

第4章

片頭痛

セロトニンの役割

要旨

片頭痛の病態には、以前よりセロトニンが関与していることが推測されてきた。ヒトにおいて片頭痛の発作間欠期において血漿中セロトニン濃度が低値であることが示され、また発作時には大量のセロトニン代謝産物の排泄が認められ、血小板中のセロトニン量が減少することも明らかになっている。近年、セロトニン受容体の検討が発展してセロトニンが実際いかなる部位で片頭痛の発症または病態に関与するかが明らかになってきた。また、選択的なセロトニン受容体作動性薬剤が、従来の薬剤と比べて著効を呈することが明らかとなっている。セロトニンは、脳血管および末梢・中枢神経系において、片頭痛の発症機序に強く関与している。

はじめに

片頭痛は、日常でよく遭遇する疾患であるにもかかわらず、その本態は長らく不明なままであった。その理由として、致命的となる疾患でないがゆえに病理学的な検討が不可能であったこと、対症的に鎮痛薬を使用することで軽快する例も多く、独立した疾患としての位置付けと診断が曖昧であったことなどが考えられる。最近、生化学的あるいは分子生物学的な手法の進歩により、片頭痛は特徴ある疾患群であることが明らかにされ、病態生理の解明が進められている¹⁾。そこで本稿では、従来より片頭痛の病態への関連が推測されていたセロトニンが神経系・血管においていかなる関与を有するかについて、概説する。

キーワード

片頭痛

セロトニン

セロトニン受容体

血管説

三叉神経血管説

スマトリブタン

セロトニンの生理化学

セロトニン (5-HT) は、比較的以前より知られている物質であり、ヒト体内に広く分布する²⁾。5-HT は、消化管の粘膜におよそ 90% 程度が存在し、ほかに脳、松果体、血管、血液中などに存在することが知られている。血液中では少なくとも 90% が血小板内に存在する。しかし、血小板内の 5-HT は血小板内に合成酵素 (tryptophan hydroxylase) が存在しないことより、他組織で合成された後、血漿より取り込まれて dense granules として安定した状態で存在する。定常状態では、血小板中の 5-HT はほとんど代謝されず、他部位への作用も発現しない。しかし、ADP、ATP などの物質により血小板凝集が起ると、5-HT は放出されて生理活性を持つ。一方、血漿中に存在する 5-HT は量は少ないが、定常的な状態でも生理学的な役割を有することが明らかである。

5-HT は、脳内では抑制性の神経伝達物質として作用する³⁾。5-HT は中枢神経系においては脳幹 (橋から延髄) に存在する縫線核で合成されて、広く大脳から脊髄にまで投射される神経系ネットワークを介して作用する。神経系ではさまざまな作用を有するが、感情などの精神機能のほか、脳血管の反応性、嘔吐中枢や痛みの処理系における作用など多様である。

血管系に対しては、脳血管を中心とする血管系への直接的な作用を呈するが、投与量・投与方法・作用する血管により収縮・拡張いずれの作用をも有する³⁾。血管に対する作用の相違は後述するように受容体の種類と分布が、部位により異なるためであることが、最近明らかになった。

セロトニンと血管説

5-HT は、1930 年代より片頭痛との関連性が推測されていた⁴⁾。1960 年代になり生化学的定量法の進歩に伴い、より直接的な証拠が示された。すなわち、片頭痛の発作直後に、5-HT の代謝産物である 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) が大量に尿中排泄されることが明らかにされた⁵⁾。また、血小板の 5-HT 濃度が発作期には発作間欠期に比べて著明に減少していることが報告された⁶⁾。ま

た、5-HT それ自体の投与が片頭痛発作に対して有効であることが報告されており⁷⁾、5-HT の拮抗薬が片頭痛発作に有効なことが明らかにされて、片頭痛の病態に対して5-HT が関与することが明らかとなった。これ以後、5-HT の血漿中濃度、血小板中濃度に関する多数の報告があるが、健常者と比べて増加・減少いずれもの報告があるうえに、明らかな差はないとするものもあり一定しない。これは、サンプルを採取する条件や血液の処理法（例えば血漿でも、platelet-rich plasma と platelet-free plasma に分かれる）、時期（発作期、発作間欠期、その他）、性別、患者の背景など5-HT 濃度に影響を与える因子の一様化が困難なために、データが一定にならないものと推測される¹⁾。実際、著者らの研究室の検討では、喫煙などの生活習慣・食習慣などをできるだけ一定化した条件で、午前の一定の時間に採取した血漿を用いて定量を行った。この結果、片頭痛発作間欠期の患者では、健常者に比べ有意に5-HT は低値を示している。以上の血液のデータをまとめると、片頭痛発作間欠期には5-HT 濃度は低値であるが、発作中にセロトニン放出（主に血小板から）が起る。この結果、血小板中の5-HT 量は減少し、尿中の5-HIAA 量は増加する。そして、この時の5-HT の代謝は間欠期よりも低下していると推測される。

