

痛診療に役立つものと思われる。また、最後の項で薬剤長期乱用に伴う頭痛についてまとめていることも、大きな特徴である。

利用者への注意点

確実な頭痛の診断がついてから、はじめて治療を行うという点が、頭痛診療では特に重要である。現在の国際頭痛学会の診断基準を用いることが、診断の正確さを向上させることにつながると思われる。特に器質的疾患の除外を確実にすることが重要である。診断基準では、例えば前兆のない片頭痛では、発作回数が5回以上とされ

ている。これは頭痛の性状のみで、1回目から片頭痛と診断するのは危険であるという意味である。そのため、片頭痛様の頭痛をはじめて経験して来院した患者に、トリプタンを使用することは避けるべきである。

最後に、今回のガイドラインは正確な頭痛の診断のうえに適用されるものであることに留意していただきたい。

〔埼玉医科大学内科学（神経内科部門）荒木信夫〕

文献

- 1) 日本神経学会治療ガイドライン作成小委員会：慢性頭痛治療ガイドライン2002. 臨床神経学 42: 330-362, 2002

第2章

頭痛医療システム

脳ドックの役割

要旨

脳ドックによる片頭痛の疫学調査を行った。脳ドック受診者 2,127 人（男性 1,453 人，女性 674 人）を対象に，前兆のない片頭痛（MO）と前兆のある片頭痛（MA）の有病者を抽出した。片頭痛の有病率は 11.2%，男性 6.6%，女性 21.1% で，重症例は 3.4% で，医療機関への受診率は 15.1% であった。MO 有病率は 10.5% で，重症例は 0.9% で，医療機関への受診率は 10.7% であった。MA 有病率は 0.7% で，重症例は 42.9% で，医療機関への受診率は 85.7% であった。頭部画像所見では，片頭痛群 2 例（0.8%）に脳動脈奇形が確認された。今後の脳ドックの役割として，機能性脳疾患である片頭痛の啓蒙と医療への支援が期待される。

はじめに

片頭痛の疫学調査が各国で施行され，片頭痛は仕事や家庭生活に悪影響を及ぼしていることが指摘されている¹⁻⁶⁾。社会経済においても，片頭痛は国家の保険財政に間接的に損害を与えている⁷⁾。我が国の頭痛医療の大きな問題として，患者・医療側の片頭痛に対する認知度の低さが適切な治療の妨げとなっている。本稿は，これまで施行された片頭痛の調査報告と脳ドック受診者を対象に行った片頭痛の疫学研究を紹介する。そして，頭痛医療における今後の脳ドックの役割を述べる。

● キーワード

片頭痛
脳ドック
有病率
疫学調査
頭部画像所見

対象と方法

対象は 2003 年 4 月 1 日から 11 月 30 日の期間に当センターの脳ドックを受診した総数 2,127 人，年齢（平均±標準偏差）52.8±11.4 歳，男性 1,453 人（53.1±11.2 歳），女性 674 人（52.1±11.7 歳）とした。片頭痛の診断は国際頭痛学会の診断基準⁸⁾を用いて，前兆のな

い片頭痛 (MO) と前兆のある片頭痛 (MA) の二つの亜型に分類した。本研究では脳ドック受診日から過去1年以内に片頭痛が出現した健診者を片頭痛の有病者と定義した。脳ドック検査項目は人間ドック検査に頭部画像検査と血圧脈波検査が追加された。頭部画像検査は1.5 テスラ日立 STRATIS II 装置を使用し、軸状断 T1 強調像、軸状断 T2 強調像、3-dimensional time-of-flight 法 MRA が施行された。検討課題は ① 片頭痛と亜型別の有病率、② 片頭痛と各病型別の重症度と医療機関への受診率、③ 頭部画像所見、とした。片頭痛の重症度は Sakai ら¹⁾ の報告を参照に、日常生活や仕事への影響度を3段階に分けて評価した。重症は頭痛により常時寝込んでしまい、仕事が全くできない状態になる。中等度はときどき寝込むことがあり、仕事も半分程度しかできない状態になる。軽度は寝込むことはなく、仕事にもほぼ支障がない状態とした。医療機関への受診率は、今までに頭痛を主訴に病院や診療所を一度は受診したことがある有病者の比率を求めた。頭部画像所見は無症候性ラクナ梗塞、血管奇形、未破裂脳動脈瘤の有無と脳動脈硬化所見に関して検討し、同時期に脳ドックを受診した年齢と性別を一致させた対照群と比較した。脳動脈硬化所見は MRA で内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈の描出度を4段階 (1度: 正常, 2度: 軽度の動脈硬化, 3度: 中程度の動脈硬化, 4度: 高度の動脈狭窄・閉塞) に判定し²⁾、各動脈のグレードの合計点 (4~16点) で評価をした。

結果

1. 片頭痛の有病率

片頭痛は総数 238 人 (42.9±8.8 歳), 男性 96 人 (41.4±8.4 歳), 女性 142 人 (43.8±9.0 歳) で診断された。片頭痛の有病率は 11.2%, 男性 6.6%, 女性 21.1% であった。その中で MO 有病率は 10.5%, 男性 6.3%, 女性 19.7% で, MA 有病率は 0.7%, 男性 0.3%, 女性 1.3% であった (表1)。

