

$T_{1/2}$ (半減期)が長い特徴を有する。*in-vitro*試験において、摘出ヒト冠動脈収縮作用に対する摘出ヒト中硬膜動脈収縮作用への選択性は約86倍であり⁹⁾、ターゲット部位への選択性がより高められている。国内第II相用量反応試験における初回服用2時間後の頭痛改善率は、エレクトリプタン20mgおよび40mgのいずれにおいてもプラセボと比較して有意に高く、用量反応性が認められている。20mgの副作用発現率は16.3%と、プラセボの15.5%とほぼ同等であった¹⁰⁾。

4. リザトリプタン

リザトリプタンは米国メルク社が開発したトリプタンであり、本邦における承認用量は海外と同様1回10mg投与であり、錠剤のほかにRPD錠(口腔内崩壊錠)10mgも提供されている。Tmaxは約1時間であるが、片頭痛の発作時、非発作時でも到達時間が変わらない点は注目に値する(表2)。メタアナリシスにおいて、リザトリプタン10mgは最も一貫して有効率が高いことが指摘されている¹¹⁾。欧州の比較試験において、1発作あたりの服薬数を比較検討した結果では、リザトリプタン10mgは1発作あたりの服薬錠数が有意に少なく、約1.2錠であった¹²⁾。

III. トリプタンの嗜好調査

Ferrariら¹³⁾のメタアナリシスの結論は、どのトリプタンも片頭痛に対して有効であり、忍容性も優れるということであるが、患者の嗜好は各トリプタンの薬物動態学的な相違(本特集第1項、トリプタン製剤の薬理参照)や副作用から相違を生ずる。トリプタンの嗜好調査については国内でもいくつかの発表がある。

IgarashiとSakaiは頭痛日記を利用した80例のプロスペクティブ研究により、スマトリプタン(S)、ゾルミトリプタン(Z)とエレクトリプタン(E)の有効率、忍容性、患者の選択を比較した¹³⁾。2時間後改善率は、Z:76%、E:64%、S:65%、再燃率はS:24%、Z:32%、E:25%、有害事象はS:49%、Z:63%、E:40%であった。3種を試みた42例の嗜好は、S:9例、Z:9例、E:12例であった。選択の理由は、S:効果がすぐれる、Z:効果の出現が早い、E:有害事象が少ないなどであった。残りの12例は選択性を示さなかった。71%の患者はいずれかのトリプタンに嗜好を示したことから、医師は各々の患者に最適な薬剤を処方すべきであると結論している。

Shimizuらは44例についてスマトリプタン(S)とエレクトリプタン(E)を比較報告している¹⁴⁾。それによるとSの服用2時間後の効果・再発率・嗜好はそれぞれ65.9%、69.6%、16.3%、Eのそれは59.1%、19.6%、

83.7%であり、Eは統計的有意($p < 0.0001$)に好まれていた(83.7% vs 16.3%)。選択の理由は、副作用が少ない52.3%、効果45.5%、即効性31.8%であった。

荒木らは、第31回日本頭痛学会総会で、鳥取大学頭痛外来のトリプタン使用例について報告している¹⁵⁾。それによるとスマトリプタン(S)、ゾルミトリプタン(Z)、エレクトリプタン(E)の有効率は、それぞれ54.8%、56.3%、64.3%とEがもっとも高かった。3剤処方された33例の嗜好によると、S:33.3%、Z:3.3%、E:51.5%、すべて同等:6.1%であり、Eが最も好まれた。あるトリプタンが無効でも、他のトリプタンが高率に効果が得られることをデータをもって示した。

寺本はスマトリプタン(S)、ゾルミトリプタン(Z)、エレクトリプタン(E)の3種を飲みわけた患者の効果を報告している¹⁶⁾。それによると、3剤とも有効は49%、2剤が有効は38%、1剤のみが有効は12%、いずれも無効は1%であった。無効であった薬剤はS:13例、Z:11例、E:25例、1カ月以内に3剤投与例についての有効薬剤はS:29例、Z:32例、E:23例であり、7例が2剤に、1例は3剤ともに有効であった。有効性評価には単に薬効のみならず、副作用や飲み勝手など複雑な要素が加わるので評価が難しいが、SとZがほぼ同じ成績で、Eが若干弱いと報告した。

処方薬の満足度については、喜多村らが患者アンケート調査(N=452)を行っている。それによると満足とするものの割合はゾルミトリプタン76.2%、スマトリプタン73.7%、アスピリン28.6%であった¹⁷⁾。スマトリプタン経口薬(50mg錠)の満足度については、五十嵐が片頭痛58例187発作について報告している¹⁸⁾。それによると「従来の薬剤に比べて良い」が86%、「日常生活が改善した」が78%であった。服用2時間以内に頭痛が消滅または軽減は67.9%、再燃なしは34.2%、効果出現時間の平均は90分であり、頭痛発現後早期に服用した群ほど頭痛改善率が良好であった。

IV. トリプタンの選択

片頭痛の急性期治療薬は、①即効的、②有効率が高い、③効果持続が長い(再燃が少ない)、④随伴症状にも有効、⑤忍容性が高い(副作用は許容範囲内)、⑥患者が容易に使用可能なものが理想的である。本邦発売の4種トリプタンはどれもこれらの条件を満たしている¹¹⁾。薬物動態学にみると(表2)4種類ともTmax(最高血中濃度到達時間)は1~3時間の間にあるが、効果の開始時間は4種類ともかなり整合して30分から

1時間の間である。その理由はTmax値は相違しても、どのトリプタンもほぼ1時間にTmaxの75%に到達するためである¹⁹⁾。効果の持続時間はT_{1/2}(半減期)に関係する。半減期はトリプタン(2~4時間)の間で類似し、おおむねT_{1/2}の5倍の時間、10時間前後で頭痛が再燃する。再発率は20~30%の範囲である。ただし、本邦未発売のナラトリプタンとフロバトリプタンの半減期がとくに長いために(表2参照)片頭痛が再発しにくい特徴がある。生物学利用率は脂溶性が大きいに関係する。スマトリプタンのみが、脂溶性がなく、脳血液関門を通過しないために、傾眠やめまい感のような中枢神経系副作用の発生率が比較的少ない。ただし、脂溶性の違いは有効性にそれほど重要でないといえる¹⁹⁾。

トリプタン間の効果の相違よりも、患者間の反応性の相違や剤形の嗜好差のほうが大きいといわれている。結論的には、どのトリプタンも片頭痛の第一選択薬となりうる。剤形については錠剤がスタンダードであるが、皮下注はもっとも即効的で有効率も高い。点鼻は悪心・嘔吐を伴う患者に携帯投与が可能である。口腔内速溶錠はいつでもどこでも水なしで服用できる。これらの剤形から、患者のニーズにあったトリプタン製剤を選択することが勧められる。

V. トリプタン効果不十分例について

片頭痛患者にはトリプタンの効果が不十分なケース、いわゆる nonresponder が存在する。Lipton らは、頭痛治療失敗の理由として、①診断の過誤、②誘因の見逃し、③薬物療法が不十分、④非薬物的な治療が不十分、⑤他の因子の混在など、5つの要因を挙げている²⁰⁾。これらをひとつずつ検証する必要がある。それでも、なおかつ片頭痛症例の10%程度にトリプタン無効例があるといわれている²¹⁾。寺本は352例中の12例にトリプタン無効例を見出し、①女性例、②発症年齢が低い、③母親の頭痛が少ない、④心身医学的な関与などを無反応の要因として挙げている²²⁾。しかし、これらの症例も消炎鎮痛薬やエルゴタミン製剤など従来の薬剤で対応可能であったという。

トリプタンの効果が不十分な場合は、まずトリプタン服用時の頭痛が片頭痛であったかを再確認する必要がある。片頭痛であったとしても、月経時片頭痛は他の片頭痛に比べて、持続時間が長く、治療後に再発しやすく、かつトリプタンが効きにくいとされている²³⁾。その場合は、消炎鎮痛薬とトリプタンを併用する方法が考えられる。

つぎに服用のタイミングが適切であったかを検討す

- ・1 自然推移
- ・2 早期服用
- ・3 中期服用
- ・4 極期服用

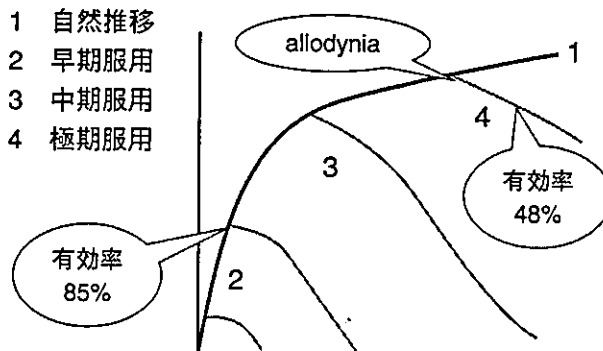


図3 トリプタン早期服用のメリット。片頭痛の早期に服用すると片頭痛は早くかつ完全に消失する。極期に服用するとトリプタンの有効率は48%に低下する。その理由としてアロディニアの発生が想定されている(有効率の根拠はCady RK et al. Headache 40: 792-797, 2000)。

