



図3. ナツシロギク

V. 鉱物, 元素

1. リチウム(Li) — Lithium (原子番号3)

スウェーデンの化学者アルフレドソンが1817年に発見した銀色のやわらかい金属で、ギリシア語の石を意味する lithos にちなむ。1948年、オーストリアの精神科医カーダが炭酸リチウムに抗うつ効果があることを見いだした。現在も炭酸リチウム(リーマス[®])は躁病および躁うつ病の躁状態の治療薬として使われているが、群発頭痛の予防にも用いられる⁹⁾。群発頭痛は周期的に起きる疾患であることに着目し、エクボム(Ekbom)が1974年にリチウムを群発頭痛治療に利用した。クドロー(Kudrow)はその報告に勇気づけられ、メチセルガイド、ブレドニゾン、エルゴタミンに対して抵抗性のある慢性群発頭痛に応用し、予防効果があることを示した。以来、「慢性群発頭痛にはリチウム療法」という評価が定まった。ただし発作性群発頭痛に対してはリチウムの有効性が疑問視されている(Steiner ら, 1997)。リチウム療法を行うと約20%の患者が慢性群発頭痛から発作性に転換するというメリットもある。

2. 窒素(N) — Nitrogen (原子番号7)

1772年、スコットランドの医者にして化学者のラザフォードが発見した。窒素化合物の一酸化窒素(NO)は、血管内皮由来血管弛緩因子の1つで、モンカダ(Moncada)らのグループにより発見された。NOは神経伝達、免疫防御、血管拡張、内分泌に関係など、多面的な作用を有する。NO donerとして知られるニトログリセリンを投与すると、片頭痛を誘発できる。「No NO, no migraine」(NOなければ片頭痛なし)という名言が示すとおり、NOは片頭痛や群発頭痛の発症と密接な関係がある。ホットドック頭痛とはハムやソーセージなど食肉製品に発色防腐の目的で用いられる亜硝酸塩のために誘発される頭痛である。片頭痛患者はNO合成酵素活性が上昇しているうえに、NOにhyper-sensitivityを有するという⁶⁾。

3. 酸素(O) — Oxygen (原子番号8)

1771年、スウェーデンの化学者シェーレが酸素ガスを分離した。頭痛との関連では、酸素吸入が群発頭痛の最も効果的かつ安全な治療法として知られる。酸素吸入を群発頭痛に用いたのは1952年ホルトン(Horton)である⁷⁾。クドローは1981年に酸素吸入と酒石酸エルゴタミンとの有効性を比較し、頭痛発作急性期には酸素吸入がより有効であることを確認している⁸⁾。酸素吸入の有効率は約70%であり、発作の2/3は開始7分までに頭痛消失する。特に発作性群発頭痛に改善率が高い。作用機序は脳血管の収縮作用とも、NOを消去するせいともいわれている。

4. マグネシウム(Mg) — Magnesium (原子番号12)

アルカリ土類金属に属する銀白色の金属元素で、1808年イギリスの化学者デービーが分離した。マグネシウムの名前はギリシャのマグネシア地方に産する鉱石 magnesia lithos に由来する。マグネシウムは、体内における総量の2/3以上が骨、約1/4が筋肉細胞内に存在する。カルシウムに対し

て拮抗的に働くとともに、生体内の300以上の化学反応に関与している。また葉緑素の重要な構成元素である。

片頭痛患者の30~50%にはマグネシウムが不足しており、片頭痛発作中の脳内マグネシウム濃度は健常人のそれより19%低いという。そのために血管のスパズム、ひいては片頭痛が誘発されやすいという。400mgのマグネシウムを毎日補充すれば、3~4週間後に片頭痛の頻度が減る。経口的マグネシウムに関する臨床治験は数編知られている。月経時片頭痛に有効 (Facchinetti, 1991), 二重盲検試験で片頭痛の頻度が減った (Peikert, 1996) という治験のほかに、効果がないとする報告もある (Pfaffenrath, 1996)。問題はマグネシウムの体内吸収がきわめて不良なことである。それを利用して下剤として用いられているほどである。硫酸マグネシウムの静注は、片頭痛や群発頭痛に即効的であることが示されている⁹⁾。

5. カルシウム(Ca) - Calcium (原子番号20)

石灰(CaO)はカルシウムの酸化物であるが、イギリスの化学者デービーがはじめてカルシウムを金属として分離した。カルシウムは興奮性細胞の機能に深く関係している。カルシウム拮抗薬は細胞の平滑筋・心筋などの電位依存性Caチャンネルをブロックして、Ca²⁺の流入を抑えることにより、狭心症・高血圧症・上室性頻拍症の治療に用いられている。カルシウム拮抗薬は片頭痛の予防の有力な薬剤として知られる。フルナリジンについては、1981年ルイス(Louis)が片頭痛予防に用い、発作頻度を57%減少させたと報告している。ほかにニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ベラパミルなどが治験されている。本邦では1999年に塩酸ロメリジン(ミグシス®・テラナス®)が片頭痛治療に承認を受けている。

VI. 天候・気象

「南気で 梅干をはる 頭痛持ち(誹風柳多留 39)」。南気(みなみけ)とは南から吹いてくる暖かい風である。生暖かい風に当たると頭痛がひどくなる様子を捉えた江戸川柳である。カナダのアルバータ地方で寒い冬に吹く暖かい西風をChinook windsという。片頭痛のほぼ半数がこの風が吹いた日に頭痛を経験する。生暖かい西風による気圧の低下あるいは陽イオン濃度の急上昇との関連が推定されている¹⁰⁾。桑沢二郎によれば、緊張型頭痛についても「低気圧が来ると頭痛がする」ことを裏付ける結果を報告している(日本頭痛学会誌 26: 22-24, 1999)。大気の放電・電光から生ずるパルス形の電磁界超長波(sferics)の活動性は、片頭痛の発生と相関するという報告がある¹¹⁾。

文 献

- 1) 朝倉哲彦：脳神経外科医の栄光と悲惨。東京、ニューロ社、103-108, 2001
- 2) 片山宗一：臨床医のための片頭痛エッセンス-基礎から臨床まで-, 東京、ライフ・サイエンス社、18, 2000
- 3) Ward N, Whitney C, Avery D, et al : The Analgesic effects of caffeine in headache. *Pain* 44 : 151-155, 1991
- 4) Vogler BK, Pittler MH, Ernst E : Feverfew as a preventive treatment for migraine : a systematic review. *Cephalalgia* 18 : 704 - 708, 1998
- 5) Kudrow L : Lithium prophylaxis for chronic cluster headache. *Headache* 17 : 15-18, 1977
- 6) 柴田 護, 福内靖男：片頭痛の発生機序. *Brain.Medical* 12 : 25-35, 2000
- 7) Horton BT : Histaminic cephalalgia. *Lancet* 2 : 92-98, 1952
- 8) Kudrow L : Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 21 : 1-4, 1981
- 9) 金 浩澤, 島津邦男, 島津智一, 他：片頭痛

-
- 発作に対する SO₄-Mg 静注療法の効果. 日本頭痛学会誌 27 : 13-15, 2000
- 10) Cooke LJ, Rose MS, Becker WJ : Chinook winds and migraine headache. Neurology 54 : 302-307, 2000
- 11) Vaitl D, Propson N, Stark R, et al : Natural very-low-frequency sferics and headache. Int J Biometeorol 45 : 115-123, 2001

特集 頭痛・疼痛

頭痛研究の歴史*

間 中 信 也**

頭痛の歴史は文字の誕生した約5000年前までさかのぼれる。その後約3000年間の頭痛治療は魔術・祈祷が主役であった。Galen以降、片頭痛は肝臓から頭に昇る vapor (蒸気) によって説明されてきた。Willis は1660年に片頭痛の vapor 説を否定し血管拡張によるものとした。1938年 Graham と Wolff は ergotamine の投与実験から片頭痛血管説を強固なものとした。1961年 Sicuteri の研究以降、片頭痛とセロトニンの関係が明確化した。1981年 Olesen らの spreading oligemia 現象の発見により神経説が台頭した。1984年 Moskowitz は血管説と神経説の融合した三叉神経血管説を発表した。この説は1991年に臨床応用された triptan の作用機序と合致することから評価が高い。最近片頭痛に分子生物学的アプローチがさかんになされている。頭痛の知識は1988年の国際頭痛分類の発表や triptan の相次ぐ開発により急速に増加しつつある。しかしまだ片頭痛の根本的治療への道は拓けていない。慢性連日性頭痛のような難問も残されている。

キーワード：頭痛，歴史，発生機序，治療

はじめに

文字の出現は約5000年にさかのぼるとされるが、すでにその頃から頭痛の記載が残されている。この頃の医学は、魔術・祈祷が治療の主役であった。5000年の年月を経て、頭痛の研究と治療の場は祈祷師、寺院・神殿から医師、研究室・分子生物学の時代へと推移した。学術の進歩は過去の遺産の積み重ねの上に成り立つ。頭痛といえども例外ではない。頭痛研究の歴史を便宜上表1のように6年代に区分する。この区分に従って頭痛研究の歴史を概観する。