このような結果と5-HT には脳血管の収縮作用があることから、片頭痛の病態仮説の一つである血管説（vascular theory）と関連づけて、発症機序における5-HT の役割が示されることになった⁸⁾。すなわち、ストレスや食品摂取などのさまざまな外因によって血中のカテコールアミン⁹⁾や遊離脂肪酸などの物質の増加や変動が起り、血小板が活性化される。活性化された血小板から5-HT が放出される。これに加えて、血小板中のアミンなどのセロトニン放出因子（存在を疑問視する報告もある）の関与もあり、また5-HT それ自体も5-HT 放出を促進するので、さらに大量の5-HT が血中に放出される。この結果、脳血管の収縮が起る。この収縮反応により、脳血流の低下が起り、前兆としての神経症状を惹起する。しかし、5-HT の血管内における代謝と枯渇により、収縮した血管のトーンスは維持できなくなり、過剰な血管拡張反応が起り、持続的かつ拍動性の頭痛が起る¹⁾。また、この時に5-HT には同時に血管透過性を亢進させたり、

ヒスタミンやブラジキニンの産生を促進し、プロスタグランジン系へとさらに影響し、痛覚の modulator としての作用も推測されることから、頭痛の持続に関与する。

しかし、これだけでは説明できない事実も多く、なぜ前兆の有無があるのか、5-HT を中心とする血管作動性物質と血管との関連で説明するとき、なぜ全身血管に脳血管と同様の変化を起さないのか、などの疑問が残ったままであった。

セロトニンと神経血管説

1980年代になり、上記の疑問に答えるべき説として神経説 (naural theory) が提唱されたが、5-HT との関連については曖昧なままで検討が行われた。

一方、三叉神経と頭蓋内血管・硬膜動脈との関連に着目し、三叉神経より放出される神経ペプチドの血管に対する作用と、引き続き起る神経側の反応についての動物実験が行われた。この結果から、次のような三叉神経血管説 (trigeminovascular theory) が、Moskowitz により提唱された⁹⁾。すなわち、何らかの刺激により硬膜や脳表の動脈に分布する三叉神経終末や軸索が刺激され、calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, neurokinin A などの神経伝達物質であり拡張性血管作動性物質でもある神経ペプチドが放出される。この結果、これらの血管の拡張が起ると同時に、血管透過性の亢進により血漿タンパクの漏出、血管周辺に存在する肥満細胞の脱顆粒が起る (神経原性炎症: neurogenic inflammation)。これにより三叉神経の軸索内では以下のような impulse の伝導が起る。刺激部位より末梢への逆行性の伝導により血管拡張や神経原性炎症はより広汎な部位で出現するようになる。一方、順行性伝導により、痛覚を中心とする感覚刺激を伝える本来の役割を果たすが、この痛覚情報は三叉神経節を經由して三叉神経核、そしてより高次の痛覚情報の処理系へと伝えられる。また、片頭痛発作時の随伴症状は、脳幹内の三叉神経より各種の神経核への投射により説明する。

以上のような説が主張されつつある過程で、一時その位置付けがやや薄くなったかに見えた 5-HT の役割が見直されるようになった。この結果として 5-HT と trigeminovascular system との関係が明ら

