

## 慢性頭痛の鑑別診断

平田幸一\*

キーワード◎片頭痛 緊張型頭痛 群発頭痛 頭痛診断

### はじめに

頭痛は、経験したことがない人がいないくらいありふれた症状であり、一般日常診療で診る疾患のうち、最も多いものの1つである。急性の経過を辿る、器質性頭痛の正確な診断と治療の必要性については議論を待たないが、ありふれているがゆえ、かつては必ずしも「疾患」として扱われていなかった片頭痛や緊張型頭痛などの慢性頭痛についても、近年その適切な診療の必要性が唱えられている。しかし、外来受診された頭痛患者の正確な診断は、簡単なようで難しい。

頭痛診断のバイブルとでもいうべき国際頭痛学会 (International Headache Society ; IHS) の分類<sup>1)</sup>に従って診断を下そうとしても、現実には診断に迷ってしまう頭痛の数は、かなり多くなることになる。頭痛について多少なりとも勉強をして実際の頭痛診療にあたると、首を傾げてしまう例が非常に多いことに驚くのである。

しかし、別稿にある治療の進歩で述べるように、近年種々の有用な薬剤が使用可能になり、簡単なようで難しい慢性頭痛の正確な鑑別診断

ができることは、患者の生活に大きな福音をもたらすことに間違いはなく重要なことである。

### I. 慢性頭痛の患者が来院したら

いうまでもなく、頭痛の原因は多岐にわたる。受診の契機となった頭痛が過去にも経験したものであれば、すなわち、頭痛が慢性反復性であることが明らかであれば、まず心配ないとも思えるが、くも膜下出血や脳腫瘍、髄膜炎など、診断や治療が遅れると生命予後に影響する重篤な疾患の存在を常に念頭におくべきである。

急性・亜急性頭痛の場合、診察、検査を急ぐことは当然であるが、問題は慢性頭痛のなかにも器質性頭痛が潜んでいることを銘記しておくことが重要で、特に今までの頭痛とは性状が全く異なった頭痛が重畳して出現した場合、注意が必要である。片頭痛を中心とした頭痛診断の全体の流れを図1に示すが<sup>2)</sup>、もちろん診断は必ずしもこのような一定のアルゴリズムに則り行えないこともある。

別稿でも述べられているが、IHSの診断基準<sup>1)</sup>が頭痛の診断に有用と考えられている。IHS分類は、1962年、米国NIHのAd Hoc委員会により発表された頭痛の旧分類の欠点をふまえ、新たな分類として1988年に作成された。このIHS分類は発表後、すでに10年以上が経過しているが、現在では頭痛の分類として国際的に広く受け入れられている。

診断基準を念頭におくことは別として、基本的に丁寧な既往歴、現病歴の聴取は、特に片頭



\*ひらた・こういち：獨協医科大学教授(神経内科)。昭和55年獨協医科大学卒業。昭和61年Zurich大学神経学教室研究員。昭和63年獨協医科大学講師。平成8年現職。主研究領域/臨床神経学、神経生理学、頭痛。

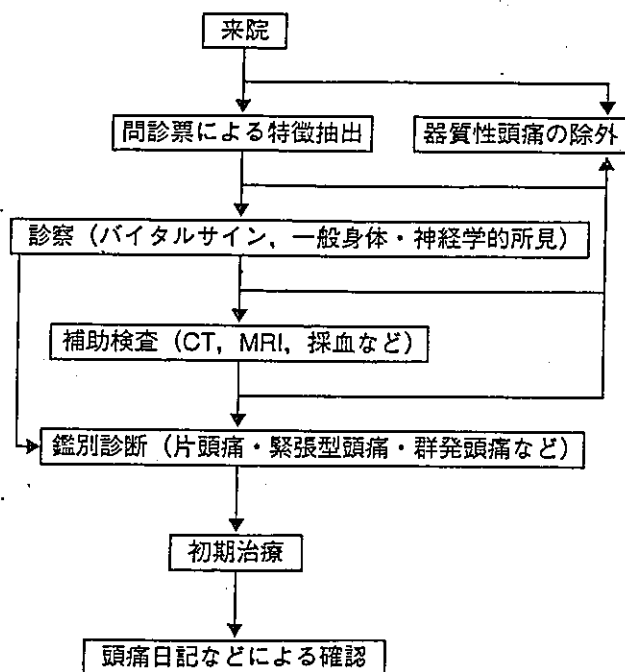


図1 慢性頭痛診断の流れ<sup>2)</sup>

痛の場合、CTやMRIなどの補助検査などより、はるかに重要である<sup>3-6)</sup>。多くは問診のみで診断の可能なものも多い。

われわれは独自に作成した頭痛問診票<sup>6)</sup>を用い、診断の一助としている(表1)。急性かつ重篤な状態を除き、この票を待ち時間に記入することによって、頭痛が始まった年齢、家族歴、既往歴、常用薬の有無、頭痛の性状、前兆、精神状態を含めた全身状態、そして頭痛の発現に関連があるものを簡単に、しかも系統的に把握可能である。このような問診票・アンケートは、各施設で独自に種々のものが作成されていると思うが、近年、岩田らはプライマリ・ケア医を対象とした慢性頭痛の問診票の標準化を試みている(ADITUS Japan)。

このような問診票に基づいて、血压をはじめとした各種バイタルサインを含めた視診、聴診、触診による一般身体・神経学的所見を把握する。神経学的所見を素早く、的確に把握するのに習熟した医師であっても、ごく軽度の意識障害、項部硬直、神経局在徴候、側頭動脈炎にみられる側頭動脈の怒張に注意を傾けることは重

要であり、また、眼底検査により、うっ血乳頭の有無を確認することも必要不可欠である。

われわれの外来では、同時に血算、生化学、尿などの一般検査、また、経過をみて診断が明らかにならないときは、放射線、磁気に対するリスクのない場合、頭蓋・頸椎単純X線、頭部CT・MRIをオーダーする。片頭痛の診断に頭部CT・MRIは必ずしも必要ないが、急性経過をとらず、かつ神経徴候に乏しい脳腫瘍、くも膜下出血、慢性硬膜下血腫などがまれではあるが存在し、これを確実に診断するために施行する。脳波検査も器質性頭痛の鑑別のほか、脳底型片頭痛の診断に有用なことがある<sup>7)</sup>。

1回目の診察で片頭痛の診断が明らかな場合は、あえて必要ではないかもしれないが、後述するように緊張型頭痛と片頭痛の移行型、中間型、あるいは両方をもっている場合など、診断が非常に困難なことがまれならずあり、このような場合、「頭痛日記」あるいは「頭痛手帳」と呼ばれているものを渡し、縦断・継時的診療情報を得る<sup>8)</sup>。

## II. 鑑別診断に必要な知識

慢性頭痛の主軸をなすのは、機能性頭痛である片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛であるが(図2)、緑内障、三叉神経痛、低髄液圧性頭痛、さらに機能性であっても非常にまれな頭痛である良性労作性頭痛、性行為に伴う頭痛などの存在も知っておくべきである。

### 1. 片頭痛(migraine)

片頭痛の特徴として、片側に出現するか、両側に出現するとしても強さに左右差がある拍動性の痛みであること。頭痛は、数日ないし数週の間隔をおいて発作性に出現するが、長くても2~3日で頭痛は一旦治まること。発作時に、悪心、嘔吐、光・音過敏などが随伴すること。ストレスからの解放、雑踏、寝過ぎ、炎天下、飲酒、運動などにより誘発されることがあげられている。

表1 頭痛問診票<sup>6)</sup>

・あなたが困られている頭痛について記載して（マルを付けて）ください

頭痛が始まった年齢はおいくつですか？

\_\_\_\_\_ 歳

家族（血縁者）のなかに頭痛の方がいらっしゃいますか？

a) いる（どなたですか？\_\_\_\_\_） b) いない

頭痛の性質はいかがですか？

- a) 拍動性（心臓の鼓動、脈拍に伴ったようにズキズキする）
- b) 頭重感、頭部圧迫感（重たい感じ）
- c) 刺されるような激烈な痛み

今までかかった病気をチェックしてください

頭部外傷 高血圧 てんかん 耳鼻科・眼科・歯科などの疾患

頭痛に対し常用薬はありますか？

a) ある（そのお薬の名前は？\_\_\_\_\_） b) ない

頭痛の起こり方はどうですか？

- a) 発作性（急に起こる；この場合、頭痛の持続時間は？\_\_\_時間くらい）
- b) 持続性（ずっと、あるいはいつも続く）

起こる回数はどうですか？

- a) 1か月から数か月に1回
- b) 1か月に数回
- c) 毎日のように持続する

頭痛がする部位はどこですか？

- a) 頭全体 b) 片側 c) 前頭部 d) 眼のまわり、または奥 e) 後頭～項部

頭痛が起こりやすい時間帯はどれですか？

- a) 早朝 b) 夕方 c) 夜間睡眠中

まえぶれ（チカチカした輝き、あるいは視野が欠けたりすること）がありますか？

- a) ある b) ない

・全身や心の状態についてお聞きします

熱はありますか？

- a) ある b) ない

意識ははっきりしていますか？

- a) している b) していない

視力の異常はありますか？

- a) ある b) ない

吐き気や嘔吐はありますか？

- a) ある b) ない

肩こりがありますか？

- a) ある b) ない

涙が溢れ出たり鼻汁が出ますか？

- a) ある b) ない

気分がいつも優れないなど「うつ」の状態がありますか？

- a) ある b) ない

あなたの頭痛と関連があるものをマルで囲んでください

疲労 睡眠不足 光 騒音 寒冷 入浴 月経 精神的ストレス 緊張後のくつろぎ  
 食べ物（チョコレート、チーズ、ホットドッグ、ナッツ、ワイン、中華料理） アルコー  
 ル 立位、坐位など姿勢変化、階段昇降で悪化、あくび