I. 紀元前～Hippocrates の時代まで

メソポタミア・シュメールでは、頭痛を Tiu という悪霊のせいにした。3000 B.C. に書かれた叙事詩は頭痛の最古の記載とされている⁴⁾。いわく「頭痛が砂漠を

徘徊する、風のように吹きまくり…稲妻のように光り、それは上下に放たれる…。それは神を恐れぬものを葦のように引きちぎる。…それに打たれたものは、心臓病のように、よろめく。理性を失ったもののように、崩れ折れる」。メソポタミア・ウルクのエアンナ神殿から、今から4000年前のシュメール人が残した最古の頭痛治療法を記した粘土板が発見された。そこにはつぎのように書かれている⁸⁾。「純潔な仔山羊の毛をとり、右縀りに紡ぎ二つに重ねて左縀りし7つの結節を2回作る。エリドゥ(ユーフラテス川沿いにある世界最古の都)の呪文でお祓いし病人の頭に結ぶ。病人に水を振りかける。頭痛はたちまち去るであろう」。エジプトのテーベ神殿で発見された3500年前のパピルスには、粘土製ワニを紐で頭にくくりつけ、その口には薬草をくわえさせ、医者が呪文を唱える頭痛治療法が記載されている(図1)^{8,25)}。

2001年11月5日受稿

* The history of headache, the evolution of knowledge.

** 温知会間中病院脳神経外科 (〒250-0012 小田原市本町4-1-26) Shinya MANAKA : Department of Neurosurgery, Manaka Hospital, 4-1-26 Hon-cho, Odawara, Kanagawa 250-0012, Japan.

表1 頭痛研究の時代区分

- | |
|---|
| 1. 紀元前～Hippocratesの時代まで(魔術・祈祷の時代) |
| 2. Hippocrates, Galen～17世紀まで(体液説の時代) |
| 3. 1660年 Willis～1940年 Wolffまで(頭痛 renaissance, 血管説・神経説の萌芽) |
| 4. 1940年～1987年(頭痛学の innovation, 科学的頭痛研究の発展期) |
| 5. 1988年～2000年(国際頭痛分類発表, triptan時代, 頭痛の知識が急速に増加) |
| 6. 2001年以降(頭痛新世紀, 分子生物学の時代) |



図1 3500年前のエジプトでの片頭痛治療の様子(文献25より引用)
粘土製ワニを紐で頭にくくりつけ、その口には薬草をくわえさせ、医者が呪文を唱えている。

II. Hippocrates, Galen～17世紀まで (体液説の時代)

1. Hippocrates

Hippocrates (460-377 B.C.) は健康と病気を科学的に観察し、医術を魔法から引き離れた。片頭痛を超自然の影響でなく、体内の natural force の不均衡による考え、つぎのような頭痛の記載を残している。「患者には光が見えてくる。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」^{25,42)}。

これは前兆を伴う片頭痛の記載として現在にも通用する。

2. Aretaeus

頭痛の分類はトルコ・カッパドキアの Aretaeus (B.C. 81 生まれの医師) に始まる。彼は頭痛を cephalalgia, cephalaea, heterocrania の三種類に分けた¹⁹⁾。Cepha-

lalgia は軽度の反復発作性頭痛, cephalaea はより重症の慢性頭痛, heterocrania は頭部の一側の局所的な激しい頭痛, つまり片頭痛を意味する。頭痛が長引くと死ぬこともあることも記載している⁴²⁾。

3. Galen

Galen (125～200) の唱えた四体液説(健康と疾病は血液, 黄胆汁, 黒胆汁, 粘液の四体液のバランスと異常によるとする説) は, 19世紀まで西洋医学の根幹をなす疾病理念となった。彼は Aretaeus の heterocrania にあたる頭痛に対して hemigrania という病名を当てた⁴²⁾。片頭痛は肝臓から脈管を伝わり頭に上る蒸気 vapor のせいであると考えた^{19,25)}。この Hemigrania が emigrania, micrania さらには migraine と変遷した。片頭痛という訳語は 1944 年の日本医学会医学用語集第一版から始まる。片頭痛の前兆を aura というが, これは Galen の師ペロップスによって初めて使われた。1778 年, Fothergill は閃輝暗点に城郭様スペクトラム fortification spectrum, 1865 年 Sir George Airy は teichopsia (teichos とはギリシャ語で城壁のこと) という語を導入した²⁵⁾。

4. イスラム医学

9世紀にはバグダッドを中心としてイスラム(アラビヤ)文化の隆盛期を迎えた。その時代の代表者としては Avicenna (980-1037) が有名である。本名は Abu Ali al-Husain ben Abdaallah Ibn Sina という。Ibn Sina (シナの息子の意味) が欧州でなまって Avicenna となった。Galen の学説を発展させた『医学典範』Canon medicinae はその後5世紀にわたって欧州の医学に大きい影響を与えた。その中で「片頭痛とは、音や光に対して脳が異常に反応してしまうような脳組織の過剰興奮が原因」と的確に記載している³⁰⁾。

5. 中世ヨーロッパの頭痛治療

中世ヨーロッパの片頭痛は、阿片と酢からできたパップ剤を頭に巻きつけて治療した^{8,20)}。あるいは頭痛ハチマキも利用された。Shakespeare 四大悲劇の一つ Othello は 1604 年頃初演されているが、その第三幕第三場におセロの頭痛に対してデズデモーナが「そこをきつく縛ってさしあげます、1時間もたたないうちに、

表 2 Ergotamine の開発年譜

1868年	Edward Woakers	麦角を片頭痛治療に応用
1881年	Eulenburg	麦角抽出物 ergotin を片頭痛治療に使用した
1925年	Rothlin	酒石酸 ergotamine を分離
1925年	Maier	片頭痛に効果的と報告
1928年	Trautmann	ergotamine のプラセボに対する優位性を報告
1938年	Graham & Wolff	片頭痛に対する治療効果が確立
1953年	ergotamine と caffeine の合剤 Cafergot® が米国で発売	
1964年	日本でも Cafergot® が発売	

すっかり薬におなりになる」(福田恒存・訳)というせりふがある。頭痛ハチマキ療法はこのころ片頭痛治療法として認知されていた⁸⁾。

III. 1660年 Willis～1940年 Wolff まで (頭痛 renaissance)

1. Thomas Willis

片頭痛に近代的な光を当てたのは、Willis 動脈輪で有名なロンドンの医師 Thomas Willis (1621-1675)である。彼は、習慣性の頭痛を連続性のものと、間欠性のものに分けた。Willis 以降、次第に片頭痛を他の種類の頭痛と区別をするようになった⁹⁾。Willis は 1660 年に解剖の知見より片頭痛の発生機序として Galen の vapor 説を否定し、血管拡張によると推定した^{25,42)}。片頭痛血管説の嚆矢である。Willis と同時代のスイス人医師 Wepfer (1620-1695) も片頭痛は血管の弛緩によるものと述べている²⁵⁾。その理論に従って、それまでしきりに行われてきた片頭痛に対する穿頭治療は効果なしと断じたため、以後、この治療法は急速に廃れた⁴²⁾。そのかわり頭部血管切除、側頭部切開、吸いふくべ療法(熱したガラス球を当てて血液を吸い出す)、Hippocrates が推奨した瀉血を勧めた⁹⁾。

2. Edward Lieving

Willis の約 200 年後には Edward Lieving が「On Megrin, Sick-Headache and Allied Disorders」という著書(1873年刊行)で、片頭痛とてんかんの類似性を指摘した。片頭痛を「神経系の嵐」によると記載し、血管説に異を唱えた^{20,25)}。片頭痛神経説の嚆矢である。片頭痛は現在も血管説と神経説が拮抗しているが、この対立はすでにこの時代から萌芽している。てんかん学の始祖 Hughling Jackson も 1890 年に Lieving の説を支持している²⁵⁾。

3. 頭痛治療薬

Hippocrates の時代からすでに、柳には解熱鎮痛作用があることが知られていた。有効成分は salicin であり、熱分解するとサリチル酸ができる。1897年 Felix



図 2 Harold G. Wolff (1898-1962)。頭痛学の父。

Hoffman が Aspirin (acetylsalicylic acid) を合成し、1899年 Bayer 社が商標登録した。以後 100 年余、aspirin は片頭痛治療にもっとも頻用されてきた。

片頭痛の特効薬としては ergotamine がある。Ergotamine はライ麦に生える麦角 ergot (蹴爪の意味)に由来する。麦角を食すると麦角中毒、別名 St. Anthony's fire となる。最悪の場合は死亡することもあるので「悪魔の蹴爪」として恐れられた。この麦角は 1868 年から片頭痛に臨床応用されるようになった(表 2 参照)^{8,11,19,20,25)}。