かにされ、5-HT の受容体の解明と治療薬創薬への展開、すなわち別稿で記されるトリプタン系薬剤開発の発端となる大きな進歩となった。さらに、5-HT 受容体の三叉神経血管系と関連した脳幹内の局在が検討された結果、脳幹より大脳への神経投射が、片頭痛の前兆を中心とする神経局在徴候と脳血管反応性変化・脳血流変化のそれぞれに関与しており、しかも互いに独立して作用するという神経血管説 (neurovascular theory) が提唱されている¹³⁾。ここで脳幹内のある種の神経核あるいはグループ (migraine generator とも言うべき細胞群) が、片頭痛の頭痛発作そのものに加え、前兆あるいは随伴症状の出現をコントロールすることになる。この投射の経路においても 5-HT 受容体の関与が指摘されておりその重要性がさらに強調されている。

セロトニン受容体とトリプタン系薬剤

前記の三叉神経血管説が脚光を浴びるようになり、5-HT 受容体についてサブタイプとそれぞれの機能的な役割、体内分布が明らかにされてきた¹⁰⁾¹¹⁾。5-HT 受容体はその薬理学的特性によって、5-HT₁ より 5-HT₇ まで7種類のサブタイプに分類される。また、5-HT₁ 受容体は作動薬・拮抗薬により、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F} の5つのサブタイプに分類される (表1)。脳血管では 5-HT_{1B} と 5-HT_{2A} とが、血管収縮に関与していることが、動物実験で知られている。これらの受容体の特性とその分布領域に注目し、Humphrey ら¹²⁾ は、選択的に脳血管に作用する片頭痛治療薬として、スマトリプタンを開発した。後になって、スマトリプタンは 5-HT_{1B} 受容体と 5-HT_{1D} 受容体に選択的に結合して作動することが明らかにされ、また 5-HT_{1F} 受容体にも結合することが明らかにされている¹³⁾¹⁴⁾。これらの研究過程で、上記の片頭痛の病態生理で現象的に不明であった点が合理的に説明できるようになり、メカニズムの解明に大きく貢献した。

5-HT_{1B} 受容体は、脳血管中膜平滑筋およびその血管内皮細胞に存在し、5-HT_{1D} 受容体は三叉神経におよび三叉神経節に存在することが知られている。5-HT_{1D} 受容体は、その機能面而言えば、presynaptic side に存在するシナプス前受容体であり、これを刺激するこ

表1 セロトニン受容体の薬理学的分類と機能 (文献¹⁰⁾ より引用改変)

受容体型	亜型	機能	作動薬	拮抗薬
5-HT ₁	5-HT _{1A}	神経細胞過分極, 低血圧	8-OH-DPAT, buspirone, 5-CT	WAY100135 [methiothepin (非選択的)]
	5-HT _{1B}	ニューロトランスミッター放出抑制	CP93,129, 5-CT	SDZ21009 [methiothepin (非選択的)]
	5-HT _{1D}	ニューロトランスミッター放出抑制	スマトリプタン, L694247, 5-CT	GR127935 [metergoline, methiothepin (非選択的)]
	5-HT _{1E}	アデニレートシクラーゼ抑制	5-HT	なし [methiothepin (弱)]
	5-HT _{1F}	アデニレートシクラーゼ抑制	5-HT	なし [methiothepin (弱)]
	5-HT _{1-like}	平滑筋収縮 (脳血管)	スマトリプタン, 5-CT	なし [methiothepin (非選択的)]
5-HT ₂	5-HT _{2A}	血管収縮, 血小板凝集, 気管支収縮	α -methyl-5-HT, DOI	ketanserin, cinanserin, pirenperone
	5-HT _{2B}	ラット胃底部平滑筋収縮	α -methyl-5-HT, DOI	SB200646 [5-HT _{2C} にも拮抗]
	5-HT _{2C}	ホスフォイノシチド代謝促進	α -methyl-5-HT, DOI	mesulergine [5-HT _{2A} にも拮抗]
5-HT ₃	脱分極 (中枢・末梢ニューロン)	2-methyl-5-HT, m-chlorophenyl-biguanide	オندانセトロン, トロピセトロン	
5-HT ₄	消化管でのアセチルコリン放出促進, 頸脈, 中枢神経細胞での cAMP 増加	メトクロプラミド, レンザブライド (5-HT に比較して部分的作動)	GR113808, SB204070, トロピセトロン (弱)	
5-HT _{5A} 5-HT _{5B}	不明	5-HT	methiosepin	
5-HT ₆	アデニレートシクラーゼ活性化 (中枢神経系)	5-HT	methiosepin	
5-HT ₇	アデニレートシクラーゼ活性化 (中枢神経系)	5-HT	methiosepin	