る。トリプタンは最盛期の片頭痛にも有効とされているが、早期服用のほうが効果がすぐれる(図3)。アロディニア(異痛症, allodynia)が形成されると、トリプタンは効きにくくなる²⁴⁾。アロディニアとは、中枢神経感作により、通常痛みを感じない程度の刺激でも痛みを感じる現象であり、片頭痛の75%に認められる。中枢神経感作が起こると皮膚が過敏な状態になる(皮膚アロディニア)。アロディニアの有無によりトリプタンの効果を95%予想できる。アロディニアがないと有効率93%、あると有効率25%に低下する。20分間以内では、アロディニアは出現しないので、片頭痛の早期服用が勧められる²⁴⁾。実際、臨床的にもスマトリプタン50mg 2時間後頭痛消失率は、軽症群で51%、中等症・重症群で31%であり、軽症群のほうが統計的に(p < 0.05)有効であった⁷⁾。

トリプタンが効果不十分となる要因として、片頭痛時には胃内容停滞が起こり、経口薬の吸収を遅延することがあげられる²⁵⁾。一般に片頭痛発作中はTmaxに達する時間が延長する。しかし、リザトリプタンは遅延が少ないとされる(表2)。悪心・嘔吐のための薬剤吸収遅滞の改善、悪心・嘔吐の抑制には制吐薬(ドンペリドン、メトクロプラミド)を併用するとよい。

トリプタンの効果はトリプタンの血中濃度に比例するので、初回トリプタン服用の効果が不十分は場合は、次回服用時からはトリプタンを2錠服用する(リザトリプタンは初回1錠しか服用できない)。ただし、トリプタン無効例は次回の増量は許されない。

トリプタンの長期服用により効果が減弱する場合には、トリプタンの乱用の有無をチェックする必要がある²⁶⁾。3カ月間にわたり10日以上使用すると薬物乱用頭痛が起こるとされている²⁷⁾。

1種類のトリプタンの効果がなければ、別の種類のトリプタンを試す。トリプタンの薬理機序は同じであるが、あるトリプタンが無効であっても他のトリプタンが効く可能性は高い。事実、あるトリプタンに反応しない患者が、別のトリプタンに反応することは実証されている^{15,28)}。現在のところ、特定のトリプタンの反応性を予測する方法はないので、試行錯誤的投薬を行うほかはない。また、同じトリプタンでも、服用のたびに効果が異なることがあるので1回の服用のみでは効果を決められない。少なくとも同じトリプタンを3回はトライした上で、反応性を見定める必要がある。ある期間、特定のトリプタンに反応を失う症例もあるので時期を変えて再度使用してみる。あるトリプタンの効果が劣化したときには別のトリプタンを試みる。

VI. トリプタンの使い方(まとめ)

トリプタンは、頭痛が片頭痛と判断された時点で早期に(できれば30分以内)服用する。予防的に服用してはいけない。前兆のある片頭痛でも、頭痛が始まってから服用する。ある患者に頭痛が始まったときに、その頭痛が緊張型頭痛なのか、片頭痛の始まりなのかを判断することは難しい。判断が困難な頭痛の場合は、まず消炎鎮痛薬を服用し30分～1時間ほど様子を見て、片頭痛に発展する場合はトリプタンを服用するstep careの方針をとる。覚醒時の片頭痛のように、当初から片頭痛と判断がつく場合には、トリプタンを初めから服用する(stratified care)。そのほうが患者のQOL改善に有利である²⁹⁾。片頭痛急性期治療薬は早期服用のほうがより有効であるが、月10回以上の服薬が必要な場合は片頭痛予防薬を併用し、薬物乱用頭痛を防止する³⁾。

日常臨床では、頭痛が片頭痛か、緊張型頭痛かの見極めは難しい。その鑑別と患者指導に頭痛日記の記録がきわめて有用である³⁰⁾。トリプタンの種類と剤形の選択は患者のニーズと嗜好により決定する(tailor-made medicine)。そのために剤形の異なる複数のトリプタンを自家薬籠中の物にしておく必要がある。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 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: 332-362, 2002
- 4) 間中信也: 頭痛診療におけるトリプタンの使い方. 日本頭痛学会誌 31: 15-18, 2004
- 5) 竹島多賀夫, 中島健二: トリプタン系頭痛薬. 治療学 36: 69-76, 2002
- 6) 間中信也, 喜多村孝幸編: トリプタンの使い方—新しい片頭痛治療薬のさじ加減—. フジメディカル出版(大阪), 2004
- 7) Cady RK, Sheftell F, Lipton RB, O'Quinn S, Pharmd, Jones M, Putnam DG, Crisp A, Metz A, McNeal S: Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials. Clin Ther 22: 1035-1048, 2000
- 8) Charlesworth B, Wasiewski W, Moran D: Migraine patients prefer the zolmitriptan orally disintegrating tablet to the rizatriptan wafer tablet: an assessment of taste and ease of use. Headache 42: 391-392, 2002
- 9) Maassen VanDenBrink A, van den Broek RW, de Vries R, Bogers AJ, Avezaat CJ, Saxena PR: Craniovascular selectivity of eletriptan and sumatriptan in human isolated blood vessels. Neurology 55: 1524-1530, 2000
- 10) Eletriptan Steering Committee in Japan: Efficacy and safety of eletriptan 20 mg, 40 mg and 80 mg in Japanese migraineurs. Cephalalgia 22: 416-423, 2002
- 11) Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ: Oral Triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 358: 1668-1675, 2001
- 12) Pascual J, Fite B, Lopez-Gil A: Comparison of triptan tablet consumption per attack: a prospective study of migraineurs in Spain. Headache 42: 93-98, 2002
- 13) Igarashi H, Sakai F: A comparative study of sumatriptan 50 mg, zolmitriptan 2.5 mg and eletriptan 20 mg in Japanese patients with migraine. Cephalalgia 23: 713-714, 2003
- 14) Shimizu T, Iwata M, Diamond S: Interim report from comparison study of patient preference for Sumatriptan 50 mg and Eletriptan 20 mg in Migraine. 日本頭痛学会誌 30: 81-83, 2003
- 15) 荒木治子, 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 古和久典, 中島健二: 頭痛外来におけるトリプタンの検討. 第31回日本頭痛学会総会抄録集, 2003
- 16) 寺本 純: スマトリプタン, ゾルミトリプタン, エレトリプタンとの成績比較. 第31回日本頭痛学会総会抄録集, 2003
- 17) 喜多村孝幸, 間中信也, 坂井文彦, 岩田 誠, 平田幸一, 竹島多賀夫: 頭痛診療の現状と患者満足度調査. 日本頭痛学会誌 30: 53-55, 2003
- 18) 五十嵐久佳: スマトリプタン経口薬による片頭痛治療の成績—頭痛改善効果, 副作用および患者の満足度を検討—. Medical Tribune 35: 29, 2002
- 19) Salonen R, Scott A: Triptans. Do they differ? Current Pain and Headache Reports 6: 133-139, 2002
- 20) Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby

- PJ: Why headache treatment fails. *Neurology* 60: 1064-1070, 2003
- 21) 山根清美: 無反応例(ノンレスポnder)の考え方と対応. 間中信也, 喜多村孝幸編, トリプタンの使い方・新しい片頭痛治療薬のさじ加減, フジメディカル出版, 大阪, 2004, pp 126-127
- 22) 寺本 純: トリプタン無効例の検討. *日本頭痛学会誌* 30: 164-166, 2003
- 23) 五十嵐久佳: 月経に伴う片頭痛. *診断と治療* 90: 877-882, 2002
- 24) Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH: An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 47: 614-624, 2000
- 25) Pringsheim T, Gawel M: Triptans: are they all the same? *Current Pain and Headache Reports* 6: 140-146, 2002
- 26) Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V: Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 57: 1694-1698, 2001
- 27) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification Of Headache Disorders. 2nd Edition, *Cephalalgia* 24 (Suppl 1): 94, 2004
- 28) Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, Chernyshev O: Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache* 40: 464-465, 2000
- 29) Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Lainez MJ, Sawyer JP: Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 284: 2599-2605, 2000
- 30) 土橋かおり, 坂井文彦: 頭痛日記のすすめ. *PROGRESS IN MEDICINE* 21: 34-39, 2001

〈お知らせ〉

第34回 日本慢性疼痛学会

The 34th Annual Meeting of The Japanese for The Study of Chronic Pain

- 会 期 2005年2月25日(金曜日)・26日(土曜日)
 会 場 東京医科大学病院・臨床講堂, 会議室(6階)
 会 長 山田仁三(東京医科大学解剖学第二講座)