2. 片頭痛の重症度と医療機関への受診率

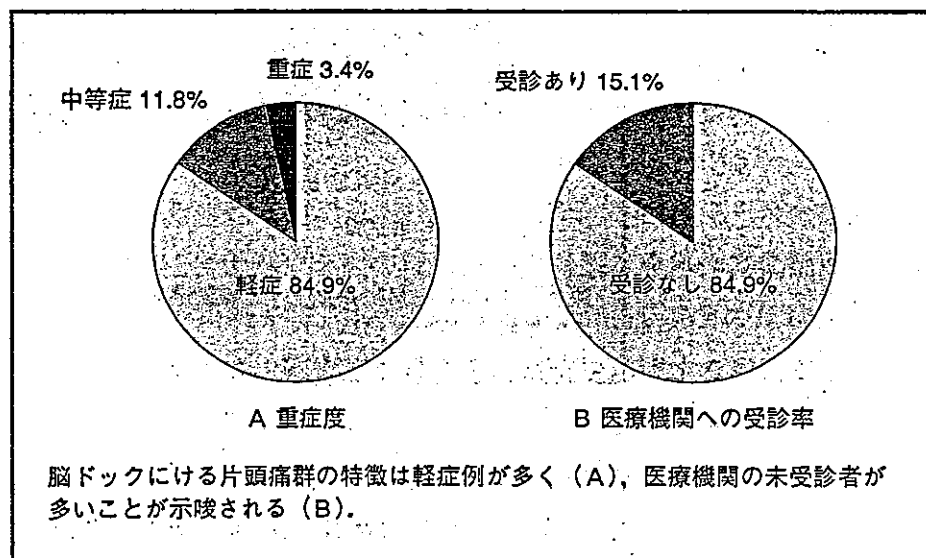
片頭痛の重症度比率は重症 3.4% (男性 1.0%, 女性 4.9%), 中等症 11.8% (男性 10.4%, 女性 12.7%), 軽症 84.9% (男性 88.5%, 女性 82.4%) であった (図1A)。医療機関への受診率は 15.1% (男性

表1 片頭痛の疫学調査の比較

	本研究	Sakai Fら ¹⁾	Shimomura Tら ²⁾
報告年度	2004年	1997年	1993年
調査方法	脳ドック	割り当て法	自宅訪問
対象地域	関東近県	全国	鳥取県大山町
対象者数	2,127人	4,029人	7,258人
対象年齢	52.8±11.4歳	15歳以上	大山町民
女性率	31.7%	51.3%	
有病率	11.2%	8.4%	3.5%
女/男比	3.2	3.6	
MO有病率	10.5%	5.8%	
女/男比	3.1	4.5	
MA有病率	0.7%	2.6%	
女/男比	4.3	2.4	
重症者率	3.4%	34.0%	
医療受診率	15.1%	30.6%	

MO：前兆のない片頭痛，MA：前兆のある片頭痛

図1 片頭痛の重症度と医療機関への受診率



11.5%，女性 17.6%）であった（図1B）。片頭痛の亜型別の重症度と医療機関への受診率は、MO群では重症 0.9%（男性 0%，女性 1.5%），中等症 8.9%（男性 6.6%，女性 10.5%），軽症 90.2%（男性 93.4%，女性 88.0%）であった（図2A）。医療機関への受診率は

図2 前兆のない片頭痛 (MO) の重症度と医療機関への受診率

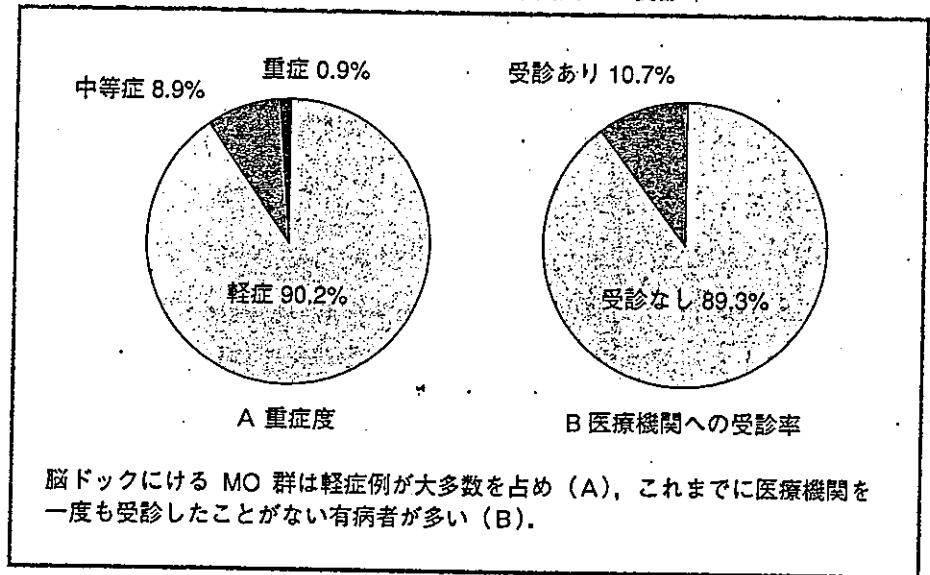
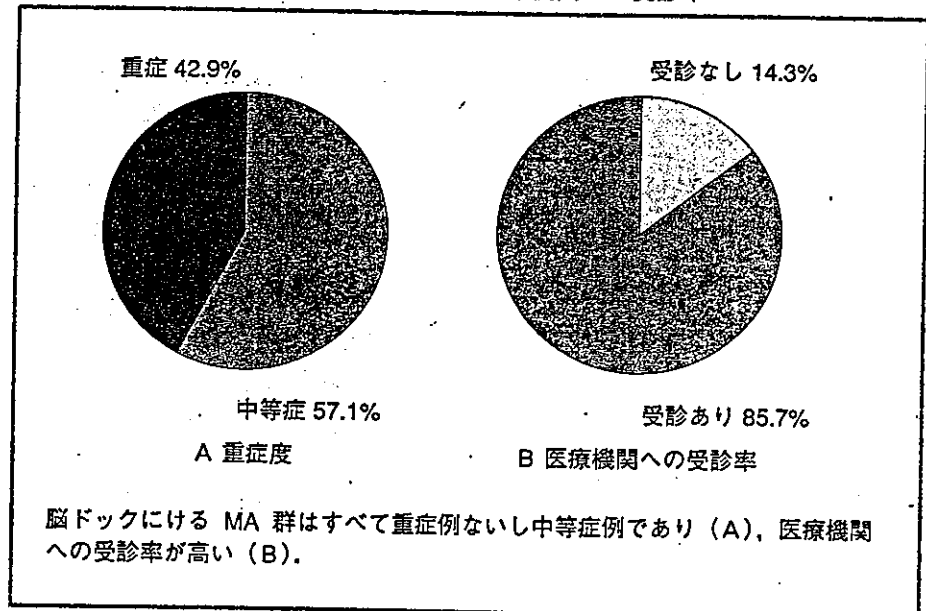


