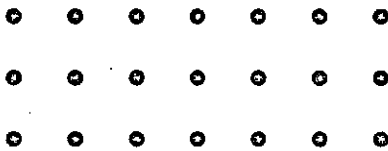


○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
○ ○ 特 集 ○ ○
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

頭痛の原因

—発症のメカニズム—

荒木信夫 埼玉医科大学神経内科 教授



SUMMARY

頭蓋内で痛覚を有するのは血管系と硬膜の一部で、脳実質などでは疼痛を感じることはできない。頭蓋内で疼痛を感じる諸組織に分布し、頭痛の発生に關与する感覚神経は三叉神経第1枝および第1, 2, 3頭神経である。Moskowitzらはtrigeminovascular systemを介するneurogenic inflammationは片頭痛のモデルになりうると考え、trigeminovascular theoryを提唱した。群発頭痛では、側頭骨の頸動脈管内で内頸動脈が拡張し交感神経を圧迫し、その機能を抑制すると同時に、血管周囲に炎症を惹起して、副交感神経を刺激し、群発頭痛特有の自律神経症状を発現させるとの説などがある。

頭痛は、神経疾患の中で最も頻繁に遭遇する重要な症状の一つである。この頭痛の原因は多様で、頭蓋内外の種々の病態が關与している。ここではまず、頭痛を感じる解剖学的部位について解

説し、次に頭痛の分類について簡単にふれ、片頭痛、群発頭痛など痛みのメカニズムについて述べていきたい。

I 頭蓋内外の疼痛感受部位^{1,2)}

● 頭蓋内

頭蓋内で痛覚を有するのは血管系と硬膜の一部で、脳実質などでは疼痛を感じることはできない。痛みを感じる部位の研究には、Ray, B. S.とWolff, H. G. (1940)の古典的な業績がある。これは局所

麻酔下に開頭し、電氣的あるいは機械的に刺激を加えて痛覚の有無を調べたものである(表1)。

それによると、中硬膜動脈は末梢に至るまで疼痛刺激には敏感であり、その他の硬膜動脈も主幹部では痛覚を有する。上矢状静脈洞では、前1/3は疼痛に対して鈍感であるが、後方に向かうにつ

表1 頭蓋内の痛覚を受する組織と感受しない組織

<p>痛覚を受する組織</p> <p>1. 硬膜動脈 中硬膜動脈全域 前硬膜動脈主幹部 前後篩骨動脈主幹部 後硬膜動脈主幹部 後頭、椎骨、上行咽頭動脈硬膜枝主幹部</p> <p>2. 頭蓋内静脈洞および流入静脈 上矢状静脈洞と洞に近接した架橋静脈 横静脈洞・静脈洞交会（直静脈洞）と洞に近接した架橋静脈 後頭静脈洞 海绵静脈洞</p>		<p>3. 硬膜、その他 前頭蓋窩底部とくに嗅窩部 蝶形骨縁・鞍背部・前床突起基部 後頭蓋窩底部 小脳テント 軟膜・くも膜（脳底部動脈近傍のみ）</p> <p>4. 脳動静脈 内頸動脈 中大脳動脈水平部（M₁部） 前大脳動脈（A₁～A₃部） 椎骨動脈・後下小脳動脈 橋動脈・内耳動脈 中大脳静脈（Sylvius 静脈）（海绵静脈洞から3～4cmの範囲）</p>	
<p>痛覚を受しない組織</p> <p>1. 頭蓋骨（一部骨膜を除く） 2. 円蓋部硬膜（テント上下） 3. 中頭蓋窩底部硬膜 4. 大脳鎌 5. くも膜顆粒・血管裂孔 6. 下矢状静脈洞</p>		<p>7. 円蓋部軟膜・くも膜（テント上下） 8. 円蓋部皮質動静脈（テント上下） 9. 脳実質 10. 脳室壁上衣層 11. 脈絡叢</p>	

(文献1)より

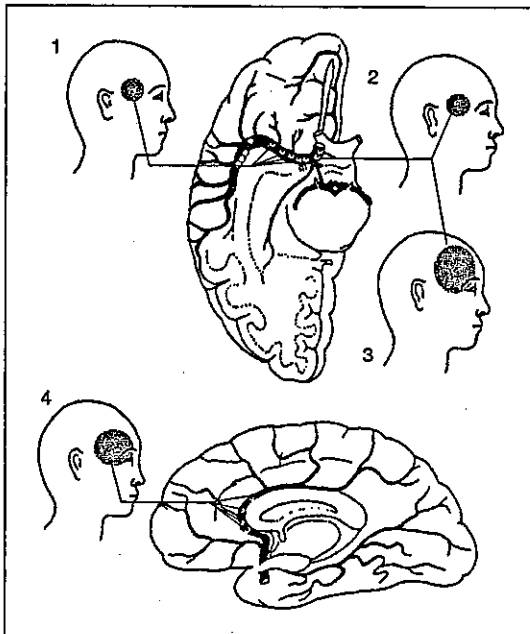


図1a 内頸動脈系 (文献2)より

れ疼痛に鋭敏となる。横静脈洞、直静脈洞、海绵静脈洞も痛覚を有し、また、これらの静脈洞に近接した架橋静脈および海绵静脈洞から近い中大脳

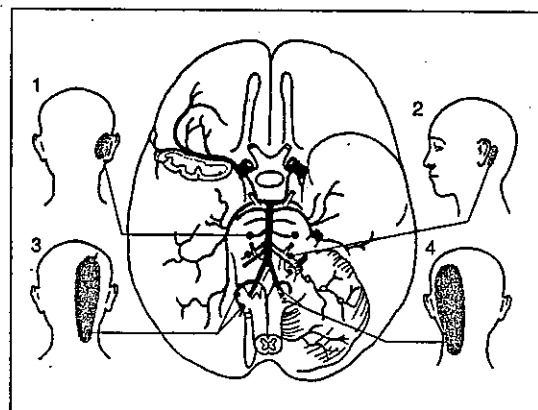


図1b 椎骨脳底動脈系 (文献2)より

○痛覚を受する部位、放散痛は灰色の部分に認められる。
 ○痛覚を受しない部位。

静脈にも痛覚が存在する。

脳動脈では、脳底の主幹動脈、内頸動脈および中大脳動脈、前大脳動脈の起始部付近は痛覚を有する(図1a)。また、椎骨動脈と後下小脳動脈起始部付近も疼痛を感じる(図1b)。

血管系以外で疼痛を感じるのは硬膜であり、前頭蓋窩底部でとくに鋭敏で、蝶形骨上面や鞍背部

にも痛覚が存在する。しかし、中頭蓋窩底部では中硬膜動脈およびその分枝に沿った部分を除きほとんど痛みを感じない。後頭蓋窩でも、横静脈洞、S状静脈洞に沿って疼痛感受部位が存在するだけである。小脳テントの上面は痛覚があるが、下面はやや鈍感である。円蓋部では硬膜動脈に沿った部分と静脈洞辺縁部を除いては疼痛を感じない。

軟膜、くも膜で痛覚の存在するのは、内頸動脈から Willis 動脈輪前半部近傍のみで、その他の部位では認められない。

上記以外の部位、すなわち脳実質、脳室壁上衣層、脈絡叢、円蓋部皮質動静脈、円蓋部の軟膜やくも膜、大脳鎌、円蓋部硬膜などでは痛覚は存

在しないと考えられている (表1)。

② 頭蓋外³⁾

頭蓋外の諸筋および筋膜には痛覚があり、とくに後頭下の筋肉および側頭筋の収縮はしばしば頭痛の原因となる。頭蓋外の血管、とくに動脈は疼痛に敏感である。頭蓋骨膜も疼痛を感じるが、部位により差があり、頭蓋円蓋部ではほとんど疼痛を感じず、頭蓋底部で痛みを感じやすい。また眼球、副鼻腔、歯に由来する疼痛はしばしば三叉神経に投射され頭痛として感じられる。頭蓋骨や板間静脈には痛覚は存在しない。

II 頭痛に関与する感覚神経 (図2)³⁾

頭蓋内で疼痛を感じる諸組織に分布し、頭痛の発生に関与する感覚神経は三叉神経第1枝および第1, 2, 3 頸神経である。テント上には三叉神経第1枝が分布し、テント下には第1, 2, 3 頸神経が主に分布する。一般に、三叉神経に由来する頭痛は耳介から頭頂部にかけて引いた垂線よりも前方に生じるのが特徴で、第1, 2, 3 頸神経由来の頭痛はその垂線より後方に起こる。

