



## 片頭痛とトリプタン製剤\*

柴田 興一\*\*

岩田 誠\*\*\*

Key Words : migraine, triptan, sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan

はじめに

トリプタン系薬剤は、セロトニン5-hydroxytryptamin (5-HT) 受容体の5-HT<sub>1B/1D</sub> 選択的刺激薬で、中等度から高度の片頭痛に対して用いられる発作時治療薬である<sup>1)</sup>。sumatriptanは、欧州で1990年に最初に市販されたトリプタン系薬剤で、その後薬理学的特性を改良したいわゆる第二世代のトリプタン系薬剤が次々と開発された。欧米では現在、zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan, almotriptan, frovatriptan, naratriptanが市販されている。本邦においても2000年にsumatriptanの注射薬が、翌年には経口剤の使用が可能となり、さらにzolmitriptan, eletriptanが市販された。片頭痛発作治療においては従来エルゴタミン製剤が50年以上にわたり使用されてきたが<sup>2)</sup>、トリプタン系薬剤の登場は片頭痛治療に画期的な変換点をもたらした。本稿では現在使用可能な三つのトリプタン系薬剤を中心に薬物動態などその特徴を述べ、さらにこれらのトリプタン系薬剤の使い方について述べる。

### I. トリプタン系薬剤の薬理学的特徴

#### 1. 5-HT<sub>1B/1D</sub> 選択性

1960年代の研究から、片頭痛発作中に血小板

中の5-HTが減少し、5-HTの代謝産物である5-HIAAが尿中に増加することが知られていた。さらに5-HT遊離作用をもつレセルピンを投与すると片頭痛様の頭痛が誘発され、5-HTの静脈注射が発作を改善させることが明らかになった。5-HT自体は副作用のため治療薬として使用することは困難なため、抗片頭痛作用のある5-HT受容体の研究が進められた。このような研究過程で5-HT<sub>1</sub> like receptor agonistであるsumatriptanが開発された<sup>3)</sup>。sumatriptanをはじめとするトリプタン系薬剤はインドール骨格を構造式にもつ。従来片頭痛の発作治療薬として汎用されてきたergotamineは、5-HT以外にアドレナリン ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ) やドーパミン (D2) 受容体に作用するのに対しトリプタン系薬剤は、5-HT受容体に選択的に作用するのが特徴である。5-HTの受容体には七つのサブクラスがあることが知られている (Table 1)。トリプタン系薬剤は、5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> 受容体に高い親和性をもつほか5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>7</sub>のサブタイプにも親和性をもつ。ergotamineは5-HT<sub>1A</sub>; 5-HT<sub>2</sub>受容体にも作用するのに対し、トリプタン系薬剤は冠血管への作用は少なく、脳血管に選択的に作用する<sup>4)</sup>。このため心臓をはじめとする全

\* Migraine and Triptans.

\*\* 東京女子医科大学附属第二病院内科 Koichi SHIBATA : Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Daini Hospital, Department of Medicine

\*\*\* 東京女子医科大学脳神経センター神経内科 Makoto IWATA : Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Neurological Institute Department of Neurology

身の血管に対する影響は比較的少ない。第二世代のトリプタン系薬剤である zolmitriptan や eletriptan ではより 5-HT<sub>1B/1D</sub> への選択性がある<sup>5,6)</sup>。また、ergotamine 配合剤では片頭痛発作のごく初期に服用しないと効果が得られにくいこともあり、服薬のタイミングがむずかしい場合も経験される。トリプタン系薬剤では頭痛発作のいずれの時期に服用しても効果が期待され、服薬に伴う吐き気の頻度も少ないのが特徴である。

## 2. 作用機序

片頭痛における作用としては以下の3つの機序が主に考えられている<sup>7)</sup>。第一は頭蓋内血管に対する作用である。片頭痛発作時の頭痛は頭蓋内血管の過剰な拡張反応にあるとされている。トリプタン系薬剤は頭蓋内血管にある 5-HT<sub>1B</sub> 受容体を直接刺激することによって拡張した血管を収縮させる。第二は三叉神経終末への作用であり、5-HT<sub>1D</sub> 受容体を刺激し三叉神経終末におけるサブスタンス P (substance P) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) などの血管作動性神経ペプチドの遊離を抑制し、これによって神経原性炎症 (neurogenic inflammation) が抑制される。第三は中枢における作用で、5-HT<sub>1B/1D/1F</sub> 受容体の刺激によって三叉神経の求心性二次痛覚ニューロンである三叉神経尾側核や第2, 3頸髄後角のいわゆる三叉神経脊髄路核複合体 (spinal trigeminal complex) における抑制性の作用で、脳内における痛み刺激の伝導を抑えるものと考えられている。しかし、トリプタン系薬剤の作用機序についてはいまだ十分には解明されていない点もある。

## 3. 薬物動態

Table 2 に各経口トリプタン系薬剤の主な薬物動態の特徴を示す。血漿中濃度半減期 (T<sub>1/2</sub>) に関しては sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan の順に長い。T<sub>1/2</sub> の長いものは、より長時間の効果の持続や低い再発率が期待される。最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) は効果の発現時間に関連する因子である。sumatriptan と zolmitriptan では血中濃度の推移は二峰性を示し、一番目のピークは1.5時間までに認められ、二番目のピークは投与後2~3時間の間にわずかであるがより高いピークを示す。このためこれらの薬剤においての

Table 1 Comparison of the pharmacology of dihydroergotamine and sumatriptan

| receptor              | dihydroergotamine | sumatriptan |
|-----------------------|-------------------|-------------|
| Serotonergic (5-HT)   |                   |             |
| 1A                    | +++               | +           |
| 1B                    | +++               | ++          |
| 1D                    | +++               | ++          |
| 1E                    | ++                | -           |
| 1F                    | +                 | ++          |
| 2A/c                  | +                 | -           |
| 3                     | -                 | -           |
| Adrenergic            |                   |             |
| α <sub>1a, b</sub>    | ++                | -           |
| α <sub>2a, b, c</sub> | ++                | -           |
| β <sub>1, 2, 3</sub>  | - / - / +         | -           |
| Dopaminergic          |                   |             |
| D <sub>1, 5</sub>     | -                 | -           |
| D <sub>2, 3, 4</sub>  | ++                | -           |

(文献4) より引用)

T<sub>max</sub> は、最初の1時間以内の上昇を必ずしも反映していない可能性がある。また、頭痛発作中は、消化管での薬剤の吸収が遅れるため、臨床的に T<sub>max</sub> は発作中における値が重要である。高い生物学的利用率 (bioavailability) をもつことは、繰り返して起こる頭痛発作ごとでも一貫した効果をもつ性質が期待され、sumatriptan に比べ zolmitriptan, eletriptan はより高い生物学的利用率をもつとされている<sup>7)</sup>。

sumatriptan は血液脳関門 (BBB) を通過しないとされているが、zolmitriptan と eletriptan は sumatriptan に比べ脂溶性の薬剤であり、BBB を通過しやすく直接中枢神経系に作用し治療効果を発揮することが期待される。特に eletriptan は BBB にある P-glycoprotein ポンプの基質に結合し、より高い脂溶性の性質を示すのが特徴である。片頭痛発作時には BBB に機能異常をきたしている可能性も考えられ、sumatriptan においても、中枢における作用の存在も否定できない。

sumatriptan は肝臓においてモノアミンオキシダーゼ (MAO) で代謝される。zolmitriptan はチトクローム P450 (CYP 1A2) により代謝され、

Table 2 Pharmacokinetic characteristics of triptans

|                                   | sumatriptan | zolmitriptan | eletriptan |
|-----------------------------------|-------------|--------------|------------|
| Half-life (h)                     | 2.0         | 3.0          | 5.0        |
| Time to maximal concentration (h) |             |              |            |
| during attacks                    | 2.5         | 4.0          | 2.8        |
| at other times                    | 2.0         | 1.8 ~ 2.5    | 1.4 ~ 1.8  |
| Oral bioavailability (%)          | 14.0        | 40.0         | 50.0       |
| Metabolism and excretion          |             |              |            |
| primary route                     | MAO         | CYP450       | CYP3A4     |
| secondary route                   | -           | MAO          | -          |

MAO : monoamine oxidase, CYP450 : cytochrome 450, CYP3A4 : isoform of cytochrome P450 (文献 1) を改変)

この結果活性代謝産物のN-脱メチル体と非活性代謝産物のN-酸化体とインドール酢酸体になる。このN-脱メチル体の代謝にはMAO-Aが関与している。eletriptanは肝臓においてCYP450 3A4によって代謝される<sup>17)</sup>。

## II. 各トリプタン系薬剤の臨床成績

### 1. sumatriptan

sumatriptanは、他のトリプタン系薬剤に比べ発売から10年以上の歴史があり最も多くの臨床成績がある。諸外国では皮下注射薬、経口薬、点鼻薬、坐薬といった剤型があるが、本邦では現在のところ皮下注射薬と経口薬のみが使用可能である。本邦における皮下注射薬の至適用量は3mgであるが、欧米では6mgとされている。プラセボを対照とした無作為二重盲検比較試験では、1時間後の頭痛改善率はほぼ70%、2時間後の改善率は80~90%で、プラセボと比較して有意な改善を示した。また、片頭痛の随伴症状である吐き気、嘔吐、光過敏、音過敏にも有意な改善が認められている。一方、sumatriptan 3mg皮下注射薬の投与1時間後の頭痛改善率は57~75%であり、6mg同様プラセボと比較し有意な改善が認められた<sup>9)</sup>。