図3 前兆のある片頭痛 (MA) の重症度と医療機関への受診率



10.7% (男性 8.8%, 女性 12.0%) であった (図 2 B)。MA 群の重症度は重症 42.9% (男性 20.0%, 女性 55.6%), 中等症 57.1% (男性 80.0%, 女性 44.4%), 軽症 0% であった (図 3 A)。医療機関への受診率は 85.7% (男性 60.0%, 女性 100%) であった (図 3 B)。

3. 頭部画像所見

無症候性ラクナ梗塞は片頭痛群 9 例 (3.8%), 男性 2 例 (2.1%), 女性 7 例 (5.0%) に描出された。対照群では 12 例 (5.1%), 男性 5

例 (5.2%), 女性 2 例 (2.1%) に同所見が認められた。ラクナ梗塞の描出率は両群間で有意差はなかった。未破裂脳動脈瘤は片頭痛群 2 例 (0.8%) と対照群 1 例 (0.4%), いずれも女性受診者で発見され、両群間で有意差はなかった。脳動脈硬化度の合計点 (平均 ± 標準偏差) は、片頭痛群 8.79 ± 2.23 , 男性 9.70 ± 2.05 , 女性 8.17 ± 2.24 であった。対照群は 8.87 ± 2.30 , 男性 9.67 ± 2.20 , 女性 8.37 ± 2.23 であった。片頭痛群と対照群の各男女間では有意差が認められた。しかし、片頭痛群と対照群の脳動脈硬化所見の比較では性別を含めて、有意差はなかった。脳動静脈奇形が軽症 MO 2 例 (男性 1 例, 女性 1 例) で診断された。

考察

本研究結果と本邦における疫学調査研究の既報告¹⁾²⁾の要約を表 1 に示した。最初に本研究の特異的な点を解説すると、一般人口集団とは異なる脳ドック受診者が対象となるので、対象年齢は 40 歳から 60 歳が中心で、男性比率が約 70% を占めていた。次に対象者の居住地は Sakai ら¹⁾の対象地域は日本全国、Shimomura ら²⁾は鳥取県大山町を調査している。我々の対象者は、東京近郊の在住者が大多数であったが、出生地や健診者の両親の出身地は全国的であり、地域特異性はなかった。したがって、本調査の対象者が健康診断を積極的に受診する年齢層が主体であった以外に、対象者の選択に偏り (バイアス) はないと考えられる。調査方法については、Sakai ら¹⁾の全国調査では割り当て法により、全国の電話帳から対象者を無作為に抽出し、最後に頭痛調査用紙を郵送している。Shimomura ら²⁾の地域住民を対象とした調査法は、看護師が対象者の自宅を訪問する形式で頭痛に関する質問票の解答を得ている。今回の研究方法は対象者を脳ドック受診者に限定し、脳ドックの健診システム自体を応用した片頭痛の疫学調査であった点が以前の調査法¹⁾²⁾と大きな違いであった。これらの背景因子の相違点を考慮して、本研究と既報告¹⁾²⁾の片頭痛の有病率を比較すると、全国調査¹⁾で 8.4%, 大山町民²⁾で 3.5%, 脳ドック調査は 11.2% であった。本研究の有病率が高い要因には、対象者の年齢の影響が最も大きいと考えられる。一般に、片頭痛の有病率は男女共に 40 歳代まで増加し、その後は低下する⁶⁾。本研究の片頭痛群の

平均年齢（41～43歳）は、米国における片頭痛有病者の好発年齢（40歳前後）⁶⁾とも一致しており、本邦の統計でも患者の有病率は40歳代までが大半を占めている¹⁾。したがって、本研究における対象者の年齢層が40歳代と50歳代に集中していたことが、一般人口を対象にした既報告¹⁾²⁾と比較して、片頭痛の有病率が高値を示した主因と推察された。また、対象者が脳疾患の有無に関心が高い脳ドック受診者であること、最近のマスコミ報道による片頭痛への関心度の増加などの影響も有病率が高い要因と考えられた。片頭痛のサブタイプ別の比較では、MO有病率が全国調査¹⁾で5.8%、本研究では10.5%で、MA有病率は全国調査¹⁾で2.6%、本研究では0.7%であった。したがって、脳ドック受診者における片頭痛は、片頭痛の中で最も一般的なサブタイプでもあるMOの比率が明らかに高いことが判明した。片頭痛の重症度を比較すると、Sakaiら¹⁾の全国調査では重症例が34.0%であるが、本研究では3.4%であり、重症例が明らかに少なかった。医療機関への受診率は、全国調査¹⁾が示した30.6%に比較して本研究では15.1%で、さらに低値を示した。これらの片頭痛亜型の有病率、重症度、受診率の結果をまとめると、脳ドック受診者における片頭痛の特徴は、医療機関を受診しない軽症のMO有病者が大多数を占めることが明らかとなった。一方、MA有病者は少数例にもかかわらず、医療機関への受診率が高かった。このMA/MO比率が既報告¹⁾との間で大きな差異が生じた原因は、これまで医療機関を一度も受診したことがなかった軽症のMO有病者が健診を受ける通常の年齢層（40～50歳代）に達し、初めて本人の希望により脳ドックを受診した可能性が高いと考えられた。