プログラム(予定)

- ・一般演題 一般演題を広く募集いたします。締切: 2005年11月22日(月曜日)必着
- ・特別講演 脳幹においてゲートコントロール説は成り立つか
 片山容一(日本大・医・脳神経外科)
- ・シンポジウム
 - ①幻肢痛とヒステリー性疼痛との相同性をもとに, 痛みの創造について
 水島繁美(東北学院大・リハビリ科): オーガナイザー
 - ②慢性疼痛と Salutogenesis(健康創成論) 永田勝太郎(浜松医大・診療内科): オーガナイザー
 - ③慢性疼痛のチーム医療—その実現性について—
 十時忠秀(佐賀医大・麻酔科)
 並木昭義(札幌医大・麻酔科): オーガナイザー
- ・最適治療法は何か?(新企画): 治療に困っている症例に対する最良の治療法を参加者全員で探る
- ・ランチョンセミナー
- ・懇親会

連絡先 第34回 日本慢性疼痛学会事務局

東京医科大学解剖学第二講座内(〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1)

TEL 03-3351-6141 内線 271(北村) FAX 03-3351-7886

E-mail: mansei34@tokyo-med.ac.jp

＜シンポジウム 5—2＞難治性頭痛の病態，予防，治療

群発頭痛とその近縁疾患：診断と治療

間中 信也

(臨床神経, 44 : 812—814, 2004)

Key words : 群発頭痛, 三叉神経・自律神経性頭痛, 国際頭痛分類第2版, 診断, 治療

1. はじめに

群発頭痛とその類縁疾患(以下「群発頭痛群」と称する)は、短時間持続型頭痛 (short-lasting headache) が一側眼窩部またはその周辺に、ある期間群発的に出現し(boutをなす)、自律神経症状を随伴するのが最大の特徴である。2004年に改定された国際頭痛分類第2版(The International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition: ICHD-II)では三叉神経・自律神経性頭痛(Trigeminal Autonomic Cephalalgias: TAC)という概念が導入された¹⁾。ICHD-IIによると群発頭痛群は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とともなう短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(SUNCT), 3.4三叉神経・自律神経性頭痛のうちがいのサブタイプに分類する。3.1と3.2はそれぞれ反復性(episodic)と慢性(chronic)に分類する。慢性は1年間の寛解期が1カ月未満のものを指す。ICHD-IIは睡眠時頭痛(hypnic headache)と持続性片側頭痛(hemicrania continua)をそれぞれ4.5と4.7にコード化する。群発頭痛の新分類の診断基準をTable 1に示す。群発頭痛と発作性片側頭痛, SUNCTとの一番大きな相違は発作の持続時間(それぞれ15~180分, 2~30分, 5~240秒)である。発作性片側頭痛はindometacinが特効的である点が特異である¹⁾。

2. 症例の分析

1999年2月より5年間の6,340例のうち256例の群発頭痛群(4%)を経験した。発作性片側頭痛5例, SUNCT2例, 群発頭痛のうちがいを除く群発頭痛224例のうち慢性群発頭痛17例, 高齢発症6例, 低年齢1例を除く反復性群発頭痛200例を分析し、従来の知見と対比する。

著者の病院地域(小田原市, 人口20万人)の患者は15人であった。この値は群発頭痛発生率人口10万人対9.8人の報告²⁾と大きな矛盾はない。男性159例, 女性41例で男女比は5:1である。女性は高齢初発の群発頭痛が報告されているが³⁾, われわれも5例を経験している。群発頭痛の約5%に常染色体性優性遺伝がある¹⁾。われわれも10例(5.0%)に家族的発生をみとめた。季節は6月が最多であった。初発年齢は

Table 1 3.1「群発頭痛」の診断基準

- | |
|--|
| A. B~Dを満たす発作が5回以上ある |
| B. 未治療で一側性の重度~極めて重度の頭痛が、眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか1つ以上の部位に、15~180分間持続する |
| C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う |
| 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. 眼瞼浮腫 |
| 4. 前頭部および顔面の発汗 |
| 5. 縮瞳または眼瞼下垂 (あるいはその両方) |
| 6. 落ち着きがない、あるいは興奮した様子 |
| D. 発作頻度は1回/2日~8回/1日である |
| E. その他の疾患によらない |

25.3±8.8歳(6~54歳)であった。初診はそれより平均11年後である。群発期の頻度は平均年に1.2±0.9回, 群発期持続は1.5±0.9カ月, 発作回数は1.5±1.0回/日, 発作持続時間は1.7±0.8時間であった。発作時間帯は60.7%が睡眠に関連していた。群発頭痛側は「左」が36.9%, 「右」が46.7%で、定説の右側優位であった。しかし左右交代するものも16.5%存在した。頭痛の部位は眼窩部付近が大勢であったが、歯痛も10.2%にみとめ無辜の抜歯の原因となっている。

自律神経症候の随伴症状は群発頭痛に特異的とされるが、発作中に結膜充血・流涙, 縮瞳, 眼瞼下垂がみとめられてもその自覚がない患者がいることが経験された。問診に際して自律神経症状は見過ごされている可能性が大きい。群発頭痛は悪心・嘔吐のないのが特徴のようにいわれているが、66.0%に片頭痛の症状がみられた。とくに視覚前兆は5.5%にみとめられた。ほかの文献的にも5.9~14%に前兆がみとめられている⁴⁾。これら片頭痛の特徴を有することが群発頭痛誤診の一因とされている。発作中の態度は、不穏・興奮が群発頭痛の特徴とされているが、じっとしている患者も45.2%存在した。群発頭痛の発作は後視床下部灰白質の活性化が関与している⁵⁾が、この部位はSanoらのviolent behaviorのstereotaxic targetであるergotropic triangle⁶⁾と一致していることは特筆される。多くの群発患者は禁酒するが、3例はアルコール摂取可能であった。

3. 群発頭痛の治療について

平均 1.8 回、のべ 364 回の群発頭痛 bout を治療した。群発頭痛の治療は発作時治療と予防治療に大別される。治療方針は 2000 年のトリプタン系薬剤の登場により大きく変容した。

3.1 予防治療

2001 年まではベラパミル 120mg/日とその効果の不足を補うためにプレドニゾロン 60mg/日ないしデキサメサゾン 6mg/日 (いずれも 12 錠) を併用していた。ステロイドは 1 日 12 錠から開始し、毎日 1 錠ずつ減量し、発作がおこった時点でその前の投与量にもどし 3 日間維持した後にはふたたび減量し、1 カ月以内で中止することを目標とした。ところが第 29 回日本頭痛学会総会 (2001 年) におけるベラパミル 240mg/日が推奨量⁷⁾との発表に接して以来、ベラパミル 240mg の単独治療に切りかえた。ベラパミル単独で発作が十分に予防できないばあいは、ステロイド、パクロフェン⁸⁾を併用した。ロメリジンは発売当初少数例に使用したがエビデンスと効果が不足していたので現在は使用していない。エルゴタミン製剤はトリプタンと併用禁忌なので原則的には使用しない。

3.2 発作時治療

救急来院時には酸素吸入ないしスマトリプタン皮下注で治療している。自宅での発作時にはトリプタン系薬剤で治療する。スマトリプタン点鼻液が使用できるようになった 2003 年以降は本剤で治療するのを原則としている (保険適応外)。酸素については宅配システムを構築した。

3.3 治療成績

ベラパミル単独治療例 110 例のうち、有効 (発作の頻度・程度 50% 以下) は 58.9% であり、寺本の成績 56.3%⁹⁾に近似する結果をえた。やや有効 17.9% を上乘せすると 76.8% に有用であった。ステロイドの有効率は 86.3%、やや有効までふくめると 96.2% であり、副作用の点を除けばもっとも有効な治療法という印象をもっている。発作時治療薬としてのスマトリプタン点鼻液はほぼ全例に満足すべき効果がえられている。

3.4 慢性群発頭痛

群発頭痛は 1~2 カ月で終焉するが、ときに 3 カ月以上も遷延する症例に遭遇する。1 年以上も持続するばあいを慢性群発頭痛と定義する。慢性群発頭痛の頻度は 15% と報告されているが¹⁾、寺本は 3.6% とかなり低い数字を発表している⁹⁾。われわれの症例も 4.7% と低頻度であった。慢性群発頭痛は典型的な群発頭痛像から逸脱し、片頭痛や緊張型頭痛の病像も併存し、治療は難渋を極める。ステロイドが実質的に使えないところから、ベラパミルを主剤とし、バルプロ酸、リチウム、パクロフェン、メラトニンなど発作予防薬を併用しながら治療している。