DOI: 1-(2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane, 8-OH-DPAT: 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin

とで神経終末に存在する血管作動性物質あるいは神経伝達物質の放出が抑制される。この 5-HT_{1D} 受容体のみを選択的に刺激することができれば, すでに述べたような血管作動性物質の遊離に伴う神経原性炎症を抑制し, 脳血管収縮の如何にかかわらず片頭痛発作が抑制できると考えられる¹⁵⁾。しかし, 現実的には 5-HT_{1D} 受容体のみには作用する薬剤の臨床治験では否定的な結果が出ている。これは, 片頭痛発作の主体が 5-HT_{1D} 受容体のみで形成されるものではなく, 5-

HT_{1B} 受容体を介した脳血管の収縮拡張反応,あるいは末梢(三叉神経)・中枢神経系に分布する 5-HT_{1D} 受容体および 5-HT_{1F} 受容体あるいは 5-HT_{2B} 受容体が関与して一つの現象を形成しているためと思われる。実際,スマトリプタンは 5-HT_{1B} 受容体および 5-HT_{1D} 受容体の作動性物質であり,片頭痛発作によく奏効するが作用機序として 5-HT_{1F} 受容体の作用を有する¹⁵⁾。さらに,最近スマトリプタンは末梢・中枢の trigeminovascular system を抑制するのではなく,末梢の trigeminovascular neuron とより中枢のニューロンとの間のシナプス伝達を抑制し,中枢の痛みの処理に関与して,効果を発現するという報告¹⁶⁾もある。また,作用部位についても当初考えられたような脳血管や三叉神経に限定したのではなく,脳幹などのより中枢においての作用も考えられ,当初考えられていたような単純なものではないと考えられる。

おわりに

以上述べてきたように,5-HT が片頭痛の病態に関与していることは疑いのないものとなっているが,いまだに不明な点も依然として多い。5-HT 系の機能低下とそれに伴う枯渇が基盤にあるのか,機能の(相対的)亢進状態があるのか,ヒトの血中と神経における 5-HT 量または濃度が平行しているのかなどははっきりしないことはいまだに多い。しかし,トリプタン系薬剤の開発は片頭痛の研究においては大きな break であった。今後さらに受容体選択性と他神経系との関連が解明され,より正確な病態が明らかになることが期待される。

濱田 潤一

トリプタン系薬剤の投与禁忌、 不適切使用例、他薬との相互作用

平田 幸一

片頭痛患者の多さから考えて、トリプタンは頭痛専門医だけでなく第一線の医師により最も多く使用されるべき薬剤ではあるが、その投与にあたっては片頭痛の正確な診断は言うまでもなく、その投薬の禁忌、他薬との相互作用などについての知識が必要である。

1 不適切使用例

家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、網膜片頭痛などは臨床試験の対象から除外されていたため、これらの特殊な片頭痛における同薬の有効性、安全性のデータは得られていないことから、これらの片頭痛は適応外とされている。特に家族性片麻痺性片頭痛はその約半数がカルシウムチャネル遺伝子の変異によるものであり、重篤な脳障害を起こしやすく、トリプタン使用は不適切とされている。一方、別項で述べられるが、脳底型片頭痛、前兆遷延型片頭痛においては、専門家に限りトリプタンを使用してもよいとの報告もある。また、トリプタンは三叉神経のニューロパシー性疼痛、海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻、内頸動脈解離、頭頸部腫瘍などに有効であったとの報告もあるが、積極的に投与を推奨するものではない。特に、トリプタンの使用禁忌に挙がっている脳血管障害、とりわけくも膜下出血、脳出血などへの使用、また、髄膜炎、副鼻腔炎による頭痛などに使用して確かに効果のある場合もあるが、これは不適切な使用法と考えられる。また予防的投与も認められていない。

2 使用禁忌

一般に、トリプタンの使用禁忌は、薬剤成分に対する過敏症の問題を除けば、①その血管収縮作用に基づくもの、②多くのトリプタンが主に肝臓における主要代謝酵素であるCYP1A2で代謝されること（エレトリプタン；レルパックスでは3A4）、③セロトニン、特に5-HT_{1B/1D}受容体作動薬との相互作用の3つの問題に集約される。表1に示すように、各トリプタンで若干禁忌項目が異なり、特に合併症を持つ患者では投与の参考にすべきである。