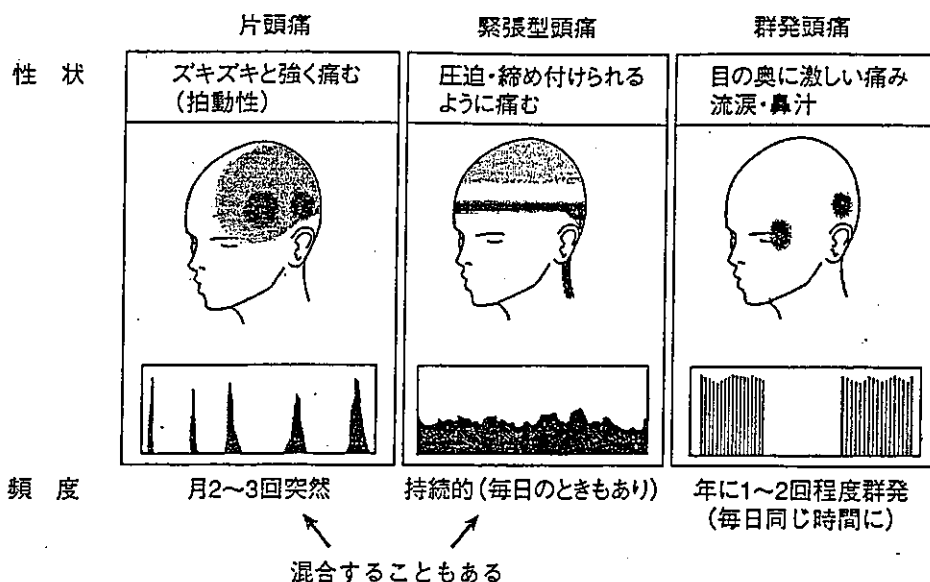


図2 代表的な慢性頭痛

さらに、頭痛は、遅くとも30歳までに現れ、両親、同胞、子どもなど、血縁者のなかに似たような頭痛を訴える人がいることがほとんどといわれている。頭痛のために体を動かすこともできないほどの痛み、悪心だけでなく、本当に吐いてしまうというのが片頭痛に特有のものであることを覚えておきたい<sup>3)</sup>。

別稿でも示すように、片頭痛はIHSの診断基準<sup>4)</sup>により、さらに下記のように細分類されている。

(1) 前兆を伴わない片頭痛 (migraine without aura)

これは以前の普通型片頭痛 (common migraine) に相当する。最も多い病型で、片頭痛の80%を占める。閃輝暗点 (scintillating scotoma) のような前兆はないが、悪心、嘔吐、光・音過敏などの漠然とした随伴症状を伴う。拍動性または非拍動性の頭痛が片側または全体的に生じ、4~72時間続く。前兆という特徴的な症状がないため、時に診断が困難なことがあり、特に後に述べる反復発作性緊張型頭痛との鑑別が重要である。

(2) 前兆を伴う片頭痛 (migraine with aura)

以前の古典型片頭痛 (classic migraine) に相当する。片頭痛全体の約10~30%で、片頭痛のな

かでは比較的少ない。前兆が頭痛発作に先行するのが特徴である。最も多いのは閃輝暗点であり、小さな視野の欠損部が徐々に約20分ほどの経過で広がり、60分以内に終了する。その辺縁はジグザグ様に輝き、内側に視野欠損部が残る。

一般に頭痛は、前兆が終わったのち閃輝暗点がみえた側と反対の側頭部に出現する。頭痛発作は通常、拍動性の頭痛である。典型的な前兆、特に視覚性前兆を伴う片頭痛は、「典型的な前兆を伴う片頭痛」として細分類されており、これは半身の感覚鈍麻や片麻痺を伴うことが特徴である。

まれではあるが、家族性発症で片麻痺を前兆とした片頭痛発作のある家族性片麻痺性片頭痛、前兆として意識障害、脳幹症状など椎骨脳底動脈領域の虚血症状を来す脳底型片頭痛、さらには、前兆のみで頭痛自体がないものもあることに留意する。これらは、治療方針が異なる場合があり、注意が必要である。

2. 緊張型頭痛 (tension-type headache)

緊張型頭痛は、慢性頭痛のなかで最も頻度が多く、日本人の20~30%が経験しているといわれている。緊張型頭痛の診断基準自体は、比較的明快に分類されているが、実際の臨床では

反復発作性緊張型頭痛 (episodic tension-type headache ; ETTH) と1か月に15日以上にわたって続く慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache ; CTTH) を鑑別, 分類することが困難なことがしばしばある。緊張型頭痛は, 両側性で後頭部に多く, 圧迫, 締め付けられる痛みであること。頭痛は発作性でなく持続性であること。肩こり, めまい感を伴うが, 嘔吐, 光・音過敏などないこと。うつむき姿勢<sup>9)</sup>, ストレス, 過労に誘発される特徴をもつとされている<sup>9)</sup>。

本頭痛は, かつての心因性頭痛, 口・顎部の機能異常による頭痛などを包括したゴミ屑箱の診断概念でもあるので, 時に診断を下すことが困難な場合がある。片頭痛と緊張型頭痛, とりわけ CTTH の鑑別は困難なことも多く, かつていわれていた混合型頭痛のように, 緊張型頭痛と片頭痛の移行型, 中間型あるいは両方をもっていると考えざるをえない患者がいる。CTTH との鑑別の困難さに加え, 薬剤過剰使用と関連があり, 片頭痛と緊張型頭痛の両方の特徴をもつ転換型片頭痛 (transformed migraine) や慢性連日性頭痛 (chronic daily headache ; CDH) の存在がある<sup>9,10)</sup>。

慢性連日性頭痛は, ほかに慢性習慣性頭痛などの訳もあるが, 国際頭痛学会の分類には見当たらない名称である。現在では, 慢性連日性頭痛を呈する症例の大多数は, 片頭痛の異型と考えられている。すなわち, 初期には片頭痛の様相を示し, 漸次慢性連日性頭痛に進展していく片頭痛を病態の主座としているものが多いと考えられる。

前述した薬剤の過剰摂取による頭痛は, 薬剤誘発性頭痛ともいわれ, 本来は治療に用いられるべきエルゴタミン製剤, 鎮痛薬, 時にはトリプタン製剤の過剰投与, 慢性使用によって慢性連日性頭痛になるものをいうが, 実際かなりの患者数が存在するとされている。

### 3. 群発頭痛 (cluster headache)

多くは1~2か月の間, 連日, ほぼ一定の時間

に群をなして起こるために, こう呼ばれている。片側の流涙, 鼻汁などを伴った眼の奥の激しい頭痛である群発期は, 年に1~2回のこともあり, また数年に一度のこともあるが, その時期を過ぎると頭痛は起こらない。激しい頭痛は1~2時間続き, その後自然に軽快する。

有病率は人口の0.1%以下で, 診療上遭遇することは比較的少ないうえ, 比較的症候に特徴をもった頭痛であるので, 診断に迷うことは少ないとは思いますが, 三叉神経痛とともに人類にとって最も激しい痛みの1つでもあり, その存在を知っておくべきであろう。

## おわりに

冒頭にも述べたように, 慢性頭痛の診断は簡単なようで難しい。まずは器質性頭痛を除外したあと, 機能性頭痛の正確な診断を下していくことになるが, それには正しい診断基準に関する知識と患者の理解協力のもと, 正確な病歴聴取が最も重要なことを再確認すべきである。

## 文 献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 ; 8 (suppl 7) : 1-96.
- 2) 平田幸一 : 慢性頭痛の診断と初期対応. *痛みと臨床* 2002 ; 2 : 9-19.
- 3) 五十嵐久佳 : 片頭痛の治療戦略. *Prog Med* 2000 ; 20 : 1316-1325.
- 4) 山田人志, 黒岩義之 : 内科医が知っておくべき所見の取り方. *頭痛診療のポイント, 診断と治療* 1998 ; 86 : 852-856.
- 5) 間中信也 : 頭痛 大学 University of Headache. <http://homepage2.nifty.com/uoh/>
- 6) 山口喜移, 平田幸一 : 頭痛の診断と治療—30の大学病院による診断と治療シリーズ—. 真興交易医書出版部, 東京, 1998 ; 33-40.
- 7) Hirata K, Kubo J, Arai M, et al : Alternate numbness in the upper extremities as the initial symptom of basilar migraine : an electrophysiological evaluation using EEG power topography. *Intern Med* 2000 ; 39 : 852-855.
- 8) 作田 学 : 緊張型頭痛—治療の実際—. *日内会誌* 2001 ; 90 : 636-641.
- 9) 寺本 純 : 緊張型頭痛—Chronic daily headache—. *日内会誌* 2001 ; 90 : 642-647.
- 10) 平田幸一 : 慢性連日性頭痛. *診断と治療* 2002 ; 90 : 889-894.



