時間は服用後105分であった。トリプタン無効例では, 頭痛発現から服薬まで平均が254分と服用の遅いケースが多かった。

効果不十分例31例(20%)では, トリプタンの追加服用が平均5時間後に行われた。21%の症例に平均13時間後に頭痛が再燃した。再燃時の処置はトリプタン再服用40%, 鎮痛薬服用40%, 放置20%であった。投与前のVASと改善度の相関係数は-0.275と重症のものほど効果が劣る傾向がうかがえた(図1)。しかし投与前, 頭痛が重症のものにも著効例はみられた。57例についてトリプタンの経時的な効果を検討したところ, 70%は常に有効, 9%は当初は無効のちに有効, 7%は有効無効がまちまち, 14%は常に無効であった。83例(40%)に悪心・嘔吐, 眠気・倦怠, めまい, 胸

* Triptans in Migraine : From Clinical View

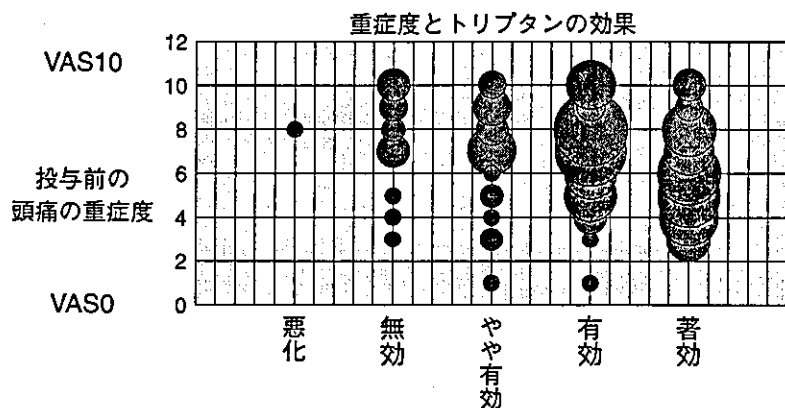
** 温知会間中病院(〒250-0012 神奈川県小田原市本町4-1-26) Shinya Manaka : Manaka Hospital, 4-1-26 Honcho, Odawara-shi, Kanagawa 250-0012, Japan

表1 本邦使用可能なトリプタン系薬剤(5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療薬)の一覧(2004年5月現在)

一般名	英名	市販名	英名	発売元	薬価収載年月
コハク酸スマトリプタン*	sumatriptan succinate	イミグラン錠 50	IMIGRAN Tablets	GSK	2001年8月
		イミグラン注 3	IMIGRAN Injection	GSK	2000年4月
		イミグラン点鼻液 20	IMIGRAN Nasal Spray	GSK	2003年6月
ゾルミトリプタン	zolmitriptan	ゾーミック錠 2.5 mg	Zomig Tablets	AZ	2001年8月
		ゾーミックRM錠 2.5 mg (口腔内速溶錠)	Zomig RM Tablets	AZ	2002年6月
		臭化水素酸エレクトリプタン	eletriptan hydrobromide	レルパックス錠 20 mg	RELPAKX Tablets
安息香酸リザトリプタン	rizatriptan benzoate	マクサルト錠 10 mg	Maxalt Tablets	Eisai	2003年9月
		マクサルトRPD錠 10 mg (口腔内崩壊錠)	Maxalt RPD Tablets	Eisai	2003年9月

*イミグラン点鼻液の一般名はスマトリプタン(sumatriptan)

GSK: グラクソ・スミスクライン株式会社, AZ: アストラゼネカ株式会社, PFZ: ファイザー株式会社, Eisai: エーザイ株式会社



相関係数 = -0.275

図1. 投与前のVAS (visual analog scale)と改善度の関係。トリプタンは重症の片頭痛にも有効であるが、重症のものほど効果が劣る傾向がうかがえる(相関係数: -0.275)。円の大きさは症例数を示す。

- ・片頭痛日数平均 2.6日/月
- ・緊張型頭痛日数平均 7.0日/月
- ・R=0.167 (N=141)

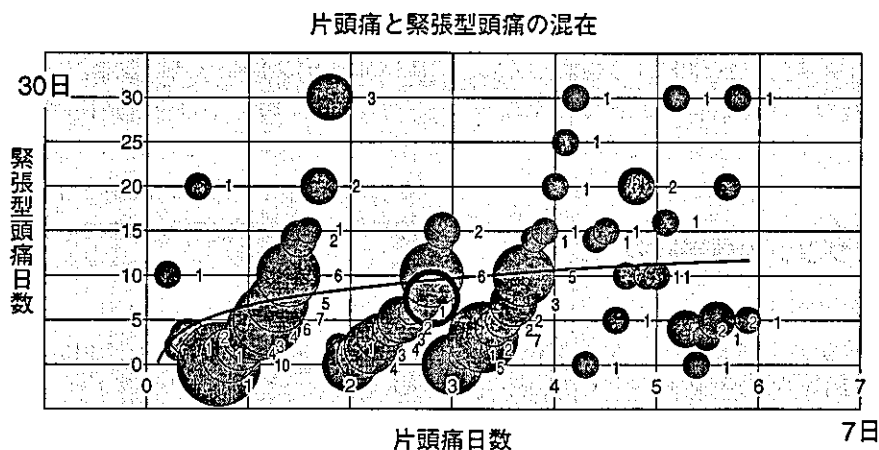


図2. 1カ月あたりの片頭痛日数と緊張型頭痛日数の散布図。片頭痛と緊張型頭痛は様々な割合で混在することがうかがえる。片頭痛の日数の平均は月2.6日、緊張型頭痛は7.0日。円の大きさは症例数を示す。