表1 投与禁忌(次の患者には投与しないこと)

	スマトリ プタン	カセト リプタン	エレトリ プタン	明カトリ プタン
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者				
心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患またはその症状・兆候のある患者、異型狭心症のある患者				
脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者				
末梢血管障害を有する患者				
コントロールされていない高血圧症の患者				
エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬を投与中の患者				
重篤な肝機能障害を有する患者		○		
モノアミン酸化酵素阻害薬(MAO阻害薬)を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者		○		
HIVプロテアーゼ阻害薬を投与中の患者	○	○		○
プロプラノロールを投与中の患者	○	○	○	
血液透析中の患者	○	○	○	

○は投与可能

③ 注意して併用すべき薬剤・状況

禁忌ではないが注意して併用すべき薬剤・状況としては表2に示す状態が挙げられる。禁忌と同様、注意して併用すべき薬剤に関しては主要代謝酵素がCYP1A2であるか3A4(エレトリプタンのみ)であるか、またトリプタンの違いにより若干異なる(表2)。

問題は、トリプタンやエルゴタミンを服用している患者が頭痛の再発あるいは効果不十分のため点鼻や注射を希望される場合である。詳しくは別項で述べられるが、酒石酸エルゴタミンおよびその類似薬とは併用禁忌であり、これらの投与には相互に24時間の間隔をあけることとなっている。この注意を遵守すればNSAIDsなどの追加投与しか許されぬこととなる。実際勧められることではないが、わが国における投与許可量は諸外国に比し低めに設定されていることから、過量投与により重大な副作用がすぐに出現するわけではないことを筆者も経験している。海外においてであるが、患者にスマトリプタン300mgま

で、健康成人に400mgまでを単回経口投与した際に重大な副作用は認められなかったという報告がある。また本邦で発売中のスマトリプタン（イミグラン）、ゾルミトリプタン（ゾーミック）では半減期はそれぞれ2時間と2.5～3時間、最も長いエレトリプタンで4～5時間、新発売のリザトリプタン（マクサルト）では1.8時間と短いことから、過量投与の場合にも約半日のモニタリングを行えばほぼ安心と言える。

表2 慎重あるいは併用注意投与（次の患者には慎重に投与すること）

	スマトリ プタン	ゾルミト トリプタン	エレトリ プタン	リザトリ プタン
虚血性心疾患の可能性のある患者 WPW症候群など心伝導系異常患者				
てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患 のある患者				
肝機能障害のある患者				
コントロールされている高血圧症患者				
脳血管障害の可能性のある患者				
腎機能障害のある患者		○	○	○
スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者		○	○	○
高齢者	○	○		○
SSRI		○		○
キノロン系薬剤、シメチジン	○	○	○	
マクロライド系抗菌薬、抗真菌薬、Ca拮抗薬、副腎 皮質ホルモン剤、抗てんかん薬、抗結核薬、グレー プフルーツジュース、セイヨウオトギリソウ（セント・ ジョーンズ・ワート）含有食品	○	○		○

○は投与可能

文 献

各社添付文書

ひとくち コラム

トリプタン triptan の語源

片頭痛と関連の深いセロトニンの化学名は5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) である。5-HT_{1A}受容体選択的作動薬を一般にトリプタン系薬剤と呼んでいる。このタイプの薬剤として一番初めに発見されたのが「スズマトリプタン」であるが、おそくは5-ヒドロキシトリプタミンの一部をトリプタンとして取り入れたのである。以後、同系統の5-HT_{1A}受容体作動薬の一般名は「○○トリプタン」と称されるようになった。(間中信也・喜多村孝幸)

妊娠中・授乳中の投与は可能か？

平田 幸一

妊娠中は片頭痛が改善する。したがって、妊娠時の片頭痛治療法として非薬物療法を第一選択とすることは当然であろうが、QOLの観点からは薬物療法も必要な場合がある。また、片頭痛患者は妊娠可能な女性患者に多く、頭痛に対する薬剤が妊娠、出産、胎児に及ぼす影響についての知識は必要であろう。現在までの報告では薬物療法として鎮痛薬のアセトアミノフェンの安全性がある程度評価されているが、トリプタン系薬剤の使用の是非につき述べる。