# Effects of sumatriptan on cerebral blood flow under normo- and hypercapnia in rats

M Fukuda, N Suzuki, S Maruyama<sup>1</sup>, K Dobashi, A Kitamura & F Sakai

Departments of Internal Medicine, and <sup>1</sup>Laboratory Animal Science, School of Medicine, Kitasato University, Sagamihara, Japan

## Cephalalgia

Fukuda M, Suzuki N, Maruyama S, Dobashi K, Kitamura A & Sakai F. Effects of sumatriptan on cerebral blood flow under normo- and hypercapnia in rats. *Cephalalgia* 2002; 22:468–473. London. ISSN 033-1024

To investigate further the pharmacological mechanism of an anti-migraine drug, sumatriptan, a 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist, we studied its effect on the cerebral circulation in seven anaesthetized rats, particularly during hypercapnia. After injection of 0.6 or 6.0 µg/kg sumatriptan succinate, no significant change in cerebral blood flow (CBF) was observed either in the striatum or in the parietal cortex. The increase in CBF both in the parietal cortex and the striatum during 5% CO<sub>2</sub> inhalation was significantly less when sumatriptan succinate 6.0 µg/kg was injected. Sumatriptan appeared to have a vasoconstrictor effect on the relaxed vessels by CO<sub>2</sub> inhalation. This mechanism might be attributable to vasoconstriction through activation of 5-HT<sub>1B</sub> receptors located in the vascular smooth muscle rather than 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the vascular adventitia. □ *Migraine attack, sumatriptan, cerebral blood flow, serotonin receptor, hypercapnia*

Michinari Fukuda, 1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa 228-8555, Japan.

Tel. +81 42 7788136, fax +81 42 7786400, e-mail hukuta-m@dd.cato.ne.jp

Received 7 July 2001, accepted 22 April 2002

## Introduction

While migraine is a relatively common disorder and causes significant disability in sufferers, its pathophysiology remains uncertain. Much research on the pathogenesis of migraine has been directed towards new pharmacological treatment. Vascular, neural and trigemino-vascular theories have been proposed to explain the pathogenesis of migraine (1–3). It is speculated that migrainous pain results from vasodilation of intracranial vessels, particularly those in the dura mater, and/or perivascular neurogenic oedema caused by the release of vasoactive neuropeptides from perivascular trigeminal terminals following activation of the trigemino-vascular system.

Cerebral blood flow (CBF) regulation in migraine has also been studied in patients with migraine. Sakai et al. reported abnormal responsiveness of CBF in both hemispheres to CO<sub>2</sub> and blood pressure changes in patients with migraine during and between attacks, indicating a functional abnormality in cerebrovascular reactivity (4). Others reported no abnormalities of CBF or its regulation between attacks, while regulation was

abnormal within the hypoperfused region during the attack (5).

A highly potent and selective 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist, sumatriptan, is currently used as an effective acute treatment for migraine (6–14). Despite detailed clinical and experimental investigation, the precise mechanism of action of sumatriptan remains obscure (15–18).

We explored the effect of sumatriptan on the cerebral circulation, particularly when CBF was augmented by hypercapnia.

## Materials and methods

Seven male Sprague-Dawley rats (Shizuoka Laboratory Corp., Inc. Hamamatsu, Japan) weighing 350–410 g were anaesthetized by intraperitoneal injection of  $\alpha$ -chloralose (50 mg/kg) and urethane (500 mg/kg). The head was fixed by means of a stereotaxic frame. After performing endotracheal intubation, the rats were ventilated with a mixture of room air and oxygen. The right femoral artery was cannulated for measurement of blood pressure; heart rate was derived from the

pulse pressure signal. A sample for blood gas analysis was also taken from the cannula. Another cannula was inserted into the right internal carotid artery via the right external carotid artery retrogradely to administer sumatriptan and saline. The pterygopalatine artery was ligated with a thin suture. Arterial blood pH and gases were measured with a pH/blood gas analyser (ABL505 Radiometer, Copenhagen, Denmark). Rectal temperature was maintained at 37.0°C.

Regional CBF in the right parietal cortex supplied by the right middle cerebral artery (4 mm posterior to the bregma and 4 mm lateral to the sagittal suture) was recorded by laser-Doppler flowmetry (ALF21; Advance, Tokyo, Japan) through a thinned bone layer. Regional CBF in the right striatum (1 mm posterior to the bregma and 4 mm lateral to the sagittal suture and 4 mm in depth from the brain surface) was measured by the hydrogen clearance method. The CBF data measured by these two different methods were jointly evaluated in the present study based on the report by Skarphedinsson (19) that there is a linear relation between two methods as to the relative changes in CBF.

The entire experimental protocol is shown in Fig. 1. First, for the normocapnic study, CBF in both regions was measured in the steady state. Then, CBF was measured after carotid infusion of sumatriptan succinate at 0.6 µg/kg per 0.2 ml saline, followed by 6.0 µg/kg per 0.2 ml saline in 2 min using an infusion pump. Second, in six rats, for the hypercapnic study, CBF in the steady state was measured again, and it was measured repeatedly during 5% CO<sub>2</sub> inhalation. Finally, CBF was measured during inhalation of 5% CO<sub>2</sub> with or without preceding administration of sumatriptan succinate 6.0 µg/kg injection. There was at least a 30-min interval between each CBF measurement. In order to evaluate if the cerebrovascular responsiveness was maintained throughout the study, we examined CO<sub>2</sub> reactivity just before sumatriptan administration. Blood gas analysis was performed when each hydrogen clearance curve for the rat brain reached the baseline value on the record.

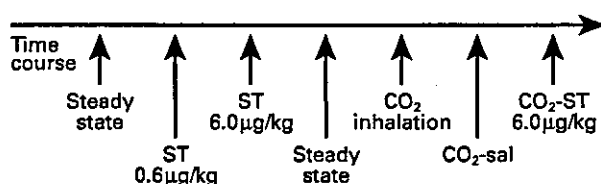


Figure 1 Entire experimental protocol. The experiment consisted of normocapnic and hypercapnic studies. For detailed explanation, see the text. ST, Sumatriptan; sal, saline.

Statistical analysis was performed by one-way ANOVA followed by Bonferoni/Dunn *post hoc* test, and  $P < 0.05$  was considered significant.

Sumatriptan succinate (GR43175C) was kindly supplied by Glaxo-Wellcome, Research and Development, Stevenage, UK.

## Results

### Measurement of CBF during normocapnia

Table 1 shows physiological parameters including mean arterial blood pressure (MABP), heart rate (HR), rectal temperature (RT), pH, PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> during normocapnia. There was no statistical difference in these parameters between steady state and after the infusion of different doses of sumatriptan succinate.

In the parietal cortex CBF revealed no significant change after the injection of sumatriptan succinate of either dose. In the striatum, steady-state CBF was  $41.3 \pm 3.0$  ml/100 g brain per min. Following the injection of sumatriptan succinate of two different doses, CBF did not change significantly (Table 2).

### Measurement of CBF during 5% CO<sub>2</sub> inhalation

Table 3 shows physiological parameters during hypercapnia. There was no statistical difference in these parameters between the measurements before and after injection of sumatriptan succinate.

In the parietal cortex, CBF measured by laser-Doppler flowmetry increased by  $37.8 \pm 3.4\%$  during 5% CO<sub>2</sub> inhalation. When sumatriptan succinate 6.0 µg/kg was continuously injected during 5% CO<sub>2</sub> inhalation, the increase in CBF was reduced to  $18.2 \pm 5.7\%$ , which was significantly less than the increase during the inhalation of 5% CO<sub>2</sub> alone ( $P < 0.01$ ). On the other hand, when vehicle (saline) was injected during 5% CO<sub>2</sub> inhalation, the increase in CBF was  $32.5 \pm 4.1\%$ , which was not significantly different from the flow increase without saline (Fig. 2). Since there was no significant effect of sumatriptan succinate at a dose of 0.6 µg/kg in the study of normocapnia (Table 2), the higher dose (6.0 µg/kg) was applied in this hypercapnic study.

In the striatum, steady-state CBF ( $46.3 \pm 4.9$  ml/100 g brain per min) increased to  $124.5 \pm 11.8$  ml/100 g brain per min during 5% CO<sub>2</sub> inhalation measured by the hydrogen clearance method. When 6.0 µg/kg sumatriptan succinate was continuously injected during 5% CO<sub>2</sub> inhalation, blood flow increase was reduced to  $72.6 \pm 7.9$  ml/100 g brain per min ( $P < 0.01$ ), while it increased to  $109.1 \pm 8.8$  ml/100 g brain per min when vehicle (saline) was injected during 5% CO<sub>2</sub> inhalation,



Table 1 Physiological parameters during normocapnia ( $n=7$ )

|                           | Steady state      | Sumatriptan 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | Sumatriptan 6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ |
|---------------------------|-------------------|---|---|
| MABP (mmHg)               | 112.0 $\pm$ 2.6   | 110.0 $\pm$ 2.6                         | 110.4 $\pm$ 3.2                         |
| HR (/min)                 | 427.4 $\pm$ 14.3  | 424.0 $\pm$ 10.0                        | 417.4 $\pm$ 10.8                        |
| RT ( $^{\circ}\text{C}$ ) | 37.0 $\pm$ 0.1    | 37.0 $\pm$ 0.1                          | 37.0 $\pm$ 0.1                          |
| pH                        | 7.434 $\pm$ 0.003 | 7.439 $\pm$ 0.012                       | 7.440 $\pm$ 0.005                       |
| PO <sub>2</sub> (mmHg)    | 135.4 $\pm$ 6.9   | 143.0 $\pm$ 1.8                         | 134.4 $\pm$ 7.8                         |
| PCO <sub>2</sub> (mmHg)   | 35.8 $\pm$ 0.3    | 36.4 $\pm$ 2.0                          | 35.1 $\pm$ 0.4                          |

MABP, Mean arterial blood pressure; HR, heart rate; RT, rectal temperature. Mean  $\pm$  SEM.