3.5 考察

群発頭痛の治療は日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン 2002¹⁰⁾がスタンダードと思われる。発作治療としてはスマトリプタン皮下注がエビデンスレベル Ib、お勧め度 A であり、かつ唯一保険適応がある。代替として 100% 酸素吸入、ス

マトリプタン点鼻液、ゾルミトリプタン (いずれもエビデンスレベル II、お勧め度 B) は明らかに有用である。リドカイン点鼻はエビデンスレベル IV、お勧め度 C と評価は低いが、OTC 薬「ベンザ AL スプレー」にはリドカインが 0.5% 含有されており約 20 例の著効例をえている。

群発頭痛の予防としてはベラパミル (保険適応外) がエビデンスレベル、認容性からいっても予防薬の第一選択である。ステロイドはエビデンスレベル IV、お勧め度は C と低い評価であるが著者の経験では効果はすぐれている。しかし薬剤の性質上短期予防に限られる。

慢性群発頭痛の予防は難渋することが多く、決定的な治療手段はないのが実情である。ベラパミルを主剤として、種々の予防薬を試行錯誤せざるをえない。Peres らはメラトニン 9 mg を内服し、良好な経過をえた難治性の慢性型群発頭痛の 2 例を報告している。薬物療法以外には神経ブロック、三叉神経根切除など外科的治療、視床下部後部の深部脳刺激などの報告がある。

4. まとめ

群発頭痛は厳密に一側性に固定して出現するのが原則であるが左右交代例も 5% 程度存在する。女性には 60 歳以降の高齢初発例がある。不穏、夜間発作優位は群発頭痛に特徴的とされるが出現頻度は 6 割程度である。片頭痛の症状を有する例が 6 割程度存在する。視覚前兆も 5% に出現する。治療は、予防薬ベラパミル 240mg/頓挫薬スマトリプタン点鼻液のコンビ治療が薦められる。効果不十分例にはステロイドやパクロフェンなどを併用する。エルゴタミン製剤はトリプタンを使用する例には使えない。群発頭痛は慢性化すると臨床像は変容し治療に抵抗する。

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition. Cephalalgia 2004; 24 (suppl): 1-160 (邦訳は日本頭痛学会新国際頭痛分類普及委員会. 国際頭痛分類第 2 版日本語版. 日本頭痛学会誌 2004; 31(1): 1-188)
- 2) Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, et al: Incidence of cluster headaches: a population-base study in Olmsted County, Minnesota. Neurology 1994; 44: 433-437
- 3) Mosek A, Hering-Hanit R, Kuritzky A: New-onset cluster headache in middle-age and elderly women. Cephalalgia 2001; 21: 198-200
- 4) Bahra A, May A, Goadsby PJ: Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology 2002; 58: 354-361
- 5) May A, Bahra A, Buchel C, et al: Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 1998; 351: 275-278

- 6) Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, et al : Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg* 1970 ; 33 : 689—707
- 7) 寺本 純 : 群発頭痛に対するベラパミルの臨床成績. *日本頭痛学会誌* 2002 ; 29 : 93—94
- 8) Hering-Hanit R, Gadoth N : Baclofen in cluster headache. *Headache* 2000 ; 40 : 48—51
- 9) 寺本 純 : 慢性群発頭痛の臨床的検討. *日本頭痛学会誌* 1999 ; 26 : 1—3
- 10) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 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. *臨床神経学* 2002 ; 42 : 332—362

Abstract

Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias : diagnosis and treatment

Shinya Manaka, M.D., DMSc
Manaka Hospital

Cluster headaches are characterized by strictly unilateral paroxysmal attacks of severe pain with associated autonomic sign and symptom. Prevalence is 5 times higher in men than in women in our cases. About 10-15% of patients have chronic symptoms without remissions, but we estimated less frequent in Japanese (6.6% in our series). Pain almost invariably recurs on the same side, but in some patients (16.4%) the affected site switches. Cluster headache may be inherited in about 5% of our cases. Attacks frequently occur at night (60.7%). The patients (64.8%) are restless or agitated during an attack. Recent PET studies elucidated that acute attacks causes activation of the posterior hypothalamic grey matter. The excitement of the area might be responsible for peculiar clinical characteristics of agitation. Some patients (66.0%) have also have symptoms (especially a visual aura) usually attributed to migraine.

Treatment of cluster headache includes both acute therapy aimed at aborting individual attacks and prophylactic therapy aimed at preventing recurrent attacks during the cluster period. There are many choices using for both therapies. Based on our clinical experience, we recommended the combination of nasal sumatriptan for acute attacks and verapamil 240mg/day for prophylaxis.

(*Clin Neurol*, 44 : 812—814, 2004)

Key words : cluster headache, TAC, ICHD-II, diagnosis, treatment

新国際頭痛分類 (ICHD-II)

温知会間中病院院長 間中信也

key words headache, international classification, ICHD-II, primary headache, secondary headache

動 向

かつて頭痛の分類は研究者の数と同じ数が存在したため、研究や治療の大きな妨げになっていた。世界的な頭痛分類は1962年に発表された米国神経学会の頭痛分類特別委員会の頭痛分類¹⁾である。しかしこの分類には個々の診断基準が提示されていなかった。1988年、Jef Olesen教授を委員長とする国際頭痛学会 International Headache Society (IHS) の頭痛分類委員会が頭痛の分類と診断基準を提案した²⁾ (以後この基準を国際頭痛分類第1版、ないし単に「初版」と呼称する)。初版では群発頭痛を片頭痛から分離させ、筋収縮性頭痛を緊張型頭痛と改称した。また各頭痛タイプに「明確な診断基準」(explicit diagnostic criteria)を提示したことが画期的であった。明確な診断基準とはすべて満たされるべきアルファベット項目(A, B, C...)と付随する数字項目(1, 2, 3, ...)からなっている。満たすべき数字項目の数は基準に明示されている。これを頭痛症例に当てはめれば正しい診断名にたどり着けるという仕組みになっている。初版は初めての世界的な分類・基準として評価され、約15年間、疫学的研究や臨床研究に使用された。特に片頭痛治療薬トリプタン系新薬の開発には大きく貢献した。

その後トリプタン製剤の開発に触発され、頭痛研究が飛躍的に進歩した。その知識の集積を踏まえて国際頭痛学会は新しい国際頭痛分類を発表した³⁾。この新しい国際頭痛分類は International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) 国際分類第2版とよばれている。この全文は http://216.25.100.131/ihscommon/guidelines/pdfs/ihc_II_main_no_print.pdf で閲覧可能である。最近この日本語版が翻訳された⁴⁾。詳細はこの翻訳版を参照いただきたい。ここでは新分類の概要をかいつまんで解説する。

A. 新国際頭痛分類 (ICHD-II) の体系と特徴

ICHD-IIにおける頭痛の一覧は初版の分類を対比させて表1に示す。ICHD-II分類はICDHD-10NA (国際疾病分類第10版・神経疾患群)に対応するよう作成されているがそのコードも表示する。

ICHD-II分類では頭痛を第1部: 一次性頭痛 primary headache, 第2部: 二次性頭痛 secondary headache, 第3部: 頭部神経痛・顔面痛・その他の3部構成になっており、序論と付録が付随している。付録には議論の多い頭痛疾患が扱われ、片頭痛については代替診断基準も提示されてい

表1 国際頭痛分類第2版とWHO ICD-10NAコード
(International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) 国際頭痛分類第2版)