経口薬に関しては50・100mg錠で、多くの比較試験が行われている。100mgでの投与2時間後の頭痛改善率は平均59%であり、プラセボの28%に比し有意な改善を示している。50mgと100mgの比較では2時間後の改善率に差はみら

れていない。sumatriptanの経口至適用量は50mgであるが、50mgで満足が得られなかった患者に次の発作ではじめから100mgを投与したところ63%で満足が得られたという報告がある。

点鼻薬の至適用量は20mgで投与2時間後で61%で改善がみられプラセボの31%と比較し有意な改善を示した。本邦においても臨床試験が終了し近い将来使用が可能となるものと思われる。sumatriptanではそれぞれの剤型によって異なった薬理的動態を示す。効果の発現は皮下注射、点鼻、経口でそれぞれ10分、15分、30分で認められ各患者に応じた投与方法も可能である。一方、sumatriptanでは投与後24時間以内の頭痛の再発率が、20~40%とされている。半減期が2時間と短いことなどが原因として考えられている。

妊娠中の投与についての報告ではsumatriptan皮下注射薬では、着床前と着床後の投与で妊娠結果に特に差はみられなかったとする報告がある。一方、妊娠中にsumatriptanを使用した群に早産と低体重児の危険性が増加するという報告がある<sup>9)</sup>。

二重盲検プラセボ対照試験で最も多かった副作用はめまい、眠気、吐き気、だるさ、胸部の締め付け感、しびれであった。胸部の締め付け感に関してはsumatriptan投与中3~5%に認められる。しかし、心電図上の変化はなく冠動脈の収縮や虚血を反映しているものかは不明である。sumatriptanが市販されて以来10年以上たつが、重篤な副作用は少ないとされている。しかし、動

物実験においては冠血管に対する影響はごくわずかながら存在し、まれに心筋梗塞の発症の報告があることから注意が必要である<sup>9)</sup>。

## 2. zolmitriptan

zolmitriptanの本邦における至適用量は2.5mgとされている<sup>9)</sup>。欧米を中心としたプラセボ対照試験の結果2.5, 5mgともに頭痛の改善率, 消失率, 随伴症状の消失率などでプラセボに比較し有意な効果が認められている。sumatriptanとzolmitriptanの4~24時間以内の頭痛の再発や副作用の出現はsumatriptanと同様の問題点であることも明らかにされている。持続性または再発性の発作を繰り返し起こす患者に対し長期間の使用の効果を検討したところ, 2.5mgの初回投与である程度の効果が認められた患者に対しては, 次の発作時に5mgを投与すれば効果がより大きくなることが示されている。また, 持続性の片頭痛患者に対しての長期間のzolmitriptan使用により経過を観察した結果, 初回投与と同様な効果が継続的に認められた<sup>10)</sup>。このようにzolmitriptanは, 長期間の使用でも一定した有効性が認められているのが特徴である<sup>9)</sup>。

## 3. eletriptan

eletriptanの本邦における至適用量は20mgとされている<sup>11)</sup>。20mgの初回投与で効果が不十分であった患者に対しては, 次の発作時に40mgを投与することも可能である。欧米では至適用量が40mgとされており臨床試験も同用量での報告が多い<sup>9)</sup>。プラセボ, sumatriptan 50mgと100mgとを対照とした無作為二重盲検比較試験では, eletriptan 40, 80mgはsumatriptan同様にプラセボに比較して複数の頭痛発作に対して一貫した改善効果が認められた<sup>12)</sup>。また, 頭痛や随伴症状の消失率においてもsumatriptanに比較し有意な改善がみられ, 労働や家事への支障を有意に改善させた。しかし, 再発率や追加服薬率にはsumatriptanと比較して有意な差はなかった。副作用においてもsumatriptan同様に認められている。

## 4. トリプタン系薬剤のメタアナリシス

各トリプタン系薬剤間での比較に関しては, 経口トリプタン系薬剤についてのメタアナリシスの結果が報告された<sup>7, 13)</sup>。53の臨床試験で24,089

例の症例をもとにプラセボとsumatriptan (100mg)と五つのトリプタン系薬剤, すなわちeletriptan (20mg, 40mg, 80mg), naratriptan (2.5mg), rizatriptan (5mg, 10mg), zolmitriptan (2.5mg, 5mg), almotriptan (12.5mg)が比較検討された。そして, 各トリプタン系薬剤において頭痛の改善効果, 頭痛の消失率, 効果の一貫性, 頭痛の再発率, 忍容性について評価された。これによると, 発作2時間後の頭痛の改善度はsumatriptan 100mgに比較し, rizatriptan 10mg, eletriptan 80mgは有意な改善を示したが, naratriptan 2.5mg, eletriptan 20mg, frovatriptan 2.5mgでは劣っていた。頭痛の消失に関してはsumatriptan 100mgに比較し, eletriptan 80mg, almotriptan 12.5mg, rizatriptan 10mgで有意に認められたが, sumatriptan 25mg, naratriptan 2.5mg, eletriptan 20mgでは効果が劣っていた。また, sumatriptan 100mgに比較し, 頭痛の再発が少ないのはeletriptan 40mg, 80mgであった。痛みの改善効果が持続してみられたもの(服薬2時間後に頭痛が消失し, 24時間以内に再発がみられなかったもの)は, eletriptan 80mg, rizatriptan 10mg, almotriptan 12.5mgであり, eletriptan 20mgで劣っていた。効果の一貫性ではrizatriptan 10mg, almotriptan 12.5mgが勝り, sumatriptan 25mg, naratriptan 2.5mg, eletriptan 20mgで劣っていた。忍容性の点ではeletriptan 80mgが劣っていた。sumatriptan, zolmitriptan, eletriptanにおける比較をTable 3に示す。

## III. トリプタン系薬剤の使い方

### 1. 病型による使用

トリプタン系薬剤は前兆を伴わない片頭痛(migraine without aura), 前兆を伴う片頭痛(migraine with aura)ともに同等な効果がある。国際頭痛学会の片頭痛の分類においてはこれらの病型のみに適応がある。特殊型である家族性片麻痺性片頭痛(familial hemiplegic migraine), 脳底型片頭痛(basilar migraine), 眼筋麻痺型片頭痛(ophthalmoplegic migraine)ではトリプタン系薬剤の有効性, 安全性は確立されてはおらずこれらの病型では用いてはならない。一方, 片

Table 3 Clinical characteristics of oral triptan in comparison with 100mg of sumatriptan

| Drug and dose (mg) | Initial 2 hr relief | Sustained pain free | Consistency of effect | Tolerability |
|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|--------------|
| sumatriptan        |                     |                     |                       |              |
| 50                 | =                   | =                   | = / -                 | =            |
| 25                 | -                   | -                   | -                     | +            |
| zolmitriptan       |                     |                     |                       |              |
| 2.5                | =                   | =                   | =                     | =            |
| 5                  | =                   | =                   | =                     | =            |
| eletriptan         |                     |                     |                       |              |
| 20                 | -                   | -                   | -                     | =            |
| 40                 | = / -               | = / +               | =                     | =            |
| 80                 | + (+)               | +                   | =                     | -            |

= : No difference when compared with sumatriptan, + : better when compared with sumatriptan, - : inferior when compared with sumatriptan (文献 7) を改変)

頭痛以外にトリプタン系薬剤のなかでsumatriptanの皮下注射が群発頭痛に適応がある。

## 2. 使用方法

片頭痛の治療では薬剤の選択にあたり、まず鎮痛薬を処方し無効の場合にトリプタン系薬剤を使用する逐次型治療 (stepped care) がある。一方、重症のものには最初からトリプタン系薬剤を使用する層別治療 (stratified care) がある。この二つの治療法を比較したとき、層別治療の方がよりQOLの改善効果があることが示され<sup>14)</sup>、このようなトリプタン系薬剤の使い方が治療の基本になるものと考えられる。また、鎮痛剤やergotamine製剤を頭痛早期に服用すれば治る場合は、トリプタン系薬剤は特に必要ないと思われる。より好ましいトリプタンは、頭痛を速やかに改善させ、随伴症状にも効果があり、副作用が少なく、頭痛の再発がないものである。薬物動態においては、第二世代のトリプタン系薬剤はsumatriptanに比較し優る点がある。しかし、実際の臨床上の効果についてはメタアナリシスの結果が示すように欧米の報告では明らかな差は示されていない<sup>1, 7, 13)</sup>。

経口トリプタン系薬剤はいずれもおおよそ30分から1時間以内で効果が発現する。また、血中半減期には違いがあるものの三つのトリプタン系薬剤ではいずれも服薬後の再発の問題がある。ト