1 妊娠中の片頭痛急性期治療

1) 鎮痛薬とエルゴタミン製剤

アセトアミノフェンはFDAの妊娠に関するリスク分類（表1、2）においても「B」で催奇形性もないと報告されており、妊娠中片頭痛の第一選択とされている。アスピリンも少量の使用では催奇形性がないが、子宮収縮阻害作用があり、特に妊娠後期の投与は注意すべきと考えられている。また、他のNSAIDsもリスク分類は「C」となっている

エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミンは子宮収縮作用があり、胎盤の血流を阻害することにより胎児の死亡率を高め、成長の遅延や胎児の低酸素血症をもたらす可能性が指摘されている。FDAのリスク分類は「X」で妊娠中の使用は禁忌である。

2) トリプタン

片頭痛は若い女性に多いことはさきに述べたが、妊娠に気づかぬ妊娠初期にトリプタンを使用してしまう可能性がある。デンマークにおける報告では妊娠した女性の約2.5%がスマトリプタン（イミグラン）を使用していたとされており、この問題を避けて通ることはできない状況がわが国でも生まれつつある。

スマトリプタンは脳血管に選択的に作動し、動物モデルにおいてはスマトリプタンが子宮収縮作用は認められないとされている。ゾルミトリプタン（ゾーミッグ）、エレトリプタン（レルパックス）においてもほぼ同様の報告がある。

トリプタンの妊婦への影響については、いまだ一定した見解はないが、スマトリプタンについてはいくつかの報告がある。トリプタンが投与された妊婦で

表1 妊婦に対する薬剤のFDAリスク分類

- A : 妊婦における比較試験でリスクのないことが証明されているもの
 B : リスクは報告されていないが妊婦での比較試験のないもの
 C : 動物実験では胎児への影響はないが、ヒトでの検討がないもの
 D : ヒトあるいは動物実験で何らかの影響があると考えられているもの
 X : 妊婦への投与は禁忌のもの

表2 片頭痛急性期治療薬のFDAリスク分類

薬剤	FDAリスク分類	薬剤	FDAリスク分類
鎮痛薬		トリプタン	
アセトアミノフェン	B	スマトリプタン	C*
NSAIDs		エレクトリプタン	C
アスピリン	C	ゾルミトリプタン	C
イブプロフェン	B	制吐薬	
ナプロキセン	B	メクロプラミド	B
エルゴタミン		プロクロルペラジン	C
エルゴタミン	X	その他	
ジヒドロエルゴタミン	X	コデイン	C
		ジアゼパム	D

*「B」と「C」の中間にすることが提唱されている

(文献5より改変)

は、早産の危険性が高く、低体重児の出産が多かったという報告がある。これに対し、トリプタン投与で妊娠の転帰、分娩方式、出産時の妊娠週齢、出生時体重に差は認められず、先天性欠損の発現率にも差がなかったという報告、スマトリプタンに催奇形性や先天性欠損のないことを確認した報告、さらに、スマトリプタンが妊娠第1期に投与された妊婦における先天性欠損の率は一般のコントロールレベル3%と比較して有意差がないとの報告がある。

早産の報告を除きトリプタンに催奇形性のある報告がないことより、また、トリプタンはエルゴタミンと異なり血管平滑筋緊張に作用する5-HT₂受容体に作用がないことから、従来のスマトリプタンのリスク分類「C」を「B」と「C」の中間にすることを提唱する報告がある。

トリプタンの妊婦における使用についての問題点は大きく2つに分けられる。第一は妊娠に気づかず偶然投与が行われてしまった場合。第二は妊娠の可能性はあるか妊娠を希望している片頭痛患者への投与の是非である。前者については本稿に述べたように重篤な出産異常は少ないということを拠り所に対処して

いくことになるだろうが、後者については、報告数の少なさから現時点でもなおインフォームドコンセントと自己責任の明確化により投与できる可能性があるというところに留まるであろう。

2 妊娠中の片頭痛予防治療薬

妊婦における予防的投薬は一般に勧められておらず、妊婦本人とパートナーの自己責任の範囲にてのみ行われるべきである。どうしても使用するとすれば β 遮断薬であり、EBM上一般の片頭痛患者への予防投与が推奨されている三環系抗うつ薬、抗てんかん薬は使用すべきでなく（リスク分類「D」）、Ca拮抗薬の安全性は確立されていない（リスク分類「C」）。