IV. 1940年～1987年(頭痛学の innovation)

1. Wolff の研究

1940 年前後から始められた Harold G. Wolff (1898-1962, 図 2) らの一連の研究により、頭痛が学問の域に到達した。その成果は 1948 年から 2001 年まで 7 版を重ねた「Headache and other head pain」に集大成されている。彼らの研究業績の第一は、ヒトの頭蓋内の各部を刺激して、痛みを感じる構造と放散痛があらわれる部位を明らかにしたことである^{21,44)}。当時は脳神経外科手術が局所麻酔で行われていたからこそできた研究である。第二の業績は、片頭痛が血管の拡張による

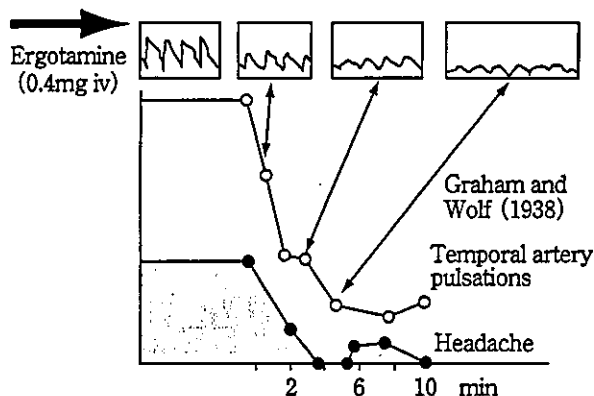


図3 GrahamとWolfはergotamineを静脈内投与して浅側頭動脈の拍動の低下とともに頭痛の軽減を証明した(Dr. Humphery PPAの好意により転載)。

頭痛であることを実験的、薬理的に示したことである(片頭痛の血管説 vascular theory)。Ergotamineを静脈内投与して浅側頭動脈の拍動の低下とともに頭痛の軽減を証明した研究は片頭痛の発生機序、治療に画期的な局面を与えた(図3)。第三は筋収縮性頭痛なる頭痛概念の提案である。かれらは頭蓋周囲筋の収縮から頭痛が惹起されることを実験的に示した。

2. Serotoninの関与

Sicuteri⁴⁹⁾が1961年に片頭痛発作時の尿中5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)の増加を報告して以来、片頭痛にはserotonin (5-HT: 5-Hydroxytryptamine)が深く関与していることが知られるようになった。それ以降、30年間にわたり片頭痛に関する生化学的研究の多くが、血小板とそれをめぐる5-HT代謝に研究の焦点が当てられてきた⁵⁵⁾。5-HTの動態を中心にした片頭痛血管説によると、発作に先立つ前駆期に血中5-HTが血小板から放出され、脳血管が収縮し前兆が現れる。ついでこの5-HTが代謝されて5-HIAAとして尿中から排泄され、5-HTの減少により血管が拡張して頭痛が起こるとされる。しかしこの血管内5-HTの変化のみで血管のダイナミックな変化を説明するのは困難であり、片頭痛に伴う全身的な5-HT代謝異常の表れに過ぎないという考えが主流になりつつある⁵⁵⁾。

3. 神経説

血管説では閃輝暗点の暗点は説明できても、閃輝すなわち陽性症状はうまく説明できない。そこで生まれたのが、片頭痛の主役を血管でなく神経においた「神経説(neural theory)」である。この説によると閃輝暗点の出現は、拡張性抑制spreading depressionにより説明される。1941年Lashleyが、自分の閃輝暗点の観察か

ら、脳内を毎分3mmで広がる現象によると記載した²⁶⁾。1944年Lea³⁾が、拡張性抑制spreading depression (SD)なる生理現象を発表した²⁹⁾。この現象は脳に興奮ついで抑制の波が毎分2~3mmで拡張する。1958年MilnerがLashleyの観察とLea³⁾の拡張性抑制を結びつけた³⁴⁾。以来「閃輝暗点」は拡張性抑制現象であるとする考えが浸透した。1981年Olesenらはspreading oligemiaすなわち、片頭痛前兆時、乏血が毎分3mmで拡張する現象を発表した⁴⁰⁾。1984年Lauritzenらがこの脳血流の変化を拡張性抑制と結びつけた^{27,28)}。すなわち後頭部におきたSDがゆっくりと前方に広がり、脳の側腹底部に進展すると、痛みに感受性を持つ三叉神経分枝の支配する脳領域に障害が発生し、頭痛が起こると説明している。

4. 三叉神経血管説

血管説と神経説を統合した三叉神経血管説(trigeminovascular theory)はMoskowitzが1984年に提案した片頭痛発生機序説である³⁷⁾。この説は片頭痛治療薬triptanの作用機序を裏付けるものとして評価が高い。この説によると、片頭痛の発生過程はつぎのようになる。なんらかの刺激で頭蓋内血管の分布する三叉神経終末unmyelinated C fiberが刺激され、P物質やカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP: calcitonin gene related peptide)などの血管作動性ペプチドが放出され、血管が拡張し、血漿蛋白の血管外漏出、肥満細胞の脱顆粒が起こり、neurogenic inflammationが惹起される。脱分極は末梢に伝達され(逆行性伝導)同様の反応が広範に生じる。一方、三叉神経を求心性に伝導し中枢へ伝達される(順行性伝導)。脊髓路核でc-fosの産生を促進し、悪心・嘔吐などの脳幹の反応、種々の自律神経系症状を起こし、視床・大脳皮質に到達して頭痛を起こす。後述の片頭痛特効薬triptanは5HT_{1B/1D}受容体に結合し、neurogenic inflammationを抑制し、三叉神経核でのc-fosの産生を抑制する^{1,48,54)}。1993年Moskowitzは「不明の刺激」を前兆期の大脳皮質のspreading depressionと想定し、これが髄膜血管周囲に分布する三叉神経線維を脱分極させ、頭痛発作を惹起すると考えた³⁸⁾。

5. 片頭痛予防薬

1888年、William Gowersは日常生活の中のストレスを除去することにより発作の頻度を減らそうと考えた。間欠期の予防対策の嚆矢である^{8,20)}。片頭痛予防薬は、methysergideやcyproheptadineなどの抗セロトニン薬、propranololなどのベータ遮断薬、amitriptylineなどの抗うつ薬、flunarizineなどのカルシウム拮抗薬、naproxenなどの消炎鎮痛薬、valproateなどの抗てんか

ん葉, magnesium や riboflavin などのサプリメントなど各種のものが知られている^{51,52,57)}。主要な片頭痛予防薬の治験成績が発表された年譜は表3に示す。propranolol は片頭痛の予防薬としてもっとも evidence が多く, かつ処方も多い薬剤である。これは1966年狭心症の治験中に片頭痛が減ることにより偶然に見出された²⁾。しかし, 四分の一世紀が経った今でも, その作用機序は未解決である⁸⁾。日本では1989年塩酸 lomerizine について臨床第I相試験, 1995年に dimetotizine mesilate を対照とした二重盲検比較試験の成績¹⁰⁾が発表され, 1999年に製造が承認された。それま

で使われてき flunarizine の発売中止に伴い, 現在の日本の片頭痛予防薬の標準薬となっている。

V. 1988年~2000年 (triptan の時代)

1. 頭痛分類について

1962年に公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⁶⁰⁾が, 1988年に国際分類が発表されるまでのもっとも普遍的な頭痛分類であった。頭痛を表4のように15種類に分類した。この分類では個々の診断基準は利用者自身に任されており, あいまいであった。1988年に Olesen 教授を委員長とする国際頭痛学会の頭痛分類委員会が頭痛分類を提案した(表5, 以後, 国際分類)¹²⁾。この分類は現在の頭痛分類の global standard である。国際分類では頭痛をまず13に大別し, それぞれはさらに細かく分けられ, 179種類の頭痛タイプが挙げられている。国際分類では群発頭痛が片頭痛から分離したこと, 筋収縮性頭痛が緊張型頭痛に改称されたこと, 各頭痛タイプに詳細な診断基準が提示されたことが画期的である。この国際分類も慢性連日性頭痛が抜けているなど欠点が指摘されており, いずれ改定版が提案される予定である。

2. Triptan の開発

1980年代になり, ささまざまな5-HT受容体にサブタイプが存在することが明らかになってきた。Humphrey らは脳血管選択性の高い sumatriptan を合成した¹⁸⁾。Sumatriptan は designer drug の走りの一つであ

表3 主要片頭痛予防薬の研究報告年譜

年	薬剤名	試験形態	著者(筆頭者のみ)
1964年	methysergide	DB	Shekelle ⁴⁷⁾ , Southwell ⁵³⁾
1964年	cyproheptadine	OL	Curran ⁴⁾
1966年	propranolol	OL	Bekes ²⁾
1973年	amitriptyline	CO	Gomersall ⁹⁾
1976年	propranolol	DB	Diamond ⁵⁾
1985年	naproxen	DB	Welch ⁶¹⁾
1981年	flunarizine	DB	Louis ³¹⁾
1991年	magnesium	DB	Facchinetti ⁷⁾
1992年	valproate	DB	Hering ¹³⁾
1995年	lomerizine	DB	後藤 ¹⁰⁾
1998年	riboflavin	DB	Schoenen ⁴⁶⁾

DB: double-blind, OL: open label, CO: cross-over.