リプタン系薬剤の効果を考える場合、より重要な点は剤型間での違いと考えられる。sumatriptanの注射は最も投与後の効果発現時間が早く、吐き気が強い患者に有効と考えられる。しかし、この場合、群発頭痛患者同様に自己注射は認められていないため医療機関を受診してのみ注射を受けることができないという制約がある。zolmitriptanの速溶錠は、水を飲まなくてもいつでも服薬ができ、服薬する時間が遅れることなく簡便に、また吐き気のある場合においても使用が可能であることから有用である<sup>15)</sup>。sumatriptanの点鼻薬は今後市販が予定されておりより選択の幅が広がると思われる。

各トリプタンの頭痛に対する効果、再発などについてそれぞれのトリプタン系薬剤の間、またトリプタン系以外の薬剤との間での二重盲検無作為対照試験は限られたものしかない。一般には、ある患者に有効なトリプタンはほとんどの場合の出現する発作に対し効果が得られると考えられる。しかし、薬剤を内服し頭痛の改善を示したものの間でもその程度はさまざま、異なる薬剤の間での再発率の評価は困難なことも多い。今後、トリプタン系薬剤の同一患者における効果の一貫性の有無についての検討も必要になるものと考えられる<sup>16)</sup>。

### 3. 効果が不十分の場合

トリプタン系薬剤は同じ受容体に作用するにもかかわらず、一つのトリプタンがある患者では非常によく効くが、他のトリプタンでは効果が十分でなかったりまったく効かないことがあることが知られている<sup>17)</sup>。このため最初にあるトリプタンを使用し、効果が十分得られない場合は違うトリプタンに変えて投与してみることも必要である。この場合、発作時にトリプタン系薬剤を患者が適切に服薬しているかを常に注意しなければならない。例えば服用の時期のタイミングや鎮痛剤やトリプタン系薬剤の過量の服薬になっていないかをチェックすることは重要である。発作間歇期や予兆を自覚したときに投与しても頭痛発作の予防とはならない。前兆症状に対しては投与を控えるべきであり、前兆期の投与では頭痛発作の抑制効果は明らかではない。一方、服薬時期に関しては頭痛発作のより早い時期に服用した場合のほうが改善が得られるとする報告もある<sup>18)</sup>。発作回数が頻回でなく、患者が自身の頭痛のパターンをよく理解している場合は服薬時期を考慮する必要があるものと思われる。また、domperidoneやmetoclopramideのような制吐剤を予兆期に服用したり、頭痛発作時にトリプタン系薬剤を併用したりすることが有効なことがある。

トリプタン系薬剤の効果が不十分である場合は、頭痛の強度を減弱させるうえでも発作予防薬の適応となる。効果が十分でなかった場合などで漫然とした投与によって過剰投与になり、薬剤誘発性頭痛になる可能性があるため予防薬の投与が必要になる。現在のところ各トリプタン系薬剤において効果発現のうえで個人差があることについての原因は明らかでない。トリプタン系薬剤にいままだ片頭痛での薬理学的機序や受容体選択性について不明のこともあり今後解明しなければならない問題である。

### 4. 使用上の注意点

トリプタン系薬剤による治療において、ergotamine製剤や他のトリプタン系薬剤との併用は禁忌である。また、虚血性心疾患、脳血管障害、調節困難な高血圧患者には使用が禁忌である。心血管系病変をもつ患者ではトリプタン系薬剤の使用は控える必要があり、冠動脈疾患の危険因子をも

つ40歳以上の男性や閉経後の女性は初回投与時には心電図検査を施行することが望ましい。

トリプタン系薬剤は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の併用でセロトニンの作用を増強しセロトニン症候群の発症の可能性があり注意が必要である。さらに三つの薬剤の代謝経路の違いにより併用に注意が必要な主なものを以下に示す。MAO阻害剤服薬中はsumatriptanやzolmitriptanの代謝が阻害され、これらの薬剤の作用が増強する可能性が考えられる。zolmitriptanではCYP 450 1A2を阻害するcimetidineやキノロン系抗菌薬の併用に注意が必要である。eletriptanではCYPP450 3A4を阻害するHIVプロテアーゼ酵素阻害薬は併用禁忌であり、マクロライド系抗生物質(erythromycinなど)、抗真菌薬(itraconazole)、カルシウム拮抗薬(verapamil)、グレープフルーツジュースなどの併用によって薬物間相互作用を引き起こすので注意が必要である。

### おわりに

トリプタン系薬剤により片頭痛患者の治療は大きく変わった。現在、本邦で発売されているsumatriptan, zolmitriptan, eletriptanはいずれも有用な片頭痛発作治療薬である。また、各トリプタン系薬剤で明らかな臨床上の効果に差はないものの、服薬後の頭痛再発がみられる症例があるなど問題点もある。片頭痛に対して正しい使用と今後ともさらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

### 文 献

- 1) Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD: Migraine—current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346: 257-270, 2002
- 2) Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C et al: Ergotamine in the acute treatment of migraine: A review and European consensus. *Brain* 123: 9-18, 2000
- 3) 五十嵐久佳: Sumatriptan. 成人病と生活習慣病 32: 743-749, 2002
- 4) Goadsby PJ: The pharmacology of headache. *Prog Neurobiol* 62: 509-525, 2000
- 5) 濱田潤一: Zolmitriptan. 成人病と生活習慣病 32: 751-757, 2002

## 難治性慢性頭痛の治療 慢性連日性頭痛

市立豊中病院 神経内科

高瀬 靖

はじめに

慢性連日性頭痛は、現在の国際頭痛学会の診断基準に含まれていないが、一般に1日のうち4時間以上の頭痛が1ヶ月に15日間以上6ヶ月以上続く<sup>1)</sup>、と定義されている。この定義からすると2日間で4時間以上、と短く感じられるが、実際は毎日1日中ひどい頭痛が連日続いている方が多く、非常に辛く苦しい頭痛である。

その分類は図1に示すように、Chronic migraine (慢性片頭痛)、Chronic tension-type headache (慢性緊張型頭痛)、New daily persistent headache (新規発症持続性連日性頭痛)、Hemicrania continua (持続性片側頭痛)の4型に分類されている。

この慢性連日性頭痛の治療は困難な場合も少なくないが、一般的な治療で良くならない場合、いろいろな薬剤を適切に使い、頭痛を改善させる必要がある。症状のひどい慢性連日性頭痛を治療していく際に、鎮痛剤、エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤はもちろん大切な薬であるが、慢性頭痛の予防薬がさらに大切な薬剤である。

### 慢性連日性頭痛の検討

まず当院における慢性連日性頭痛の患者数を検討した。対象は、1998年1月より2002年6月までの4年6ヶ月間に、当院に慢性頭痛で来院し、頭痛問診表を用い診察した1560例である。その中で15歳から70歳までの症例で(外傷後頭痛を除く)、慢性連日性頭痛は379例であった(図2)。男性105例(28%)、女性274例(72%)、平均年齢は43.2±15.6歳。

頭痛のタイプは、慢性片頭痛156例(41%)、男性19例、女性137例、平均年齢は39.3±13.2歳)、慢性緊張型頭痛186例(49%)、男性69例、女性117例、平均年齢は46.9

±16.2歳)、New daily persistent headache 37例(10%、男性17例、女性20例、平均年齢は40.9±18.0歳)であった。

### 頭痛予防薬投与症例の検討

次に2002年4月1日より、5月31日までの間に外来を受診し、慢性頭痛の予防薬を投与している症例を検討した。予防薬の種類として、Ca拮抗薬、三環系抗うつ薬、β遮断薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、抗てんかん薬、シプロヘプタジンを対象とし、筋弛緩薬、抗不安薬、ジメトチアジンなどは、予防薬に含めなかった。

頭痛予防薬を投与していた症例は計133例であり(図3)、慢性片頭痛が90例(67%)、慢性緊張型頭痛が37例(28%)、New daily persistent headacheが6例(5%)であった(133例の平均年齢は43.3±14.5歳)。慢性片頭痛は男性13例、女性77例、平均年齢40.1±12.6歳、慢性緊張型頭痛は男性16例、女性21例、平均年齢52.8±14.1歳、New daily persistent headacheは男性4例、女性2例、平均年齢は31.7±16.6歳であった。

またこの133例で、予防薬を何種類使っているかを検討した。予防薬1剤は98例(73%)、Ca拮抗薬31例、三環系抗うつ薬26例、β遮断薬15例、SSRI14例、バルプロ酸12例)、予防薬2剤併用は25例(19%)、予防薬3剤併用は10例(8%)であった。

それぞれの病型でみると、慢性片頭痛は、予防薬1剤が66例(三環系抗うつ薬14例、バルプロ酸7例、β遮断薬14例、Ca拮抗薬31例)、2剤併用が19例(三環系抗うつ薬+バルプロ酸6例、三環系抗うつ薬+β遮断薬5例、バルプロ酸+β遮断薬6例、バルプロ酸+Ca拮抗薬1例、



SSRI+エクセグラン1例)、3剤併用(すべて三環系抗うつ薬+バルプロ酸+β遮断薬)が5例であった。慢性緊張型頭痛では、予防薬1剤が29例(三環系抗うつ薬10例、SSRI14例、バルプロ酸4例、β遮断薬1例)、2剤併用が5例(三環系抗うつ薬+バルプロ酸3例、バルプロ酸+β遮断薬1例、バルプロ酸+SSRI1例)、3剤併用(すべて三環系抗うつ薬+バルプロ酸+β遮断薬)が3例であった。New daily persistent headacheでは、三環系抗うつ薬1剤が2例、バルプロ酸1剤が1例、三環系抗うつ薬+バルプロ酸併用が1例、三環系抗うつ薬+バルプロ酸+シプロヘプタジン併用が1例、三環系抗うつ薬+バルプロ酸+β遮断薬併用が1例であった。