頭部画像所見の検討では、ラクナ梗塞や脳動脈瘤の有無、脳動脈硬化所見はいずれも片頭痛群と対照群との間で有意差はなかった。しかし、片頭痛と鑑別困難な二次性頭痛を呈する脳動静脈奇形の報告¹⁰⁾¹¹⁾と同様に、片頭痛群0.8%（軽症MO2例）に脳動静脈奇形が確認された。したがって、片頭痛と診断した患者には片頭痛の重症度とは関係なく、頻度は低いが器質性脳疾患を除外するために、頭部MR検査を一度は施行する必要があると考えられた。

近年、頭痛専門外来の開設やプライマリーケア医が集まった頭痛サミット（ADITUS Japan）が開催され、医療側や患者側への積極的

な片頭痛の啓蒙が行われている。一方、脳ドックは1988年に脳神経外科施設が中心となり開始された。昨年の日本脳ドック学会総会でガイドライン改訂版が新たに発表され、器質性脳疾患の予防⁹⁾や早期発見¹²⁾¹³⁾に重点が置かれている。学会加入者の大多数が脳神経外科医で構成されていることから推察されるように、頭痛に関しても二次性頭痛の原因となる器質性脳疾患の発見には精力的である。しかし、片頭痛のような機能性疾患に関しては、残念ながら脳ドック学会では十分に注目されていないのが現状である。脳ドックは我が国独自の脳の健康管理システムであり、受診者に片頭痛を正確に理解してもらい、患者側における片頭痛の認知度の向上に貢献できる。同時に医療側においても神経内科や脳神経外科の専門医である脳ドック医による適切な頭痛相談を行える利点を持っている。このような優れた特徴を活用した片頭痛への啓蒙活動や頭痛医療を支援していくことが、脳ドックの新たな課題と重要な役割であることを強調したい。

池田 慧

文 献

- 1) Sakai F, et al: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 17: 15-22, 1997.
- 2) Shimomura T, et al: Prevalence of migraine in western Japan. *Cephalalgia* 13 (Suppl 13): 10, 1993.
- 3) Takeshima T, et al: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan. *Headache* 44: 8-19, 2004.
- 4) Lipton RB, et al: An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 34: 319-328, 1994.
- 5) Rasmussen BK: Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 15: 45-68, 1995.
- 6) Stewart WF, et al: Migraine prevalence: a review of population-based studies. *Neurology* 44 (Suppl 4): S17-S23, 1994.
- 7) Edmeads J, et al: The economic impact of migraine: an analysis of direct and indirect costs. *Headache* 42: 501-509, 2002.
- 8) International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II). *Cephalalgia* 24 (Suppl 1): 9-160, 2004.
- 9) Ikeda K, et al: Cerebral atherosclerosis and coronary calcification. *Stroke* 33: 2345-2346, 2002.
- 10) Evans RW, et al: Migraine classification, diagnostic criteria, and testing. *Neurology* 60 (Suppl 2): S24-S30, 2003.
- 11) Bruyn GW: Intracranial arteriovenous malformation and migraine. *Cephalalgia* 4: 191-207, 1984.
- 12) Ikeda K, et al: Current incidence of primary brain tumors in Japanese adulthood: brain checkup-based Evidence. *Ann Neurol* 52 (Suppl 1): S78, 2002.

- 13) Ikeda K, et al: Relative pupil-sparing third nerve palsy: etiology and clinical variables predictive of a mass. *Neurology* 57: 1741-1742, 2001.

第7章

薬物乱用頭痛

予防対策と治療

要旨

近年、頭痛発作の痛みおよび随伴症状に対する恐怖のあまり、不安の段階で薬を服用することが重なるうちに薬を手放せなくなり、薬物乱用頭痛に至った患者を診療する機会が増えてきている。多くは鎮痛薬およびエルゴタミン製剤によるものであるが、器質性疾患に起因する頭痛や小児の頭痛にも目を向け、それらの鑑別方法および対処法、また診断の大きな助けとなる画像診断などの撮り方や問診のポイントなどについても言及する。

はじめに

ごく最近、高名な海外の頭痛専門医たちと、日本の頭痛専門医数人との座談会に出席した際、開口一番に海外の専門医たちが投げかけてきた言葉は「日本の一般臨床家（GP）は“トリプタン製剤”という片頭痛の特効薬が発売されているにもかかわらず、なぜ、いまだに非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）やエルゴタミン製剤を片頭痛患者に処方し続けているのか？」との疑問であった。

確かに、座談会を主催したトリプタン製剤を扱う製薬メーカーの手前もあったにせよ、今の日本の頭痛治療の実情を的確に示した言葉であった。彼らによれば、片頭痛は元来生命の危険を伴う疾患ではないにもかかわらず、NSAIDsの長期連用により消化管潰瘍を形成する恐れがあり、さらには消化器癌を誘発して生命を失う危険性があるとのことであった。実際、私の患者で数年来の市販の鎮痛薬がどうしても手放せず、重篤な消化管潰瘍を形成して生命の危機に陥った患者が数人いたのも事実である。このような危機的な状況に陥らないまでも、市販の鎮痛薬を過信して手放せず、薬物乱用頭痛に陥る患者が跡を絶たない本邦の現状を回復すべく、以下にこのような頭痛患者の対処方法について述べていくことにする。

● キーワード

薬物乱用頭痛
非ステロイド性
抗炎症薬
エルゴタミン製剤
トリプタン製剤

表1 薬物乱用頭痛（国際頭痛分類第2版）

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	Headache attributed to other medication overuse	その他の薬物乱用頭痛
8.2.7	Probable medication-overuse headache	薬物乱用頭痛の疑い

(日本語訳は仮訳)

薬物乱用頭痛の分類

2003年にローマで開催された国際頭痛学会において16年ぶりに新しい頭痛分類（国際頭痛分類第2版¹⁾）が提示された。現在、本邦で間中信也氏（温知会間中病院 院長）を委員長とする日本頭痛学会新国際分類普及委員会、ならびに慢性頭痛治療ガイドライン作成に関する研究班において日本語版の作成がなされている最中であり、その途中経過の薬物乱用頭痛の項目を表1²⁾に示す。新分類の特徴として、原因となる薬物の種類が細分化されたことと、新たにトリプタン乱用による頭痛の項目が加えられたことが挙げられる。これは、薬物乱用頭痛に対する認識が徐々にではあるが確実に高まっていることを意味し、その原因を特定し治療に役立てようという姿勢の現れとも言える。