表4 米国神経学会の頭痛分類特別委員会の頭痛分類

I. 片頭痛型血管性頭痛 (Vascular headache of migraine type)
1) 古典型片頭痛 ("Classic" migraine)
2) 普通型片頭痛 ("Common" migraine)
3) 群発頭痛 ("Cluster" headache)
4) 片麻痺型ならびに眼筋麻痺型片頭痛 ("Hemiplegic" migraine and "ophthalmoplegic" migraine)
5) 下半分頭痛 ("Lower half" headache)
II. 筋収縮性頭痛 (Muscle-contraction headache)
III. 混合性頭痛 (Combined headache: vascular and muscle contraction)
IV. 鼻血管運動性頭痛 (Headache of nasal vasomotor reaction)
V. 妄想, 転換反応, 心気症による頭痛 (Headache of delusion, conversion or hypochondrial states)
VI. 非片頭痛型血管性頭痛 (Nonmigrainous vascular headache)
VII. 牽引性頭痛 (Traction headache)
VIII. 頭部炎症による頭痛 (Headache due to overt cranial inflammation)
IX. 眼球刺激による疼痛の放散 (Headache due to ocular disease)
X. 耳刺激による疼痛の放散 (Headache due to aural disease)
XI. 鼻および副鼻腔への刺激による疼痛の放散 (Headache due to nasal and sinus disease)
XII. 歯牙刺激による疼痛の放散 (Headache due to dental disease)
XIII. 頭頸部のその他の組織への刺激による疼痛の放散 (headache due to disease of other cranial or neck structure)
XIV. 頭部神経炎 (Cranial neuritis)
XV. 頭部神経痛 (Cranial neuralgia)

表5 国際頭痛分類(頭痛研究会訳)

1. 片頭痛 migraine
2. 緊張型頭痛 tension-type headache
3. 群発頭痛および慢性発作性片側頭痛 cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania
4. 器質的病変を伴わない各種の頭痛 miscellaneous headaches unassociated with structural lesion
5. 頭部外傷に伴う頭痛 headache associated with head trauma
6. 血管障害に伴う頭痛 headache associated with vascular disorders
7. 非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛 headache associated with non-vascular intracranial disorder
8. 原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛 headache associated with substances or their withdrawal
9. 頭部以外の感染症に伴う頭痛 headache associated with non-cephalic infection
10. 代謝障害に伴う頭痛 headache associated with metabolic disorder
11. 頭蓋骨, 頸, 眼, 耳, 鼻, 副鼻腔, 歯, 口あるいはほかの顔面・頭蓋組織に起因する頭痛あるいは顔面痛 headache or facial pain associated with disorder of cranium, neck, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures
12. 頭部神経痛, 神経幹痛, 求心路遮断性疼痛 cranial neuralgias, nerve trunk pain and deafferentation pain
13. 分類できない頭痛 headache not classifiable

る。Sumatriptan は 5-HT_{1B} および 5-HT_{1D} 受容体に特異的に結合し、片頭痛の発作を頓挫する。この 5-HT_{1B/1D} 受容体選択的作動薬は片頭痛の病態解明と治療に大きな進歩をもたらした。2000 年現在の片頭痛治療ガイドラインは、Silberstein の report に総括されている⁵²⁾。現在の片頭痛急性期治療の中核を担うのは triptan 系薬剤であることは異論のないところである^{48,50,51,54,56)}。Sumatriptan は 1991 年に海外で使用可能となり、本邦では 2000 年に皮下注射製剤が承認された。ついで 2001 年 6 月に sumatriptan と zolmitriptan の経口剤が承認され、8 月 31 日から薬価収載された。Triptan 製剤にはそのほか rizatriptan, naratriptan, eletriptan, almotriptan, flovatriptan, avitriptan などがあり、triptan 戦争といわれるほど活発な開発競争がされている。

3. 片頭痛の分子生物学

Joutel らは家族性片麻痺性片頭痛において第 19 染色体 19p13 に存在する P/Q 型カルシウムチャネル[P/Q-type Ca²⁺ channel α 1A-subunit (CACNA1A)] 遺伝子にミスセンス変異を認めた。家族性片麻痺性片頭痛の遺伝子異常が見出されたことから、片頭痛は channelopathy であるという仮説が提案されている⁴⁸⁾。一般の片頭痛患者においても、CACNA1A 遺伝子異常に関する検討が行われてきているが、関連は明らかとはいえない。そのほかミトコンドリア遺伝子の異常、5-HT 受容体に関する遺伝子、dopamine 受容体に関する遺伝子の異常などについて、詳細な検討が行われている。今後はこの方面の研究から片頭痛の解明と根本的治療法が見出される可能性がある³⁵⁾。

4. 頭痛の疫学研究と socio-economic な検討

頭痛の初期の大規模疫学的研究としては、1952 年 Ogden が一般健康人 4,634 名を対象とした調査があげ

られる³⁹⁾。この調査によると 64.8% に頭痛がみられ、18% が受診しているという。頭痛の疫学調査は 1988 年の国際分類以前と以降の研究では一線が画される。Rasmussen は 1988 年以降の欧米の頭痛疫学調査 12 編を総括している⁴³⁾。それによると、片頭痛の頻度は 12~18% の範囲である。日本では Sakai らの 15 歳以上の日本人 4,029 人を対象とした全国調査がもっとも権威のある調査である⁴⁵⁾。それによると、日本人成人の片頭痛の罹患率は 8.4% と欧米に比してやや低い数字が得られている。片頭痛についての socio-economic な検討も、1990 年代から盛んになっている。たとえば Hu (1999) は米国での欠勤や生産率低下からみた労働力の損失は 130 億ドルと報告しており¹⁷⁾、片頭痛はかなり経済的インパクトの大きい疾患であることが明らかにされてきている。

VI. 緊張型頭痛について

非片頭痛型の頭痛に対して 1962 年の米国神経学会の頭痛分類では筋収縮性頭痛 muscle contraction headache と名づけた⁶⁰⁾。その後、筋収縮のない筋収縮性頭痛例も少なくないことが指摘された。国際分類ではあまりにも筋肉の関与に偏りすぎた病名を精神的要素の関与を加味して、緊張型頭痛 tension-type headache を採用した^{12,32,36)}。そもそも非片頭痛型頭痛には前世紀から psychogenic theory と身体的要素を重視する musculogenic theory が鋭く対立していた。前者は Romberg (1983) や Gowers (1888) が、後者は Osler (1892) や Cyriax (1988) が加担したが、近代頭痛学の祖 Wolff (1943) が筋源説を重視したために、筋収縮性頭痛なる病名が採用されたのである²¹⁾。

緊張型頭痛は反復発作性 (episodic) 緊張型頭痛と慢

表6 群発頭痛と関連する呼称

著者	年	冠名	別名
Romberg	1840	記載のみ	
Mollendorff	1867		Red migraine
Eulenburg	1878		Angioparalytic hemicrania
Sluder	1910	Sluder 症候群	Sphenopalatine neuralgia Lower half headache
Bing	1913	Bing 頭痛 Bing 症候群	Erythroprosopalgia
Harris	1926		Migrainous neuralgia
Harris	1936		Ciliary neuralgia
Vail	1932		Vidian neuralgia
Gardner et al.	1947		Greater superficial petrosal neuralgia
Horton et al.	1939	Horton 頭痛	erythromelalgia
	1952	Horton 症候群	Histaminic cephalgia
Kunkle et al.	1952		Cluster headache

(文献22より引用)

表7 頭痛に関連する学会と関連雑誌の年譜

1959年	米国頭痛学会 (ACHE: The American Association for the Study of Headache) 設立
1961年	ACHE 機関紙 Headache 第1巻発刊
1962年	米国神経学会の頭痛分類特別委員会の頭痛分類発表
1973年	第1回頭痛懇談会(会長:加瀬正夫・喜多村孝一,のちに研究会と改称)
1981年	国際頭痛学会 (IHS: International Headache Society) 設立
1981年	IHSの機関紙 Cephalgia 第1巻発刊
1983年	国際頭痛学会 (International Headache Congress) がミュンヘンにて開催 (以後奇数年に学術会議が開催され,偶数年にはMigraine Trustが開催されている。)
1988年	国際頭痛分類発表
1997年	日本頭痛研究会が学会に発展
2005年	第12回国際頭痛学会が京都で開催される予定

性(chronic)緊張型頭痛に二分類される。前者は筋緊張性頭痛,後者は精神緊張性頭痛を反映している。この「二つの頭痛」の間に一線を引くのは困難であるので,緊張型頭痛にくくられている³²⁾。緊張型頭痛は心療内科的疾患の関与が少ない頭痛であり,研究の困難さもあって研究が遅れている頭痛である。

VII. 群発頭痛

群発頭痛は1641年 Nicolaas Tulp が最初に記載し, Maria Theresia 皇后の主治医であった Gerarf Van Swieten が1745年「Commentaria」のなかで記載している¹⁹⁾。この頭痛はきわめて明確な疾患像をもつが⁶⁾,これまで病名の混乱があり,表6のような呼称が用いられてきた²²⁾。しかし1954年 Kunkle が「群発頭痛 cluster headache」と命名して以来²⁴⁾,この病名が定着した。群発頭痛の治療については酸素吸入が即効的