慢性連日性頭痛(Chronic daily headache)の治療

一般的な事で慢性頭痛が良くなる場合はそれで充分であるが、改善しない場合、種々の薬剤を適切に使い、頭痛を改善させなければならない。もちろん鎮痛剤、エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤は、大切な薬剤であるが、慢性頭痛の予防薬がさらに大切な薬剤である。

慢性片頭痛に対しては、まず塩酸ロメリジンを使用するが、効果はさほど強くない。このため、三環系抗うつ薬、β遮断薬、バルプロ酸などを用いる。また慢性緊張型頭痛(New daily persistent headache:新規発症持続性連日性頭痛を含む)に対しては、筋弛緩薬、抗不安薬がよく用いられる。これで良くなる方はそれで充分であるが、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬は、その常用量での耐性、依存性の出現が懸念されており、何ヶ月間もきっちり(例えば、必ず朝、昼、晩)服用するべきではなく、なるべく頓用で服用するようにする。それでも改善を認めなければ、三環系抗うつ薬、バルプロ酸、SSRIなどを使う必要がある。

予防薬1剤で効果が不十分であれば、2剤併用することも考える(3剤併用の事も)。併用すると、効果は確かに上がる。ある予防薬の効果があまり無いからといって、決してあきらめず、じっくりと治療していく事が大切である。

鎮痛剤、エルゴタミン製剤乱用の基準、また症例数

鎮痛剤、エルゴタミン製剤乱用の基準ははっきりと定められたものは無いが、鎮痛剤乱用の基準として、国際頭痛学会の診断基準<sup>2)</sup>に準じ、1ヶ月間にアスピリン50g相当以上服用とした。つまり市販のパファリン<sup>®</sup>(1錠にアスピリン330mg)なら、1回に2錠を2回半、つまり毎日5錠以上連日服用を乱用とし、その他の市販の鎮痛剤でも、頓服で1回分(2錠、あるいは1包)を、1日に最低でも3回以上服用、医師からのNSAIDも、毎日3回以上服用とした。

エルゴタミン乱用の基準は、エルゴタミンを毎日経口で2mg以上服用とした。つまりカフェルゴット<sup>®</sup>、またはクリアミンA<sup>®</sup>などを毎日、2錠以上服用。この鎮痛剤、エルゴタミン製剤の量を毎日3ヶ月以上、頭痛のために服用している症例が対象である<sup>3)</sup>。

鎮痛剤を乱用していた症例は75例(図4)で、男性15例(20%)、女性60例(80%)、平均年齢は45.1±14.9歳、そのうちわけは慢性片頭痛56例(75%、男性6例、女性50例)、慢性緊張型頭痛16例(21%、男性8例、女性8例)、New daily persistent headache 3例(4%、男性1例、女性2例)であった。

鎮痛剤を乱用していた症例75例中、一度に鎮痛剤を中止し得たもの51例(入院で行なったもの20例、外来で行なったもの31例)、予防薬を使いながら徐々に減量していったもの24例であった。

エルゴタミン製剤を乱用していたものは5例(慢性片頭痛5例、男性1例、女性4例、平均年齢49.0歳)で、全症例、一度にエルゴタミン製剤を中止した(入院3例、外来2例)。

鎮痛剤、エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤を乱用している慢性連日性頭痛の入院治療

当院で最近行なっている、乱用症例に対する入院治療について述べる。

1. 入院翌日より、鎮痛剤、エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤を一度に中止する(入院日は許可する)。Rebound headacheの出現する方が多いが、患者さんには我慢していただく。

2. 慢性連日性頭痛に対して、ベンゾジアゼピン系抗不安薬をあまり使用するべきでは無く、その依存性、耐性の出現が懸念されており、徐々に減量、中止していく。
3. カフェインの摂取量を1日に、200mg以下に制限する。
4. 入院日より、アミトリプチリンが使用できれば、アミトリプチリン10mg、1錠を19時に開始する。3日おきくらいに、様子を見ながら増量する。口の渇き、気だるさが出るくらいまで増量する。
5. 鎮痛剤、エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤を一度に中止後、2週間は、鎮痛剤など痛みを抑える薬は一切許可しない。嘔吐が著明であれば、補液、メトクロプラミドの注射、ドンペリドンの坐薬などを用いる。
6. 2週間様子を見て、アミトリプチリン単独では効果が不十分な事が予想されれば、プロプラノロール、またはバルプロ酸を併用する。
7. 2週間後より、鎮痛剤、トリプタン系薬剤の使用を許可するが、1週間に2日間以内に制限する。この場合、坐薬50mg、またはスマトリプタンの注射が望ましい(経口薬と違って、癖になりにくいので)。Rebound headacheが落ち着いてくれば、どんどん外出、外泊をしてもらうようにする。
8. 鎮痛剤、トリプタン系薬剤は、1ヶ月に8日間以内(週に2日間以内)にとどめ、連用、乱用していくのを防ぐ。
9. 頭痛予防薬は、維持量を約3~6ヶ月間位続け、その後減量・中止していく。

#### Non responder について

トリプタン系薬剤に対する Non responder は、よく議論されているが、予防薬に対する Non responder は、ほとんど議論されていない。予防薬に対する Non responder をどのように治療していくのか、大切な問題であり、難しい問題である。

#### 文献

1. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M: Classification of daily and near-daily headaches: Field trial of revised. IHS

- criteria. Neurology. 47:871-875, 1996.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 8(Suppl 7): 54-56, 1988.
3. 高瀬 靖: 薬剤誘発性頭痛、慢性連日性頭痛。ストレスと臨床 13:29-33, 2002.

図1

慢性連日性頭痛(Chronic daily headache)<sup>1)</sup>  
 1日のうち4時間以上の頭痛が、1ヶ月に15日間以上、6ヶ月間以上続く。

分類

- ・ Chronic migraine (慢性片頭痛)
- ・ Chronic tension-type headache (慢性緊張型頭痛)
- ・ New daily persistent headache (新規発症持続性連日性頭痛)
- ・ Hemicrania continua (持続性片側頭痛)

図2 慢性連日性頭痛 379例

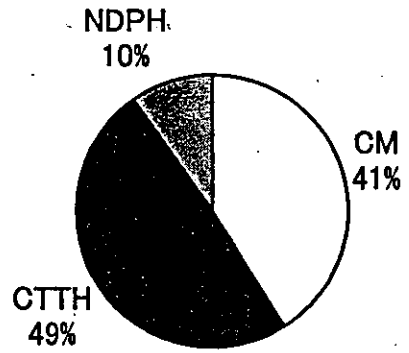
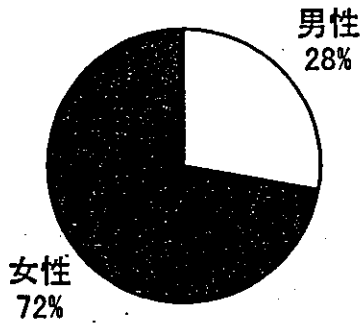


図3 頭痛予防薬投与症例 133例

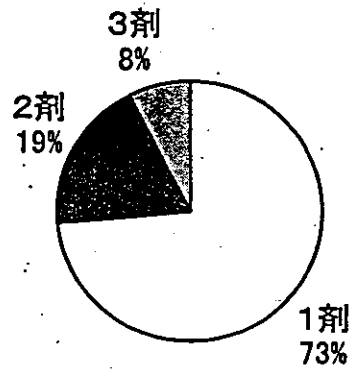
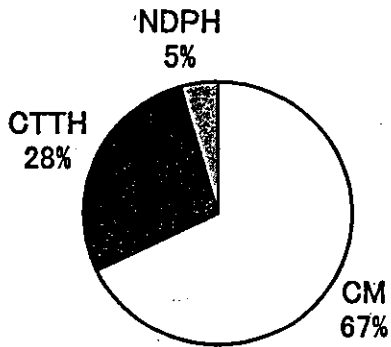
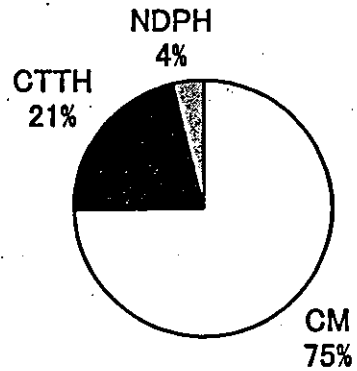
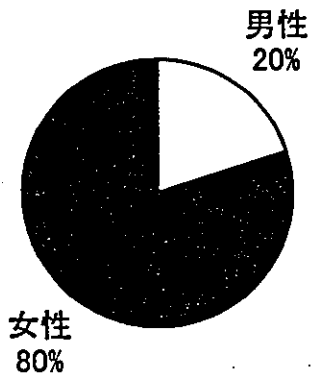