Table 2 Effect of sumatriptan succinate (sumatriptan) on cerebral blood flow (CBF) during normocapnia ( $n=7$ )

|                               | Steady state   | Sumatriptan 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | Sumatriptan 6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ |
|-------------------------------|----------------|---|---|
| Parietal cortex               |                |   |   |
| Percent change in CBF         | 0              | -2.6 $\pm$ 3.9 (NS)                     | -4.0 $\pm$ 3.5 (NS)                     |
| Striatum                      |                |   |   |
| rCBF (ml/100 g brain per min) | 41.3 $\pm$ 3.0 | 38.4 $\pm$ 3.7 (NS)                     | 33.0 $\pm$ 3.3 (NS)                     |

Flow values in each brain region were compared with steady state.

Table 3 Physiological parameters during 5% CO<sub>2</sub> inhalation ( $n=6$ )

|                           | Steady state      | CO <sub>2</sub> inhalation | CO <sub>2</sub> -saline | CO <sub>2</sub> -sumatriptan |
|---------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| MABP (mmHg)               | 107.0 $\pm$ 2.8   | 113.2 $\pm$ 4.8            | 106.8 $\pm$ 4.7         | 106.3 $\pm$ 3.1              |
| HR (/min)                 | 414.8 $\pm$ 9.4   | 453.3 $\pm$ 8.4            | 439.0 $\pm$ 12.4        | 425.5 $\pm$ 10.2             |
| RT ( $^{\circ}\text{C}$ ) | 36.8 $\pm$ 0.1    | 37.0 $\pm$ 0.1             | 36.9 $\pm$ 0.1          | 37.1 $\pm$ 0.1               |
| pH                        | 7.429 $\pm$ 0.003 | 7.324 $\pm$ 0.009          | 7.337 $\pm$ 0.010       | 7.332 $\pm$ 0.008            |
| PO <sub>2</sub> (mmHg)    | 138.2 $\pm$ 4.0   | 140.3 $\pm$ 8.0            | 129.0 $\pm$ 7.2         | 148.5 $\pm$ 3.6              |
| PCO <sub>2</sub> (mmHg)   | 36.2 $\pm$ 0.8    | 52.9 $\pm$ 1.2             | 50.5 $\pm$ 1.1          | 52.1 $\pm$ 1.5               |

MABP, Mean arterial blood pressure; HR, heart rate; RT, rectal temperature. Mean  $\pm$  SEM.

which was not significantly different from the flow increase without saline (Fig. 3).

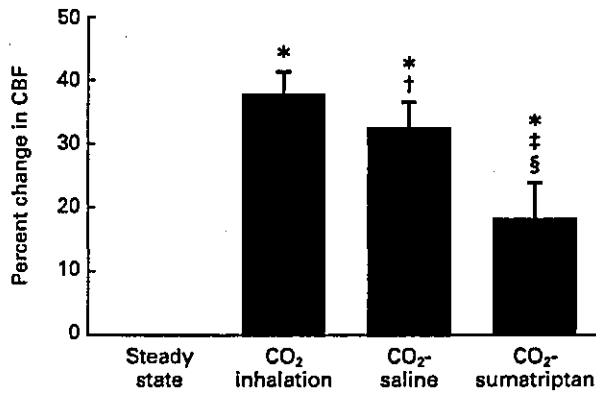
## Discussion

Cerebral and dural vessels consist of three layers: endothelium, smooth muscle and adventitia with nerve fibres and nerve endings. Each structure has receptors for several neurotransmitters, which has been confirmed by physiological, pharmacological or molecular approaches. Serotonin is one of the major neurotransmitters innervating the vessels, and its receptor subtypes have been extensively investigated and disputed. Ullmer et al. (20) reported that 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>2B</sub> receptors, related to vascular relaxation via nitric oxide release, are located in the endothelium. They also reported that 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors, responsible for vasoconstriction, were located in the smooth muscle. On the other hand, Cohen et al. (21) reported that the endothelium contains 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors and

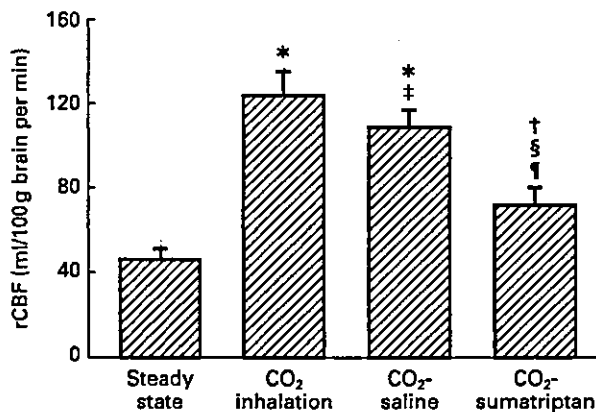
that the smooth muscle contains 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors. The adventitia contains 5-HT<sub>1D</sub> receptors in humans and 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the rat, both of which inhibit neurotransmitter release including substance P, calcitonin gene-related peptide, and neurokinin A (22).

In the present study, intracarotid injection of sumatriptan succinate did not affect CBF in either the parietal cortex or striatum. However, this agent appeared to have a vasoconstrictor effect on CBF during the vasodilatory state under hypercapnia.

Previous investigators (23–25) reported that sumatriptan did not alter CBF in the steady state. Perren et al. (23) have shown that sumatriptan has a highly selective vasoconstrictor action on arteriovenous anastomoses within the cranial circulation of anaesthetized cats, but it does not modify CBF. Connor et al. (24) demonstrated that sumatriptan caused a decrease in pial artery diameter in anaesthetized cats when applied perivascularly by microinjection method, but did not



**Figure 2** Effect of saline and sumatriptan succinate (sumatriptan) on cerebral blood flow (CBF) in the parietal cortex, during inhalation of CO<sub>2</sub> in rats. In the parietal cortex, CBF increased by  $37.8 \pm 3.4\%$  measured by laser-Doppler flowmetry during 5% CO<sub>2</sub> inhalation. When sumatriptan 6.0 µg/kg was injected during 5% CO<sub>2</sub> inhalation, the increase in CBF was  $18.2 \pm 5.7\%$ , which was significantly less than the data during only inhalation of 5% CO<sub>2</sub> ( $P < 0.01$ ). On the other hand, when saline was injected during 5% CO<sub>2</sub> inhalation, the increase of CBF was  $32.5 \pm 4.1\%$ , which was not significantly different from the flow increase without saline. Values shown are mean and SE from six rats in each group. \* $P < 0.01$  vs. steady state. †Not significantly different vs. CO<sub>2</sub> inhalation. ‡ $P < 0.01$  vs. CO<sub>2</sub> inhalation. § $P < 0.05$  vs. CO<sub>2</sub>-saline.



**Figure 3** Effect of sumatriptan succinate (sumatriptan) compared with time-matched saline on cerebral blood flow (CBF) in striatum, during inhalation of CO<sub>2</sub> in rats. In the striatum, steady-state CBF ( $46.3 \pm 4.9$  ml/100 g brain per min) increased to  $124.5 \pm 11.8$  ml/100 g brain per min measured by the hydrogen clearance method during 5% CO<sub>2</sub> inhalation. Blood flow only increased to  $72.6 \pm 7.9$  ml/100 g brain per min when sumatriptan 6.0 µg/kg was injected during 5% CO<sub>2</sub> inhalation ( $P < 0.01$ ), while it increased to  $109.1 \pm 8.8$  ml/100 g brain per min when saline was injected during 5% CO<sub>2</sub> inhalation, which was not significantly different from the flow increase without saline. Values shown are mean and SE from six rats in each group. \* $P < 0.01$  vs. steady state. † $P < 0.05$  vs. steady state. ‡Not significantly different vs. CO<sub>2</sub> inhalation. § $P < 0.01$  vs. CO<sub>2</sub> inhalation. ¶ $P < 0.01$  vs. CO<sub>2</sub>-saline.

constrict pial arteries when administered systemically in the clinically relevant dose. Kobari et al. (25), using a cat model, reported that a high dose of sumatriptan (500 µg/kg) exhibited direct vasoconstrictor actions on the cerebral vessels, but low doses in the therapeutic range elicited no vasoconstriction.