三叉神経第1枝より入った刺激は下降して上部頸髄の三叉神経脊髄路核のニューロンに達するが、第1, 2, 3 頸神経よりの疼痛刺激も同一のニューロンに達することがある。このことより、互いに放散し頭痛の範囲が広がるという可能性が考えられる。

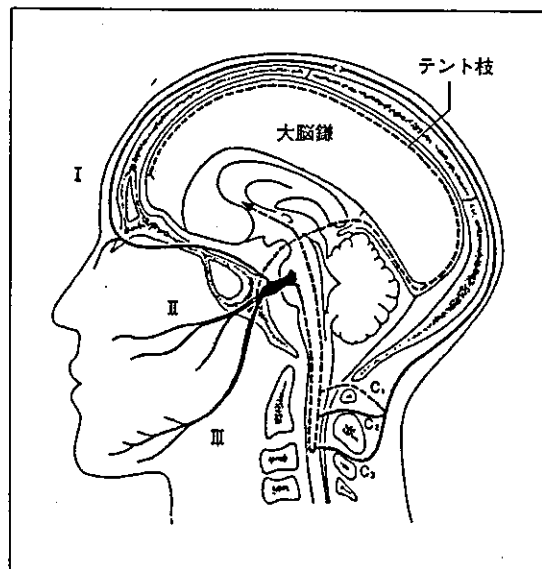


図2 頭痛に関与する神経 (文献3)より)

III 頭痛の分類⁴⁾

頭痛の分類は、1962年アメリカの NIH の Friedman ら⁵⁾のグループ (Ad Hoc Committee on Classification of Headache) が15項目の分類

(表2a)を発表し、世界的に長く使われてきた。この分類は頭痛を機能的な頭痛と器質的变化に基づく頭痛に分けていた。さらに機能的頭痛は血管

表 2a 頭痛の分類 (1962)

1. 片頭痛型の血管性頭痛
a. 古典的頭痛
b. 普通型片頭痛
c. 群発頭痛
d. 片麻痺性および眼筋麻痺性片頭痛
e. 顔面下半性頭痛
2. 筋収縮性頭痛
3. 血管性頭痛+筋収縮性頭痛 (混合性頭痛)
4. 鼻の血管運動性反応を示す頭痛
5. 妄想・てんかん・心気症として訴える頭痛
6. 非片頭痛性血管性頭痛
7. 牽引性頭痛
8. 頭蓋の炎症による頭痛
9. 眼疾患による頭痛
10. 耳疾患による頭痛
11. 鼻, 副鼻腔疾患による頭痛
12. 歯疾患による頭痛
13. その他の頭蓋, 頸部疾患による頭痛
14. 頭蓋の神経炎
15. 三叉神経痛と舌咽神経痛

(文献6)より)

性頭痛と筋緊張性頭痛に分け、片頭痛や群発頭痛などを血管性頭痛としてまとめていた。

片頭痛患者の発作時に浅側頭動脈の拍動が大きくなること、およびエルゴタミン製剤にてこの拍動が弱くなることなどより、頭蓋血管の異常を重視する血管説 vascular theory が広く信じられてきた。すなわち、片頭痛の前兆 aura のときには血管が収縮し、その後血管が拡張して頭痛が生じるといふ説である。しかし近年、脳血流動態などの詳細な検討により、片頭痛の病態はむしろ Leao (1944) のいう “spreading depression” という大脳皮質の神経細胞の過剰興奮によると考える説 (神経説 neuronal theory) が登場し、さまざまに議論されてきた⁷⁾。

一方、さらに最近開発されたセロトニンの 1B/1D 受容体 (5HT_{1B/1D}) の作動薬であるスマトリプタンの効果をめぐり、セロトニンと片頭痛の関係が再び注目されてきている。

このように片頭痛の成因をめぐって大きな2つの説が対立するなかで、片頭痛を血管性頭痛として決めつけるのは問題であるとする立場が生じ、

表 2b 国際頭痛学会による頭痛の分類 (1988)

機能的頭痛
1. 片頭痛
2. 緊張型頭痛
3. 群発頭痛
4. その他の非器質的頭痛
症候性頭痛
5. 頭部外傷による頭痛
6. 血管障害による頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛
8. 薬物あるいは離脱に伴う頭痛
9. 頭部以外の感染症に伴う頭痛
10. 代謝性疾患に伴う頭痛
11. 頭部あるいは頭蓋内組織に起因する頭痛あるいは顔面痛
12. 頭部神経痛, 神経幹痛, 除神経後痛
その他
13. 分類不能な頭痛

(文献6)より)

表 2c 国際頭痛学会による頭痛の分類 (2004)

一次性頭痛
1. 片頭痛
2. 緊張型頭痛
3. 群発頭痛と三叉神経・自律神経性頭痛
4. その他の一次性頭痛
二次性頭痛
5. 頭部外傷に伴う頭痛
6. 血管障害に伴う頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛
8. 原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛
9. 頭部以外の感染症に伴う頭痛
10. ホメオスタシスの障害に伴う頭痛
11. 頭蓋骨, 頸, 眼, 耳, 鼻, 副鼻腔, 歯, 口あるいは他の頭面・頭蓋組織に起因する頭痛あるいは顔面痛
12. 精神科的疾患による頭痛
神経痛・顔面痛, その他の頭痛
13. 頭部神経痛, 顔面痛
14. その他の頭痛

Oelsen らを中心に新しい頭痛の分類が試みられ、1988 年国際頭痛学会 (International Society of Headache)⁸⁾ が中心となり新しい分類が行われた (表 2b)。この分類は、表 2b のように 13 項目から成り、機能的頭痛である片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛と器質的疾患に基づく他の頭痛に分けられており、この点では Ad Hoc Committee の分類と同じであった。しかし、片頭痛や群発頭痛を血管性頭痛としてまとめるのではなく、それぞれ

の症状の特徴を診断基準としてまとめ、疾患の原因については言及していなかった。さらに、2004年にこの国際頭痛学会 (International Society of Headache)⁹⁾ が中心となり新しい分類が行われた (表2c)。従来の機能的頭痛を一次性頭痛、器質性頭痛を二次性頭痛としてまとめ、神経痛などを別項目としてまとめている。

また、Ad Hoc Committee の分類では筋収縮性頭痛としてまとめられていたものを、1988年の分類では大きく緊張型頭痛としてとらえ、さらにこれを頭部筋群の異常を伴うものと伴わないものに分けていた。今回の新分類では、頭蓋周囲の圧痛を伴う群と伴わない群に分けている。

IV 片頭痛の痛みのメカニズム¹⁰⁾

片頭痛患者で脳血流動態の検討が行われ、前兆の時期には脳血流の低下が生じ、頭痛期に増加するという血管説 vascular theory に合致する結果が得られた。しかし、Olesenら¹¹⁾ は片頭痛は血管の変化が一義的ではなく、大脳皮質の neuronal な変化が原因であると考えた。

一方、Moskowitzら¹²⁾ は三叉神経と頭蓋内血管、とくに硬膜血管との関係に注目し、三叉神経節由来の unmyelinated C fiber が硬膜の血管に分布していることを示した。さらに、彼らは三叉神経を電気的あるいは化学的に刺激した際、硬膜の血管に “neurogenic inflammation” (血管拡張