であることが特異的であるが,酸素療法を最初に報告したのは1952年 Horton である¹⁵⁾。

VIII. 薬剤誘発性頭痛

薬剤誘発性頭痛がはっきりと認識され始めたのは,1980年代と比較的最近である。鎮痛薬もしくは ergotamine 製剤の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, ergotamine 反跳頭痛 ergotamine rebound headache などと呼名も多彩である。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」に含まれている^{12,59)}。

薬剤誘発性頭痛に気がついた最初の医師は1946年 Horton と Macy¹⁴⁾であり,かれらは鎮痛薬の連用が頭

痛の原因となることを警告した。1951年に Peters & Horton は, ergotamine を連用するとかえって頭痛がちなことを指摘し, ergotamine の濫用を戒めた⁴¹⁾。1963年, Horton と Peters が 52 例の ergotamine 過剰使用による頭痛の治療について触れている¹⁶⁾。1982年 に至って Kudrow は鎮痛薬乱用による頭痛について詳しく述べた²³⁾。このころから薬剤誘発性頭痛が注目されるようになってきた³⁾。

IX. 慢性連日性頭痛 chronic daily headache

同義語の Never-ending headaches が示すとおり, 月の 15 日以上, 6 カ月以上続く頭痛である。人口の 5% を占めるといわれ, 患者の QOL を著しく妨げる重要な頭痛である。しかし国際分類には採用されていない頭痛概念である。Silberstein らは 1994 年に慢性連日性頭痛についてつぎの 4 型に分けた⁵⁰⁾。

1. transformed migraine
2. chronic tension-type headache
3. new daily persistent headache
4. hemicrania continua

このうち日常診療で診るのは 1. と 2. である。Transformed migraine (変容型片頭痛) は Mathew が 1982 年に報告したのが最初である³³⁾。不適切な鎮痛薬や ergotamine の使用により, 常時拍動性の頭痛があり, その反面, 悪心・嘔吐は軽減するタイプの頭痛である。変容型片頭痛は過去の頭痛歴に明瞭な片頭痛があるのに対して, 慢性緊張型頭痛は片頭痛的要素がないものをいう。慢性緊張型頭痛も当初は反復発作性緊張型頭痛であったものが薬剤の不適切使用により, 疼痛制御系が変調をきたして, 疼痛が常在化して慢性型になると説明されている⁵⁸⁾。慢性連日性頭痛はきわめて難治であり, 将来頭痛研究の最重要テーマになるであろう。

おわりに

頭痛に関する研究会と学術雑誌の年譜は表 7 に示す。この表からもうかがえるように頭痛研究が盛んになったのは 20 世紀後半である。頭痛研究は, 頭痛の病態生理に関する豊富な知識, 薬剤設計技術の向上, 比較対照試験により大きく進歩してきた⁸⁾。しかしこれだけ研究が進歩した現在でも, 未だに頭痛は解決しつくしたとはとうてい言えない。Gowers が 1893 年に残した When all has been said that can be, mystery still envelopes the mechanism of migraine. というコメントはいまなお通用する。今後のさらなる頭痛研究の発展が期待される。

追記: Jean Martin Charcot (1825~93) は有名な一連の火曜講義で頭痛学の講義を行っているが, 1887 年 11 月 22 日の講義で, すでに片頭痛と緊張型頭痛をはっきりと鑑別していたことがわかる (岩田 誠: シャルコーの頭痛学講義。東京女子医科大学雑誌 70: 2-6, 2000)。

文 献

- 1) 荒木信夫, 福内靖男: 片頭痛の病態。日内会誌 82: 19-23, 1993
- 2) Bekes M, Matos L, Rausch J, Torok E: Treatment of migraine with propranolol. Lancet 2: 980, 1968
- 3) Capobianco DJ, Swanson JW, Dodick DW: Medication-induced (analgesic rebound) headache: historical aspects and initial descriptions of the North American experience. Headache 41: 500-502, 2001
- 4) Curran DA, Lance JW: Clinical trial of methysergide and other preparations in the management of migraine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 27: 463-469, 1964
- 5) Diamond S, Medina J: Double-blind study of propranolol for migraine prophylaxis. Headache 16: 24-27, 1976
- 6) Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein SD: Cluster headache. Cephalalgia, 20: 787-803, 2000
- 7) Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G: Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. Headache 31: 298-301, 1991
- 8) Giammarco R, Edmeads J, Dodick D: Headache in history. In Critical Decisions in Headache Management, BC Decker, Hamilton, 1998, pp1-10
- 9) Gomersall JD, Stuart A: Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 36: 684-690, 1973
- 10) 後藤文雄, 田代邦雄, 沓沢尚之, 片山宗一, 平井俊策, 大友英一, 鬼頭昭三, 赫 彰郎, 田崎義昭, 坂井文彦, 伊藤栄一, 高橋 昭, 澤田 徹, 高柳哲也, 高橋和郎, 藤島正敏, 後藤幾生: 塩酸ロメリジンの片頭痛に対する臨床評価—メシル酸ジメトチアジンを対照とした二重盲検比較試験。Clin Eval 23: 183-214, 1995
- 11) Graham JR, Wolff HG: Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartate. Arch Neurol Psychiatry 39: 737-763, 1938
- 12) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache 8 (Suppl 7): 1-96, 1988
- 13) Hering R, Kuritzky A: Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: A double-blind study versus placebo. Cephalalgia 12: 81-84, 1992
- 14) Horton BT, Macy D Jr: Treatment of headache. Med Clin North Am 30: 811-831, 1946
- 15) Horton BT: Histamine cephalalgia. Lancet 72: 92, 1952

- 16) Horton BT, Peters GA : Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect : report of 52 cases. *Headache* 3 : 214-227, 1963
- 17) Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML : Burden of migraine in the United States. *Arch Intern Med* 159 : 813-818, 1999
- 18) Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Connor HE, Oxford AW, Coates LH, Butina D : GR43175, a selective agonist for the 5-HT₁-like receptor in dog isolated saphenous vein. *Br J Pharmacol* 94 : 1123-1132, 1988
- 19) Isler H : Historical background. In *The Headaches*, eds by Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, Raven Press, New York, 1993, pp1-8
- 20) 片山宗一 : 片頭痛の歴史. 片頭痛エッセンス, 片山宗一・編, ライフ・サイエンス, 東京, 2000, pp15-17
- 21) 喜多村孝一 : 頭痛の発現機序. *神経進歩* 11 : 46-56, 1967
- 22) Kudrow L (寺本 純・訳) : 分類. 群発頭痛—病態と治療—, *メディカルブックサービス*, 名古屋, 1996, pp 1-10
- 23) Kudrow L : Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol* 33 : 335-341, 1982
- 24) Kunkel EC, Pfeiffer JB Jr, Wilhoit WM, Hamrick LW Jr : Recurrent brief headache in cluster pattern. *Trans Amer Neurol Assoc* 77 : 240, 1954
- 25) Lance JW, Goadsby PJ : The history of headache. In *Mechanism and treatment of headache* 6th ed, Butterworth-Heinemann, London, 1998, pp1-8
- 26) Lashley KS : Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 46 : 331-339, 1941
- 27) Lauritzen M, Olesen J : Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 107 (Pt 2) : 447-461, 1984
- 28) Lauritzen M : Pathophysiology of the migraine with aura. The spreading depression theory. *Brain* 117 : 199-210, 1994
- 29) Leao AAP : Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7 : 359-390, 1944
- 30) Legg NJ : Visual disturbances in migraine. *Megrim* 5 : 3-6, 2001
- 31) Louis P : A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 21 : 235-239, 1981
- 32) 間中信也 : 緊張型頭痛の病態生理と治療. *医学のあゆみ* 158 : 839-841, 1991
- 33) Mathew NT, Stubits E, Nigam MP : Transformation of episodic migraine into daily headache : analysis of factors. *Headache* 22 : 66-68, 1982
- 34) Milner PMA : A possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *EEG Clin Neurophysiol* 10 : 705, 1958
- 35) Montagna P : Molecular genetics of migraine headaches : a review. *Cephalalgia* 20 : 3-14, 2000
- 36) 森松光紀 : 緊張型頭痛. 診断基準と診断の実際. *日内会誌* 90 : 630-635, 2001
- 37) Moskowitz MA : The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 16 : 157-168, 1984
- 38) Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP : Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within the trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 13 : 1167-1177, 1993
- 39) Ogden TD : Headache statistics ; selected data. *Ann Allergy* 10 : 555-563, 1952
- 40) Oelsen J, Larsen B, Lauritzen M : Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 9 : 344-352, 1981
- 41) Peters GA, Horton BT : Headache with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. *Mayo Clin Proc* 26 : 153-161, 1951
- 42) Rapoport A, Edmeads J : Migraine, the evolution of our knowledge. *Arch Neurol* 57 : 1221-1223, 2000
- 43) Rasmussen BK : Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 21 : 774-777, 2001
- 44) Ray BS, Wolff HG : Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 41 : 813-856, 1940
- 45) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 17 : 15-22, 1997
- 46) Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M : Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis : A randomized controlled trial. *Neurology* 50 : 466-470, 1998
- 47) Shekelle RB, Ostfeld AM : Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 5 : 201-204, 1964
- 48) 下村登規夫 : 片頭痛の病態解明と治療の進歩. *内科* 81 : 604-609, 1998
- 49) Sicuteri F, Testi A, Anselmi B : Biochemical investigations in headache. *Int Arch Allergy* 19 : 55-58, 1961
- 50) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT : Classification of daily and near-daily headaches : proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 34 : 1-7, 1994
- 51) Silberstein SD, Goadsby PJ, Lipton RB : Management of migraine : an algorithmic approach. *Neurology* 55 (Suppl 2) : S46-52, 2000
- 52) 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
- 53) Southwell N, Williams JD, MacKenzie I : Methysergide in the prophylaxis of migraine. *Lancet* 1 : 523-524, 1964
- 54) 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
- 55) 鈴木則宏 : セロトニンと片頭痛. *Progress in Medicine* 21 : 15-19, 2001
- 56) 鈴木則宏 : 片頭痛, 急性期治療 (発作頓挫治療). *脳の科学* 23 : 409-418, 2001