図4 鎮痛剤乱用 75例



CM 慢性片頭痛  
 CTTH 慢性緊張型頭痛  
 NDPH 新規発症持続性連日性頭痛

# 一次性 new daily persistent headache の臨床的検討 —43 例の発症様式, 誘因, 発症年齢, 男女比, 頭痛の性状, 頻度について—

高瀬 靖 中野 美佐 巽 千賀夫

**要旨:** New daily persistent headache (以下 NDPH) について検討した。当院で最近 5 年 6 カ月間に経験し, 治療した慢性頭痛患者 1,974 例中, 一次性 NDPH は男性 21 例, 女性 22 例, 計 43 例であった。その発症様式は, とくに誘因が無く発症したものの 28 例(65%), ストレスが誘因となったもの 7 例(16%), ウイルス感染後 5 例(12%), 手術後(頭頸部以外) 3 例(7%) であった。頭痛の性状は, 重い, 締め付けられる 31 例(72%), ズキズキ, 拍動性 4 例(9%), 両方の性状が混ざったもの 8 例(19%) であった。もともといわゆる頭痛持ちでない方が急にひどい頭痛持ちとなり, その治療は困難である事が多く, この病型を認識する事が大切と考えられた。

(臨床神経, 43: 533—538, 2003)

Key words : new daily persistent headache, chronic daily headache

## はじめに

New daily persistent headache (以下 NDPH) および chronic daily headache (以下 CDH) は, 現在の国際頭痛学会の分類, 診断基準<sup>1)</sup>にはふくまれていない。しかし, 重症の慢性頭痛患者を診断, 治療する際に, 片頭痛と緊張型頭痛を完全に区別する事が困難なばあいが少なくなく, 両者の性状を合わせ持った頭痛が多いため, 主に米国の頭痛研究者を中心として, CDH の病名, 分類が検討されてきた。CDH は 1 日に 4 時間以上の頭痛が 1 カ月に 15 日間以上続くものと定義されており, Silberstein らにより, 4 つの病型に分類されている<sup>2)</sup>。chronic migraine, chronic tension-type headache (慢性緊張型頭痛), new daily persistent headache, hemicrania continua である。

この中で NDPH は, もともと頭痛をほとんど経験した事の無い方が, ある日より(たとえば何年の何月何日の何時から)急に頭痛が出現, 持続している頭痛である。Chronic migraine, chronic tension-type headache, hemicrania continua の 3 病型に関して異論は少ないが, NDPH については, 患者数が少なく, 発症の原因がまったく不明であるため, その疾患の存在を疑問視する声もある。しかしわれわれは日常診療で, 大変重症の慢性頭痛患者を数多く診察, 治療しているが, 多くの患者が発症した当初は片頭痛または緊張型頭痛と区別が比較的容易であったものが, 頭痛が慢性化, 重症化し, 毎日のように頭痛が出現するようになると, 片頭痛, 緊張型頭痛と区別することが困難となり, いわゆる混合型頭痛と診断せざるを

えないばあいが大変多い事を実感している。そのため, 必ず発症した当時の頭痛の性状を詳しく問診し, 初めの頃の頭痛はどのような頭痛であったか, またどのような経過で慢性化し, 重症化してきたのかを聞くように努力している。Table 1 はわれわれの施設で使っている頭痛問診表であるが, その中の 1 番目の項目, いつごろから頭痛, 頭重がおこるようになりましたか, という項目を, とくに詳しく問診で確認している。この中で, もともとほとんど頭痛など経験した事の無かった方が, 急激に頭痛が発症し, その後ずっと頭痛が続くようになった患者群が明らかに存在する。このタイプ (NDPH) の頭痛の性状は, 一般的な慢性緊張型頭痛と症状が似ていることが多いが, 治療に困難をともなう事が多い。また慢性緊張型頭痛は, 普通は反復発作性緊張型頭痛が徐々に増悪して, 慢性緊張型頭痛へと移行していったタイプが大部分であり, NDPH の発症様式が急激であるのに対し, 明らかに発症の形式がことなっている。これらの事よりわれわれは, NDPH は一般的な慢性緊張型頭痛とはことなる頭痛である, という認識を持って治療にあたっている。

世界的に NDPH を詳細に検討した報告は大変少なく, その頻度, また何が誘引となって発症するのか, などまったく不明であり, 本邦で現在まで NDPH を検討した報告はみられない。今回われわれは, 当院で経験し治療をおこなった一次性 NDPH 43 例を検討し, 発症年齢, 男女比, 発症様式, 誘引, 頭痛の性状, 頻度などを詳細に検討した。

Table 1 Headache patient questionnaires used in Toyonaka Municipal Hospital

Headache questionnaire

Today's date: \_\_\_\_\_

This questionnaire can help you and your doctor improve the management of your headaches.  
Please answer the following questions about all your headaches you have had.

Name: \_\_\_\_\_ Sex: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_

1. When did your headaches begin? Did the headaches start slowly and get stronger?  
Or did they start suddenly at a strong level?
2. Where is the location of pain at onset and the way it spreads?  
How often do the headaches occur?
3. How would you describe the pain? Is it throbbing, pulsing, pressure, tightness, etc.?
4. How severe are your headaches? Is your pain throbbing, or pounding?
5. How long do your headaches usually last?
6. Does the intensity of your headaches vary throughout the day?
7. What are the aggravating or precipitating factors of your headaches?
8. What are the ameliorating factors of your headaches?
9. Do you have any warning signs or vague premonitions about the headaches before they start?
10. Are your headaches associated with nausea or vomiting?
11. Do you have a severe stiffness in the neck?
12. Have you ever been or are you currently being treated for any of the following diseases?  
a) eyes b) ears c) nose d) teeth
13. Please list any tests you have had for your headaches (e.g., CT scan, MRI, X-Ray, EEG, etc.)
14. What medications do you take for the headaches, or associated symptoms such as nausea?  
Which one works best?
15. Do you have any parents or siblings with a history of headaches?
16. What kind of headache do you think you have?

Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital

Table 2 Proposed criteria for new daily persistent headache<sup>2)</sup>

- A. Average headache frequency > 15 days/month for > 1 month.
- B. Average headache duration > 4 hours/day (if untreated).  
Frequently constant without medication but may fluctuate.
- C. No history of tension-type headache or migraine which increases in frequency and decreases in severity in association with the onset of NDPH (over 3 months).
- D. Acute onset (developing over < 3 days) of constant unremitting headache.
- E. Headache is constant in location.
- F. At least one of the following:
  1. There is no suggestion of one of the disorders listed in groups 5-11\*.
  2. Such a disorder is suggested, but it is ruled out by appropriate investigations.
  3. Such disorder is present, but first headache attacks do not occur in close temporal relation to the disorder.

\* Disorders listed in groups 5-11 refer to International Headache Society diagnostic groups.

### 対象および方法

対象は、当院にて1997年11月より2003年4月までの5年6カ月間に頭痛問診表をもちい診察、治療した慢性頭痛1,974例中の一次性NDPH 43例である。SilbersteinらのNDPHの診断基準 (Table 2) では、A. 頭痛が1カ月に15日間以上、1カ月以上持続。B. 1回の頭痛は、1日に4時間以上。C. NDPHの発症に関し、緊張型頭痛や片頭痛がその頭痛の程度は軽減するも、頻度が増したものではない。D. 3日以内に発症し、頭痛がその後持続する。E. 頭痛の部位は一定である。F. 器質的疾患との関連を否定できる。とされているが、われわれはさらに診断基準を厳しくし、Aの項目で、頭痛が

3カ月以上持続している症例を対象とした。

また二次性のNDPHを除外するため、交通事故後などの外傷後頭痛、頭頸部手術後の頭痛、また脳炎、髄膜炎、脳血管障害後の頭痛などの症例は対象にふくめなかった。そして全症例の、その発症年齢、持続期間、男女比、発症の誘因、頭痛の部位、性状、頻度、家族歴などを詳しく検討した。

### 結 果

男性21例、女性22例、計43例であり、とくに男女差をみとめなかった。43例の平均年齢は $38.2 \pm 17.3$ 歳であり、男性の平均年齢は $36.1 \pm 16.2$ 歳、女性の平均年齢は $40.2 \pm 18.4$ 歳であった。発症年齢をみると、13歳から73歳であり、平均発

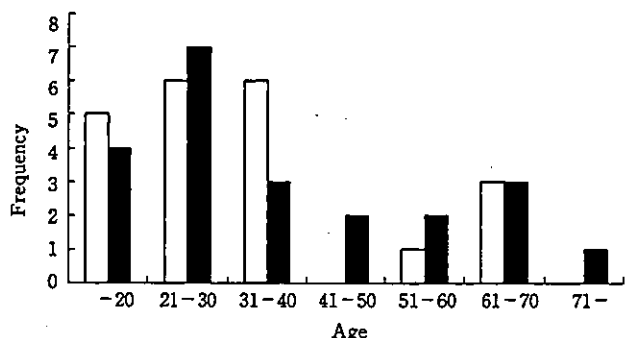


Fig. 1 Age of the onset in men (□) and women (■) with the primary new daily persistent headache  
Peak age of the onset was the second, third and fourth decade in men and the third decade in women.