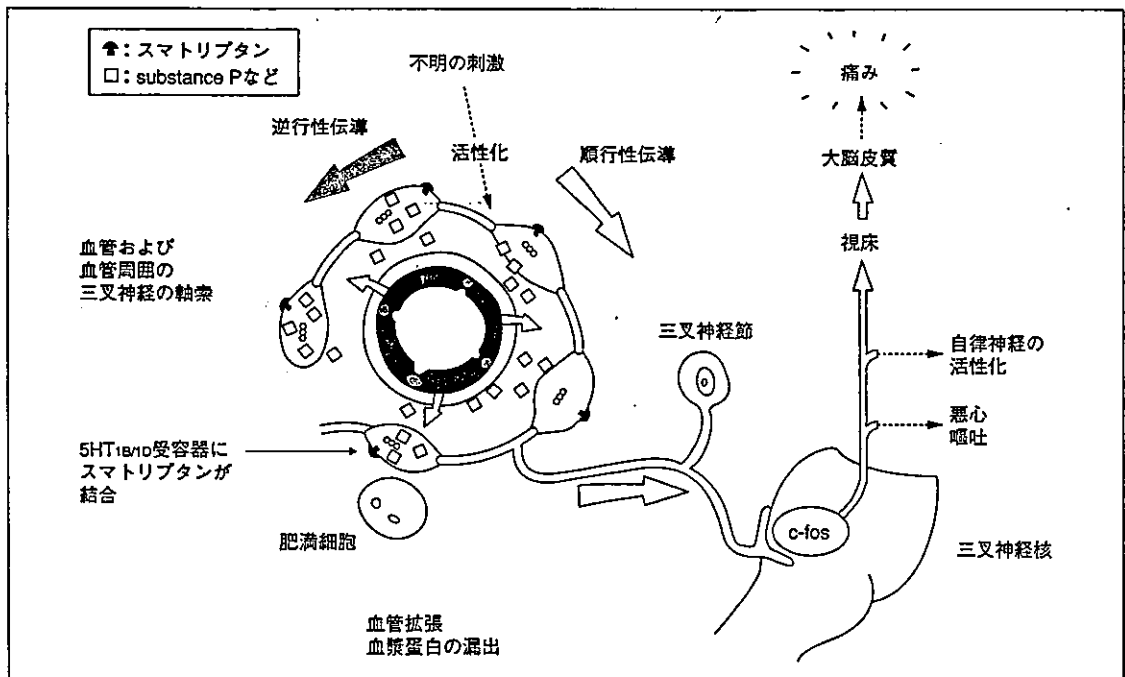


図3 trigeminovascular system を介する片頭痛の発生機序 (文献10) より)
 硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に何らかの刺激 (現在のところ、不明) が作用し、血管作動性の neuropeptide (substance P など) が遊離され、“neurogenic inflammation” (血管拡張、血漿蛋白の漏出および肥満細胞の脱顆粒) が生じる。これにより三叉神経では順行性と逆行性の伝導が生じる。前者は三叉神経核に至り、同部位での c-fos の産生を促し、後者は血管作動性の neuropeptide の遊離をさらに助長する。スマトリプタンは 5HT_{1B/D} 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。

および血漿蛋白の漏出)が生じることを明らかにし、この“trigeminovascular system”を介する“neurogenic inflammation”は片頭痛のモデルになりうると考え、trigeminovascular theoryを提唱した。この説の概略は図3に示す。すなわち、硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索になんらかの刺激が作用し、血管作動性の neuropeptide (substance P など) が遊離され、“neurogenic inflammation” (血管拡張、血漿蛋白の漏出および肥満細胞の脱顆粒) が生じる。これによ

り三叉神経では順行性と逆行性の伝導が生じる。前者は三叉神経核に至り、同部位での c-fos の産生を促し、後者は血管作動性の neuropeptide の遊離をさらに助長する。スマトリプタンは 5HT_{1B/1D} の受容器に結合し、“neurogenic inflammation”を抑制し、三叉神経核での c-fos の産生を抑制する。この説は従来の vascular theory と neuronal theory を有機的に結合していると考えられる。

V

群発頭痛の痛みのメカニズム¹³⁾

群発頭痛は一侧の眼窩付近、側頭部に生じる非常に強い頭痛で、眼球結膜の充血、流涙、鼻汁などのような付随症状を伴う。一般に数週から数ヵ月間、この症状が続き (この期間を cluster period とよぶ)、その後緩解するが、数ヵ月から数年たつと、再び cluster period を認める。この頭痛発作は cluster period の期間中にはアルコール飲用によって確実に誘発される。なお、片頭痛は女性に多いが、群発頭痛は男性に多い。

群発頭痛の病態生理に関しては、内頸動脈壁の浮腫が生じ、頭痛を来すとの説や、何らかの原因により側頭骨の頸動脈管内で内頸動脈が拡張し交感神経を圧迫し、その機能を抑制すると同時に、

血管周囲に炎症を惹起して、副交感神経を刺激し、群発頭痛特有の自律神経症状を発現させるとの説などがあるが、まだ確定していない。従来ヒスタミンとの関連が注目されたが、最近では頭蓋内血管の 5HT_{1B/1D} 受容体に結合し血管を収縮させる作用があるスマトリプタンが群発頭痛にも有効であることより、セロトニンとの関係も注目されている。最近、PET を用いた研究により、視床下部が群発頭痛の起源となっている可能性が示唆されている。また、群発頭痛が睡眠時に多くみられることなどより、視床下部や松果体など体内時計との関係も注目されている。

(参考文献)

- 1) 荒木信夫：頭痛はなぜ起こるか。神経 (厚東篤生、阿部敬明、岩田 誠、栗原照幸編)、医学書院、東京、pp.242-253, 1986.
- 2) Dalessio, D. J. (ed.) : Wolff's headache and other head pain. 4th ed., Oxford University Press, New York, p.1-473, 1980.
- 3) Lance JW : Mechanism and management of headache. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford, 1993.
- 4) 荒木信夫：頭痛一分類の現況一。今月の治療, 1 : 710-720, 1993.
- 5) Ad Hoc Committee on classification of headache : Classification of headache. J Amer Med Assoc, 179 : 717-718, 1962.
- 6) 福内靖男, 飯国紀一郎, 坂井文彦, 作田 学, 竹内都男：頭痛患者の診断と治療。日内会誌, 82 : 87-101, 1993.
- 7) 荒木信夫, 福内靖男：片頭痛の病態。日内会誌, 82 : 19-23, 1993.
- 8) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia, 8 (Suppl 7) : 1-96, 1988.
- 9) Headache Classification subcommittee of the International Headache Society : The international classification of headache disorders. Cephalalgia, 24 (Suppl 1) : 1-160, 2004.
- 10) 荒木信夫：片頭痛 2. 病態生理。日内会誌, 90 : 589-594, 2001.
- 11) Olesen 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.
- 12) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol, 16 : 157-168, 1984.
- 13) 荒木信夫：片頭痛・群発頭痛の病態と発症機序。医薬ジャーナル, 36 : 3054-3060, 2000.

群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛の診断と治療

荒木信夫

ARAKI Nobuo/埼玉医科大学内科学神経内科部門

群発頭痛では、結膜充血または流涙、鼻閉または鼻汁などの自律神経症状がみられるのが特徴であり、2004年の国際頭痛学会分類では、頭痛と同時に顕著な頭部副交感神経系の自律神経症状がみられる発作性片側頭痛や SUNCT 症候群などをまとめて、三叉神経・自律神経性頭痛(trigeminal autonomic cephalgia; TAC)という呼称を使うことになった。群発頭痛の頓用特効薬としてトリプタン系薬剤があり、スマトリプタンの皮下注射与がきわめて有効とされている。スマトリプタンの鼻腔スプレーによる鼻腔内投与(20 mg/dose)の有効性も報告されている。また、100%酸素を吸入する治療法も有効性が高い。群発頭痛の予防にはカルシウム拮抗薬、特にベラパミルが有効である。

はじめに

群発頭痛は、ある一定の期間(多くの場合1~2ヵ月間)に、連日しかも夜間、明け方のほぼ一定の時間に起こる激しい頭痛で、その起こり方は群発性である。群発頭痛の有病率は約0.07~0.09%とされ、片頭痛の発生率の約1/25に相当する¹⁾。

激しい頭痛は1~2時間続き、その後自然に軽快するが、主に睡眠中に発症するために、眠ること自体を恐怖に感じている患者も多い。片頭痛が女性に多いのと対照的に、群発頭痛は20~30歳代の男性に圧倒的に多いことが特徴である(男:女=5~9:1)¹⁾。

最近、群発頭痛患者において発作時にPETを行い、後視床下部灰白質の活性化が生じること、およびVoxel-based morphometryにて健常者に比して後視床下部灰白質の細胞密度が高

いことが示され²⁾、視床下部が群発頭痛の起源となっている可能性が示唆され注目されている³⁾。

三叉神経・自律神経性頭痛の診断⁴⁾⁵⁾

群発頭痛(表1)⁶⁾は、厳密に一側性の重度の頭痛発作が眼窩部、眼窩上部、側頭部のいずれか1つ以上の部位に発現し、15~180分間持続する。発作頻度は1回/2日~8回/日である。発作は通常、群発して発現する(群発期)。群発期は数週~数ヵ月間続く。群発期と群発期をはさむ寛解期は、通常、数ヵ月~数年間続く。ただし、患者の約10~15%は寛解がない慢性症状を呈する。

群発頭痛では、結膜充血または流涙、鼻閉または鼻汁などの自律神経症状がみられるのが特徴であり、2004年の国際頭痛学会分類では、群発頭痛のほかに、発作性片側頭痛やSUNCT症

Key words

- 群発頭痛
- 三叉神経・自律神経性頭痛
- 発作性片側頭痛
- スマトリプタン
- 酸素吸入

表1 群発頭痛の診断基準

A	15分以上の持続する発作が30回以上ある。
B	未治療で一側性の重篤〜極め重篤の頭痛が眼窩部〜眼窩上部または側頭部のみならず、顔面部の部位に15分〜30分持続する。
C	頭痛と同側の目赤、涙もやみ、目の痛み、結膜充血、流涙、結膜の充血、他の同側の徴候は、眼窩部〜眼窩上部、側頭部、顔面部または顔面のいずれかである。
D	5日/月以上、1年/年を10回以上繰り返す。
E	他の疾患によるものではない。