表2 トリプタンの薬物動態一覧

薬品名	生物学的利用率 (%)	Tmax (非発作時)	Tmax (発作時)	半減期 (h)	代謝
Almotriptan	80	1.4-3.8 h		3.2-3.7	CYP450, 3A, MAOA
Eletriptan	50	1.4 h	2.1	4.4	CYP3A4
Frovatriptan	24(男性) 30(女性)	2-4 h	2-4	25	CYP1A2
Naratriptan	74(女性) 63(男性)	2-5 h	3.8	5-8	CYP450 (various isoenzymes)
Rizatriptan	45	1-1.5 h (錠剤)* 1.6-2.5 h (口腔内崩壊錠)	左と同じ	2-3	MAOA
Sumatriptan	SC: 96 Oral: 14 Nasal: 16	SC: 15 min Oral: 0.5-5 h** Nasal: 1-1.5 h	Oral: 2	2	MAOA
Zolmitriptan	40	2 h	4	2.5-3	CYP1A2, MAOA

SC: 皮下注射, Oral: 錠剤, Nasal: 点鼻液, MAOA: モノアミン酸化酵素A, Tmax: 最高血中濃度到達時間

*食物のない場合。食物があると1時間遅延(錠剤のみ)

**最大血清濃度の70~80%値は服用30~45分後に到達する

(出典 Pringsheim T, Gawel M: Triptans: Are they all the same? Current Pain and Headache Reports 6: 140-146, 2002)

部締め付け感などの一過性の副作用が認められた。

1. トリプタンの処方回数

トリプタン処方例1,155例について調査したところ、1回のみ来院者は631例(54%)であったが、2~3回以上トリプタンを処方したリピーターは255例(22%)、4~5回は89例(9%)、6回以上処方した常用者は180例(18%)であった。なお単回処方例は当院の処方回数であり、他院で処方を継続している可能性がある。2003年7月時点の断面調査では、投与例の90%が初回処方のトリプタンで満足していた。トリプタンを変更した32例の変更理由は、効果不満17例(53%)、副作用7例(22%)、本人希望6例(19%)、剤形希望2例(6%)であった。

2. 片頭痛と緊張型頭痛の混在度

一月あたりの片頭痛および緊張型頭痛の日数を散布図で示したものが図2である。片頭痛の日数の平均は月2.6日、緊張型頭痛は7.0日であるが、比較的純粋な片頭痛の症例(図右下)から緊張型頭痛の目立つもの(図左上)まで、片頭痛と緊張型頭痛の組み合わせは様々である。多くの片頭痛患者が緊張型頭痛を併せもっている事実は、片頭痛の治療方針を組み立てる上で考慮に値する。

II. 本邦発売のトリプタンの特徴

世界的に用いられているトリプタンの一覧表を表2に示す。このうち国内販売の4種のトリプタンについては膨大な文献があるが^{5,6)}、そのポイントは以下のように要約される。

1. スマトリプタン

スマトリプタンは英国グラクソ・ウエルカム社(当時)が開発した5-HT_{1B/1D}受容体作動薬で、1970年代より化合物が合成され、1990年に承認を得た世界初のトリプタン系薬剤である。歴史が古いだけに豊富な使用経験がある。現在は5億回以上の片頭痛発作に治療され、その効果と安全性が確認されている。スマトリプタンは水溶性のために中枢神経系有害事象頻度は比較的少ない。本邦では複数の投与経路(皮下投与、鼻腔内投与、経口投与)が使用可能であり、患者の症状とニーズに対応可能な薬剤である。皮下注は、すべてのトリプタンの中の最高の生物学的利用率と最高最速の効果発現を示し、群発頭痛にも適応を有する。錠剤は早期服薬すると75~90%という高い頭痛消失率を示す⁷⁾。

2. ゾルミトリプタン

ゾルミトリプタンは、1997年に英国で片頭痛治療薬として承認された第二世代といわれるトリプタンで、生体利用率が40%台と高く、脂溶性に富み、血液-脳関門を通過して脳幹の三叉神経核にも作用して鎮痛効果を高めるといわれている。本邦では錠剤とRM錠(口腔内速溶錠)の2剤形が提供されており、欧米では点鼻液も発売されている。口腔内速溶錠は、外出先や学校・オフィスで随時服薬可能で患者の評価も高い⁸⁾。

3. エレトリプタン

エレトリプタンはファイザー社中央研究所(英国)において合成された化合物で、5-HT_{1B/1D}受容体に対する結合親和性と選択性がより高められ、Tmaxが早く