IHS ICHD-II code	diagnosis	診 断
part one	the primary headache	第1部: 一次性頭痛 (機能性頭痛)
1	Migraine	片頭痛
1.1	Migraine without aura	前兆のない片頭痛
1.2	Migraine with aura	前兆のある片頭痛
1.2.1	Typical aura with migraine headache	典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2	Typical aura with non-migraine headache	典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3	Typical aura without headache	典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4	Familial hemiplegic migraine (FHM)	家族性片麻痺性片頭痛 (FHM)
1.2.5	Sporadic hemiplegic migraine	孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6	Basilar-type migraine	脳底型片頭痛
1.3	Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine	小児周期性症候群 (片頭痛に移行することが多いもの)
1.3.1	Cyclical vomiting	周期性嘔吐症
1.3.2	Abdominal migraine	腹部片頭痛
1.3.3	Benign paroxysmal vertigo of childhood	小児良性発作性めまい
1.4	Retinal migraine	網膜片頭痛
1.5	Complications of migraine	片頭痛の合併症
1.5.1	Chronic migraine	慢性片頭痛
1.5.2	Status migrainosus	片頭痛発作重積
1.5.3	Persistent aura without infarction	遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4	Migrainous infarction	片頭痛性脳梗塞
1.5.5	Migraine-triggered seizure	片頭痛により誘発される痙攣
1.6	Probable migraine	片頭痛の疑い
1.6.1	Probable migraine without aura	前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2	Probable migraine with aura	前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5	Probable chronic migraine	慢性片頭痛の疑い
2	Tension-type headache (TTH)	緊張型頭痛 (TTH)
2.1	Infrequent episodic tension-type headache	稀発反復性緊張型頭痛
2.1.1	Infrequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness	頭蓋周囲の圧痛を伴う稀発反復性緊張型頭痛
2.1.2	Infrequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness	頭蓋周囲の圧痛を伴わない稀発反復性緊張型頭痛
2.2	Frequent episodic tension-type headache	頻発反復性緊張型頭痛
2.2.1	Frequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness	頭蓋周囲の圧痛を伴う頻発反復性緊張型頭痛
2.2.2	Frequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness	頭蓋周囲の圧痛を伴わない頻発反復性緊張型頭痛
2.3	Chronic tension-type headache	慢性緊張型頭痛
2.3.1	Chronic tension-type headache associated with pericranial tenderness	頭蓋周囲の圧痛を伴う慢性緊張型頭痛
2.3.2	Chronic tension-type headache not associated with pericranial tenderness	頭蓋周囲の圧痛を伴わない慢性緊張型頭痛
2.4	Probable tension-type headache	緊張型頭痛の疑い
2.4.1	Probable infrequent episodic tension-type headache	稀発反復性緊張型頭痛の疑い
2.4.2	Probable frequent episodic tension-type headache	頻発反復性緊張型頭痛の疑い
2.4.3	Probable chronic tension-type headache	慢性緊張型頭痛の疑い

IHS ICHD-II code	diagnosis	診 断
3	Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias	群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛
3.1	Cluster headache	群発頭痛
3.1.1	Episodic cluster headache	反復性群発頭痛
3.1.2	Chronic cluster headache	慢性群発頭痛
3.2	Paroxysmal hemicrania	発作性片側頭痛
3.2.1	Episodic paroxysmal hemicrania	反復性発作性片側頭痛
3.2.2	Chronic paroxysmal hemicrania (CPH)	慢性発作性片側頭痛 (CPH)
3.3	Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT)	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)
3.4	Probable trigeminal autonomic cephalalgia	三叉神経・自律神経性頭痛の疑い
3.4.1	Probable cluster headache	群発頭痛の疑い
3.4.2	Probable paroxysmal hemicrania	発作性片側頭痛の疑い
3.4.3	Probable SUNCT	SUNCTの疑い
4	Other primary headaches	その他の一次性頭痛
4.1	Primary stabbing headache	一次性穿刺様頭痛
4.2	Primary cough headache	一次性咳嗽性頭痛
4.3	Primary exertional headache	一次性労作性頭痛
4.4	Primary headache associated with sexual activity	性行為に伴う一次性頭痛
4.4.1	Preorgasmic headache	オルガスム前頭痛
4.4.2	Orgasmic headache	オルガスム時頭痛
4.5	Hypnic headache	睡眠時頭痛
4.6	Primary thunderclap headache	一次性雷鳴頭痛
4.7	Hemicrania continua	持続性片側頭痛
4.8	New daily-persistent headache (NDPH)	新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH)
part two	the secondary headache	第2部: 二次性頭痛 (症候性頭痛)
5	Headache attributed to head and/or neck trauma	頭頸部外傷による頭痛
5.1	Acute post-traumatic headache	急性外傷後頭痛
5.2	Chronic post-traumatic headache	慢性外傷後頭痛
5.3	Acute headache attributed to whiplash injury	むち打ち損傷による急性頭痛
5.4	Chronic headache attributed to whiplash injury	むち打ち損傷による慢性頭痛
5.5	Headache attributed to traumatic intracranial haematoma	外傷後頭蓋内血腫による頭痛
5.6	Headache attributed to other head and/or neck trauma	その他の頭頸部外傷による頭痛
5.7	Post-craniotomy headache	開頭術後頭痛
6	Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder	頭頸部血管障害による頭痛
6.1	Headache attributed to ischaemic stroke or transient ischaemic attack	虚血性卒中または一過性脳虚血発作による頭痛
6.2	Headache attributed to non-traumatic intracranial haemorrhage	非外傷性頭蓋内出血による頭痛
6.3	Headache attributed to unruptured vascular malformation	未破裂血管奇形による頭痛
6.4	Headache attributed to arteritis	動脈炎による頭痛
6.5	Carotid or vertebral artery pain	頸動脈または椎骨動脈痛
6.6	Headache attributed to cerebral venous thrombosis (CVT)	脳静脈血栓症 (CVT) による頭痛
6.7	Headache attributed to other intracranial vascular disorder	その他の頭蓋内血管障害による頭痛

IHS ICHD-II code	diagnosis	診断
7	Headache attributed to non-vascular intracranial disorder	非血管性頭蓋内疾患による頭痛
7.1	Headache attributed to high cerebrospinal fluid pressure	頭蓋内圧亢進性頭痛
7.2	Headache attributed to low cerebrospinal fluid pressure	低髄液圧による頭痛
7.3	Headache attributed to non-infectious inflammatory disease	非感染性炎症疾患性頭痛
7.4	Headache attributed to intracranial neoplasm	脳腫瘍による頭痛
7.5	Headache attributed to intrathecal injection	髄注による頭痛
7.6	Headache attributed to epileptic seizure	てんかん発作による頭痛
7.7	Headache attributed to Chiari malformation type I (CM1)	Chiari 奇形I型 (CM1) による頭痛
7.8	Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL)	脳脊髄液リンパ球増加症候群 (HaNDL) による一過性の頭痛と神経学的欠損
7.9	Headache attributed to other non-vascular intracranial disorder	その他の非血管性頭蓋内疾患による頭痛
8	Headache attributed to a substance or its withdrawal	物質またはその離脱による頭痛
8.1	Headache induced by acute substance use or exposure	急性の物質使用または曝露による頭痛
8.2	Medication-overuse headache (MOH)	薬物乱用頭痛 (MOH)
8.2.1	Ergotamine-overuse headache	エルゴタミン乱用頭痛
8.2.2	Triptan-overuse headache	トリプタン乱用頭痛
8.2.3	Analgesic-overuse headache	鎮痛薬乱用頭痛
8.2.4	Opioid-overuse headache	オピオイド乱用頭痛
8.2.5	Combination medication-overuse headache	複合薬物乱用頭痛
8.2.6	Medication-overuse headache due to combination of acute medications	急性期治療薬の組み合わせによる薬物乱用頭痛
8.2.7	Headache attributed to other medication overuse	その他の薬物乱用頭痛
8.2.8	Probable medication-overuse headache	薬物乱用頭痛の疑い
8.3	Headache as an adverse event attributed to chronic medication	慢性薬物使用による有害事象としての頭痛
8.4	Headache attributed to substance withdrawal	物質離脱による頭痛
9	Headache attributed to infection	感染症による頭痛
9.1	Headache attributed to intracranial infection	頭蓋内感染症による頭痛
9.2	Headache attributed to systemic infection	全身性感染症による頭痛
9.3	Headache attributed to HIV/AIDS	ヒト免疫不全ウイルス/後天性免疫不全症候群 (HIV/AIDS) による頭痛
9.4	Chronic post-infection headache	慢性感染症後の頭痛
10	Headache attributed to disorder of homeostasis	ホメオスタシスの障害による頭痛
10.1	Headache attributed to hypoxia and/or hypercapnia	低酸素血症あるいは高炭酸ガス血症による頭痛
10.2	Dialysis headache	透析頭痛
10.3	Headache attributed to arterial hypertension	高血圧性頭痛
10.4	Headache attributed to hypothyroidism	甲状腺機能低下症による頭痛
10.5	Headache attributed to fasting	絶食による頭痛
10.6	Cardiac cephalgia	心臓性頭痛
10.7	Headache attributed to other disorder of homeostasis	その他のホメオスタシス障害による頭痛
11	Headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures	頭蓋骨, 頸, 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
11.1	Headache attributed to disorder of cranial bone	頭蓋骨疾患による頭痛
11.2	Headache attributed to disorder of neck	頸部疾患による頭痛