(文献5より引用)

表2 発作性片側頭痛の診断基準

A	15分以上の持続する発作が20回以上ある。
B	一側性の重篤の痛みが眼窩部〜眼窩上部または側頭部のみならず、顔面部の部位に15分〜30分持続する。
C	頭痛と同側の目赤、涙もやみ、目の痛み、結膜充血、流涙、結膜の充血、他の同側の徴候は、眼窩部〜眼窩上部、側頭部、顔面部または顔面のいずれかである。
D	5日/月以上、1年/年を10回以上繰り返す。
E	他の疾患によるものではない。

(文献5より引用)

表3 SUNCT症候群の診断基準

A	15分以上の持続する発作が20回以上ある。
B	一側性の劇痛〜超痛が眼窩部〜眼窩上部または側頭部のみならず、顔面部の部位に20分以内持続する。
C	痛が同側の結膜充血および流涙を伴う。
D	発作頻度が3〜20回/月である。
E	他の疾患によるものではない。

(文献5より引用)

候群などをまとめて、三叉神経・自律神経性頭痛⁹⁾(trigeminal autonomic cephalalgia ; TAC)という呼称を使うことになった。TACでは、頭痛と同時に顕著な頭部副交感神経系の自律神

経症状がみられる。

発作性片側頭痛(表2)⁹⁾は、痛み、関連症状および徴候に関して群発頭痛に類似した特徴を有する発作であるが、群発頭痛より持続時間が短く、頭痛の

表4 三叉神経・自律神経性頭痛の治療

薬剤	用法
インドメタシン	頭痛の痛みが強い時に、眼窩部〜眼窩上部または側頭部の部位に30分〜1時間持続する。
カルシウム拮抗薬	1日3回
抗てんかん薬	1日3回

発作頻度は高い。男性よりも女性に多く認められ、インドメタシン(indometacin)が絶対的な効果を示すのが特徴である。

SUNCT症候群⁷⁾(Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing)(表3)⁹⁾は、結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作である。一側性の痛みからなる短期持続性の発作を特徴とする。発作は他のTACよりもはるかに短く、顕著な流涙および同側眼の充血を伴うことが多い。

これらのTACを表4⁷⁾としてまとめた。

三叉神経・自律神経性頭痛の治療

群発頭痛がこの代表的疾患であり、群発頭痛の薬物療法には頭痛発作時に使用する急性期治療、および頭痛発作

慢性頭痛(緊張性)	慢性頭痛(片頭痛)	慢性頭痛(混合型)	慢性頭痛(群発)	急性頭痛(片頭痛)	急性頭痛(緊張性)	急性頭痛(混合型)
程度が軽から中等	程度が中等から重症	程度が中等から重症	程度が重症	程度が中等から重症	程度が軽から中等	程度が中等から重症
眼窩上部痛	眼窩上部痛	眼窩上部痛	眼窩上部痛	眼窩上部痛	眼窩上部痛	眼窩上部痛
15分	30分	15-25分	5-30分	15分	15分	15分
1-40/日	3-30/日	1-7E/30/時間	3-30/日	1-2/日	1-2/日	1-2/日
有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り
有効	有効	無効	有効	有効	有効	有効

(文献7より引用)

の頻度や程度を減少させ、急性期治療薬の効果を高めるために使用される予防療法がある。日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン⁸⁾を表5に示す。以下、その概略にその後の新見も加えて述べる。

群発頭痛発作時の治療

1. トリプタン製剤

トリプタン系薬剤は、外国では群発頭痛の頓用特効薬としてすでに定着しており、スマトリプタンでは6mg皮下注投与がきわめて有効とされている。スマトリプタンの急性期群発頭痛に対する大規模臨床試験では、スマトリプタンは皮下注投与後10分以内に頭痛抑制効果を示し、15分で74%が頭痛減弱し、30分で77%が完全寛解を示したと報告されている⁹⁾¹⁰⁾。随伴する自律神経症状も疼痛とほぼ同期して消

表5 群発頭痛治療薬のエビデンスサマリー(慢性頭痛治療ガイドライン)

薬剤名	剤形	エビデンスレベル	効果
トリプタン	経口	III	頭痛
スマトリプタン	皮下注	IIb	頭痛
エルゴタミン	経口	III	頭痛
ジヒドロエルゴタミン	経口	III	頭痛
メチルエルゴタミン	経口	III	頭痛
100%寛解	経口	II	頭痛
エルゴタミン	経口	III	頭痛
直石酸エルゴタミン	経口	IV	頭痛
ジヒドロエルゴタミン	経口	IV	頭痛
リネプライン	経口	IV	頭痛
カルシウム拮抗薬	経口	II	頭痛
ベソピミド	経口	II	頭痛
ロソピジン	経口	IV	頭痛
アセロリド	経口	IV	頭痛
スズロリド	経口	IV	頭痛
アリピラン	経口	IV	頭痛
エルゴタミン	経口	III	頭痛
直石酸エルゴタミン	経口	III	頭痛
直石酸エルゴタミン	経口	III	頭痛
炭酸リチウム	経口	IV	頭痛

* : 群発頭痛の健保適用あり。

(文献8より引用)

失する¹¹⁾。トリプタンの効果は時間とともに減衰せず、副作用も片頭痛への使用に比べて少ない¹²⁾。

また、鼻腔スプレーによる鼻腔内投与(20 mg/dose)の有効性も報告されている¹³⁾。最近行われたスマトリプタン鼻腔スプレーによるプラセボとの二重盲検比較試験では、30分以内に57%で頭痛減弱を認めたと報告されている。

わが国でもスマトリプタンは、皮下注投与(3 mg)の有効性は、プラセボとの二重盲検比較試験において有効性が確認されている¹⁴⁾。本邦で認可されたのは1アンプル3 mgの製剤である。

また最近、ゾルミトリプタンの経口投与(外国では5~10 mg)が反復発作性群発頭痛の急性発作への有効性が高いことが報告された¹⁵⁾¹⁶⁾。わが国で認可されたのは1錠2.5 mgの製剤であるが、群発頭痛の適応はまだ認められていない。

2. 酸素吸入

100%酸素を吸入する治療法は、Horton¹⁷⁾により提唱された。発作後10分以内に開始されるのが望ましく、頭痛が最も強くなった時に吸入すると有効性が高い。Kudrow¹⁸⁾によると100%酸素吸入後、7分以内に62%で改善がみられ、さらに8~10分後に31%で改善がみられた。Fogan¹⁹⁾は、群発頭痛患者で100%酸素あるいは空気の吸入による治療を二重盲検比較試験で行い、100%酸素吸入では約80%に改善がみられ、空気吸入に比して有意差を認めている。一般に100%酸素をフェイスマスク側管より7L/分

で15分間吸入する方法が推奨されている。

3. リドカイン、コカイン^{20)~22)}

4~10%リドカインあるいは10%コカインを頭痛側の鼻腔内に点鼻する方法。有効な症例もあるが、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されていない。

4. エルゴタミン製剤

海外では酒石酸エルゴタミンは吸入型が使用されており、有効な症例も多く報告されている²³⁾が、プラセボとの二重盲検比較試験において、有効性が確認されていない。また、本邦では経口投与のみしか認可されておらず、経口薬では効果は期待できない。

シヒドロエルゴタミンの吸入薬(本邦未発売)も有効な症例が多く報告されている²⁴⁾が、プラセボとの二重盲検比較試験における有効性は確認されていない。

5. 鎮痛薬(非ステロイド系鎮痛薬)

群発頭痛の頭痛発作には、通常の鎮痛薬(非ステロイド系鎮痛薬)は無効である。

6. ソマトスタチン製剤

以前にソマトスタチンが群発頭痛急性期の治療に有効であると報告されていた²⁵⁾。最近、ソマトスタチンのアナログであるオクトレオチドを用いたプラセボとの二重盲検比較試験で、オクトレオチドの群発頭痛に対する有効性が報告されている²⁶⁾。

4 反復性群発頭痛の予防的治療

群発期における頭痛発作の予防には、ベラパミル、プレドニン、エルゴタミン、リチウム、メチセルジド(本邦未発売)などが使用される。

1. カルシウム拮抗薬

群発頭痛の予防には、カルシウム拮抗薬、特にベラパミルが有効である。海外では反復発作性群発頭痛に対するベラパミル360 mg/日の予防効果が、プラセボ対照二重盲検試験で確認されている²⁷⁾。なお、海外ではベラパミルと他1剤の組み合わせが推奨されている。