症年齢は  $34.8 \pm 17.5$  歳であった。男性の平均発症年齢は  $33.1 \pm 16.7$  歳、女性の平均発症年齢は  $36.4 \pm 18.5$  歳と、発症年齢もとくに男女差をみとめなかった。頭痛の持続期間は発症から短いもので3カ月、長いものでは27年におよび、平均罹病期間は、 $41.7 \pm 72$  カ月であった。発症年齢は、男性は10歳代、20歳代、30歳代がそれぞれ5例、6例、6例と多く、女性は20歳代が7例ともっとも多かった (Fig. 1)。

また発症様式は、3日以内に頭痛が出現し、その後ずっと続くようになったのであるが、いつから発症したか(何年の何月何日のあの時から)完全に答えられるもの35例と81%を占めた。その他の8例も、発症前はほとんど頭痛を経験した事は無く、急に頭痛が発症した当時の事を、おおまかに答える事ができた。

その発症の原因となる誘因は、とくに何の誘因も無く発症したもの28例(65%)、ストレスが誘因となったもの7例(16%:それぞれ、学校でのいじめ、雨の中の辛いクラブ活動、転校のストレス、親の介護疲れ、突発性難聴で入院、入社試験の面接後、髪の毛が薄いとからかわれた)、ウイルス感染後が5例(12%:普通感冒3例、インフルエンザ1例、手足口病1例)、頭頸部以外の手術後が3例(7%:子宮筋腫の手術後が2例、人工透析用のシャント手術後が1例)であった (Fig. 2)。

また当院に来院するまでの平均罹病期間は41.7カ月と長期であったが、すべての症例で、様々な医療機関を受診し、充分検査をしても異常が無く、鎮痛剤、筋弛緩薬、抗不安薬などを投与されるも改善せず、頭痛が持続している症例ばかりであった。

NDPHを発症するまでに頭痛を経験した事のある症例は5例で、その分類は片頭痛が2例、緊張型頭痛が3例であった。NDPHが発症するまでまったく頭痛を経験した事の無いものが38例(88%)と大半を占めた。頭痛の持続時間は、ほとんどの症例で毎日一日中であり、全症例とも辛い頭痛を訴えた。

頭痛の部位は、両側性39例、片側性4例、また、頭全体22例、前頭部4例、頭頂部3例、後頭部6例、側頭後頭部1例、前頭頭頂部1例、前頭頭頂後頭部1例、頭頂後頭部が2例、側

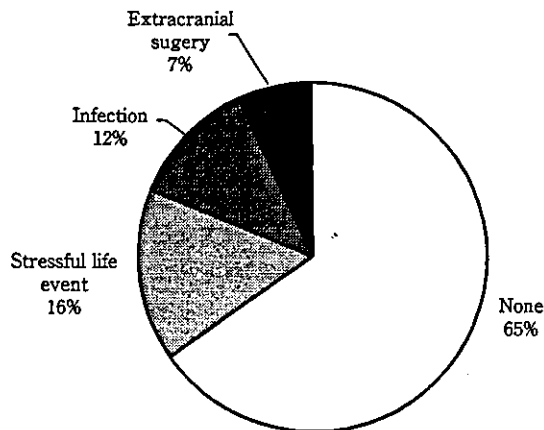


Fig. 2 Cause of onset

Onset of the headache occurred in relation to a stressful life event in 16%, an infection in 12% and an extracranial surgery in 7%. Any precipitating events could not be identified in approximately two-third of patients (65%).

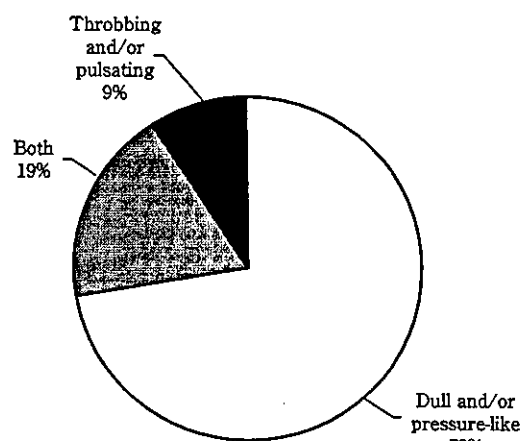


Fig. 3 Quality of the headache was described as dull and/or pressure-like sensation in 72%, throbbing and/or pulsating sensation in 9%. In 19% both sensation was described.

頭頭頂部1例、両こめかみ1例、両眼の奥1例であった。頭痛の性状は、重い、締め付けられる31例(72%)、ズキズキ、拍動性が4例(9%)、両方の性状が混ざったもの8例(19%)であった (Fig. 3)。家族歴で、父または母に頭痛があったもの8例、無いもの33例であった。また随伴症状では、吐き気18例、幻暈7例であった。なお Epstein-Barr ウイルスの抗体価は、頭痛に対する保険適応上の問題もあり、今回の検討では測定しなかった。罹病期間は、3カ月から6カ月まで12例、7カ月から1年まで8例、1年から2年まで10例、2年から3年まで4例、3年以上が9例であった。さらに、低髄液圧症候群をうたがわせる症例(臥位で頭痛が軽減し、体をおこすと頭痛が増強する)はみとめられず、肥満症例もみとめなかった。

また鎮痛剤を乱用していたものは3例であったが、NDPHを発症後、2,3年経過し、徐々に鎮痛剤を多量に服用するよう

になった症例のみであり、鎮痛剤の連用、乱用により頭痛が増悪し、毎日続くようになった症例は存在しなかった。

## 考 察

NDPHは、現在の国際頭痛学会の診断基準にふくまれていないが、米国を中心として、その病型が広く認識されている。1日のうち4時間以上の頭痛が、1カ月に15日間以上続くものをCDHと定義しており、CDHを4病型に分類している。この中で、chronic migraineは、もともと片頭痛が時々出現していたものが、年齢とともにその発作の程度は軽減するものの、頭痛発作が頻回になっていくものであり、chronic tension-type headache (慢性緊張型頭痛)は、もともと緊張型頭痛が時々出現していたものが、徐々に増悪、慢性化したもの、とされている。また、hemispheric continuousは、持続性の片側の顔面痛、頭痛で、インドメタシンにより、著明に軽減する、という特徴のある頭痛である。現在の国際頭痛学会の慢性緊張型頭痛の診断基準では、発症形式については触れられていない。一般に慢性緊張型頭痛の発症形式は、もともと反復発作性緊張型頭痛が時々出現していたものが徐々に増悪し、慢性緊張型頭痛へと移行していったものがほとんどである。しかし、慢性緊張型頭痛様の症状で来院する症例の中に、明らかに発症が急激で(たとえば何年の何月何日のあの時から)、その後ずっと頭痛が持続する症例が存在する(NDPH)。SilbersteinらのNDPHの診断基準では1カ月以上となっているが、われわれはNDPHをさらに厳密に定義し、頭痛が3カ月以上続くものを対象とした。この理由は、日常診療上、頭痛を主訴に来院する患者は大変多いが、本人にとって初めての頭痛であっても、その頭痛が1,2週間くらい続く事は多く、さらに長い方は1カ月位頭痛が持続する事があるためである。よって頭痛の持続期間をSilbersteinらのNDPHの診断基準より長くし、3カ月とした。

NDPH以外の3病型は、世界的に広くみとめられているが、NDPHについては患者数が少なく、またその頭痛の性状から慢性緊張型頭痛の中にくめらば多いようである。しかしわれわれは、発症時の状況を詳しく問診した上で、NDPHは発症が急激であり、さらに治療に対する反応が悪い症例が多い事により、一般的な慢性緊張型頭痛(反復発作性緊張型頭痛から慢性緊張型頭痛へと移行していったタイプ)とはことなる頭痛であると考えている。NDPHの頭痛の性状は、われわれの検討では、重い、締め付けられる31例、ズキズキ、拍動性が4例、両方の性状が混ざったもの8例であり、慢性緊張型頭痛と症状が似ている症例は計39例(91%)であった。

NDPHに関する文献は世界的にも大変少なく、この頭痛のタイプが、慢性緊張型頭痛と同じのものと考えていいのか、またはまったく別の頭痛であるのか、一定の見解はえられていない。Li<sup>3)</sup>は、56例のNDPHを検討し、女性40例、男性16例、発症年齢は12歳から78歳で、女性は10, 20歳代、男性は40歳代に発症した例が多く、また82%の症例で、その発症した

日を正確に答える事ができた、と報告している。また発症は、感染症に関連したものが30%であり、発症以前に頭痛の既往のあるものは38%、家族歴のあるもの29%であった、としている。そしてNDPHは女性に多い疾患であり、片頭痛様の症状をともなった持続性の頭痛である、と結論付けている。しかし、われわれの検討ではとくに性差は無く、片頭痛様の随伴症状も少なく、むしろ慢性緊張型頭痛の性状に似たものが多かった。