- 57) 鈴木則宏：片頭痛，発作予防薬。脳科学 23：495-505, 2001
- 58) 寺本 純：Chronic Daily Headache。日内会誌 90：642-647, 2001
- 59) 手塚博幸：薬物による頭痛。モダンフィジシャン 20：773-776, 2000
- 60) The Ad Hoc Committee on Classification of Headache : Classification of headache. Arch Neurol 6 : 137-176, 1962
- 61) Welch KMA, Ellis DJ, Keenan PA : Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. Neurology 35 : 1304-1310, 1985

Abstract

The history of headache, the evolution of knowledge

Shinya Manaka

from

Department of Neurosurgery, Manaka Hospital, 4-1-26 Hon-cho, Odawara, Kanagawa 250-0012, Japan.

The historical epoch of headache research was divided into six era as following ;

- I. from an ancient period to Hippocrates ("magical" era)
- II. from Hippocrates to the 17th century ("the four cardinal humors" era)
- III. from Willis (1660) to Wolff (1940) (renaissance for headache)
- IV. from 1940 to 1987 (innovation of headache research)
- V. from 1988 to 2000 (era of triptans)
- VI. after 2001 (era of molecular biology)

The first descriptions of migraine can be traced back nearly 5,000 years from the ancient civilizations of Mesopotamia. Magical hypothesis of the cause of headache brought magical therapies. Galen, a famous anatomist, physician and writer of Greco-Roman epochs, believed that migraine was caused by ascent of vapor from liver to head. The vapor theory had been occupied an important position for a long time until Thomas Willis denied this theory in 1660. He postulated that vascular dilatation contributed to migraine. Graham and Wolff performed systematic general research on migraine. They proposed an original vascular theory in 1938, demonstrating the effect of ergotamine on pulsations of temporal artery and clinical benefit. Sicuteri and his coworkers elucidated in 1961 that serotonin participated and played important role in migraine process. Migraine manifests various symptoms such as scintillating scotoma, nausea and vomiting, drowsiness and so on. Neuronal process undoubtedly plays an essential role in migraine headache. In 1981, Olesen and his colleagues demonstrated a phenomenon of spreading oligemia occurring in aura stage of migraine. Their research established neuronal mechanism in pathophysiology of migraine. Trigeminovascular theory was proposed by Moskowitz in 1984. This theory is the most attractive because of supporting the mode of action of triptans for migraine. The knowledge of migraine and other chronic headache has been increasing but the complete solution is far from perfect. We are now expecting molecular medicine to solve the mechanism and treatment for chronic headache.

(Received : November 15, 2001)

Shinkei Kenkyu no Shinpo (Advances in Neurological Sciences), Vol. 46, No. 3, pp331-340, 2002.
IGAKU-SHOIN Ltd., Tokyo, Japan.

[Overview]

頭痛診療・最前線

間 中 信 也*

要 旨

2001年8月、トリプタン系薬剤の経口薬が薬価収載され、日本でも本格的な片頭痛医療元年を迎えた。片頭痛頻度は先進工業国で10~18%、本邦で8.4%とされている。生活支障度が高いのに受診率はきわめて低いのが現状である。片頭痛の発生機序としては、三叉神経終末から血管作動性ペプチドが放出される無菌性炎症を痛みの原因とする三叉神経血管説が有力である。トリプタンは5-HT_{1B/1D}受容体に結合し、神経原性炎症を抑制することによって頭痛を鎮める。片頭痛は多因子による遺伝性疾患であるが、家族性片麻痺型片頭痛については19p13染色体が関与するCa²⁺イオンチャネル病であるとされる。片頭痛診療の向上のために患者の病態把握が重要である。そのツールとして片頭痛の支障度をスコア化するMIDASがある。これによりきめ細かい頭痛診療が可能となる。

2000年に米国からエビデンスに基づく片頭痛治療ガイドラインが発表された。急性期治療薬としては、各種トリプタン系薬剤がもっとも高く評価されている。トリプタン系薬剤は虚血性心疾患には禁忌とされている。しかし、心筋虚血とは無関係に胸部拘扼感が起こることが知られている。群発頭痛の治療は、ベラパミル(ワソラン)と他1剤の組み合わせが推奨されている。発作時の予防は、治療としては純酸素吸入、トリプタン系薬剤が推奨されている。緊張型頭痛の発生機序としては、痛み刺激に対する中枢性の抑制障害が重視されつつある。鎮痛薬もしくはエルゴタミン製剤の不適切な使用により、かえって頭痛が誘発される薬剤誘発性頭痛が約20年前から注目されるようになった。これを避けるためには急性期治療薬の漫然使用を避け、予防薬を併用することである。慢性連日性頭痛は、日常診療における難問である。頭痛患者が薬物を慢性服用した結果、片頭痛が慢性化した変容型片頭痛と慢性緊張型頭痛が重要である。治療は薬剤誘発性頭痛の原因薬剤の中止と抗うつ薬を治療の基礎にすえる。

片頭痛医療元年

欧米に遅れること10年を経て、2000年に本邦でも画期的片頭痛治療薬スマトリプタンの皮下注射が認可された。ついで2001年8月31日にトリプタン系薬剤の経口薬スマトリプタン、ゾルミトリプタン2剤が、エレトリプタンが2002年6月7日に薬価収載された(表1)。日本でも本格的な片頭痛医療元年を迎えた。注射薬はきわめて即効性であり(10分で効果発現)、悪心・嘔吐で服薬不可

能な患者にも投与できるメリットがあるが、受診しないと投与が受けられない不自由があった。経口薬は患者の手元において随時服用可能な点が有利である。トリプタンの開発に触発されて、最近の頭痛研究は隆盛の一途を辿っている。しかし、まだ頭痛の根本的治療への道は拓けていない。慢性連日性頭痛のような難問も残されている。

本稿では、現在までの頭痛研究の到達点とトピックスをかいつまんで紹介する。

*MANAKA Shinya 温知会間中病院 [〒250-0012 小田原市本町4-1-26]

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

一般名	コハク酸スマトリプタン sumatriptan succinate	ゾルミトリプタン錠 zolmitriptan	臭化水素酸エレクトリプタン eletriptan hydrobromide
発売名	イミグラン錠 50 IMIGRAN Tablets	ゾーミック錠 2.5 mg Zomig Tablets	レルパックス錠 20 mg RELPAKX Tablets
製造発売元	グラクソ・スミスクライン株式会社 〒151-0076 大阪市北区大淀中1-1-88	アストラゼネカ株式会社 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15	ファイザー株式会社 〒163-0461 東京都新宿区西新宿2-1-1
製造承認年月日	2001年6月20日	2001年6月20日	2002年4月11日
薬価収載年月日	2001年8月31日	2001年8月31日	2002年6月7日

頭痛の統計

日本でもっとも権威ある頭痛統計は、坂井らの15歳以上の日本人4,029人を対象とした疫学調査である¹⁾。片頭痛の頻度は8.4%、緊張型頭痛は22%と報告されている。人口の4人に1人、3000万人が慢性頭痛に悩んでいると推定されている。片頭痛の74.2%は生活を脅かされているにもかかわらず、69.4%は受診歴がない。片頭痛は生活支障度の高い疾患であるにもかかわらず受診率が低い。今後は受診率を上げ、最近の片頭痛治療の進歩を享受できるように啓発活動を行う必要がある。

先進工業国での片頭痛頻度は10~18%と報告されている (Rasmussen BK: Cephalalgia 21: 774, 2001)。人種別の片頭痛頻度を調べた研究をみると、アジア人種の片頭痛頻度は低い傾向がうかがえる (Stewart WF, et al: Neurology 47: 52, 1996)。