なお、片頭痛予防薬であるカルシウム拮抗薬のロメリジンは、現在、群発頭痛には適応がないが、臨床試験の段階で若干の予防効果が期待されている。

2. 副腎皮質ステロイド

Kudrow²⁸⁾によると、プレドニン40 mgの投与により多くの例で改善がみられた。また最近、メチルプレドニゾロンの大量静注療法が有効との報告もあるが、厳密にプラセボとの二重盲検比較試験は行われていない。

3. エルゴタミン製剤²⁹⁾

酒石酸エルゴタミン(1~2 mg)の就寝前の予防内服が有効な例も多いが、厳密にプラセボとの二重盲検比較試験は行われていない。なお、本剤の使用にあたって、片頭痛患者にしばしばみ

られるエルゴタミン誘因性頭痛は、群発頭痛においてはみられない。

4. β 遮断薬

片頭痛では予防に有効である β 遮断薬は、群発頭痛には無効のことが多く、使用されない。

5. スマトリプタン

海外ではスマトリプタンの群発頭痛の発作予防効果が期待され、試験が行われたが、予防内服(300 mg/日)は無効という結果に終わっている³⁰⁾。

最近、エレクトリプタン(80 mg/日)の連日投与が予防に有効との報告³¹⁾があるが、プラセボとの二重盲検比較試験は行われていない。

6. メラトニン

メラトニン10 mgは群発頭痛の頻度を低下させたとの報告³²⁾があるが、最近の二重盲検比較試験では、プラセボとの差は認められなかったと報告されている。

7. シバマイド

カブサイシンと類似の構造を持つ物質で、7日間のシバマイド点鼻薬(100 μ L of 0.025% シバマイド(25 μ g))連続使用は頭痛回数を減少させている³³⁾。

慢性群発頭痛の5 予防的治療

1. カルシウム拮抗薬

慢性型群発頭痛の予防にはカルシウ

ム拮抗薬、特にベラパミルが有効である。海外では40~720 mgまでの広い範囲の用量での使用が報告されているが、心伝導遅延作用が著明なため、徐脈や心不全の合併が問題となる。

2. 炭酸リチウム³⁴⁾⁻³⁶⁾

炭酸リチウムは慢性型群発頭痛の約40%程度に有効とされているが、最近の報告ではその有効性が疑問視されている。¹⁾

3. その他の薬物治療

最近、バルプロ酸³⁷⁾³⁸⁾、gabapentin³⁹⁾、topiramate⁴⁰⁾、baclofen⁴¹⁾、divalproex sodium⁴²⁾の有効性が報告されているが、まだ二重盲検比較試験は行われておらず、効果の確立には至っていない。なお、バルプロ酸についての二重盲検比較試験⁴³⁾では、頭痛の改善度にプラセボとの間で有意差は出していない。

4. 薬物治療以外の治療法

薬物療法が無効の群発頭痛例において、神経ブロック療法として三叉神経ブロック、星状神経節ブロック、翼口蓋神経節ブロック⁴⁴⁾、大後頭神経ブロック⁴⁵⁾などが行われることがある。また、外科的治療として、三叉神経根切除と翼口蓋神経節切除が行われることがある。また、ガンマナイフによる治療⁴⁶⁾も行われている。最近、群発頭痛のgeneratorとして注目されるようになった後視床下部灰白質の刺激療法に関する報告⁴⁷⁾も行われている。

謝辞

日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン以後の新知見について、慶應義塾大学神経内科の清水利彦先生、鈴木則宏先生のご助力をいただきました。ここに深謝いたします。

●文献

- 1) 鈴木則宏: Annual Review 神経 2002. (柳澤信夫ほか編)中外医学社, 東京, 2002, pp281-290
- 2) May A, Ashburner J, Büchel C et al: Nat Med 5: 836-838, 1999
- 3) 荒木信夫: 最新医学別冊. 新しい診断と治療のABC. 神経2頭痛. (坂井文彦編)最新医学社, 大阪, 2004, pp166-172
- 4) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: Cephalalgia 24 (Suppl 1): 9-160, 2004
- 5) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会: 日本頭痛学会雑誌 31: 13-188, 2004
- 6) Goadsby PJ, Lipton RB: Brain 120: 193-209, 1997
- 7) 荒木信夫: 神経内科 54: 212-216, 2001
- 8) 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳ほか: 臨床神経学 42: 330-362, 2002
- 9) Sumatriptan Cluster Headache Study Group: N Engl J Med 325: 322-326, 1991
- 10) Ekborn K, Monstad I, Prusinski A et al: Acta Neurol Scand 88: 63-69, 1993
- 11) Hardebo JE: Headache 33: 18-21, 1993
- 12) Gobel H, Linder V, Heinze A et al: Neurology 51: 908-911, 1998
- 13) Hardebo JE, Dahlof C: Cephalalgia 18: 487-489, 1998
- 14) 坂井文彦, 福内靖男, 松本清ほか: 臨床医薬 16: 301-323, 2000
- 15) Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE et al: Neurology 54: 1832-1839, 2000
- 16) Bernstein W: Neurology 55: 1239,

- 2000
- 17) Horton BT : Mayo Clin Proc 31 : 325-333, 1956
- 18) Kudrow L : Headache 21 : 1-4, 1981
- 19) Fogan L : Arch Neurol 42 : 362-363, 1985
- 20) Barre F : Headache 22 : 69-73, 1982
- 21) Kitlelle JP, Grouse DS, Seybroro ME : Arch Neurol 42 : 496-498, 1985
- 22) Robbins L : Headache 35 : 83-84, 1995
- 23) Graham JR, Malvea BP, Gram HF : N Engl J Med 263 : 802-804, 1960
- 24) Andersson PG, Jespersen LT : Cephalalgia 6 : 51-54, 1986
- 25) Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F : Pain 18 : 359-365, 1984
- 26) Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ : Ann Neurol 56 : 488-494, 2004
- 27) Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al : Neurology 54 : 1382-1385, 2000
- 28) Kudrow L : Cluster Headache : Mechanisms and Management. Oxford University Press, New York, 1980
- 29) Kudrow L : Wolff's Headache and Other Head Pain, 6th edn. (Dalesio DJ, Silberstein SD eds) Oxford University Press, Oxford, 1993, pp 171-197
- 30) Monstad I, Krabbe A, Micieli G et al : Headache 35 : 607-613, 1995
- 31) Zebenholzer K, Wober C, Vigil M, Wessely P : Headache 44 : 361-364, 2004
- 32) Leone M, D'Amico D, Moschiano F, et al : Cephalalgia 16 : 494-496, 1996
- 33) Saper JR, Klapper J, Mathew NT et al : Arch Neurol 59 : 990-994, 2002
- 34) Ekblom K : Headache 21 : 132-139, 1981
- 35) Bussone G, Leone M, Peccarisi C : Headache 30 : 411-417, 1990
- 36) Steiner TJ, Hering R, Couturier EG et al : Cephalalgia 17 : 673-675, 1997
- 37) Hering R, Kuritzky A : Cephalalgia 9 : 195-198, 1989
- 38) Wheeler S : Headache 53 : 234-236, 1998
- 39) Ahmed F : Cephalalgia 20 : 252-253, 2000
- 40) Wheeler SD, Carranza EJ : Neurology 53 : 234-235, 1999
- 41) Hering-Hanit R, Gadoth N : Curr Pain Headache Rep 5 : 79-82, 2001
- 42) Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG : J Am Osteopath Assoc 102 : 92-94, 2002
- 43) El Amrani M, Massiou H, Bousser MG : Cephalalgia 22 : 205-208, 2002
- 44) Sanders M, Zuurmond WW : J Neurosurg 87 : 876-880, 1997
- 45) Peres MF, Stiles MA, Siow HC et al : Cephalalgia 22 : 520-522, 2002
- 46) Ford RG, Ford KT, Swaid S et al : Headache 38 : 1-9, 1998
- 47) Leone M, Franzini A, Broggi G et al : Brain 127 : 2259-2264, 2004

鳥取大学神経内科頭痛外来におけるトリプタンの検討
 (Efficacy and preference of sumatriptan, zolmitriptan and eletriptan
 : a survey at the headache clinic of Tottori university hospital)