NDPHの予後については、最初にNDPHを報告したVanast<sup>4)</sup>は、無治療で、男性の86%の症例が2年以内に頭痛が自然に消失、女性では2年以内に73%が消失した、と報告している。われわれの症例でも、さらに長期間追跡調査をすれば、頭痛が消失していく可能性も否定はできないが、頭痛がひどく治療抵抗性で、予後不良の症例が多いのは事実である。その発症に関しては、Diaz-Mitoma<sup>5)</sup>はEBウイルス感染症による可能性が高く、32例のNDPH中、84%にEBウイルス感染が確認できた、と報告している。またSantoni<sup>6)</sup>は、108例のNDPHを検討し、25.9%にサルモネラなどの消化管感染症、同じく25.9%にColiなどの尿路感染症、14.8%にストレプトコッカス感染症がみられた、と報告しているが、頭痛の平均持続時間は13.8日であり、これは一般的なウイルス感染による頭痛の可能性が高いと思われる。しかし今回のわれわれの検討では、ウイルス感染に関係がある、と答えた症例は12%に過ぎず、88%はウイルス感染との関係はみとめられなかった。感染症後に発症したものは、ウイルス感染による症状の軽い髄膜炎後の持続する頭痛の可能性も否定できないが、当院に来院するかなり前の感染であり、髄液検査を施行した症例は1例も無く、ウイルス性髄膜炎を発症していたかどうかは不明である。「ストレスが誘因と思う。」と答えた症例は16%であり、手術後に発症した症例は7%であった。手術後に発症した症例では、手術のストレスが関係している可能性もあり、また手術時の腰椎麻酔時に、誤って髄腔内まで穿刺し、その後の低髄液圧による頭痛が、ずっと持続している可能性も考えられるが、詳細は不明である。しかしウイルス感染後、ストレスによるもの、手術後の症例などをすべて合わせても全体の35%に過ぎず、まったく誘引の無い症例が65%と約2/3を占めた。なぜとくに誘因も無く急激に発症するのか、その原因はまったく不明である。

さらに、Goadsby<sup>7)</sup>は、低髄液圧性頭痛、特発性頭蓋内圧亢進症による頭痛などの二次性NDPHを正しく除外診断することの必要性を述べている。われわれの43例では、当院で腰椎穿刺をおこない、髄液圧を測定した症例は無いが、低髄液圧症候群にみられる症状、つまり臥位で頭痛が軽減し、身体をおこすと頭痛が増強する症例は1例も無く、また低髄液圧症候群をうたがった症例自体がまったく無かったため、造影MRIは全例において施行していない。また既報告で特発性頭蓋内圧亢進症によくみられる20歳から44歳の肥満女性<sup>8)</sup>はわれわれの症例には存在しなかった。

さてNDPHの治療であるが、症状が慢性緊張型頭痛と似ており、われわれは慢性緊張型頭痛と同様の治療をおこなって

いる。つまりまず一般的な事、すなわち頭痛がおこりやすい誘因を避ける、ストレスを避ける、規則正しい生活をする、姿勢を正し、適度に運動・体操・ストレッチ・マッサージをする、枕を低くし、なるべく自分に合った枕で寝る、目・鼻・歯などが悪い人はまず必ず治療をする、などである。これらで頭痛が良くなる症例はそれで充分であるが、改善しないばあい、薬剤を適切に使用し、頭痛を軽減させる必要がある。薬剤として、まず筋弛緩薬、抗不安薬をもちいるが、あまり効果がみられないばあい、三環系抗うつ薬、セロトニン再取り込み阻害薬などをもちいて治療していくことは、慢性緊張型頭痛と変わりはない。しかしもともと頭痛をほとんど経験した事の無かった方が、急に頭痛持ちとなり、心の焦り、焦燥感が強く、自分の頭痛とうまく付き合っていく、という考え方になることができず、慢性緊張型頭痛よりも治療が難しい事が多い。

Evansら<sup>9)</sup>も、Vanestらが報告したような予後良好な疾患とは考えておらず、CDHを治療する際に使用する抗うつ剤、抗てんかん薬などをもちいても予後不良例が多く、治療抵抗性が多い、と報告している。われわれの症例もEvansらと同様に、慢性緊張型頭痛よりも難治例が多いのは事実である。またEvansらは、鎮痛剤を多量に使用している症例が多く、鎮痛剤乱用により頭痛が慢性化しCDHへと移行していった症例と区別しなければならない、と述べている。われわれの症例では、鎮痛剤を乱用していたものは3例であったが、NDPHを発症後、2,3年経過し、徐々に鎮痛剤を多量に服用するようになった症例のみであった。またNDPHの頻度であるが、世界的にも発症頻度はまったくわかっていない。今回の調査では慢性頭痛で当院を受診した1,974例中の43例で2.2%であった。当院を受診する症例は重症の慢性頭痛患者が多いが、その2.2%であり、少ない頭痛であると思われる。また群発頭痛は1,974例中の108例であり、NDPHはその1/2から1/3の頻度である。単純に比較はできないが、おそらく群発頭痛患者の半数以下の頻度と思われ、患者数としては大変少ないが、このような病態があることを認識し、慢性頭痛の治療をおこ

なう必要がある。

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) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al : Classification of daily and near-daily headaches : Proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994 ; 34 : 1-7
- 3) Li D, Rozen TD : The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002 ; 22 : 66-69
- 4) Vanast WJ : New daily persistent headaches : definition of a benign syndrome (abstr). *Headache* 1986 ; 26 : 318
- 5) Diaz-Mitoma F, Vanast WJ, Tyrrell DLJ : Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. *Lancet* 1987 ; 1 : 411-414
- 6) Santoni JR, Santoni-Williams CJ : Headache and painful lymphadenopathy in extracranial or systemic infection : etiology of new daily persistent headaches. *Intern Med* 1993 ; 32 : 530-532
- 7) Goadsby PJ, Boes C : New daily persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 (Suppl II) : ii6-ii9
- 8) Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ : Headache associated with non-vascular intracranial disease. In *Headache in clinical practice*, 1st ed, ed by Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ, Isis Medical Media, Oxford, 1998, pp143-164
- 9) Evans RW, Rosen TD : Etiology and treatment of new daily persistent headache. *Headache* 2001 ; 41 : 830-832



## Abstract

**Primary new daily persistent headache (NDPH) : clinical characteristics of forty-three cases in Japan**

Yasushi Takase, M.D., Misa Nakano, M.D. and Chikao Tatsumi, M.D.

Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital

Although the primary chronic daily headache is subdivided into chronic migraine, chronic tension-type headache, hemicrania continua, and new daily persistent headache (NDPH), the characteristics of NDPH have not been well studied in Japan. The purpose of this study is to investigate the clinical characteristics of the primary NDPH. Twenty-one men and twenty-two women with primary NDPH, aged 14 to 73 years were diagnosed at Toyonaka Municipal Hospital from November 1997 to April 2003. Age of the onset ranged from 13 to 73 years (mean, 34.8). The onset of headache occurred in relation to a stressful life event in 16%, a systemic infection in 12% and an extracranial surgery in 7%. Any precipitating events could not be identified in approximately two-third of patients (65%). Quality of the headache was described as dull and/or pressure-like sensation in 91%, throbbing and/or pulsating sensation in 28%. NDPH needs further study, because it appears to be one of the most refractory headaches.

(Clinica Neurol, 43 : 533—538, 2003)

**Key words :** new daily persistent headache, chronic daily headache

原 著

## 頭痛外来開設により受診率が急増した 片頭痛患者についての検討

多田由紀子, 根来 清, 小笠原淳一, 川井元晴, 森松光紀

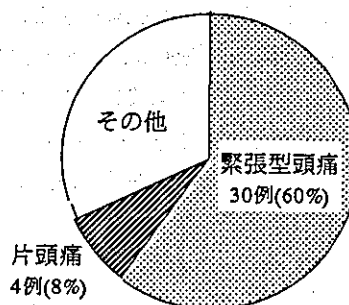
山口大学医学部高次統御系・神経内科学講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 頭痛専門外来, 片頭痛

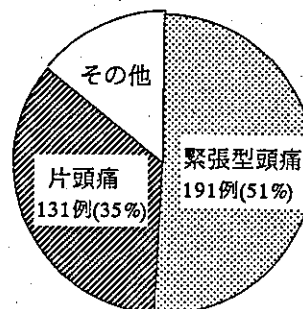
### はじめに

近年, 片頭痛治療薬としてトリプタン製剤が登場してきたことを契機に, 頭痛患者のquality of life (QOL) の向上を目的に, 頭痛診療の見直しが叫ばれるようになってきた。当科では2001年9月に頭痛専門外来を開設した。その前後にローカル新聞やニュースで取り上げられたこともあり, 新患者に占める頭痛患者数の割合を開設後の8カ月間と前年の同時期とで比較検討した結果, 11.7%から47.0%へと開設前後で4倍程度の増加が認められた。また, 新患者に占める緊張型頭痛の割合は7.0%から23.9%へ, 片頭痛の割合は0.9%から16.4%へといずれも開設後に有意に増加した。ここで, 全頭痛患者に占める緊張型頭痛の割合は30/50例(60%)から191/375例(51%)へと若干減少しているのに対し, 片頭痛患者は4/50例(8%)から131/375例(35%)へと著明な増加がみられた。また, この片頭痛患者の受診率増加の傾向は, その後も長期的に観察された(図1)。以上の結果より, これまで頭痛患者, 特に片頭痛患者が当科外来への受診を控えていた可能性があると考え, その原因につき, アンケート調査を用いて検討を行なった。