The doses of sumatriptan succinate used in the present study (0.6 and 6.0 µg/kg) were almost equivalent to a clinically effective dose, 6 mg s.c., in terms of C<sub>max</sub> ( $95.5 \pm 20.3$  ng/ml) (26), although they were lower than those used in the previous experimental studies. In humans, a single oral dose of 100 or 200 mg (2–4 mg/kg) produced complete or almost complete relief of headache in 50–73% of attacks within 2 h of treatment (8–10). Subcutaneous sumatriptan of 6 mg relieved headache in 70–77% of patients within 1 h of treatment (12, 13). The difference between our data and previous reports regarding sumatriptan-induced changes in CBF could be attributable to the difference in animal species or to the difference in the route of administration. While Connor et al. (24) reported that sumatriptan did not readily penetrate the blood-brain barrier, it is controversial whether this agent can pass through the barrier or not, because it is apparently effective for the acute treatment of migraine and cluster headache. Another speculation is that sumatriptan penetrates regions of the brain devoid of a blood-brain barrier, such as the pineal body, neurohypophysis, area postrema, subfornical organ, organum vasculosum of the lamina terminalis, and the median eminence of the hypothalamus (27).

One of the mechanisms of the beneficial effects of sumatriptan on migraine is vasoconstriction through either 5-HT<sub>1D</sub> receptor activation in the trigeminal nerves located in the vascular adventitia or activation of 5-HT<sub>1B</sub> receptor in vascular smooth muscle. In this study, sumatriptan seemed to contract vascular smooth muscle not in the normocapnic state, but in the hypercapnic state. This implies the target of sumatriptan in such conditions as hypercapnic vasodilation may be 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the smooth muscle rather than 5-HT<sub>1D</sub> receptors in the adventitia.

Recently, Goadsby et al. (28) presented further evidence that serotonin is related to the inhibition of trigeminal nucleus activity, using a combination of the sagittal sinus stimulation model and a potent 5-HT<sub>1B/1D</sub> antagonist, GR127935. Moreover, Hoskin et al. (29) indicated that the effect of zolmitriptan, another 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist which is more lipophilic than sumatriptan, is also mediated through this mechanism. These novel findings suggest that the targets of triptans are not confined to the peripheral nervous system, i.e. trigeminal nerve terminals or vascular smooth muscles.

There is no evidence for the relationship between the serotonergic or trigeminal system and cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity. The vascular smooth muscles are responsible for cerebral vasodilatation under hypercapnia. Since 5-HT<sub>1B</sub> receptors have been demonstrated in the vascular smooth muscles, the vasoconstrictor effect of sumatriptan may well be attributable to the activation of 5-HT<sub>1B</sub> receptor located in the vascular smooth muscle cells. In an experiment using single photon emission computed tomography in baboons, Oliver et al. (30) reported that sumatriptan could reverse the increased CBF elicited by thiopental. Their results seem to be in accordance with the results of the present study. Sumatriptan may constrict vascular smooth muscles through 5-HT<sub>1B</sub> receptors only when the vessels are dilated by such mechanisms as CO<sub>2</sub> inhalation on thiopental administration. Taken all facts together, sumatriptan seems to counteract the cerebral vasodilation induced by increased PCO<sub>2</sub> not only in deep structures, but also in the cortex.

A recent study demonstrated that various cellular compartments in the microvascular bed of the human cerebral cortex express distinct populations of 5-HT receptors in different species, including humans (21). These recent observations may imply that such non-neuronal cells in the brain parenchyma may also participate in the brain serotonergic neurotransmission. The regional difference in the effect of sumatriptan succinate on cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity could be attributed not only to vascular 5-HT receptors but also extravascular 5-HT receptors such as those on glial cells.

In conclusion, the vasoconstrictor effect of sumatriptan through 5-HT<sub>1B</sub> receptors on vascular smooth muscle rather than those on trigeminal nerve endings in the adventitia might overcome such vasodilation induced by hypercapnia.

## Acknowledgements

We thank Yoshihiko Masaki, Department of Laboratory Animal Science, for his technical assistance, and Dr Katsumi Irikura, Department of Neurosurgery, Kitasato University, Sagami-hara, for valuable comments on this study. This study was supported in part by a grant from the Mitsui Life Social Welfare Foundation, Japan.

## References

- 1 Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache. *Arch Surg* 1949; 41:813-56.
- 2 Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9:344-52.
- 3 Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16:157-68.
- 4 Sakai F, Meyer JS. Abnormal cerebrovascular reactivity in patients with migraine and cluster headache. *Headache* 1979; 19:257-66.
- 5 Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB. Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann Neurol* 1983; 14:569-72.
- 6 Perrin VL, Färkkilä M, Goasguen J, Doenicke A, Brand J, Tfelt-Hansen P. Overview of initial clinical studies with intravenous and oral GR43175 in acute migraine. *Cephalalgia* 1989; 9 (Suppl. 9):63-72.
- 7 Doenicke A, Brand J, Perrin VL. Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. *Lancet* 1988; 1:1309-11.
- 8 Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group. Sumatriptan—an oral dose-defining study. *Eur Neurol* 1991; 31:300-5.
- 9 Findley LJ, Abbas A, Bayliss EM. The acute treatment of migraine with aura with sumatriptan. *Cephalalgia* 1991; 11:226-7.
- 10 Goadsby PJ, Zagami AS, Donnan GA, Symington G, Anthony M, Bladin PF et al. Oral sumatriptan in acute migraine. *Lancet* 1991; 338:782-3.
- 11 Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31:314-22.
- 12 Ensink F-BM. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *J Neurol* 1991; 238:S66-S69.
- 13 Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325:316-21.
- 14 Finnish Sumatriptan Group and the Cardiovascular Clinical Research Group. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31:332-8.
- 15 Skingle M, Birch PJ, Leighton GE, Humphrey PPA. Lack of antinociceptive activity of sumatriptan in rodents. *Cephalalgia* 1990; 10:207-12.
- 16 Dallas FAA, Dixon CM, McCulloch RJ, Saynor DA. The kinetics of <sup>14</sup>C-GR43175 in rat and dog. *Cephalalgia* 1989; 9 (Suppl. 9):53-6.
- 17 Sleight AJ, Cervenka A, Peroutka SJ. In vivo effects of sumatriptan (GR 43175) on extracellular levels of 5-HT in the guinea pig. *Neuropharmacology* 1990; 29:511-3.
- 18 Saxena PR, Ferrari MD. 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10:200-4.
- 19 Skarphedinsson JO, Hårding H, Thorén P. Repeated measurements of cerebral blood flow in rats. Comparisons between the hydrogen clearance method and laser Doppler flowmetry. *Acta Physiol Scand* 1988; 134:133-42.
- 20 Ullmer C, Schmuck K, Kalkman HO, Lübbert H. Expression of serotonin receptor mRNAs in blood vessels. *FEBS Letters* 1995; 370:215-21.
- 21 Cohen Z, Bouchelet I, Olivier A, Villemure J-G, Ball R, Stanimirovic DB et al. Multiple microvascular and astroglial 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in human brain: molecular and pharmacological characterization. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19:908-17.
- 22 Hoyer D, Clarke DE, Forzard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ et al. VII International Union of Pharmacology

- classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46:157-203.
- 23 Perren MJ, Feniuk W, Humphrey PPA. The selective closure of feline carotid arteriovenous anastomoses (AVAs) by GR43175. *Cephalalgia* 1989; 9 (Suppl. 9):41-6.
- 24 Connor HE, Stubbs CM, Feniuk W, Humphrey PPA. Effect of sumatriptan, a selective 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonist, on pial vessel diameter in anaesthetised cats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12:514-9.
- 25 Kobari M, Fukuuchi Y, Tomita M, Tanahashi N, Konno S, Takeda H. Effects of sumatriptan on the cerebral intraparenchymal microcirculation in the cat. *Br J Pharmacol* 1993; 110:1445-8.
- 26 Ebihara A, Ohashi K, Fujimura A, Kumagai Y, Ohira H, Shiga T et al. Phase I study of sumatriptan injection (The 2nd report)—Single- and multiple-subcutaneous dose study in Japanese healthy subjects. *J Clin Ther Med* 1993; 9:767-76.
- 27 Parent A. Meninges and cerebrospinal fluid. In: *Carpenter's human neuroanatomy*, 9th edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:3-24.
- 28 Goadsby PJ, Hoskin KL. Serotonin inhibits trigeminal nucleus activity evoked by craniovascular stimulation through a 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor: a central action in migraine? *Ann Neurol* 1998; 43:711-8.
- 29 Hoskin KL, Goadsby PJ. Comparison of more and less lipophilic serotonin (5HT<sub>1B/1D</sub>) agonists in a model of trigeminovascular nociception in cat. *Exp Neurol* 1998; 150:45-51.
- 30 Oliver DW, Dornmehl IC, Hugo N. Effect of sumatriptan on cerebral blood flow in the baboon model. *Arzneim. Forsch./Drug Res* 1994; 44:925-8.