鳥取大学医学部・脳神経内科

荒木治子 竹島多賀夫 福原葉子 井尻珠美 古和久典 中島健二

はじめに

本邦の片頭痛の有病率は6.0~8.4%である¹⁾²⁾。また、近年片頭痛急性期の治療としてトリプタン系薬剤(5-HT_{1B/1D}アゴニスト)の有効性が証明され³⁾⁻⁷⁾、比較評価もされている⁸⁾⁻¹⁰⁾。本邦でも使用が増えているが¹¹⁾、本邦におけるトリプタンの使用経験はまだ浅く、本邦の片頭痛患者における臨床評価も重要であると考えられる。そこで、これらトリプタン系薬剤の臨床的効果と患者の preference について比較検討したので報告する。

対象と方法

2001年9月から2003年8月までに鳥取大学医学部附属病院神経内科頭痛外来を受診した片頭痛患者186例(男性37例,女性149例;平均年齢34.0±14.7歳)を対象とした。うち、前兆のある片頭痛患者36例(男性9例,女性27例;平均年齢30.5±12.9歳),前兆のない片頭痛患者150例(男性28例,女性122例;平均年齢34.9±15.0歳)であった。診断は国際頭痛学会の診断基準により行い、3剤のトリプタン系薬剤[スマトリプタン50mg(以下S),ゾルミトリプタン2.5mg(以下Z),エレクトリプタン20mg(以下E)]を対象薬剤とした。投与順序は発売順も関与するが、選択は無作為に行った。またこれらの臨床効果の評価はトリプタン内服2時間後の頭痛改善度を用いた。複数のトリプタン系薬剤を内服した患者の薬剤効果および薬剤 preference を比較し、各トリプタンの non-responder についても検討した。

結果・考察

186例中139例が1種類以上のトリプタン系薬剤

を処方されていた。S処方100例中、有効55例(55.0%;95%信頼区間(CI);45.2%-64.8%),無効27例(27.0%),不明(処方後未受診のもの)18例(18.0%)であった。Z処方74例中では、有効41例(55.4%;CI;44.1%-66.7%),無効19例(25.7%),不明14例(19.0%)であった。また、E処方83例中では、有効52例(62.7%;CI;52.2%-73.1%),無効8例(9.6%),不明23例(27.7%)であった。3剤間での有効率には有意差はなかった。(図1)

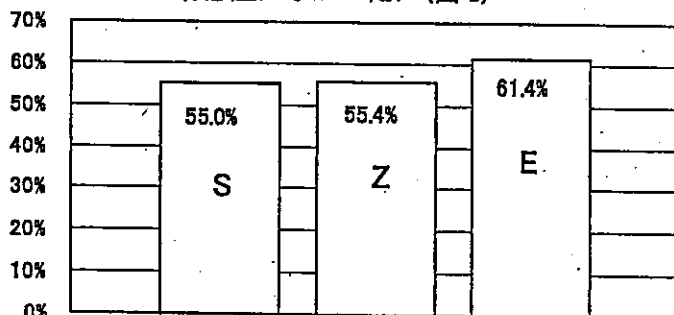


図1 各トリプタンの有効率(p=0.64)

次に、2剤以上が処方され、調査時点で効果判定が可能であった患者群において、各2群間での preference を評価した。SとZ処方43例、SとE処方43例、ZとE処方35例を評価対象とした。S:Z処方群ではSを好む患者が34.9%(CI;22.4%-50.5%),Zを好む患者が46.5%(CI;32.5%-61.7%),両者とも同等の効果を得た患者が11.6%(CI;5.1%-25.2%),両者とも無効であった患者が7.0%であった。(図2)また、S・E処方群ではSを好む患者が30.2%(CI;18.6%-45.8%),Eを好む患者が48.8%(CI;34.6%-63.9%),両者とも同等の効果を得た患者が16.3%(CI;8.1%-30.7%),両者とも無効であった患

者が 4.7%であった。(図 3)

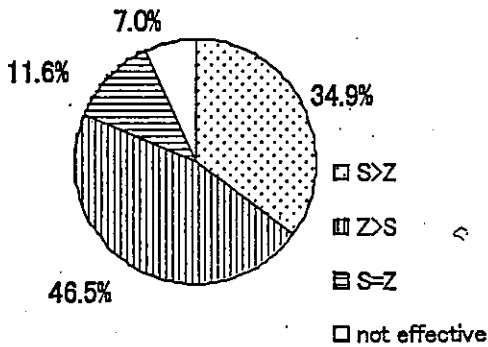


図 2 スマトリプタン vs ゾルミトリプタン (n=43)

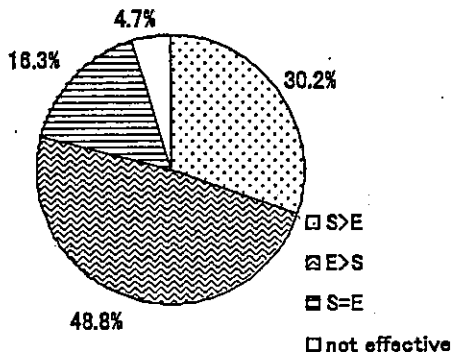


図 3 スマトリプタン vs エレトリプタン (n=43)

Z・E 処方群では Z を好む患者が 28.6% (CI ; 16.3%-45.9%), E を好む患者が 62.9% (CI ; 46.3%-77.4%), 両者とも同等の効果を得た患者が 8.6% (CI ; 3.0%-23.2%), 両者とも無効であった患者が 0.0%であった。(図 4)

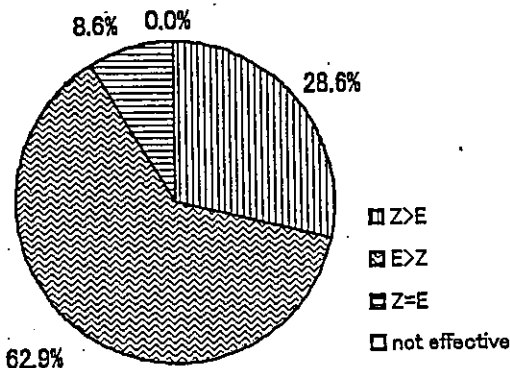
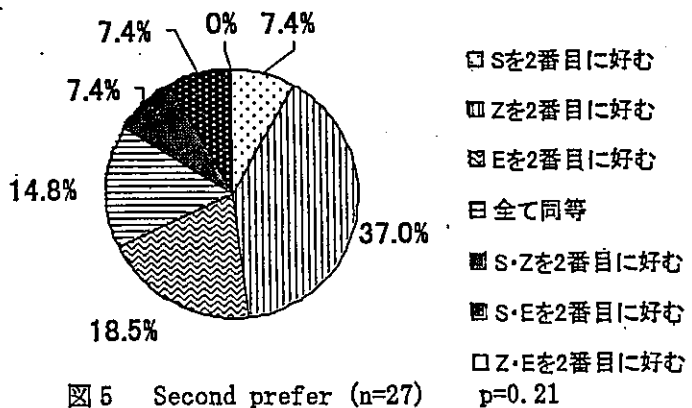
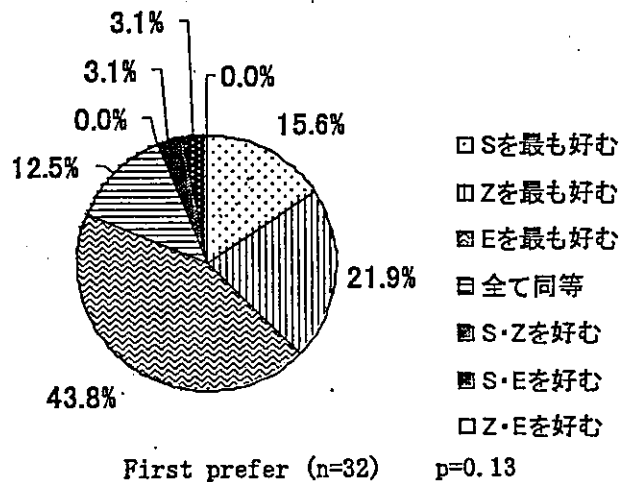


図 4 ゾルミトリプタン vs エレトリプタン (n=35)

2 群間全体の評価では、各患者で好みの差はあるものの、8~16%の患者では 2 剤以上のトリプタン系薬剤にて効果が得られ、90%以上の患者でいずれかの薬剤で効果を得ていることがわかる。

次に、3 剤全てが処方された計 39 例においてのト

リプタンの preference を解析した。「最も好む」との first prefer の観点と、「2 番目に好む」との second prefer の観点からそれぞれを評価したところ、first prefer の観点では、S で 15.6% (CI ; 6.9%-32.6%), Z で 21.9% (CI ; 11.0%-39.6%), E にて 43.8% (CI ; 28.2%-61.4%), 全て同等が 12.5%, S と Z が同等 3.1%, S と E が同等 3.1%, Z と E が同等 0.0%であり、E が S や Z に大きな差をつけたように見えるものの、3 剤間に有意差はなかった (p=0.13)。