IHS ICHD-II code	diagnosis	診 断
11.3	Headache attributed to disorder of eyes	眼疾患による頭痛
11.4	Headache attributed to disorder of ears	耳疾患による頭痛
11.5	Headache attributed to rhinosinusitis	鼻副鼻腔炎による頭痛
11.6	Headache attributed to disorder of teeth, jaws or related structures	歯, 顎または関連する組織の障害による頭痛
11.7	Headache or facial pain attributed to temporomandibular joint (TMJ) disorder	顎関節症による頭痛または顔面痛
11.8	Headache attributed to other disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structures	その他の頭蓋骨, 顎, 眼, 耳, 鼻, 副鼻腔, 歯, 口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害に起因する頭痛
12	Headache attributed to psychiatric disorder	精神疾患による頭痛
12.1	Headache attributed to somatisation disorder	身体化障害による頭痛
12.2	Headache attributed to psychotic disorder	精神病性障害による頭痛
part three	Cranial neuralgias, central and primary facial pain and other headaches	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	Cranial neuralgias and central causes of facial pain	頭部神経痛および中枢性顔面痛
13.1	Trigeminal neuralgia	三叉神経痛
13.2	Glossopharyngeal neuralgia	舌咽神経痛
13.3	Nervus intermedius neuralgia	中間神経痛
13.4	Superior laryngeal neuralgia	上喉頭神経痛
13.5	Nasociliary neuralgia	鼻毛様体神経痛
13.6	Supraorbital neuralgia	眼窩上神経痛
13.7	Other terminal branch neuralgias	その他の終末枝の神経痛
13.8	Occipital neuralgia	後頭神経痛
13.9	Neck-tongue syndrome	顎・舌症候群
13.10	External compression headache	外的圧迫による頭痛
13.11	Cold-stimulus headache	寒冷刺激による頭痛
13.12	Constant pain caused by compression, irritation or distortion of cranial nerves or upper cervical roots by structural lesions	器質的病変による脳神経・上部頸部根の圧迫, 刺激または捻転に起因する持続痛
13.13	Optic neuritis	視神経炎
13.14	Ocular diabetic neuropathy	眼球糖尿病性神経障害
13.15	Head or facial pain attributed to herpes zoster	帯状疱疹による頭痛または顔面痛
13.16	Tolosa-Hunt syndrome	トロサ・ハント症候群
13.17	Ophthalmoplegic 'migraine'	眼筋麻痺性片頭痛
13.18	Central causes of facial pain	中枢性顔面痛
13.19	Other cranial neuralgia or other centrally mediated facial pain	その他の頭部神経痛または他の中枢性顔面痛
14	Other headache, cranial neuralgia, central or primary facial pain	その他の頭痛, 頭部神経痛, 中枢性あるいは原発性顔面痛
14.1	Headache not elsewhere classified	分類不能の頭痛
14.2	Headache unspecified	詳細不明の頭痛

る。新分類では頭痛を14のグループに分ける。初版は13分類であったが、12.「精神疾患による頭痛」が加わったために、14項目になった。一次性頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、そ

の他の一次性頭痛の4群に分けられる。器質的疾患に起因する二次性頭痛は外傷など8項目に大別されている。

頭痛はグループ→タイプ→サブタイプ→サブフ

フォームと階層的な分類体系 hierarchical classification で分類されている。これにより各頭痛は1～4桁のコードによって表される。たとえば第1グループ片頭痛群の頭痛タイプは1。「片頭痛」のみであり、1.1「前兆のない片頭痛」と、1.2「前兆のある片頭痛」がサブタイプである。1.2「前兆のある片頭痛」は、1.2.1「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」などのサブフォームに細分化されている。

B. 新国際頭痛分類 (ICHD-II) の記述方針

全編、同一の記述方針によって記載されている。大項目 major group ごとに1つの章 (1～13) が設けられ、そのグループに属する頭痛分類、他疾患にコード化すべき頭痛、簡単な解説、緒言が掲載されている。その後には頭痛のサブタイプとサブフォームがあげられ注とコメントが付され、最後に文献リストが附属している。

頭痛診断のかなめとなる1.1「前兆のない片頭痛」を例にとると、「以前に使用された用語」として普通型片頭痛 common migraine, 単純片側頭痛 hemicrania simplex が示されている。「他疾患にコード化する」については該当項目がない。

表2 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準

-
- A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある。
 B. 頭痛の持続時間は4～72時間 (未治療もしくは治療が無効の場合)
 C. 頭痛は次のうち少なくとも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の) により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける。
 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. 光過敏および音過敏
 E. 他の疾患によらない。
-

この頭痛の「解説」としては「頭痛発作を繰り返す疾患で、発作は4～72時間持続する。片側性、拍動性の頭痛で、中等度～重度の強さであり、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴的であり、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を伴う」と簡潔にその特徴が述べられている。

1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準は表2に例示する。診断基準は、アルファベット項目と数字項目からなっている。満たすべき数字項目の数は基準に明示されている。診断基準の後に「注」が付され、「発作回数が5回未満の例は、(中略)、1.6.1「前兆のない片頭痛の疑い」にコード化すべきである」などと補足されている。

最後にコメントが付されている。1.1「前兆のない片頭痛」については「最も一般的な片頭痛サブタイプであること、発作発現頻度が高く、日常生活に支障をきたす傾向が強いこと、月経と密接な関係にあること、発作頻度のきわめて高い片頭痛は1.5.1「慢性片頭痛」と分類するが薬物乱用がみられないことが条件であること、片頭痛の病態は中枢神経系に由来すること」などが述べられている。

C. 初版と新国際頭痛分類 (ICHD-II) と相違する点

初版の片頭痛の診断基準の正当性は、トリプタンによる片頭痛の改善率が異なった国でも同率であったことから示されている。多くの理由から片頭痛に対する診断基準はほとんど変更されていない。新分類の新しい考え方として、片頭痛の病態は頭蓋内血管周囲の神経が敏感になり感作された状態と考えている。視覚性前兆 (多くは閃輝暗点) からなる典型的な前兆を拡張性抑制 cortical spreading depression によるものとしてとらえ、片麻痺性片頭痛は別の病態を想定している。新たに1.5.1「慢性片頭痛」を追加した。月15回以上

の高頻度の片頭痛が該当するが、薬剤誘発性のものは除外する。

緊張型頭痛も初版と大きな変化はないが、反復性緊張型頭痛のうち月1日未満のものを稀発 infrequent, それ以上のものを頻発 frequent と区分した。

群発頭痛群については, trigeminal-autonomic cephalalgias: TACs 三叉神経・自律神経性頭痛 tacs の概念が導入された。そのほかは従来とほぼ同様である。

その他の一次性頭痛として4.6「一次性雷鳴頭痛」, 4.7「持続性片側頭痛」, 4.8「新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH)」が採用され, 外的圧迫による頭痛, 寒冷刺激による頭痛は13.「頭部神経痛および中枢性顔面痛」に移された。

二次性頭痛については, 頭蓋内の感染と頭蓋外のもものが別グループであったものを9.「感染症による頭痛」に統一されたこと, 「代謝性または全身性疾患に伴う頭痛」が10.「ホメオスタシスの障害による頭痛」と改称されたこと, 12.「精神疾患による頭痛」という新しい章が追加されたことが大きな相違点である。また初版では「に伴う (associated with)」というやや正確に欠

けていた表現であったが, 今回は他の疾患「による (attributed to)」と明確化された。

8.2「薬物乱用頭痛」 Medication-overuse headache (MOH) は二次性頭痛に分類されているが, 実際は一次性頭痛特に片頭痛と合併して現れる重要な頭痛タイプである。その診断基準とサブタイプは表3に示す。多くの急性期治療薬は3カ月以上, 定期的に月10日以上使用すると薬物乱用頭痛に陥るということは銘記してほしい。

D. 訳語の変更

これまで primary headache は機能性頭痛, secondary headache は症候性頭痛と訳されてきた。本来, 一次性頭痛は症候 (症状) によって診断される (symptom-based) 頭痛疾患であり, 病因 (aetiological) によって分類される二次性頭痛を症候性頭痛と訳すと混乱が生ずる。そこで一次性頭痛, 二次性頭痛の名称を採用することにした。episodic は「反復発作性」から「反復性」に, 「前兆を伴う片頭痛」, 「前兆を伴わない片頭痛」は「前兆のある片頭痛」や「前兆のない片頭痛」と簡素化した表現を採用した。

表3 8.2「薬物乱用頭痛」(MOH)

-
- A. 頭痛は1カ月に15日以上存在し, CおよびDを満たす。
 - B. 8.1「急性の物質使用または曝露による頭痛」に示す以外の薬物を3カ月を超えて定期的に乱用している。
 - C. 頭痛は薬物乱用のある間に出現もしくは著明に悪化する。
 - D. 乱用薬物の使用中止後, 2カ月以内に頭痛が消失, または以前のパターンに戻る。

■サブタイプの診断基準

8.2の診断基準に適合した上, 3カ月以上の期間, 定期的に1カ月にX日以上摂取している。日数については下記のように規定されている。

- 8.2.1 エルゴタミン乱用頭痛: 10日以上
 - 8.2.2 トリプタン乱用頭痛: 10日以上 (剤形は問わない)
 - 8.2.3 鎮痛薬乱用頭痛: 15日以上 (単一の鎮痛薬)
 - 8.2.5 複合薬物乱用頭痛: 10日以上
 - 8.2.6 急性期治療薬の組み合わせによる薬物乱用頭痛: 15日以上
 - 8.2.7 その他の薬物乱用頭痛
 - 8.2.8 薬物乱用頭痛の疑い
-