3 授乳中のトリプタン投与の注意

母親に投与されたスマトリプタン量の約3.5%が母乳中に分泌されるが、投与後8時間経てば実際に乳汁中に検出される量はほとんどないとの報告がある。しかし、製薬会社側としては投与後24時間の授乳を避けるよう勧告している。ゾルミトリプタン、エレトリプタンにも同様の勧告がある。

文献

- 1) Olesen C et al : Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. Headache 40 : 20-24, 2000
- 2) O'Quinn S et al : Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan : a prospective study. Arch Gynecol Obstet 263 : 7-12, 1999
- 3) Fox AW et al : Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. Headache 42 : 8-15, 2002
- 4) 平田幸一：トリプタンの妊婦における使用. 医学のあゆみ 204 : 479-482, 2003
- 5) Silberstein SD et al : Wolffs Headache and other head pain, Seventh edition, Oxford university press, 2001, pp981-986

高齢者への投与

平田幸一

高齢者でも、少数ではあるがトリプタン投与による体内動態が報告されている。しかし臨床経験・報告は少なく、確立されたものがないのは小児の場合と同様である。ただ、高齢者と非高齢者の血漿中濃度は類似しており、トリプタンを高齢者に投与する場合も一般に重篤な副作用の発生率が高くなるわけではないとされる。しかし、トリプタンは主として肝臓で代謝され、腎臓で排泄され、高齢者では肝機能あるいは腎機能が低下していることが多いことから、高い血中濃度が持続するおそれがあるので慎重に投与されるべきであるとされている。高齢者にエレトリプタン（レルパックス）80mgを単回投与した検討では（本邦では1回20あるいは40mg）消失速度定数が延長し、半減期（ $T_{1/2}$ ）が若年者の4.4時間から5.6時間に延長したとされる。高齢者の薬物療法の問題点として薬剤数が多いことも挙げられ、これによる代謝障害も注意されるべきである。

また、当然のことであるが、高齢者では心筋梗塞など心疾患の既往、脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往あるいは末梢血管障害を持つものが多いほか、コントロールされていない高血圧を有するものも多く注意が必要である。高齢者では若年者に比べ血圧上昇が大きいので注意が必要である。例えばエレトリプタンでは、高齢者では若年者に比べ収縮期が約10mmHg、拡張期が2.6mmHg高くなったとされている。別項にも述べているが、トリプタンの使用上の注意として慎重投与する対象が挙げられており、高齢者である可能性のある、閉経後の女性、40歳以上の男性、冠動脈疾患の危険因子を有する患者が含まれている。また、副作用としては傾眠、めまいがあることは、高齢者に投与する場合、注意が必要である。

小児における投与は可能か？

平田幸一

基本的には、トリプタンの小児へ使用は治験段階での検討がなく勧められてはいない。しかしトリプタンのうち、スマトリプタン（イミグラン）、ゾルミトリプタン（ゾーミッグ）などの初期開発品、特にスマトリプタンは、小児への使用報告も多い。一方、リザトリプタン（マクサルト）など他のトリプタンの小児への使用報告もみられはじめ、今後の臨床研究の結果が期待されている。

1 現在までの使用報告

小児におけるスマトリプタンの使用報告のうち、皮下注射については、年齢6歳以上で有効率68%以上であり、副作用は上胸部・頸部圧迫感でいずれも軽度とされている。経口スマトリプタンは、年齢8.3歳以上、4時間後の頭痛消失率74%であり、50mg、100mgで胸部不快感、圧迫感がみられたが、25mgではみられなかったという。ゾルミトリプタンの報告では12～17歳の患者に2.5～5mgを投与し、2.5mg服用2時間における改善率は88%であったという。また、エレクトリプタン（レルパックス）においては274例の12～17歳の患者における40mg投与における使用の安全が確認されている。最近では小児に対するスマトリプタンの点鼻スプレーの使用経験の報告が散見され、副作用も味覚障害程度で、有効率も高いとされる。