また、second prefer については S で 7.4% (CI ; 2.1%-24.4%), Z で 37.0% (CI ; 21.5%-56.6%), E で 18.5% (CI ; 8.2%-37.7%), 全て同等で 14.8%, S と Z が同等 7.4%, S と E で同等 7.4%, Z と E が同等 0.0%であった。Second prefer の点からも特定の 1 剤を勧め得るエビデンスは得られなかった。(図 5)

最後に 3 剤処方例から、未内服例や効果不明例を除いた 32 例を対象に、各トリプタン無効例における

他2剤の効果の有無を解析した。S無効11例にてはZ有効3例，E有効2例，Z・Eどちらも有効6例であった。Z無効6例にてはE有効2例，S・Eどちらも有効4例であった。E無効5例にてはZ有効3例，S・Zどちらも有効2例であった。(図6)

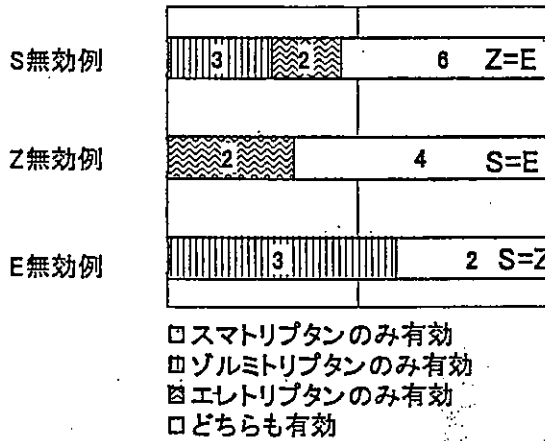


図6 non-responderの解析

今回の調査では国際頭痛学会の診断基準に基づいて診断した片頭痛患者では、3剤とも全てが無効であるnon-responderはおらず、いずれかのトリプタンが有効であるという結果となった。ただし今回の調査では効果不明例を除外したこと、2剤までの使用が可能であっても両剤が無効の場合に3剤目も試みる患者が得られにくかったことが影響しているものと考えられ、追加調査が必要である。

まとめ

1. 当科頭痛外来において、片頭痛の急性期治療としてのトリプタン系薬剤はいずれの薬剤も55%以上と高い有効性を示した。
2. トリプタン3剤間では有効率に有意差は認めない。
3. トリプタン単剤にて頓挫効果が得られない症例であっても、他のトリプタン系薬剤が有効である可能性は十分にある。
4. 片頭痛患者個人で preference は様々であり、種々のトリプタン系薬剤を試みた診療が勧められる。

文献

1. F Sakai, H Igarashi: Prevalence of migraine in

Japan : a nationwide survey; Cephalalgia 17: 15-22, 1997.

2. T Takeshima et al: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study; Headache 44(1): 8-19, 2004.
3. MD Ferrari et al: Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials; Cephalalgia 22: 633-658 2002.
4. PJ Goadby et al: Eletriptan in acute migraine: A double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan; Neurology 54: 156-163, 2000.
5. R Stark et al: Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine : results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks ; Cephalalgia 22 : 23-32, 2002.
6. GD Solomon et al: Clinical efficacy and tolerability of 2.5mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine ; Neurology 49 : 1219-1225, 1997.
7. L Robbins: Triptans Versus Analgesics ; Headache 42: 903-907, 2002.
8. RM Gallagher et al: A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine ; Headache 40: 119-128, 2000.
9. G Geraud et al: comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design ; Cephalalgia 20: 30-38, 2000.
10. G Sandrini et al : Eletriptan vs sumatriptan: A double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study ; Neurology 59: 1210-1217, 2002.
11. Eletriptan Steering Committee in Japan : Efficacy and safety of eletriptan 20mg, 40mg and 80mg in Japanese migraineurs ; Cephalalgia 22: 416-423, 2002.

脳ドックの役割

池田 憲*

abstract

脳ドック受診者における片頭痛の有病率、重症度、医療機関への受診率を調査し、その頭部画像所見を検討した。2003年4月1日～11月30日に脳ドックを受診した2,127名（男性1,453名、女性674名）を対象に、前兆のない片頭痛（MO）と前兆のある片頭痛（MA）の有病者を抽出した。片頭痛の有病率は11.2%（男性6.6%、女性21.1%）、うちMOの有病率は10.5%（男性6.3%、女性19.7%）、MAの有病率は0.7%（男性0.3%、女性1.3%）であった。重症者の比率は全体の3.4%、MO群の0.9%、MA群の42.9%であった。医療機関への受診率は全体の15.1%、MO群の10.7%、MA群の85.7%であった。片頭痛を有する脳ドック受診者の特徴は、医療機関を受診したことがないMOの軽症例が多い点が示唆された。脳ドック所見では、MO 2例（0.8%）に脳動静脈奇形が確認された。その他の画像所見は、同時期に脳ドックを受診した片頭痛のない対照群と比べて差異はなかった。今回、脳ドック受診者の約1割が片頭痛に罹患しており、医師に相談したことがない有病者が多かった。今後の脳ドックは、片頭痛に不安や悩みを感じている健診者に対して、啓発と適切な医療へ導くための支援の場を提供する重要な役割を担うものと思われる。

I はじめに

片頭痛の疫学調査が各国で施行され、片頭痛は仕事や家庭生活に大きな影響を及ぼしていることが指摘されている^{1)~5)}。社会経済においても、片頭痛は国家の保険財政に間接的に損害を与えている⁶⁾。このように片頭痛は日常生活に支障をきたす疾患であるにもかかわらず、わが国における医療機関への受診率は決して高くないのが現状である^{1), 2)}。この頭痛医療の大きな問題として、患者・医療側の片頭痛に対する認知度の低さが挙げられる。

本稿では、脳ドック受診者を対象に施行した片頭

痛の有病率や頭部画像所見の調査結果を紹介し、頭痛医療における脳ドックの今後の課題と役割について述べる。

II 脳ドック受診者の内訳と調査内容

対象は2003年4月1日～11月30日に当センターの脳ドックを受診した総数2,127名、年齢（mean±SD）52.8±11.4歳、男性1,453名（53.1±11.2歳）、女性674名（52.1±11.7歳）とした。脳ドックは通常の間ドック検査に頭部画像検査を追加した形式で施行された。頭部画像検査は日立STRATIS II装置（磁場強度 1.5T）を使用し、軸状断のT1強調像とT2強調

* PL東京健康管理センター神経内科 部長

	脳ドック	Sakai F, et al ¹⁾	Takeshima T, et al ²⁾
報告年度	2004年	1997年	2004年
対象地域	関東近県	全国	鳥取県大山町
対象者数 (名)	2,127	4,029	5,758
女性比率 (%)	31.7	51.3	53.4
対象年齢	52.8±11.4歳	15歳以上	全成人
有病率 (%)	11.2	8.4	6.0
女/男比	3.2	3.6	4.0
MO/MA比	15.0	2.2	5.8
重症者の比率 (%)	3.4	34.0	MO: 24.8, MA: 30.0
医療機関への受診率 (%)	15.1	30.6	MO: 28.2, MA: 39.0

表1
片頭痛の国内調査と脳ドック調査の比較
MO: 前兆のない片頭痛罹患患者
MA: 前兆のある片頭痛罹患患者

像, 3-dimensional time-of-flight法MRAが撮影された。

片頭痛の診断は国際頭痛学会の診断基準⁷⁾を用いて, 前兆のない片頭痛 (MO) と前兆のある片頭痛 (MA) の病型に分別した。片頭痛の有病者は脳ドック受診日から過去1年以内に片頭痛が出現した健診者と定義した。片頭痛とその両病型に関して有病率, 重症度と医療機関への受診率をそれぞれ算出した。

片頭痛の重症度はSakaiら¹⁾の報告を参考に, 日常生活や仕事への影響度を3段階に分けて評価した。重症は頭痛により常時寝込んでしまい, 仕事が全くできない状態とした。中等症はときどき寝込むことがあり, 仕事も50%程度しかできない状態とした。軽症は寝込むことなく, 仕事にもほぼ支障がない状態とした。

医療機関への受診率については, 今までに頭痛を主訴に病院や診療所を一度は受診したことがある有病者の比率を求めた。

脳ドック所見ではMRIで無症候性ラクナ梗塞をはじめとした器質性病巣, MRAで未破裂脳動脈瘤と脳動脈硬化所見を検討した。脳動脈硬化所見では内頸動脈, 前大脳動脈, 中大脳動脈, 後大脳動脈の描出度を4段階 (1度: 末梢枝まで明瞭に描出, 2度: 末梢枝のみ描出不良, 3度: 主幹動脈の中程度の動脈狭窄, 4度: 主幹動脈の高度な動脈狭窄・閉塞) に判定し⁸⁾, 各動脈の合計点 (4~16点) で評価をした。