E. 新国際頭痛分類 2004 (ICHD-II) の 注意点

これまで流布している「混合型頭痛」(多くは片頭痛プラス緊張型頭痛)の頭痛病名は採用されていない。頭痛のタイプは別々に診断しコード化されるべきである。たとえば重症の慢性頭痛患者は、1.1「前兆のない片頭痛」、2.2「頻発反復性緊張型頭痛」、8.2「薬剤乱用頭痛」の3つの診断がつくこともある。その際には重要な順に記載する。患者がある時期に1つの診断を受け、その後他の頭痛診断を受けることもある。一次性頭痛プラス二次性頭痛のこともあり得る。その要件は表4に示す。2つ以上の頭痛タイプが存在するときには、頭痛日記の記録が勧められる。頭痛日記は診断と治療の向上に役立つ。

これまで臨床的に頻用されてきた慢性連日性頭痛 Chronic Daily Headache (CDH) は新分類でも採用されていない。発作頻度のきわめて高い片頭痛(ここでは1.1「前兆のない片頭痛」を例とする)のうち薬物乱用のあるものは変容性片頭痛 transformed migraine などとよばれてきた。しかし ICHD-II では 1.5.1「慢性片頭痛」か 8.2「薬物乱用頭痛 (MOH)」+ 1.1「前兆のない片頭痛」のいずれかである。もし鎮痛薬やトリプタンなどの薬剤乱用がある場合には、初診時には 1.1「前兆のない片頭痛」+ 1.6.5「慢性片頭痛疑い」+ 8.2.8「薬剤乱用頭痛疑い」の3つの診断がつけられる。その後2カ月間薬剤を中止して軽快した場合は 1.1「前兆のない片頭痛」+ 8.2「薬物乱用頭痛」、片頭痛が慢性的に起こる場合に、1.1「前兆のない片頭痛」+ 1.5.1「慢性片頭痛」と診断される。慢性片頭痛は片頭痛の合併症と捉えるので 1.1「前兆のない片頭痛」の診断も必要である。慢性連日性頭痛のうち 2.3「慢性緊張型頭痛」は初版

表4 一次性頭痛プラス二次性頭痛と診断する要件

1. 原因疾患と頭痛とが時期的に一致していること
2. 一次性頭痛の頭痛の著しい悪化のあること
3. 原因疾患が一次性頭痛を悪化させたという確実な証拠のあること
4. 原因疾患軽快後にその頭痛の改善または消失があること

から採用されている。新たに 4.7「持続性片側頭痛」、4.8「新規発症持続性連日性頭痛 (NDPH)」が採用されたので、慢性連日性頭痛の頭痛タイプはすべて新分類でもコード化可能となった。

むすび

2004年に正式に公表された国際頭痛分類第2版 International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) は、1988年の国際頭痛分類に新しい知見とエビデンスを加えてより科学的に作成されたもので頭痛の研究・治療には必須の文献である。少なくとも片頭痛(前兆のない片頭痛と前兆のある片頭痛)、緊張型頭痛、群発頭痛、薬物乱用頭痛については精通しておく必要がある。残りは折に触れ参照すればよい。

文献

- 1) The Ad Hoc Committee on Classification of Headache. Classification of headache. Arch Neurol 1962; 6: 137-76.
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache 1988; 8 (Suppl 7): 1-96.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache Disorders; 2nd Edition. Cephalalgia 2004; 24(suppl 1): 1-160.
- 4) 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. 日本頭痛学会誌 2004; 31: 1-188.

症例報告

脳脊髄液蛋白の異常高値が持続した脊髄硬膜外膿瘍

三橋 健次郎* 中村 智実 橋本 しをり
内山 真一郎 岩田 誠

要旨 症例は糖尿病性腎症による慢性腎不全のため血液透析を施行していた67歳男性。

血液透析のための内シャント再建術後の創部感染より、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)敗血症を合併した後に、発熱、意識障害、項部硬直が出現した。当初、細菌性髄膜炎を疑い、抗生物質による化学療法を行ったところ、炎症所見は改善し、髄液中の細胞数は $252/\text{mm}^3$ から $14/\text{mm}^3$ まで減少したものの、発熱、意識障害、項部硬直は改善せず、髄液蛋白は高値(898 mg/dl)のままであった。頸髄MRIを撮像したところ、頸椎C2-C5レベルの脊髄硬膜外および深頸部に膿瘍を認めため脊髄硬膜外膿瘍(SEA)と診断した。血液培養よりMRSAが検出されたため、膿瘍の起炎菌は同菌と考え、MRSAに対する化学療法を継続したところ、保存的療法のみにて膿瘍はほぼ消失し、臨床症状も改善した。

本症例のように意識障害を伴う場合、SEAの臨床診断は困難であるが、髄液蛋白の異常高値の持続が診断のきっかけとなったことから、髄液蛋白の異常高値が持続する場合には、SEAを念頭において脊髄の造影CTもしくはMRIを施行し、すみやかに診断することが重要であると考えられた。

Key words : spinal epidural abscess, hemodialysis, methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, cerebrospinal fluid, consciousness disturbance

はじめに

硬膜外膿瘍には脳硬膜外膿瘍と脊髄硬膜外膿瘍(spinal epidural abscess : SEA)があるが、MRIなどの診断機器の発達により、これらの疾患に遭遇する機会が増加している。特に後者は膿瘍による脊髄の圧迫により重篤な神経障害を呈する可能性があり、早期診断が重要となる⁹⁾。われわれは意識障害、発熱および項部硬直にて発症し、髄液検査で蛋白、細胞数の増加を認めため、当初、髄膜炎との鑑別が必要であったSEAの1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

I. 症例

患者 67歳、男性

主訴 後頸部から背部にかけての疼痛、発熱、意識障害

既往歴 小児期より気管支喘息、1981年糖尿病、1993年肺結核、1994年糖尿病性腎症による慢性腎不全のため血液透析が導入された。

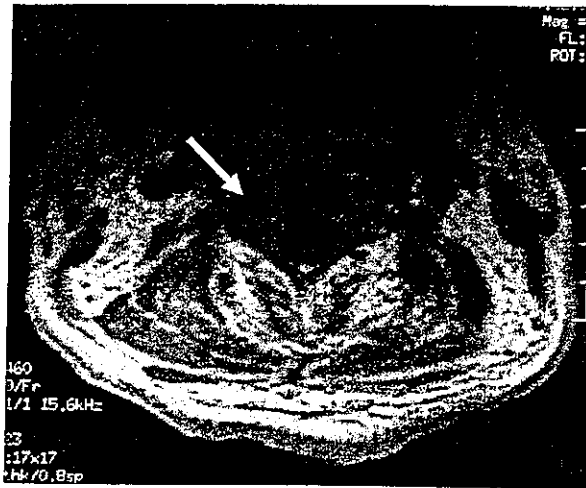
現病歴 2003年9月20日近医にて血液透析のための内シャント再建術を施術された。その6日後、発熱、四肢関節痛が出現し、創部に膿瘍形成を認めため、9月30日当院腎臓外科において排膿血腫除去・シャント閉鎖術を施行した。その後、抗生物質による治療を継続したが解熱せず、10月3日、当院腎臓内科へ転科。このとき、項部硬直、意識障害を認めため、同日、髄液検査を施行したところ、細胞数 $252/\text{mm}^3$ (好中球47%, リンパ球53%), 蛋白613 mg/dl, 糖39 g/dl(血糖240 g/dl)であった。このため、細菌性髄膜炎と診断し、治療のために10月6日当科へ転科入院した。

入院時理学所見 体温 37.6°C 、血圧164/82 mmHg、脈拍90/分 整。胸腹部に異常なし。神経学的には意識障害(JCS II-20)、項部硬直あり、Kernig徴候陽性。深部腱反射は両下肢で低下しており、両側Babinski徴候を認めた。運動系はarm-dropping testにて明らかな麻痺を認めず、leg-dropping testは判定困難であった。

検査所見 入院時の血液検査では、白血球数

* 東京女子医科大学脳神経センター神経内科(2004年6月11日受稿)

[連絡先] 三橋健次郎: 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)



2003/10/23

Fig. 1 Axial T1-weighted gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the cervical spine showed an epidural mass with peripheral enhancement (arrow) at C2 level.