頭痛の分類

1988年に発表され頭痛を13のグループに分ける国際頭痛学会 (IHS) の頭痛分類 (以後、国際分類) は、日本でもかなり定着してきた²⁾。現在は改定作業が進行中で、2003年に改訂案が発表される予定である。

第29回日本頭痛学会 (2001年) で Olesen が改訂方針を提示した。それによると、①従来の階層分類体系は踏襲する、②大分類については数は変わらない、③項目のグループ間移動がある、例え

ば感染は、以前は頭蓋外と内でグループが異なっていたのが同じグループに移動される、④新設される疾患単位としては chronic migraine, hypnic headache, idiopathic thunderclap headache, ⑤慢性連日性頭痛は新設されない、とのことである。改定案については、<http://www.i-h-s.org> で電子討論が予定されている。

頭痛の診断

現在は国際分類の診断基準で頭痛診断がなされるが、臨床現場では片頭痛と緊張型頭痛に共通点が多いことに気づかされる。昔から片頭痛と緊張型頭痛の一元論は存在した³⁾が、国際分類では別個の頭痛であるというのが前提である。

片頭痛と緊張型頭痛における発症および悪化因子を多項目にわたり比較した研究によると、多くの項目は両頭痛に共通である (Spierings EL, et al: Headache 41: 554, 2001)。両群の患者にみられたもっとも多い誘発因子は、ストレス/緊張、不規則な食事、疲労、睡眠不足であり、片頭痛を緊張型頭痛から区別する誘発因子は天候、臭い、タバコ、光であった。国際診断基準の増強因子 (身体活動、光、騒音) 以外の増強因子はきばり、屈み、臭いであった。片頭痛を緊張型頭痛と区別する誘発および増強因子は存在するが、逆の因子はみられなかった。

モジュール説

臨床例は国際分類の診断基準に合致しない頭痛

が少なくない。また、患者によっては複数の頭痛の特徴を有する。このもやもやに対する解答として、「機能性頭痛はさまざまなモジュールが組み合わされて発現する」というモジュール仮説が提案された³⁾。

頭痛を構成するモジュールが活性化されると、それに対応した症候を生み出す。おのおののモジュールは、他のモジュールとリンクされ、グループを作って頭痛を構成している。たとえば「前兆を伴わない片頭痛」は、拍動性血管痛+悪心・嘔吐+光・音・臭過敏の3モジュールが関与する。この三つのモジュールは相互にリンクし、賦活しあう。「前兆を伴う片頭痛」については、予兆→前兆→「拍動性血管痛+悪心・嘔吐+光・音・臭過敏」→終結機構→後症状の順にモジュールが賦活される。

片頭痛の発生機序

現在は片頭痛の発生機序として、1884年に提案されたMoskowitzの三叉神経血管説 (trigemino-vascular theory) が普遍的である⁴⁾。この説によると、なんらかの刺激により硬膜血管周囲の三叉神経終末が刺激され、P物質やカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) などの血管作動性ペプチドが放出されて血管に神経原性炎症が起こり頭痛となる。

トリプタンは5HT_{1B/1D}受容体に結合し、神経原性炎症を抑制し頭痛を鎮める。三叉神経系を活性化させる要因については、いまだに十分な説明がされていないが、Moskowitzは拡張性抑制を想定している。最近では、片頭痛を起こすシステムとして片頭痛ジェネレーター (モジュールに該当する) が想定されている。ジェネレーター領域をPETスキャンにより脳幹の中脳背吻側が同定されている (Bahra A, et al: Lancet 357: 1016, 2001)。

分子生物学的検討

片頭痛は多因子による遺伝性疾患の一つであり、単一の遺伝子で規定される疾患ではない。しかし、分子生物学的検討により家族性片麻痺型片

頭痛については、19p13染色体が関与するCa²⁺イオンチャネル病であることが明らかとなった。

ほかにMELAS (ミトコンドリア脳筋症) 患者と片頭痛患者にはいくつかの共通点が存在することから、ミトコンドリア機能異常と片頭痛の関係が取りざたされている。ほかにも各方面から分子生物学的な検討が積み重ねられつつある^{5,6)}。

頭痛診療の構造改革

トリプタン系薬剤の登場は、頭痛の診療を大きく変革させた。これまで患者が意を決して受診しても、医師は「単なる頭痛」、「死ぬわけではない」、「ストレスを避けなさい」などの説明にとどまり、鎮痛薬を処方して終わり、といった診療内容であった。患者の満足度は低く、それが「定期的に医師のもとで治療している患者は3%」という数字に示された。

トリプタンの発売に伴い、今まであきらめていた多くの患者が医療機関を訪れるようになった。トリプタンの時代の今、医師は片頭痛を疾患としてとらえ、診断を正しく下し、適切な治療薬を処方する責務がある。患者側も、医師まかせでなく、自ら頭痛の知識を深め、適切なタイミングでトリプタンを服用しなければならない。適切な頭痛診断と服薬指導を行うために、医療側も診療の工夫と努力が必要となる。

頭痛診療のアシストツール

頭痛研究組織「ADITUS」 (ADITUS Japan ホームページ: <http://www.aditusjapan.com>) は、片頭痛の診断と治療を的確に行うための「問診アシストパッケージ」、すなわち問診票、重症度判定、頭痛日記の普及活動を進めている。医師と患者のよりよい双方向医療を実現する患者啓発プログラム「FACE」も実施中である。

重症度判定には、頭痛患者を支障度によりスコア化する「MIDAS」 (Migraine Disability Assessment) という評価法がある (Lipton RB, et al: Headache 41: 854, 2001)。これらのツールにより適切な片頭痛治療が可能となる^{7,8)}。

MIDAS によるきめ細かい頭痛診療

片頭痛治療には二つの形式がある。逐次治療 stepped care と層別治療 stratified care である。逐次治療とは、薬剤の選択にあたり、まず鎮痛薬を処方し無効の場合トリプタン系薬剤を処方するという治療方式である。これに対して層別治療とは、MIDAS により片頭痛を軽症～重症 (MIDAS の配点で 11 点以上) に層別し、重症のものにははじめからトリプタンを使用する治療法である。層別治療の方が患者の QOL 改善効果が優れることが DISC Study という臨床研究により実証されている (Lipton RB, et al: JAMA 284: 2599, 2000)。

片頭痛治療ガイドライン

2000 年 4 月に AAN (米国神経学アカデミー) のエビデンスに基づく片頭痛治療ガイドラインが、米国神経学会の機関誌である「Neurology」に発表された (Silberstein SD: Neurology 55: 754, 2000)。この内容は <http://www.aan.com> または <http://www.neurology.org> で閲覧可能である。

このガイドラインは各薬剤をエビデンスと効果、副作用からグループ 1～5 に大別している。グループ 1 は十分なエビデンス、高い有効性と軽度～中等度の有害事象を有する。グループ 2～4 に分類された薬剤は、有効性が低く副作用が強いか、無作為比較対照試験がされていない。急性期治療薬としてはトリプタン系薬剤がグループ 1 に分類されている。予防的投薬でグループ 1 にあげられているものはアミトリプチリン (トリプタノール)、プロプラノロール (インデラル) などである。本邦で 1999 年認可された片頭痛予防薬・塩酸ロメリジン (ミグシス・テラナス) は評価の対象となっていない。片頭痛の治療 (急性期治療と予防) については、鈴木の本説を参照されたい^{10,11)}。

トリプタン

トリプタンは 5-HT_{1B/1D} 受容体作動型片頭痛治療薬であり、本格化した激しい頭痛をも抑制し、

患者の QOL を著しく改善させることができる。従来の抗片頭痛薬 (消炎鎮痛薬、エルゴタミン製剤) は、片頭痛のごく初期の服用に限り有用であった。

日本ではスマトリプタンとゾルミトリプタン 2 剤が使用可能であるが、生物学的利用率が高く、早期に効き、かつ持続も長い理想的なトリプタンを求めて次々と開発が進められている。エレクトリプタン (eletriptan: 2002 年 6 月 7 日薬価収載)、リザトリプタン (rizatriptan)、ナラトリプタン (naratriptan)、アルモトリプタン (almotriptan)、フロバトリプタン (frovatriptan) などがそれである¹²⁾。

24,089 人の患者に対する 53 のトリプタン関連臨床試験の meta-analysis によると、すべてのトリプタンは良好な有効性と忍容性プロフィールを持っている (Ferrari RB, et al: Lancet 358: 1668, 2001)。公正にみてそれぞれのトリプタンは、「異なる」というよりは「似たり寄ったり」であり、患者のニーズに選択薬を合わせるとよいと述べられている。副作用については、ナラトリプタン<スマトリプタン=リザトリプタン<ゾルミトリプタンであったという (Fox AW: Headache 40: 521, 2000)。

トリプタン系薬剤の医療経済学的評価

片頭痛は個人・社会に及ぼす影響が大きい疾患である⁹⁾。米国では片頭痛により男性で年間 3.8 日間、女性では 5.6 日間臥床している。そのため労働力損失は 130 億ドルにも上る (Hu XH, et al: Arch Intern Med 159: 813, 1999)。