III 片頭痛調査の結果

1) 片頭痛の有病率

片頭痛は総数238名 (42.9±8.8歳), 男性 96名

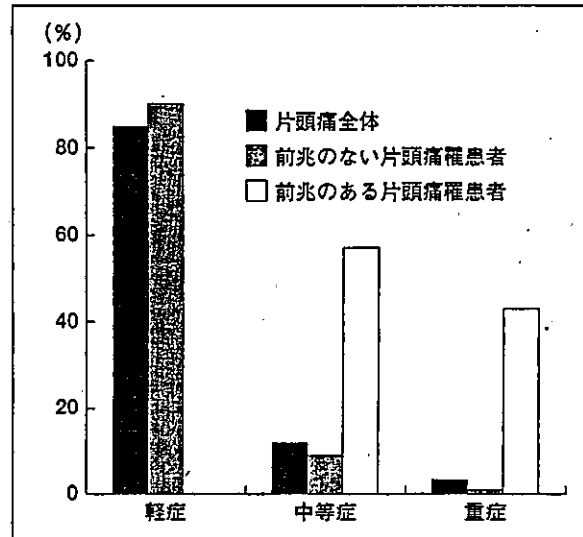


図1 片頭痛の重症度

脳ドック受診者における片頭痛は軽症例が多い。病型別ではMOは軽症例が大多数を占めている。MAはすべて重症例ないし中等症例である。

(41.4±8.4歳), 女性142名 (43.8±9.0歳) で診断された。片頭痛の有病率は11.2%, 男性6.6%, 女性21.1%であった。病型別の有病率は, MOが10.5%, 男性6.3%, 女性19.7%で, MAは0.7%, 男性0.3%, 女性1.3%であった (表1)。

2) 片頭痛の重症度と医療機関への受診率

片頭痛の重症度に関する各比率は重症3.4% (男性1.0%, 女性4.9%), 中等症11.8% (男性10.4%, 女性12.7%), 軽症84.9% (男性88.5%, 女性82.4%) であった (図1)。医療機関への受診率は15.1% (男性11.5%, 女性17.6%) であった (図2)。

病型別の重症度は, MO群では重症0.9% (男性0%, 女性1.5%), 中等症8.9% (男性6.6%, 女性10.5%), 軽症90.2% (男性93.4%, 女性88.0%) で (図1), 医療機関への受診率は10.7% (男性8.8%,

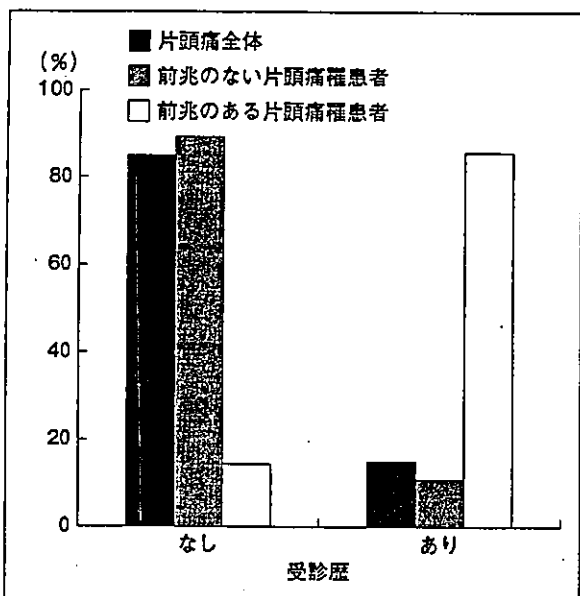


図2 片頭痛患者の医療機関への受診率
片頭痛を有する脳ドック受診者、特にMOでは、医療機関を一度も受診したことがない罹患者が多いのに対し、MAは受診率が高い。

女性12.0%)であった(図2)。MA群の重症度は重症42.9%(男性20.0%,女性55.6%),中等症57.1%(男性80.0%,女性44.4%),軽症0%で(図1),医療機関への受診率は85.7%(男性60.0%,女性100%)であった(図2)。

IV 脳ドックにおける異常所見

画像所見は同時期に脳ドックを受診した年齢・性別が一致した237名の対照群を無作為に選定し、片頭痛群と比較した。

無症候性ラクナ梗塞は片頭痛群9例(3.8%),男性2例(2.1%),女性7例(4.9%)に描出された。対照群では12例(5.1%),男性5例(5.2%),女性2例(2.1%)に同所見が認められ、両群間に有意な差はなかった。未破裂脳動脈瘤は片頭痛群の女性のみ2例(0.8%)と対照群の女性のみ1例(0.4%)で発見され、両群間で有意差はなかった。

脳動脈硬化度の合計点(mean±SD)は、片頭痛群8.79±2.23,男性9.70±2.05,女性8.17±2.24であった。対照群は8.87±2.30,男性9.67±2.20,女性8.37±2.23であった。片頭痛群と対照群における脳

動脈硬化所見の比較では、有意な差異はなかった。

脳動脈奇形が軽症MO2例(男性1例,女性1例)で確認された。

V 片頭痛の国内調査と本調査の比較

わが国における片頭痛の疫学調査^{1),2)}と今回の結果を表1に要約した。本調査の対象者は脳ドック受診者のため、40歳代と50歳代の年齢層が主体で、男性受診者の比率が約70%を占めていた。対象者の居住地はSakaiら¹⁾は全国、Takeshimaら²⁾は鳥取県大山町を調査している。われわれの対象者は、東京近郊の在住者が大半を占めていた。

片頭痛の有病率を比較すると、全国調査で8.4%¹⁾,大山町民で6.0%あり²⁾,脳ドック受診者で11.2%であった。一般に、片頭痛の有病率は男女ともに40歳代まで増加し、その後は低下する³⁾。本調査の片頭痛群の平均年齢(41~43歳)が、米国における片頭痛の好発年齢(40歳前後)⁵⁾とも一致しており、全国統計でも女性患者の有病率は40歳代までが大半を占めている^{1),2)}。したがって、対象となった脳ドック受診者の年齢が40歳代と50歳代に集中していたことが、一般人口を対象にした調査結果^{1),2)}と比べて、片頭痛の有病率が高値を示した主な要因と推察された。

片頭痛の病型別の比較では、MO/MA比が全国調査で2.2¹⁾,大山町民で5.8²⁾,本研究では15.0であり、脳ドック受診者における片頭痛は、MOの罹患者が多かった。

片頭痛の重症者の比率に関しては全国調査で34.0%¹⁾,大山町民で約30%²⁾,本調査では3.4%と重症例が少なかった。医療機関への受診率は、全国調査が30.6%¹⁾,大山町民が約30~40%²⁾であるのに比べて、脳ドック受診者では15.1%と、さらに低値を示した。

これら三者の調査を比較すると、脳ドック受診者における片頭痛の特徴として、医療機関を受診したことがない軽症のMOタイプが多い点の確認される。また、脳ドック所見としては、脳動脈奇形が軽症MO2例に認められたが、両例の片頭痛の頻度

や重症度などに特異な臨床所見はなかった。

VI おわりに

一般に、脳ドックは頭痛の原因検索や二次性頭痛の診断に重点が置かれている傾向がある。

今回の片頭痛調査では、重篤な器質性脳疾患が発見された頻度は少なく、脳動静脈奇形が0.8%に診断された以外に病的所見はなかった。また、機能的疾患である片頭痛は健診者の約1割に存在し、多くは医療相談をした経験がないことも判明した。

脳ドックはわが国独自の脳の健康管理システムである。この利点を活用した片頭痛対策の啓発や適切な頭痛医療へ導くための支援を行っていくことが、今後の脳ドックに課せられた重要な役割と考えられる。

参考文献

- 1) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan. A nationwide survey. *Cephalalgia* 17: 15~22, 1997
- 2) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 44: 8~19, 2004
- 3) Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF: An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 34: 319~328, 1994
- 4) Rasmussen BK: Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 15: 45~68, 1995
- 5) Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK: Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 44 (Suppl. 4): S17~S23, 1994
- 6) Edmeads J, Mackell A: The economic impact of migraine. An analysis of direct and indirect costs. *Headache* 42: 501~509, 2002
- 7) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl. 1): 9~160, 2004
- 8) Ikeda K, Ohno H, Tamura M, et al: Cerebral atherosclerosis and coronary calcification. *Stroke* 33: 2345~2346, 2002