## 鎮痛薬の使い方と薬剤誘発性頭痛

間中 信也

## ポイント

- ▶ 軽症片頭痛には消炎鎮痛薬の早期服用で対処可能である。
- ▶ 鎮痛薬は制吐薬と併用すると悪心・嘔吐が抑制でき、薬剤効果発現が早まる。
- ▶ 鎮痛薬もしくはエルゴタミン製剤を長期連用すると(アスピリンにして1カ月間に50g以上)、薬剤誘発性頭痛となる。
- ▶ 急性期治療薬を月10回以上服用する患者は、片頭痛予防的投薬を併用する。

## 急性期片頭痛治療薬(頓挫薬)

片頭痛に対する鎮痛薬の使い方を解説する。片頭痛の急性期治療薬は表1の3種類に大別される<sup>1)</sup>。片頭痛特効的治療薬はいずれもセロトニン作動薬であり、エルゴタミン製剤とトリプタン系薬剤に大別される。片頭痛の薬物治療はトリプタン系片頭痛治療薬の登場により一新したが、軽症の片頭痛治療の中心は鎮痛薬である。鎮痛薬は消炎解熱鎮痛薬、ピリン系鎮痛薬、非ピリン系鎮痛薬に分けられる。鎮痛薬のうち抗炎症作用の強いものを非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)という。NSAIDsは、シクロオキシゲナーゼ(COX)を抑制しアラキドン酸からのプロスタグランジンG<sub>2</sub>(PGG<sub>2</sub>)を合成阻害することによって消炎解熱鎮痛作用を発揮する。

表1 片頭痛の急性期治療

|   |
|---|
| 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 <sup>®</sup> , クリアミンS <sup>®</sup> , クリアミンA <sup>®</sup> など) |
| トリプタン製剤(スマトリプタン, ゾルミトリプタン)  |
| 鎮痛薬   |
| 非ステロイド性抗炎症薬: NSAIDs(アスピリン, メフェナム酸など)  |
| ピリン系鎮痛薬(スルピリンなど)  |
| 非ピリン系鎮痛薬(アセトアミノフェンなど)   |
| 制吐薬   |
| ドンペリドン, メトクロプラミド  |

## 鎮痛薬

## 1. NSAIDs

代表的鎮痛薬の分類と種類は表2に示す<sup>2)</sup>。代表的な鎮痛薬を選んで解説する。

表2 鎮痛薬の分類と種類

|  |
|--|
| NSAIDs   |
| 酸性 NSAIDs  |
| カルボン酸系   |
| サリチル酸系   |
| アスピリン, アスピリン・ダイアルミネート(パファリン <sup>®</sup> )                             |
| フェナム酸系   |
| メフェナム酸(ポンタール <sup>®</sup> )  |
| プロピオン酸系  |
| イブプロフェン(ブルフェン <sup>®</sup> )   |
| ナプロキセン(ナイキサン <sup>®</sup> )  |
| ロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン <sup>®</sup> )                                     |
| アリール酢酸系  |
| ジクロフェナクナトリウム(ボルタレン <sup>®</sup> )                                      |
| インドメタシン(インダシム <sup>®</sup> )   |
| エノール酸系   |
| ピラゾロン系   |
| ケトフェニルブタゾン(ケタゾン <sup>®</sup> )   |
| オキシカム系   |
| ピロキシカム(フェルデン <sup>®</sup> , パキソ <sup>®</sup> )                         |
| 塩基性 NSAIDs   |
| 塩酸チアラミド(ソランタール <sup>®</sup> )  |
| ピリン系解熱鎮痛薬  |
| スルピリン(スルピリン <sup>®</sup> , メチロン <sup>®</sup> )                         |
| 非ピリン系解熱鎮痛薬   |
| アセトアミノフェン(ナパ <sup>®</sup> , ピリナジン <sup>®</sup> , ピレチノール <sup>®</sup> ) |

まなか しんや: 間中病院 ☎ 250-0012 神奈川県小田原市本町4-1-26

アスピリンは1899年に市販されて以来、約100年にわたり片頭痛治療の中核を担ってきた。アスピリンの用法は1回0.5~1.5g頓用、ただし原則として1日2回まで、1日最大4.5gを限度(空腹時回避)とする。腸溶錠にして胃障害を起こりにくくした製剤がアスピリン・ダイアルミネート(バファリン®)である。メフェナム酸(ポンタール®)は頭痛に適応を取得している数少ない鎮痛薬である(ほかにアセトアミノフェン、サリチロサリチル酸、フェナセチンがあるのみ)。プロピオン酸系のイブプロフェン(ブルフェン®)は特に抗炎症効果が優れ、生理痛の第一選択とされる。ナプロキセン(ナイキサン®)は抗血小板作用が強いため、鎮痛薬のなかでアスピリンと並んで片頭痛予防として用いられる。ロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン®)はプロドラッグのため消化器系の副作用が少なく、慢性疼痛に使われる。アリアル酢酸系のジクロフェナクナトリウム(ボルタレン®)とインドメタシン(インダシン®)は鎮痛作用も強力で即効性のために、特に頭痛には適する鎮痛薬である。両剤とも坐薬があるので、悪心・嘔吐があって内服できない患者には便利である。

## 2. そのほかの鎮痛薬

ピリン系鎮痛薬としてはセデスG®(イソプロピルアンチピリン150mg, アリルイソプロピルアセチル尿素60mg, フェナセチン250mg, カフェイン50mgの合剤)が頭痛に頻用されてきたが、連用により薬剤誘発性頭痛を誘発しやすい薬であった。2001年、本剤はフェナセチンの腎毒性のために製造が中止された。

非ピリン系鎮痛薬としてはアセトアミノフェン(ナパ®, ピリナジン®, ピレチノール®)がある。ピリン系解熱鎮痛薬と同じく中枢性の解熱鎮痛効果をもつ。末梢における抗炎症作用は弱い。そのために胃腸障害の発生頻度は低い。

## 3. インドメタシン(インダシン®)について

インドメタシンは片頭痛と関係の深いセロトニンと共通のインドール核を有する鎮痛薬である。この薬が特効的である頭痛をindometacin-responsive headache syndrome という。例えば発

表3 トリプタンと鎮痛薬の比較

|          | トリプタン                     | 鎮痛薬               |
|----------|---------------------------|-------------------|
| 作用機序     | 5-HT <sub>1B/1D</sub> 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       | 消防車に相当                    | 消火器に相当            |
| 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                |

作性片側頭痛(群発頭痛の特に頻回なもの)、持続性片側頭痛、アイスピック頭痛、目覚まし時計頭痛、咳頭痛などが該当する。インドメタシンに特有な副作用として、めまい感、頭痛がある。頭痛に対してはインダシン®カプセル25mgを1日1~3回投与する(空腹時は回避)。インダシン®坐薬(25mg・50mg)、1回25~50mgを1日1~2回直腸内に投与する。

## 4. カフェイン

鎮痛薬の合剤として用いられるカフェインは鎮痛薬ではないが、単独で鎮痛薬に匹敵する鎮痛効果をもつことが知られている。安息香酸ナトリウムカフェイン(アンナカ®)を1回0.1~0.6g、1日2~3回使用する。特に低髄液圧性頭痛に有効とされる。

## 鎮痛薬使用のコツ

トリプタン系薬剤と違って、鎮痛薬は片頭痛の早期でないと十分な効果が発揮できない。トリプタン系薬剤と鎮痛薬の比較は表3に示す。鎮痛薬は、服用量が増しても効果は頭打ちとなる。しかし副作用は用量に比例する。鎮痛薬を片頭痛の最盛期に服用すると片頭痛の随伴障害である悪心・嘔吐とあいまって胃腸管障害が増悪し患者を苦しめることになる。片頭痛急性期にはスマトリプタン皮下注製剤が第一選択となるが、この製剤の在庫がない場合や禁忌の場合には鎮痛薬の非経口製剤を使用する(インダシン®坐薬、メチロン®0.25g皮下注もしくは筋注)。やむをえない場合に限り塩酸ブプレノルフィン(レペタン®)、ペンタゾシ

表4 薬物の慢性使用による頭痛

- ① 薬物の3カ月以上毎日使用後に起こる。
- ② ある一定量以上の服用がなされている。
- ③ 頭痛は慢性である(1カ月に15日以上)。
- ④ 頭痛は薬物中止後1カ月以内に消失する。
- 1) エルゴタミン誘発頭痛
- ① エルゴタミンの使用量が経口で1日2mg(坐薬で1mg)以上である。
- ② 頭痛はびまん性、拍動性で発作の型または随伴症状の欠如により片頭痛と区別できる。
- 2) 鎮痛薬乱用頭痛(次の1項目以上)
- ① 1カ月にアスピリンを50gあるいは他の弱い鎮痛剤の等量以上を用いる。
- ② パルピツール酸誘導体か他の非麻薬製剤との合成鎮痛薬を1カ月に100錠以上用いる。
- ③ 麻薬性鎮痛剤を1種類以上用いる。

ン(ペンタジン<sup>®</sup>, ソセゴン<sup>®</sup>)を使用する(中毒患者に注意する)。

### NSAIDsの副作用

NSAIDsは全身のプロスタグランジンの生合成を抑制するため、多彩な副作用を起こしうる。最も発現頻度が高いのはびらん、潰瘍による出血や穿孔などの消化管障害である。これを回避するには、①食直後に服用させる、②アルコールは控えさせる、③坐薬やプロドラッグを使用する(完全な予防は不可能)、④制酸剤、粘膜防御剤、抗ペプシン剤(スクラルファート(アルサルミン<sup>®</sup>))を併用する、⑤消化管障害が少ないアセトアミノフェン、選択的COX-2阻害剤メロキシカム(モーピック<sup>®</sup>)を使用する、などが考えられる。鎮痛薬はアスピリン喘息の可能性のあるものには禁忌となる。腎障害は腎機能低下患者や高齢者で問題となる。