薬物乱用頭痛と言えば、やはり代表的なものとしてエルゴタミン製剤や鎮痛薬の乱用に起因するものが大半を占める。しかしながら最近、我々頭痛専門医の施設では、ごく少数ではあるものの、トリプタンによる薬物乱用頭痛の患者が紹介されてくるケースが散見される。本邦でも4種類のトリプタン製剤が発売され、片頭痛治療の主流となりつつある現在、海外と同様に個々の製剤の特徴を踏まえた的確な使い分けと適正な処方が試みられるべきである。

薬物乱用頭痛患者を診たときに

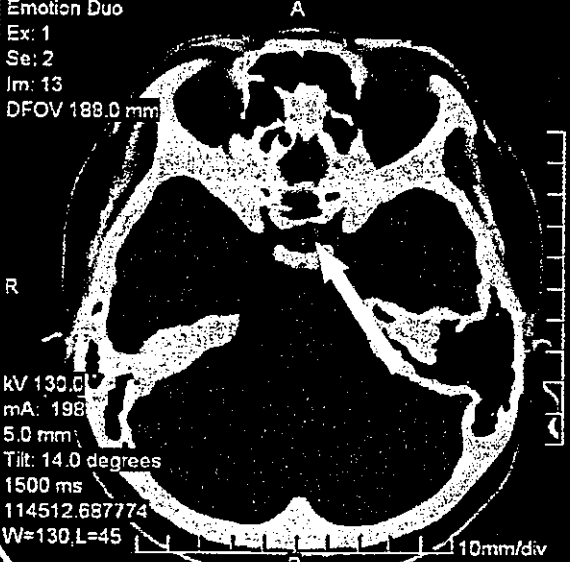
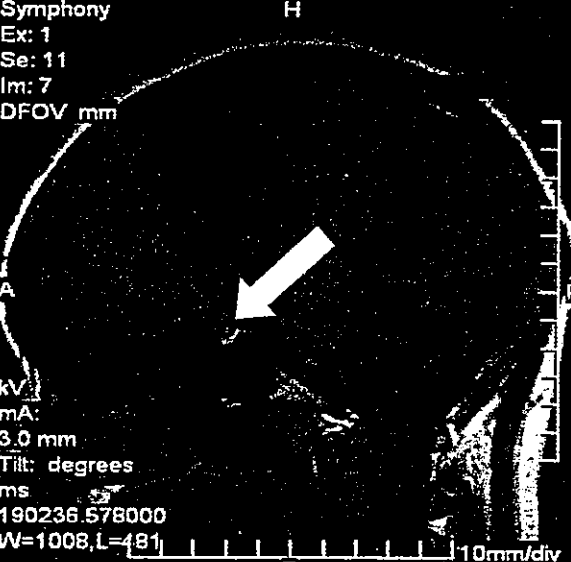
まず、明らかに薬物乱用に陥っていると思われる患者を診る際に、その患者の元来の頭痛が器質性疾患によるものなのか、あるいは CT スキャンや MRI や MRA などの補助診断では明らかな異常が見られない片頭痛などの機能性頭痛なのか、またその両者の合併例であるのかを見分ける必要が生じてくる。市販の鎮痛薬も含め、NSAIDs は「結果としての頭痛」を一時的に治めるのには有効である。しかし、ここで注意が必要なのは、ある種のエルゴタミン製剤にはエルゴタミンと無水カフェインのほかに鎮痛薬を配合しているものがあり、これらはその含有されている鎮痛薬成分によって、やはり「結果としての頭痛」にある程度有効な症例が存在することである。したがって、このようなエルゴタミン製剤を服用しているからといって、元来の頭痛が片頭痛であると安易に診断してはならない。

一般に、薬物乱用に陥っている患者は、早朝もしくは明け方の頭痛をその特徴とする。これは痛みに対する閾値が減少し、脳内のノルアドレナリン系が優位になるためとも言われているが詳細な原因は不明である。

1. 頭蓋内器質性疾患を伴った薬物乱用頭痛

日常診療においてしばしば遭遇する器質性疾患を伴う頭痛として挙げられるのは、慢性副鼻腔炎によるものである。特に、通常の OM ライン (orbito meatus line) を基準とした撮影では上顎洞の炎症は写らないため、しばしば見落とされる。上顎洞や前頭洞など表皮に近い副鼻腔の炎症では、触診にて圧痛を触れることもあるが、蝶形骨洞など深部の炎症は神経を介して離れたところに痛みを生じるため、診断が困難なこともある。また、もともと片頭痛であった患者が副鼻腔炎を伴うことによって痛みが増強したり、痛みの回数が増加することは竹島らも報告³⁾しており、注意が必要である。この治療としては、マクロライド系の抗生物質と、片頭痛と副鼻腔炎の双方に有効性が報告されているロイコトリエン受容体拮抗薬であるプラナルカスト水和物 (オノン®カプセル) もしくはモンテルカスト Na (シングレア®錠, キプレス®錠) を長期間投与することにより、改善効果が得られ、慢性的な痛みから逃れることが可能となる⁴⁾。一般に、頭蓋内の器質性