カナダでスマトリプタンの経済的価値が評価されている。それによると片頭痛患者における時間的損失 1,973 ドル、スマトリプタン治療費 882～1,254 ドルであり、スマトリプタンは 719～1,091 ドル分患者の損失を削減する、よってスマトリプタンの経済的メリットは薬剤費に勝ると結論されている (Caro G, et al: Cephalalgia 21: 12, 2001)。

トリプタン系薬剤の副作用

トリプタン系薬剤は、片頭痛により拡張した脳血管に選択的に作用する薬剤であるが、冠動脈にも多少作用する。そこでトリプタンは虚血性心疾患には禁忌とされている。しかし、心疾患のリスクがまったくないものに投与しても胸部の拘扼感が現れる。たとえば欧米の試験でゾルミトリプタンの拘扼感出現率は10.5%とされている(添付文書)。しかし、欧米の多数例の検討では、トリプタンによる胸部症状が心筋虚血とはほぼ無関係であることが確認されている。症状の最中に心電図上の異常を呈したものはほとんどみられない。

スマトリプタンによる筋拘扼感の原因について筋肉エネルギー代謝に及ぼす影響が調べられた。それによると、スマトリプタン6mgの皮下注射によって誘発された副作用は、注射後5~20分での末梢骨格筋酸素含量低下と関連があることがわかった。これは運動終了時におけるミトコンドリア機能の一過性の低下と相同であるという(Boska MD, et al : Cephalalgia 20 : 39, 2000)。

妊婦には「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」とされている。妊娠中の片頭痛に薬剤を使用した女性の分娩アウトカムの報告によると1,658名、905分娩について先天性奇形発生頻度の増加はないと報告されている(Kallen B, et al : Headache 41 : 351, 2001)。

今後の片頭痛治療

トリプタン系薬剤のほかにも、さらに選択性の高いセロトニン作動薬として5-HT_{1D}作動薬、5-HT_{1F}作動薬、あるいはCGRP拮抗薬、NOS抑制薬、サブスタンスP作動薬、グルタメート拮抗薬などが片頭痛治療薬として検討されている。埼玉医科大学神経内科の金浩澤が慢性頭痛に対してマグネシウム静注療法を行い、19人中17人で著効を得たと報告している(第29回日本頭痛学会、2001年)。A型ボツリヌス毒素の局所注射により片頭痛に予防効果が認められたという報告もある(Silberstein S, et al : Headache 40 : 445, 2000)。Drake

らは、2001年の国際頭痛学会で抗てんかん薬ゾニサミド(エクセグラン)に片頭痛予防効果があることを発表している。

群発頭痛

群発頭痛は片側の眼窩周辺の激痛発作に、流涙・鼻漏など自律神経症状を伴う特徴的な頭痛である。内頸動脈の海綿静脈洞部の無菌性炎症による血管拡張と浮腫に起因する。しかし、全身性炎症の徴候と関連しない(Remahl IN, et al : Headache 40 : 276, 2000)。片頭痛との違いは、興奮する神経と拡張する血管の差である。群発頭痛のジェネレーターは視床下部にあるというのが定説化している(Goadsby PJ : Cephalalgia 19 (Suppl 25) : 39, 1999)。群発頭痛は特徴的な頭痛であるにもかかわらず、まれな疾患であるために、診断は症状発現から平均6.6年遅れ、正診までの医師数は平均4.3名、不適切診断数は3.9であったという(Klapper JA, et al : Headache 40 : 730, 2000)。女性の群発頭痛は高齢発症例が少ない。たとえば26人の女性群発頭痛患者のうち、7人の女性が50歳以降に初発していた(Mosek A, et al : Cephalalgia 21 : 198, 2001)。

治療については、1998年に行われた国際セミナーでコンセンサスが示されている¹³⁾。反復発作性群発頭痛の予防薬としては、①カルシウム拮抗薬、②ステロイド薬、③酒石酸エルゴタミン、④メチセルジド(本邦未発売)、⑤炭酸リチウム、⑥ピゾチフェン(本邦未発売)が、慢性群発頭痛の予防薬としては、①カルシウム拮抗薬、②炭酸リチウム、③メチセルジド(本邦未発売)、④ピゾチフェン(本邦未発売)が勧められている。ペラパミル(ワソラン)と他1剤の組み合わせが推奨されている。群発頭痛発作時の治療としては、①純酸素吸入、②トリプタン系薬剤(具体的にはイミグラン皮下注射)、③酒石酸エルゴタミンがあげられている。

緊張型頭痛

緊張型頭痛の疾患概念は、片頭痛に比べてあいまいである¹⁴⁾。頭痛の診断基準をみると、片頭痛の

でない慢性機能性頭痛が緊張型頭痛に包括されている印象を受ける。緊張型頭痛には筋収縮性頭痛と心因性頭痛に相当するタイプが混在している。前者は反復発作性緊張型頭痛、後者は慢性緊張型頭痛とオーバーラップする。両タイプとも痛みをコントロールする中枢性因子の関与が重要視されている。A型ボツリヌス毒素は緊張型頭痛には無効であったことから、緊張型頭痛に筋肉の関与は必須でないと結論されている (Rollnik JD, et al: Headache 40: 142, 2000)。中枢性痛覚調節機能の研究によると、緊張型頭痛患者は常に頭蓋周囲の筋の圧痛が著明であることから中枢痛覚伝達・調節の異常が示唆されている (Neufeld JD, et al: Headache 40: 142, 2000)。

緊張型頭痛患者は、大脳辺縁系から脳幹にかけての痛み刺激に対する抑制系の障害があるとされている。これを示す証拠として側頭筋 ES2 (exteroceptive suppress period) の短縮があげられる。ES2とは歯を噛みしめた状態で側頭筋の表面筋電図を記録し、三叉神経に電気刺激すると現れる二番目の活動電位抑制期である。ES2は橋・延髄における介在ニューロンの興奮性のマーカーであり、セロトニンニューロンがこれを抑制している。大脳辺縁系やセロトニン系の機能の低下でES2が短縮する¹⁵⁾。

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切な使用により、かえって頭痛が悪化する¹⁶⁾。これを薬剤誘発性頭痛 medication-induced headache という。薬剤誘発性頭痛は慢性連日性頭痛の有力な原因となる。この頭痛に気がついた最初の医師は Horton と Macy (1946) である。1951年にはエルゴタミンの反跳性頭痛が警告されている。薬剤誘発性頭痛ははっきりと認識され始めたのは、1980年代のことであり、比較的最近である。とくに Mathew らの「変容型片頭痛」transformed migraine は重要な頭痛概念である (Mathew NT, et al: Headache 22: 66, 1982)。鎮痛薬を慢性使用すると中枢セロトニン系に影響が現れるという実験データが示されている (Srikiatkachorn A, et al:

表2 慢性連日性頭痛の分類¹⁸⁾

- | |
|---|
| 1) 変容型片頭痛 Transformed migraine (TM) |
| 2) 慢性緊張型頭痛 Chronic tension-type headache (CTTH) |
| 3) 新規発症持続性連日性頭痛 New daily persistent headaches (NDPH) |
| 4) 持続性片側頭痛 Hemicrania continua (HC) |

Headache 40: 343, 2000)。

すべての片頭痛の急性期治療薬は、受容体の過敏化 receptor sensitization により薬剤誘発性頭痛を起こす可能性がある。トリプタンも例外ではない。片頭痛に有効な薬ほど薬剤誘発性頭痛までの期間が短い。そこで週ごとあるいは月ごとの服用回数を制限すべきである。薬剤誘発性頭痛の治療は、原因薬剤の中止が第一である。薬剤乱用患者の prospective study によると、離脱性頭痛の持続はトリプタン系薬剤が平均 4.1 日と最も短く、麦角アルカロイド乱用は 6.7 日、鎮痛薬乱用は 9.5 日であった (Katsarava Z, et al: Neurology 57: 1694, 2001)。つまり、トリプタンは「熱しやすく冷めやすい」薬剤であるといえる。薬剤誘発性頭痛を避けるためには急性期治療薬の漫然使用を避け、予防薬を併用することである。

慢性連日性頭痛

慢性連日性頭痛 chronic daily headache は、成人の 5% に存在するという。ほぼ毎日のように頭痛が起こり、生活支障度の高い頭痛であるのに治療が難しく、頭痛診療における重要テーマである¹⁷⁾。現在の国際頭痛分類では、この頭痛は認知されていない。

慢性連日性頭痛は表2に示す4型に分類される¹⁸⁾。実際に問題となるのは変容型片頭痛と慢性緊張型頭痛である。前者は片頭痛患者が薬物を慢性服用した結果、片頭痛が慢性化した頭痛である。慢性連日性頭痛の7~8割に急性期治療薬の不適切使用があり、慢性連日性頭痛を招いた原因薬剤を同定したうえで、その断薬することが治療の第一歩となる。

治療に関しては Redillas の総説に詳しい¹⁸⁾。こ