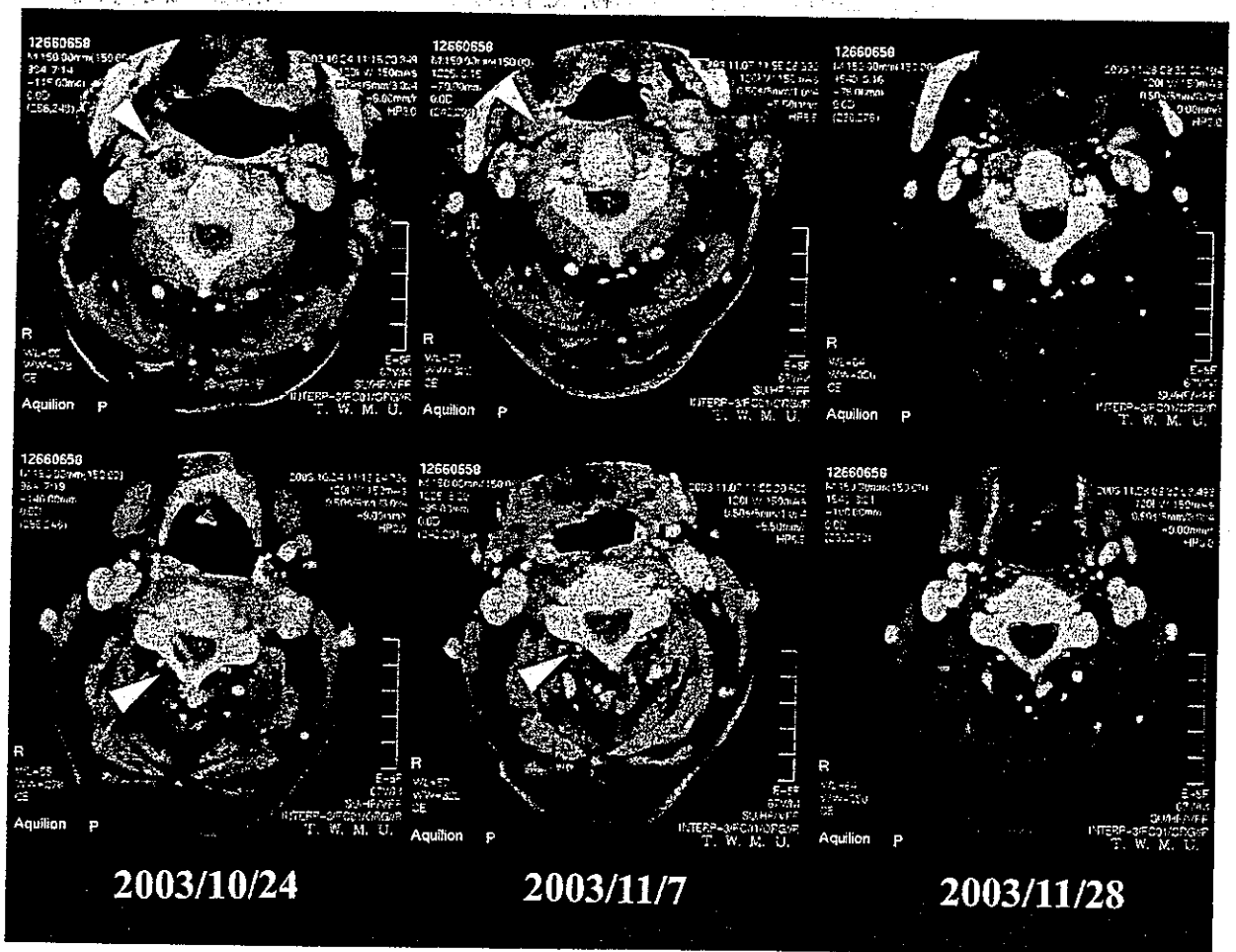


Fig. 2 Enhanced CT of the cervix showed abnormal masses (arrowheads) deep in the neck (upper) and in the epidural region of the spinal cord (C5 level) (lower). These masses gradually reduced in volume and finally disappeared.

18,540/ μ l, 赤血球数 342×10^4 / μ l, ヘモグロビン値 10.3 g/dl, 血小板数 21.1×10^4 / μ l, CRP 11.56 mg/dl, AST 24 U/l, ALT 12 U/l, γ -GTP 61 U/l, BUN 29.0 mg/dl, Cre 4.96 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 108 mEq/l, Ca 10.2 mg/dl で, 炎症所見陽性および腎

機能異常を除いて肝機能や電解質には特記すべき異常を認めなかった。

経過 10月9日の髄液所見は初圧 155 mmH₂O で 10 ml 採取後の終圧は 45 mmH₂O であり, 細胞数は $93/\text{mm}^3$ (好中球 1%, リンパ球 99%), 蛋白 825 mg/

dl, 糖 82 mg/dl (血糖 85 mg/dl) であった。髄液の一般細菌培養は陰性で、真菌 PCR, 結核菌 PCR にても菌は検出されなかったが、血液培養からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が検出されたため、MRSA 敗血症を伴う細菌性髄膜脳炎を疑い、塩酸バンコマイシン (VCM) および、硫酸アルベカシン (ABK), クラフォラン (CTX) の点滴治療を開始したところ、炎症所見は徐々に改善傾向を示し、血液培養で MRSA 陰性となった。しかし、意識障害、発熱、項部硬直は改善しなかったため、10月21日に再度髄液検査を施行したところ、細胞数は $14/\text{mm}^3$ (好中球 0%, リンパ球 100%) と減少したものの、髄液蛋白は 898 mg/dl と異常高値が持続していた。このため細菌性髄膜脳炎以外の疾患を鑑別するため、頭部 MRI および頸髄 MRI を施行したところ、頭部 MRI では軽度の大脳萎縮を認めたのみであったが、頸髄 MRI では頸椎 C2-5 レベルの脊髄硬膜外にガドリニウム造影効果のある被膜を有する T1 低信号, T2 高信号の占拠病変を認めた (Fig. 1)。また頸部 CT では同部位に造影効果のある被膜を有する低吸収域の占拠病変を認め、さらに同レベルの椎体外の深頸部にも同様の占拠病変を認めた (Fig. 2)。また、ガリウムシンチグラフィでは右頸部に異常集積像を認めた (Fig. 3)。これらの占拠病変はリング状に造影される被膜を有することから膿瘍と考え、直ちに外科的な脊髄硬膜外膿瘍の除圧・排膿術の適応を検討した。しかし、透析患者であり、かつ糖尿病と気管支喘息があり、意識障害が遷延するなど、全身状態が不良で、手術に伴う危険が高いと考えたため手術は施行せず保存的療法を行うこととした。血液培養から MRSA が検出されたため、膿瘍形成の起原菌は MRSA と考え、VCM・ABK 点滴投与による治療をさらに継続したところ、脊髄硬膜外および深頸部の膿瘍は次第に縮小し、11月28日にはいずれの膿瘍もほぼ消失した (Fig. 2)。それに伴い意識障害、発熱、項部硬直は改善した。

II. 考察

SEA は、1万人あたり 1.1 ~ 2.7 人^{12,19)} と比較的少ないとされるが、MRI などの診断機器の発達により遭遇する機会が増えている。本症例は当初、臨床症状のみから SEA と診断するのは困難であったが、頸髄 MRI により SEA と診断し得た。硬膜外腔は胸髄レベルで最も広く、硬膜外静脈叢が発達しており、血行性や周囲感染巣より容易に感染の温床となるため SEA は胸腰髄レベルに多いとされるが、本症例のような頸髄レベルも稀ではない^{7,9,11,17,19,21,22)}。



2003/10/25

Fig. 3 Gallium scintigraphy of the whole body showed an abnormal accumulation at the neck (arrow).

SEA の起原菌は黄色ブドウ球菌が最も多く 60 ~ 70 % を占めるとされている^{2,7,9,11,13-19,21,24)}。しかし、アジア諸国では結核菌がいまだに重要な感染症のひとつであり、一部地域では結核菌による SEA も 25% 以上存在するとの報告もある^{7,10)}。起原菌については、膿瘍からの培養と血液培養によって検出された菌とはほぼ一致していたとの報告が多く^{9,16,21)}、たとえ膿瘍からの培養が行えなくとも、血液培養における検出菌が膿瘍の起原菌である可能性が高い。また SEA の感染経路は、皮膚感染巣からの血行性感染が最も頻度が高いとされる^{3,7,8,12,18,19)}。本症例は 10 年前に肺結核の既往があり、膿瘍の起原菌として結核菌の可能性も否定できなかったが、血液培養より MRSA が検出されたことと、内シャント再建術後の創部より MRSA を検出したことより膿瘍の起原菌は MRSA の可能性が高いと考え、MRSA に対する治療を継続した。その結果、膿瘍は約 1 カ月で保存的療法のみによって消失した。

SEA の初期には発熱や背部痛のような非特異的症候で始まることが多いが、膿瘍の拡大の程度などにより局所の根症状や項部硬直などの髄膜刺激症状、さらには両下肢の筋力低下、感覚障害、膀胱直腸障害などの脊髄症状が出現する⁵⁾。本症例では、意識障害のため軽度の運動障害や感覚障害の有無を判断するのが困