図1 片頭痛様の痛み（ラトケ嚢胞の増大した症例）

<p>Emotion Duo Ex: 1 Se: 2 Im: 13 DFOV 188.0 mm</p>  <p>KV 130.0 mA: 198 5.0 mm Tilt: 14.0 degrees 1500 ms 114512.687774 W=130,L=45</p>	<p>Symphony Ex: 1 Se: 11 Im: 7 DFOV mm</p>  <p>kV mA: 3.0 mm Tilt: degrees ms 190236.578000 W=1008,L=481</p>
<p>(CT 所見) → (MRA 所見)</p> <p>CT ではあまりよく見えない → MRA にてラトケ嚢胞の増大を確認</p>	
<p>頻 度：小児期より月2回、片側拍動性の頭痛発作あり。 持続時間：痛みは3日間持続 症 状：頭痛時には吐気・嘔吐を伴い、音および体動により痛みが増悪する。 発作時には痛みのため学校を休みがち。 前 兆：なし 家 族 歴：母親も片頭痛歴あり。 受 診 歴：2年前に頭痛外来を受診 MRI にて「異常なし」と言われ、クリアミンA[®]を処方され効果あり。 半年前より連日クリアミンA[®]を1日3回服用するようになり来院。</p>	

疾患の大部分は CT スキャンもしくは MRI によって鑑別診断が可能であるが、注意が必要なのは脳下垂体周辺の疾患の存在である。脳下垂体はその大きさが1 cm にも満たないため、通常の CT スキャンでは診断が困難であることが多い。しかしながら、MRI では矢状断の撮影を追加することにより容易に診断することが可能となる。また、脳下垂体と脳底部を隔てる鞍隔膜には三叉神経の第二枝が密に分布するため、脳下垂体部の腫瘍の上方進展による圧迫により痛みを生じることが多い。特に三叉神経は片頭痛の発生機序にも密接に関係しているため、片頭痛を有する患者に脳下垂体部の腫瘍を合併した症例では、片頭痛様の痛みが増加してエルゴタミン製剤やトリプタン製剤の乱用に陥ることがあるため、注意が必要である。

図1の症例は、片頭痛の家族歴もあり、またその発症形式から片頭

痛と診断され、月に3回程度のエルゴタミン製剤の服用にてコントロールされていた患者が、脳下垂体部の良性腫瘍であるラトケ嚢胞の増大に伴い、エルゴタミン製剤を1日に3回、半年間の連日服用に陥った症例である。このように短期間に痛みの性質が変化したり、痛みの回数が増加して薬物乱用に陥ったような症例に遭遇した際には、再度詳細な画像診断などの補助検査を実施することを忘れてはならない。

また脳下垂体部の術後に片頭痛様の痛みが増加して、エルゴタミン製剤やトリプタン製剤の乱用に陥る患者にもしばしば遭遇するが、やはり同様の機序にて痛みを生ずるものと思われる。このような際には、三叉神経痛の治療と同様に、カルバマゼピン（テグレトール[®]錠）やクロナゼパム（リボトリール[®]錠）が薬物乱用から離脱させるのに有効であることが多い。

このように、頭蓋内の器質性疾患に伴う薬物乱用頭痛の治療の基本は、言うまでもなく原疾患の治療を最優先させることであり、片頭痛などの機能性頭痛を伴っている症例では、原疾患の治療後にトリプタン製剤などの依存性を生じにくい治療薬を選択することも心がけなければならない。

2. その他の器質性疾患に伴う薬物乱用頭痛

女性に多い片頭痛ではあるが、合併することにより片頭痛発作の回数が著明に増加することが多いのが、甲状腺機能障害である。一般に、片頭痛と同様、甲状腺機能障害は潜在的に女性に多いとされており、機能亢進症の方が片頭痛の回数を増加させることが多いようであるが、機能低下症でも同様の症状が起ることがある。また、甲状腺亢進症では血中のマグネシウム濃度が低下することが知られており、このことも片頭痛様の痛みを増加させる一端を担っているとも考えられる⁵⁾。欧米の頭痛専門外来では、初診時の採血項目で甲状腺ホルモンを必須項目としている施設さえある。甲状腺ホルモンよりもむしろ中枢からの甲状腺刺激ホルモン（TSH）や甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）が関与しているとの説もある⁶⁾。

頭痛とともに前頸部に違和感を訴え、嘔声もしくは心悸亢進を訴える際には、甲状腺疾患の存在を疑って甲状腺ホルモン検査や頸部のMRIを施行することが必要である。治療は甲状腺ホルモンの正常化

が第一であるが、これに β 遮断薬の塩酸プロプラノロールを予防的に投与するとさらに効果的である

3. 機能性頭痛を原疾患とする薬物乱用頭痛

機能性頭痛を原疾患とする薬物乱用頭痛は、長年にわたり市販の鎮痛薬を含めた NSAIDs を服用していることが最も多く、前述のように、明け方の連日の締め付けられるような痛み、もしくは頭重感をその特徴とする。このような患者に遭遇した際には、若いときからの病歴をさかのぼって聴取することが必要である。

病歴を聴取すると、機能性頭痛の中でも、原疾患が片頭痛である症例が大多数である。CT スキャンや MRI、もしくは脳波検査など、一通りの補助診断がすべてなされ器質性頭痛がすべて除外されているにもかかわらず、適切な診断がなされていないがゆえに痛みからの恐怖感に陥り、早めに鎮痛薬を服用しているうちに薬物乱用に陥っているケースが跡を絶たない。中でも、その片頭痛の発症が小児期であるケースが非常に多い⁷⁸⁾。

小児にとっては片頭痛の痛みは恐怖感を伴うものであり、まして嘔吐などの随伴症状が強ければ、さらに痛みに対する恐怖感も倍増してしまう。また、体動によって痛みが増強するため、痛みで動けないにもかかわらず、「異常がないのだから」と周囲から登校を強要されたりすることも恐怖感に拍車をかけるものと想像される。

小児の片頭痛は、大人の片頭痛とは異なり、特徴的な片側の拍動性の痛みを訴えることは少なく、緊張型頭痛のような頭重感を訴えることが多い。また、週末などの学校が休みの際には発作が少ないことから、登校拒否と混同されることも多いようである⁹⁾。さらには、小児の片頭痛の場合、痛みがあまりなく、嘔吐や下痢などの腹部症状のみを訴えるケースも多いため、周期性嘔吐症と診断されることもある⁹⁾。