(1) 2000年9月~2001年4月 (頭痛患者総数: 50例)



(2) 2001年9月~2002年4月 (頭痛患者総数: 375例)



(3) 2002年5月~2003年12月 (頭痛患者総数: 184例)

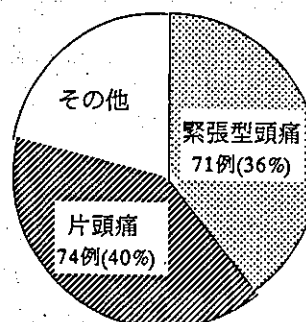


図1. 頭痛患者の内訳

平成15年8月12日受理

対象・方法

頭痛専門外来開設後2001年9月1日から2002年4月30日の期間中に当科を受診した頭痛患者のうち、国際頭痛学会の診断基準(1988年)により片頭痛と診断された患者131例の中から72例を無作為で選択し対象とした。年齢、性別、罹病期間、当外来受診前の頭痛の頻度・程度、医療機関への受診状況(未受診者はその理由について)、頭痛に対する対処方法、当外来を受診したきっかけ、および当外来受診の一番の目的について、質問紙自己記入法でアンケート調査を行なった。

結果

男性7例、女性43例の合計50例より回答があった(回収率69.4%)。年齢の内訳は、10~20歳代10例、30~40歳代22例、50歳以上18例。平均罹病期間は15.3年、片頭痛の発現頻度は、一ヶ月平均7.3回であった。アンケート調査の結果のまとめを図2に示す。

(1) 当外来受診前の頭痛の程度

|                 |                 |                      |
|-----------------|-----------------|----------------------|
| 日常生活ができない (16%) | 日常生活に支障あり (66%) | 日常生活に支障ないが気になる (18%) |
|-----------------|-----------------|----------------------|

(2) 当外来受診前の医療機関への受診状況

|            |                        |                 |            |
|------------|------------------------|-----------------|------------|
| 定期受診 (12%) | 不定期に受診して治療を受けていた (32%) | 頻度のみで治療なし (30%) | 受診なし (26%) |
|------------|------------------------|-----------------|------------|

(3) 当外来を受診したきっかけ

|                                 |                      |                 |
|---------------------------------|----------------------|-----------------|
| 頭痛専門外来の開設を新聞・ニュースで直接知って受診 (66%) | 頭痛外来を知人から聞いて受診 (20%) | 他院・他科から紹介 (12%) |
|---------------------------------|----------------------|-----------------|

(4) 当外来を受診した一番の目的

|                |                |           |
|----------------|----------------|-----------|
| 頭痛の治療を希望 (74%) | 頭痛の原因を知る (20%) | 検査希望 (6%) |
|----------------|----------------|-----------|

図2. アンケート調査結果のまとめ

1. 当外来受診前の頭痛の程度

「日常生活ができない」8例(16%)、「日常生活に支障あり」33例(66%)、「日常生活に支障はないが、気になる」9例(18%)、「症状はあるが、あまり気にならない」が0例(0%)であった。

2. 当外来受診前の医療機関への受診状況

「定期的(2~4週間に1回)に通院して治療を受けていた」6例(12%)、「頭痛がひどいときなど、不定期に受診して治療を受けていた」16例(32%)、「頭痛に関する検査は受けたことがあるが未治療」15例(30%)、「頭痛に関して、病院・診療所を受診したことはない」が13例(26%)であった。医療機関を受診したことのない理由としては、「受診したいと思っていたが、どこに受診してよいかわからなかった」が13例中7例で最も多く、その他「頭痛という症状で病院へ受診するのは大げさな感じがしていた」3例、「市販の鎮痛剤がどうにか効いていた」2例、「今回が気になる初めての頭痛であった」が1例という結果であった。

3. 当外来を受診したきっかけ

「頭痛専門外来が開設されたことを、新聞やニュースで直接知って受診した」33例(66%)、「頭痛専門外来があることを知人から聞いて受診した」10例(20%)、「他院あるいは他科からの紹介で受診した」6例(12%)、「その他」が1例であった。

4. 当外来を受診する前の頭痛に対する対処方法 (複数回答可)

「市販の鎮痛剤を服用していた」33例、「病院・診療所から処方された鎮痛剤を服用していた」22例、「寝ていた」24例、「服薬せずに我慢していた」が8例であった。

5. 当外来を受診した一番の目的

「頭痛を治療して欲しかった」37例(74%)、「頭痛の原因が知りたかった」10例(20%)、「頭痛に関する検査をして欲しかった」が3例(6%)であった。

考察

アンケート調査の結果より、当科頭痛専門外来を受診した片頭痛患者は、頭痛の頻度が比較的高く重症度も高いことがわかる。また、その多くが頭痛の原因・精査よりも治療を目的に受診していることから、片頭痛患者はQOLが阻害されるため、頭痛治療への関心が高いと考えられる。その一方、当外来

受診前の医療機関への定期受診率は低く、半数ちかくの患者は医師からの薬剤処方を受けていない。このような結果の背景には、医療機関側の問題点として、1) 頭部画像検査による器質的疾患の除外のみを行い、片頭痛の診断が不十分である、2) 片頭痛と診断できても治療に対する知識が不十分で患者が満足していない、3) 患者に対して診断・治療に関する十分な説明ができていない、などが挙げられる。また、患者側では、4) 器質的疾患の除外のみで安心して治療を希望しない、5) 頭痛で受診することを恥ずかしく感じている、など片頭痛が治療の対象になることを認識していないことが問題点として挙げられる。当科受診者の多くが頭痛専門外来の存在を知って受診していることから、これまで専門的な治療を受けたいと思っても受診すべき病院・診療科がわからなかった例も多く存在し、頭痛診療を行う施設についての情報提供不足も、現在の頭痛医療における問題点であることが示唆された。このような頭痛治療に関する情報提供の手段として、当科頭痛専門外来開設時のマスコミによる広報活動はたいへん効果的<sup>2)</sup>であり、市外・県外の遠方からも多数の片頭痛患者が受診し、頭痛の程度・頻度の改善に伴いQOLの向上をもたらしている。

日本人成人のうち、片頭痛で時々寝込む以上の日常生活障害を有する患者は約120万~290万と推定されている<sup>3)</sup>。Sakaiら<sup>4)</sup>も、片頭痛患者の多くが頭痛によって日常生活に支障をきたしているにもかかわらず、その多くが医療機関を受診せず、市販の薬剤を使用しているという結果を示しており、村井ら<sup>5)</sup>は、病院職員においても同様の傾向であることを報告している。なお、Sakaiらの報告例では、頭痛の程度は日常生活ができないが4%、支障ありが40%であるのに比し、当外来受診者ではそれぞれ16%、66%と重症例がより多かった。また、彼らは、片頭痛患者の医療機関への定期受診者が2.7%、未受診者が69.4%と報告しているのに対し、今回の検討では受診率が比較的高い値を示していた。この点に関しては、Sakaiらの調査で対象となった一般片頭痛患者の受診状況と異なり、頭痛専門外来を受診するような患者は、頭痛の程度がより高度で頭痛治療に対する関心も高く、当外来受診前にすでに医療機関を受診している例が比較的多かったためと考えられる。その他、片頭痛患者の医療機関への受診率に影響

を与える因子として、加齢、既婚女性、頭痛の頻度の増加、持続時間の延長、市販薬が無効、随伴症状の悪化などが挙げられている<sup>6)</sup>。

泉ら<sup>7)</sup>は、一般脳外科外来と頭痛専門外来の頭痛初診患者につき比較検討を行っている。一般外来においては半数以上が1回しか受診していないのに対し、頭痛専門外来では3回以上の受診者の割合が高く、社会的に多忙と考えられる30歳代患者が多いことから、ADLが阻害される高度な頭痛患者を中心に頭痛治療へのニーズが高い可能性を指摘している。

国外においても、片頭痛患者の受診率が低いことを取り上げた報告は少なくなく、また、自分の頭痛が片頭痛であることを認識していない例も多いことから、一般診療医における片頭痛の診断精度の向上、および医師と患者のコミュニケーションの重要性を指摘する報告も認められる<sup>8)</sup>。このように、国内外ともに頭痛医療に関して共通の問題点を抱えていることがわかる。

## 結 論

1. 頭痛専門外来開設後に、片頭痛患者の受診率が急増した原因について検討を行った。
2. 片頭痛患者の多くは頭痛の専門的な治療を希望しているが、受診科がわからず、また、一般医療機関を受診しても検査が主体で十分な治療を受けていない例が多いことがわかった。
3. 以上は、今後の頭痛医療における重要な課題と思われた。

## 文 献

- 1) 柿沼 進, 根来 清, 多田由紀子, 森松光紀. 頭痛専門外来開設に伴う外来受診状況の変化—マスコミを用いた広報活動の影響について—. 神経治療 2003; 20: 63-69.
- 2) 根来 清, 森松光紀. 疫学からみた頭痛の社会的意義. *Brain Medical* 2000; 12: 11-19.
- 3) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; 17: 15-22.
- 4) 村井麻衣子. 病院職員における片頭痛とその受療行動 (会). 神経治療 2002; 19: 292.