### 制吐薬の併用

片頭痛は頭痛もさることながら、随伴症状の悪心・嘔吐が患者のQOL(quality of life, 生活の質)を阻害する大きな因子である。そこで胃蠕動亢進性制吐薬が片頭痛治療に重要な役割を発揮する。胃蠕動亢進性制吐薬はドパミンD<sub>2</sub>拮抗作用を有する制吐薬で、具体的にはメトクロプラミド(プリ

ンペラン<sup>®</sup>), ドンペリドン(ナウゼリン<sup>®</sup>)の2製剤が用いられる。前者は注射製剤が、後者は坐薬が利用できる。片頭痛発作時は胃腸管の吸収が極端に悪くなっている。制吐薬はこれを是正することにより、鎮痛薬の吸収を改善し効果を増すことが知られている。ナウゼリン<sup>®</sup>は1回10mg 1日3回(食前), 坐薬は1回60mgを1日2回直腸内投与する。プリンペラン<sup>®</sup>は5mg錠1~2錠を1日2~3回(食前), 注射は1回10mg, 1日1~2回, 筋注・静注する。プリンペラン<sup>®</sup>はナウゼリン<sup>®</sup>と異なり血液脳関門を通過することにより、錐体外路症状を呈することがある。

### 妊婦、小児の鎮痛薬投与

妊娠末期のNSAIDs服用は動脈管開存症や羊水減少を招くために禁忌とされる。アセトアミノフェン製剤が第一選択とされている。挙児希望の女性であっても、受精後18日間は胎児(胎芽)は母体血の影響を受けないので、鎮痛薬は服用可能である(予定月経がなく妊娠反応が確認されたときに中止すればよい)。小児の解熱鎮痛薬はアセトアミノフェン製剤が第一選択である。特に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として小児の解熱には禁忌とされる。

### 薬剤誘発性頭痛

鎮痛薬もしくはエルゴタミン製剤の不適当な使用による頭痛は、鎮痛薬反跳性頭痛(analgesic rebound headache), 鎮痛薬乱用頭痛(analgesic abuse headache), 薬剤誘発性頭痛(medication-induced headache), 薬剤誤用頭痛(misuse headache), エルゴタミン反跳頭痛(ergotamine rebound headache)などとさまざまな名称で呼ばれている。国際頭痛分類では、第8大分類の「原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛」に含められている。この薬剤誘発性頭痛がはっきりと認識され始めたのは比較的最近である<sup>3)</sup>。エルゴタミンの連用はかえって反動性の血管拡張を招き、ズキズキ感が絶え間なくなる。1カ月にアスピリンにし

て50gあるいはそれ以上連用することにより起こる頭痛を鎮痛薬誘発性頭痛と称する。これらの診断基準は表4に示す。片頭痛患者が鎮痛薬を連用すると、頭痛の程度が軽くなるものの毎日のように出現するようになる。この頭痛を変容型片頭痛という。緊張型頭痛においても反復発作性から慢性に移行する。鎮痛薬やエルゴタミンあるいはトリプタン製剤を月10回以上服用する患者は医師の監督下に治療すべきである。そして予防的投薬により過量に急性期治療薬を使用しないようにする。薬剤誘発性頭痛の治療の原則は、原因薬剤の認識とその断薬である。

#### 文献

- 1) 鈴木則宏：片頭痛，急性期治療（発作頓挫治療）。脳科学 23：409-418，2001
- 2) 松本真希：NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬），花岡一雄（監修）：疼痛コントロールのABC，日本医師会雑誌特別号 119：70-74，1998
- 3) 福井次矢・高木 誠（編）：鎮痛薬による胃粘膜障害の予防対策，外来全科痛み治療マニュアル，三輪書店，1993
- 4) 手塚博幸：薬物による頭痛。Modern Physician 20：773-776，2000
- 5) Mathew NT, Kurman R, Perez F：Drug induced refractory headache?—clinical features and management. Headache 30：634-638，1990

小泉 俊三・川越 正平・川畑 雅照 編

#### 書評

### レジデント臨床基本技能イラストレイテッド 第2版

鈴木 富雄（名古屋大学医学部付属病院総合診療部）

この本は3年前に初版が発行され、すでに研修医や指導医の間で高い評価を得てきたが、今回改訂第2版が作られたということで、改めて初版、第2版とも通読してみた。

この本の最大の特徴は、執筆者が現在わが国で最も熱心に臨床教育に携わっている施設の研修担当者であるということのほかに、非常に工夫された本そのものの構成にある。本文は限られたスペースに内容をよくまとめてあるが、本文であるがゆえに総論的な直球勝負的な記載となり、わかりやすいが面白みに欠ける部分も出てくる。そこを研修ガイダンスや研修メモという項目を設けることにより、違った視点からの変化球を交え、全体としてより具体的で臨場感のある豊かな指導がなされ、類書とは一味違った深みのある構成となっている。

今回の改訂では本文中何箇所かの項目について、より実践的でわかりやすい説明に改められたほか、研修ガイダンスと研修メモのさらなる充実も図られた。その一つとして身体診察所見の感度・特異度の一覧表が載せられたが、これは研修医ばかりでなく指導医にも必見の項目と思われる。本文として新た

に追加となった項目の中で、病状説明、緩和医療についてもポイントを抑えわかりやすく説明してあることは高く評価できる。初期研修はともすれば手技的な技能の習得に偏りがちだが、初期研修のこの時期だからこそ、患者中心の考え方という基本的な態度の習得が、特に大切なのだということを再認識させてくれる。またすべての原稿に対して執筆者の名前がその都度明記されるようになった。これは執筆者がいずれ劣らぬ実力のある臨床教育の実践者であるだけに、よりその言葉が身近に感じられ好感が持てる。

この本は、各手技の実施前のシミュレーション時や、実施後に反省を兼ねて確認のために研修医自身が使い得るのはもちろんのこと、臨床研修全体を指導担当する立場にあるベテランの指導医の先生方や、直接のオーブンとして研修医の指導に携わる3年目から5年目あたりの医師達にも、ぜひ一度通読していただきたい一冊である。

（B5判 240頁 定価（本体4,500円＋税）  
2001年 医学書院刊）



# 片頭痛の博物誌

温知会間中病院 間中 信也

**Key words** 柳, 麦角, 鉋物, 気象

## はじめに

編集部からいただいた表題は、片頭痛の博物誌という難題である。博物誌とは「生物学・鉱物学・地質学に関係したものを記述した書物」ということである(国語大辞典, 小学館, 1988)。そこで片頭痛にまつわる植物・鉱物と元素・気象からテーマを選び、解説する。

### I. 柳(ヤナギ) — *salix*, Willow

片頭痛の博物誌で第1にあげたいのは「柳」である。ヤナギは楊(や)の木の意ともいわれ、楊枝は楊(ヤナギ)の枝のことで、古くから呪物として、病気を治したり、人に害を与えたりするためのまじないに用いた。いままで数かぎりない頭痛患者が、アスピリン(aspirin)で治療されてきた。このアスピリンのルーツは柳なのである。それでわが国ではサリチル酸のことを水柳酸という。

ヒポクラテス(Hippocrates, ギリシャのコス島生まれ, 460-377B.C.)は、2,300年前「柳の皮を

煎じて飲むと痛みがとれる」と書いている。ヒポクラテスは、病気を自然現象として科学的に観察し、医術を魔法から引き離したことで知られ、医学の父と称される。彼は片頭痛について、「患者には光がみえてくる。それが終わる頃に同側のこめかみに激しい痛みが出現し、頭全体そして頸のつけねに拡がっていく。嘔吐すると痛みは和らいでいく」といった趣旨の記載を残している。くだつてディオスコリデス(Dioscorides, 40-90)はセイヨウシロヤナギ(*salix alba*)の葉が痛風に効くと記載している。アフリカのホットントット族(コイ族)はリウマチ発作に川柳の若枝を煎じて服用していた。1830年ルルー(Leroux)が柳から有効成分サリシン(salicin)を抽出し、ピリア(Piria, 1938)はサリシンから熱分解でサリチル酸(salicylic acid)を得ている。1853年ゲルハルト(Gerhard)がアセチルサリチル酸(acetylsalicylic acid)を合成し、バイエル社のホフマン(Hoffman)はこれがリウマチに卓効することを見いだした。

## 1. アスピリンの名前の由来

ドイツ・バイエル社刊「アスピリン百年史」には、「1899年1月23日に開かれたバイエル社内の会議で、新薬の名に、第2候補の“Euspirin”を斥けて“Aspirin”が全会一致で選ばれた。Aspirinの“a”はacetylに、また“spir”はスピール酸spiraeic acidに由来する。同年2月1日にAspirinは商品名として登録申請され、3月6日にベルリンにある帝国特許局の商品名リストにNO.36433として記載された」と記載されている。スピール酸はシモツケ(spiraea plant, spiraとはねじれたものの意味)の抽出物である。これを含むスピール膏はもっぱら鶏眼(魚の目)治療に用いられていた。ところが1853年コルベ(Kolbe)が、スピール酸とサリチル酸が同じものであることを証明した。サリチル酸は角質溶解作用があり、角質層の鱗屑に結合している細胞間質を溶解することにより、ケラチンを除去する。アスピリンは魚の目とりとは違うことを強調した命名ということになっている。同文献中には、ナボリの司教であった聖アスピリヌス Aspirinus (図1)は頭痛の守護聖人とされ、Aspirinがその名によるとの伝説がある、とわざわざ断っている。実はアスピリヌスがアスピリン命名のヒントであったことは想像に難くない。