2 小児片頭痛の特性

小児の片頭痛は大人と異なる特徴を持つことから、その診断には注意が必要である。2003年に改定された国際頭痛学会の診断基準でも、小児周期性症候群、腹部片頭痛などが小児の片頭痛に加わり、その多彩な病態、症状を包含するようになった。片頭痛の持続時間について、国際頭痛学会の診断基準では15歳以下では2～48時間（15歳以上では4～72時間）とある。しかしWinnerらは、小児の片頭痛の持続時間は成人に比べて短く、小児の診断基準を1～48時間にすべきであると提言している。また藤田は、小児では頭痛がしばしば両側性であり、片側性以外に前頭部あるいは側頭部の両側性頭痛も診断基準に含めてよ

いと述べている。また、藤田はこれに加え、小児の片頭痛にはかつててんかん性頭痛と言われていたものが多く混入しており、脳波上てんかん波がないことを確認することが必要であるとしている。これに関し、各種トリプタンとも器質的脳疾患のある患者にはてんかんあるいは痙攣を起こす可能性があり、慎重投与が勧められている。特に小児は成人に比べ、痙攣閾値が低く、てんかんの患者も多い。また、訴えを明らかに捉えることが困難な小児では、脳腫瘍などの器質性疾患が否定されることは最低限かつ最重要の前提であることは言うまでもない。

以上のように、片頭痛の診断が正確になされ、鎮痛薬、エルゴタミン製剤が無効な強い頭痛の小児ではトリプタンが使用される余地があるが、積極的に勧めるには至っていない。

表1 小児片頭痛へのトリプタン投与の実際

1. 投与の前提

- (1) 片頭痛の確定診断 (IHS)
- (2) 学業が中断されるような鎮痛薬、エルゴタミン製剤が無効な強い頭痛
- (3) 脳波上てんかん波がないことの確認

2. 投与の実際

- (1) 体重25kg以上の小児にはスマトリプタン25mgあるいはゾルミトリプタン2.5mgを服用させ、2時間で無効な時はスマトリプタン25mgあるいはゾルミトリプタン2.5mgを追加
- (2) 25kg以下の小児にもスマトリプタン1mg/kgを錠剤を粉砕して使用
- (3) 前兆がみられる例では前兆が始まったらできるだけ早く服用(早期服用)

(文献2より改変)

文 献

- 1) Winner P et al : Classification of pediatric migraine: proposed revisions to the IHS criteria. Headache 35 : 407-410, 1995
- 2) 藤田光江 : 経口スマトリプタンの小児片頭痛における使用. 医学のあゆみ 204 : 475-478, 2003
- 3) Linder SL et al : Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. Int J Clin Pract 54 : 466-469, 2000

第5章

緊張型頭痛

分類と診断基準と病態

要旨

緊張型頭痛はすべての疾患の中で最も多いものの一つである。緊張型頭痛においても国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) は、単に分類学に基づいたものではなく、診断基準に直結したものでこの分類を理解すること自体が診断、そして治療に対して大きな役割を担う。一方、その病態生理については一次性頭痛の中でも最も研究が進んでいない疾患であるが、末梢性メカニズムに加え中枢性疼痛メカニズムがより重要な役割を果たしている可能性も高い。

はじめに

頭痛の中で緊張型頭痛の罹患率は、世界的に一般集団における生涯有病率が30%以上との報告もあり、我が国でも20%とされている。これはすべての疾患の中で最も多いものの一つであり、実際、実地医家における診断・治療の重要性は非常に高いものと言える¹⁾。しかし、これほど多い疾患であるにもかかわらず、緊張型頭痛の治療に関するEBMに立脚した指針は少なく、画像診断で何ものなければ痛み止めというのが一定の診療パターンであったと言っても過言ではない。一方、近年、診療、とりわけ治療方針に関してのガイドラインの重要性が唱えられるようになり、医療の標準化という観点からもその進歩は著しい。これに呼応して、我が国でも、日本神経学会により独自の「慢性頭痛治療ガイドライン」²⁾が整備された。時をほぼ同じくして、1988年の国際頭痛分類初版³⁾以来約15年の時を経て2003年ローマで公開された国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) は、2004年にCephalalgiaで発表され⁴⁾、正式にICHD-IIとなった。この分類は、単に分類学に基づいたものではなく、診断、治療についてあらゆる側面から科学的かつ实际的に、世界有数の頭痛学者・医が英知を結集し

キーワード

緊張型頭痛
国際頭痛分類2版
ICHD-II
病態生理