このような背景から、先に述べた新しい国際頭痛分類第2版¹⁾では、周期性嘔吐症は小児の片頭痛の一部に分類されている。これらのことから、小児期の片頭痛教育を徹底することが薬物乱用に陥ることを防ぐ解決の糸口であると思われる。

比較的成人になって片頭痛を発症した際も小児期の場合と同様なケースが多い。医療機関を受診したにもかかわらず、適切な診断がなされていなかったり、片頭痛と診断されているにもかかわらず、適切

な投薬や服薬指導がなされておらず、結局医療機関から足が遠のき、市販の鎮痛薬を多量服用するようになって薬物乱用に陥ることが多いようである。

また、片頭痛の診断に関しては医師側にも責任があり、視覚前兆を伴うような典型的な片頭痛発作であれば比較的診断は容易であるが、前兆を伴わない片頭痛発作に対しての的確な診断がなされていないケースが目立つのは事実である。この最大の理由は、片頭痛発作の約24時間前から始まるとされている予兆症状の肩こりや生あくび、もしくは空腹感などの症状を、問診の段階で「肩こりだから緊張型頭痛」と誤認している、あるいはそれらの症状を十分に聴取していないことが多いことが挙げられる。

さらに、片頭痛は「慢性型片頭痛」と表現されるように、年齢に従って痛みの性質が変動していくことが多いことも忘れてはならない。特に女性の場合は、女性ホルモンの年齢的な変動により、次第に緊張型頭痛のような非拍動性の痛みに変化していく¹⁰⁾ことも多く、また、市販の鎮痛薬の乱用により痛みの性質がやはり変動していく¹¹⁾¹²⁾ことを念頭に置いて診断していかなければならない。このようなケースに遭遇した際には、頭痛の起こり始めの頃の症状や、吐き気・嘔吐、体動による痛みの増強や光、音、においなどに対する過敏性などの随伴症状の有無を問診することが肝要である。片頭痛の痛みはどんなに変化しても、随伴症状はある程度残るのが通例である。決して患者のみを責められないのが本邦における薬物乱用頭痛患者の現状である。

薬物乱用頭痛の治療の実際

1. 市販の鎮痛薬を含めたNSAIDsの乱用による頭痛

临床上最も遭遇する機会の多いタイプの薬物乱用頭痛が、鎮痛薬の乱用による頭痛である。患者は長年にわたり無水カフェインを含有した製剤を連日のごとく服用していることが多く、前述のように早朝の頭重感をその特徴とする。欧米では20年以上市販の鎮痛薬を服用した結果、高齢になるに従って高血圧症になりやすいことが報告されており、これは鎮痛成分が血管拡張物質であるプロスタグランジンを抑制することにより動脈硬化が促進されるためであるとされている。片頭痛患者はもともと低血圧傾向が強いのに対し、薬物を乱用している

患者に高血圧症が多いのもこのような理由であると想定される。

また近年、市販の鎮痛薬を服用している女性は妊娠時に流産しやすいことも報告されており、妊娠適齢期の若い女性に多い片頭痛患者は市販薬の連用には十分な注意が必要である。

診療に際しては、まず頭蓋内の器質性疾患の存在や合併を除外したうえで、薬物乱用頭痛の危険性を患者によく説明し、鎮痛薬からの離脱を促すことが必要である。一般に、鎮痛成分が無水カフェインを含めて複数成分配合された製剤を使っている場合に薬物依存をきたす傾向が強く、むしろ単成分の製剤では依存症をきたすことは少ない傾向にある。治療は片頭痛の予防的効果の認められている塩酸ロメリジン（ミグシス[®]、テラナス[®]）、もしくはバルプロ酸 Na（デパケン[®]錠）を用い、早朝の頭重感の強い症例では就寝前にクロナゼパムを追加処方すると効果的である。一方、明らかな拍動性を失った変換型片頭痛に対しては、塩酸ロメリジン、もしくはバルプロ酸 Na の代わりに三環系抗うつ薬の塩酸アミトリプチリン（トリプタノール[®]錠）で代用するのが効果的である。

2. エルゴタミン製剤による薬物乱用頭痛

鎮痛薬による薬物乱用の次によく遭遇するタイプの頭痛である。市販の鎮痛薬と同様、エルゴタミン製剤は早めに服用しなければ十分な効果が得られないため、しばしば頭痛発作前の不安の段階で服用し、結果として過量服用に陥ることが多いようである。前述のごとく「エルゴタミン製剤を服用しているから元来の頭痛が片頭痛である」と早とちりせず、やはり起こり始めの頭痛の性質を詳細に問診する必要がある。

また、エルゴタミン製剤は、市販の鎮痛薬と同様に無水カフェインを含有しているために、エルゴタミンそのものに加えて薬剤依存性をきたしやすい。さらに、エルゴタミン製剤の全身の動脈への慢性的な収縮作用のために末梢動脈炎を併発し、最悪では四肢末端の壊疽を生じる可能性などの副作用を患者によく説明して、患者自身に離脱を試みる心構えを持たせることが何よりも必要である。

一週間のエルゴタミンとしての総投与量が 10～12 mg を超えると薬物乱用頭痛をきたしやすいとされている¹³⁾。しかしながら、後述のトリプタン製剤に比べて安価なこともあり、トリプタン製剤発売後、

約3年が経過しようとしている現在でも、カフェルゴット® 1日3錠・分3で2週間などの奇妙な処方を目にすることが少なくない。治療薬はNSAIDsの乱用による治療薬に準じて処方を行うのが妥当であろう。