## 2. 三十三間堂とイルカボーイ

柳は東洋でも霊木とされる。仏教では一切樹木の王、仏に備える最高の聖木とされている。「禍の門」といわれる口中の毒気を除くことから、釈迦は弟子たちに楊枝を奨めた。それでようじは柳の枝と書く。歯磨きにもかつて房楊枝が用いられた。

今から、およそ800年前、平安時代の終わりに後白河法皇は頭痛に悩まされていた。平癒祈願をしていた後白河法皇のもとに薬師如来が現れ、「熊野川のほとりにある大楊樹で伽藍をたて如来を祀れば平癒する」と告げた。さっそく京都に頭痛平癒を祈って三十三間堂が発願建立された。すると、



図1. 頭痛守護聖人、聖アスピリヌスのレリーフ

たちどころに病が癒えた。よって民間では、三十三間堂を「頭痛山平癒寺」と称している。本尊の千手観音はその手に諸病を除く柳をもっている。毎年1月15日前後に行われる「楊枝(やなぎ)のお加持(かじ)」は、開山・後白河法王の頭痛平癒にあやかる霊験あらたかな行事である。

この三十三間堂の棟木は、和歌山県紀和町楊枝(やなぎ)の里にあった柳の大木である。切った柳のあとに伽藍が建てられ、柳の枝で彫った楊枝薬師を本尊とする正真正銘の頭痛山平癒寺、別名浄瑠璃「三十三間堂棟木の由来」として語りつがれている。

「あるとき吉勝(よしかつ)という若者のもとに若い女が現れた。二人はねんごころとなり緑丸という子どもをなした。ある夜のこと、女は青ざめ、涙を浮かべている。いわく「わたくしは、切り倒されるところをあなたに助けられた柳の精。三十三間堂の棟木としてわたくしが選ばれた。明日は切られて千年の命を失う。もう今夜限り」といって姿を消した。吉勝と緑丸は柳の大木を目指して走った。しかし柳の木はすでに切り倒されていて

引き出されようとしている。だがびくとも動かない。ふたりは柳の木にとりすがって涙をはらはらと落とした。吉勝が綱に手をかけると柳の大木はゆっくりと動き出した。かくして熊野の柳の大木は、三十三間堂の立派な棟木となった」。

橿原市に蘇我入鹿(いるか)を祀る牛頭天王社、別名入鹿神社がある。入鹿の首がここまで飛んできたという。この神社は頭痛に靈験あらたかである。不思議なことに、頭痛山平癒寺のある紀和町にも入鹿という地名がある。ここには日本軍の捕虜となった英国兵捕虜約300人が収容されていた。同町では「イルカボーイズ」と呼ばれ親しまれていた。いまでもここに整備された英人戦没者墓地がある。つくづく紀和町は頭痛に関係の深い町である。



図2. ライ麦に生える  
麦角

## II. ライ麦— *Secale cereale*, Rye

ライ麦は、トルコからイラン地方を原産とするイネ科の穀草である。2000～3000年前から栽培されている。ライムギ粉にコムギ粉をまぜて黒パンが作られる。このライ麦に麦角(ergot)という角(図2)が発生することがある。ergotはラテン語の尖ったという意味のargに由来する。これがフランスに入り、ニワトリの既爪(けづめ)を意味するergotとなった。麦角はイネ科植物、特にライ麦に麦角菌(*claviceps purpurea*)が感染したものである。あたかもニワトリの既爪そっくりであるので、このような名前がつけられた。

麦角は紀元前600年頃のアッシリア古文書に「穀類に付着した有毒な小結節」と記載されている。紀元前400～300年のゾロアスター聖典には、「妊婦の子宮を沈下させ産褥期にはその死を招く毒草」と書かれている。古代ギリシア人は「トラキアとマケドニアの悪臭を放つ黒い穀物」として手をつけなかった<sup>1)</sup>。中世になるとヨーロッパ南西部でもライ麦の栽培が行われるようになり、麦角を食することによって、麦角病(ergotism)が蔓延し、

大量の死者がでた。最近でもロシアで1926年から1927年にかけて約1万人が罹病、93人が死亡した。よって麦角は、「悪魔の蹴爪」として恐れられた。

1245年、フランスのリヨンに黒い胴着に青い字のT印をつけた3人のアントニー騎士がやってきた。聖アントーヌ修道会から病院を設営すべく派遣されてきたのである。そして麦角中毒、別名「St. Anthony's fire (聖アントニーの火)」患者を収容し治療した。麦角は末梢血管を収縮させ四肢の壊疽を起こすので、このように呼ばれた。いまでもこの「聖アントニーの騎士館」はリヨンの聖アントーヌ河岸30番地にある。ただし今はレストランになっている<sup>2)</sup>。

### 1. エルゴタミンからトリブタンへ

麦角には複雑な薬理作用をもつアルカロイドが含まれており、薬理活性物質の宝庫である<sup>3)</sup>。片頭痛治療薬(メチセルギド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン)、ドパミン作動薬(パーキンソン病、高プロラクチン血症治療薬)、LSDなど中枢神経作用薬が分離・合成されている。麦角の致

死量は1 gで、衰弱、振戦、痙攣、激しい末端の血管収縮を起こす。妊婦は流産にいたる。しかし「毒は薬」の真理のとおり、16世紀にはこの麦角が子宮収縮薬として用いられた。麦角が片頭痛に応用されたのは1868年のことであり、British Medical Journalに「神経痛(片頭痛も含まれる)の治療におけるライ麦のエルゴット(麦角)について」という論文(Woaker)が発表されている。1825年に酒石酸エルゴタミンが分離され、片頭痛治療薬に応用された。1938年グラハムとウルフが片頭痛に対する治療効果を確立し、片頭痛特効薬として定着した。

エルゴタミンは効果と副作用の点から満足のいく片頭痛治療薬ではなかった。ハンフリー(Humphrey)は computer-aided drug design (CADD)により5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体選択的作動薬スマトリプタンを開発した。彼は1960~1970年代におけるランス、サクシーナ、ウルフらのエルゴタミンの研究をヒントに、1970年代からトリプタンの開発研究に入り、1985年頃にはスマトリプタンを合成、臨床応用にこぎつけた。1991年にはニュージーランドではじめて承認され、以後世界中で使われるようになった。日本では1999年に皮下注射、2000年に経口薬スマトリプタンとゾルミトリプタンが発売され、やっとトリプタンの時代を迎えることができた。画期的片頭痛治療薬・スマトリプタンも、実は麦角の延長線上に位置しているのである。

### Ⅲ. コーヒーノキ

#### — *Coffea arabica*, Coffee tree

コーヒー用の種子がとれるアカネ科の常緑低木または小高木で、675年ごろ紅海近くのアラビア半島で栽培されたのが始まりである。熟した果実はサクランボに似ており、2個の種子(コーヒー豆)が、果肉のなかにはいつている。コーヒー豆には、さまざまな化学物質がふくまれている。おもな不揮発性物質には、カフェイン、トリゴネリ

ン、クロロゲン酸、フェノール酸、アミノ酸、炭水化物、ミネラルである。コーヒーのおもな生理学的効果はカフェインによるもので、緩やかな興奮薬として作用するアルカロイドである。カフェインは血管に緊張を与え、片頭痛を楽にする。最近ではカフェイン自体に鎮痛効果が証明されている<sup>3)</sup>。頭痛薬にカフェインが含まれているのはそのためである。17世紀、スイスのティソー(Samuel Andre Tissot)は、神経学の教科書でコーヒーを片頭痛の治療薬として薦めている。1873年ウイリス(Thomas Willis)は、最初の臨床神経学の教科書に片頭痛の治療法としてナツシロギクとコーヒーを紹介している。カフェインは、コーヒーとお茶、ともに1カップ当たり50~150mgが含まれている。

カフェインの過剰摂取は逆に禁断頭痛を起こす。国際頭痛学会の定義によると、カフェイン禁断性頭痛は、カフェインが切れてくると、1時間後に脳内充満感ののちに頭痛となる。

### Ⅳ. ナツシロギク(夏白菊)一

#### *Tanacetum parthenium*, Feverfew

ナツシロギク(図3)は、ヨーロッパや北アメリカなどでは野生化している多年草で、観賞用のほかに薬用にも栽培される。花期は夏。古くからの医薬として用いられてきた。炎症に対して1世紀から、頭痛には200年以上の使用実績がある。ナツシロギクの有効成分は parthenolide で、葉に含まれる。この成分はプロスタグランジンの生合成と血小板の凝集を抑制する。それにより片頭痛、炎症による関節痛を緩和する。いくつかの二重盲検試験で片頭痛の効果は実証されている<sup>4)</sup>。子宮の活動を刺激する作用があるため、妊娠中の女性には禁忌とされている。米国ではナツシロギクはサプリメントの扱いである。Migra-Lieve<sup>®</sup>は片頭痛に定評のあるサプリメントで、ナツシロギク、マグネシウム、ビタミンB2を混ぜ合わせた製剤である。