3. トリプタン製剤による薬物乱用頭痛

片頭痛発症のメカニズムとして最近主流となっている三叉神経血管説¹⁴⁾で、片頭痛の本体とされる脳血管壁の5-HT_{1B}受容体、および脳血管周囲の三叉神経終末に存在するとされている5-HT_{1D}受容体、さらに三叉神経節に存在するとされている5-HT_{1F}受容体に選択的に作用するとされているトリプタン製剤は、片頭痛の発作急性期治療薬であるが、片頭痛の本体から治療する根本的治療薬¹⁵⁾¹⁶⁾であり、一般的にエルゴタミン製剤に比べ、その選択性の高さゆえに薬物乱用には陥りにくいとされている。トリプタン製剤の薬価は健康保険3割負担であれば1錠約300円の負担金が発生することから、エルゴタミン製剤に比べてはるかに高価であるものの、その効果の高さによる患者のQOL向上への貢献度から考えれば妥当であるとも考えられる。この薬価申請過程においては、本邦における片頭痛患者の発作鎮静に必要な直接医療費や、海外の平均薬価が参考に決定された経緯があるが、その背景には乱用による依存症を防ぎたいとの願いも込められていた。

しかしながら、頭痛専門医の施設でも、ごく少数ではあるがトリプタン製剤の乱用に陥る患者や、過量服用により、その過量服用した特定のトリプタン製剤における反応性が低下してくる患者が出現し始めているのもまた事実である。しかしながら、こういった症状は、やはり長年にわたり適切な治療を施されていなかったがゆえに、不安感の段階でトリプタン製剤を服用してしまったり、さらに期待して服用はしてみたものの、十二分な効果が得られないような患者が乱用に陥る傾向が強いようである。

このような状況を回避するためには、トリプタン製剤が鎮痛薬やエルゴタミン製剤とは異なり、発作がピークに達するまでのどの段階で服用してもある一定以上の効果が得られることや、一つのトリプタン製剤の反応性が低下してきたときには他のトリプタン製剤に変薬することにより、新たな反応性が得られること、またおのおのトリプタン製剤には個体差があり無反応群が存在するため、このような場合に

も他のトリプタン製剤に変更することで反応性を得ることが可能であることなどを、よく患者に説明することが必要である。初診時からトリプタン製剤を服用している患者に比べて、鎮痛薬やエルゴタミン製剤を長年にわたり服用していた患者は、概してトリプタン製剤に切り替えた直後に効果の不十分さを訴えることがあるが、これは、見かけの痛みのみを素早く消しとる鎮痛薬や無水カフェインを含有しているエルゴタミン製剤に比べて即効性はやや劣るものの、片頭痛の本体を鎮火させ再発の少ないトリプタン製剤の特性を十分に説明して複数回の服用を試みさせることで解決が得られることが多い。

トリプタン製剤の依存性が出現しないための服用回数として、頭痛専門医の間では、月に10回までとの大まかなコンセンサスが得られつつある。したがって、1回の発作で1錠服用し、それで効果の得られる患者では月に10錠を上限とし、1回の発作で2錠服用しないと効果の得られない患者では月に20錠を上限と考えるべきである。近年トリプタン製剤の早期服薬や、重度の片頭痛発作におけるトリプタン製剤と鎮痛薬の同時服薬の有効性が確立されつつある。

すなわち、これらのことより、個々の患者に適合したトリプタン製剤の選択と face to face のきめ細かな服薬指導が、本邦でまだ緒に付いたばかりのトリプタン製剤を用いての片頭痛治療を普及させ、決してトリプタン製剤の乱用に陥る患者を作らない源になるものと確信している。

おわりに

以上、日常診療で遭遇する機会の多い薬物乱用頭痛の概要とその対処法について述べてみたが、今後の片頭痛を含めた頭痛医療に対し、一般臨床医家（GP）の方々を含めた参加型医療を推進していくと同時に、頭痛に悩み日常生活や社会生活に支障を生じているにもかかわらず、医療機関を受診せずに鎮痛薬で対処している患者に向けて、絶え間ない啓発を行うことこそが、薬物乱用に陥る患者を救い出す最良の方法であると思われる。

本邦における的確な頭痛診療の普及と、2005年に京都で開催される国際頭痛学会（会長：北里大学 坂井文彦 教授）への一般臨床医家（GP）の方々の参加による盛会を願いつつ、本稿が日常頭痛診療の少

しでもお役に立つことができるならば、筆者にとって至高の幸せである。

清水 俊彦

文 献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society: International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II). Cephalalgia 24 (Suppl 1): 9-160, 2004.
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Medication-overuse headache (MOH). Cephalalgia 24 (Supple 1): 94-95, 2004.
- 3) 竹島多賀夫, 他: 慢性副鼻腔炎による頭痛. クリニシアン 50 巻 9-10: 906-910, 2003.
- 4) 清水俊彦: 片頭痛マネジメントの将来. 脳 21 6 (No.1): 79-86, 2003.
- 5) Michael R, et al: Headaches Associated with Medical Diseases. Headache: 233-237, 1993.
- 6) Murialdo G, et al: Thyroid-stimulating hormone and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in common migraine. Cephalalgia 7: 267-272, 1987.
- 7) 岡 明: 慢性頭痛. 小児臨 54 (No.4): 695-698, 2001.
- 8) 藤田光江: 小児の片頭痛. Pharm Med 20 (No.7): 47-53, 2002.
- 9) 関 秀俊: 小児慢性反復性頭痛の臨床的分類の検討. 金沢大保健紀 24 (No.2): 167-170, 2000.
- 10) 清水俊彦: 女性と片頭痛. Medical ASAH: 55-60, 2002.
- 11) 大石 実: 薬剤誘発性頭痛. 臨床と研究 79 巻 10 号: 79-81, 2003.
- 12) 平田幸一: 慢性連日性頭痛. 診断と治療 90 (No.6): 889-895, 2002.
- 13) Alan M, et al: Headache Associated with Medication and Substance Withdrawal. Headache: 227-231, 1993.
- 14) 濱田潤一: 片頭痛の病態仮説. 神経研究の進歩 46: 361-375, 2002.
- 15) 竹島多賀夫, 他: トリプタン系頭痛薬. 治療学 36: 69-76, 2002.
- 16) 鈴木則宏: 片頭痛の発生機序と新しい治療. 脳と神 52: 287-295, 2000.