

片頭痛と緊張型頭痛

古和久典* 竹島多賀夫 中島健二

国際頭痛学会による頭痛の診断分類¹⁾(1988; なお2004年1月改訂版が公表された)では、頭痛を大きく機能性頭痛と器質的疾患に伴う頭痛の二つに分けており、片頭痛、緊張型頭痛は群発頭痛とともに前者に分類されている。本邦で行われた全国的な疫学調査によると、片頭痛患者840万人、緊張型頭痛患者2,240万人が罹患していることが推定されるが、実際に医療機関を受診している患者はわずかであり、十分な治療を受けず日常生活や社会生活に不安や支障を感じながら我慢している患者は、決して少なくないことが明らかとなった。

2000年4月より、日本においても片頭痛急性期治療薬としてスマトリプタン皮下注射が使用可能となり、遅れてトリプタン系内服薬が加わり、注目を集めている。さらに、頭痛の治療に関して日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会による『慢性頭痛治療ガイドライン2002』²⁾が公表された。本稿では、頭痛の診断から治療へのアプローチを概説する。

1. 診断のポイント

機能性頭痛の診断には、器質的疾患に伴う頭痛を否定することが必要不可欠となる(図1)。患者の多くは頭痛発作間歇期に受診するため、診断を進める際には、狭心症や一過性脳虚血発作などと同様に、的確な問診が重要である。頭痛の部位、性状、程度、頻度、随伴症状、誘発因子、軽快・増悪因子、頭部外傷の既往、受診までの薬物治療効果などを確認する。今までに経験したことがない突然の強く激しい頭痛、50歳以降に初発した頭痛、意識障害や神経学的異常所見を伴う頭痛などの所見は、クモ膜下出血などの器質的疾患を強く示唆するため、頭部画像検査を積極的に施行すべきである。慢性副鼻腔炎、顎関節症、緑内障などの既往症や髄膜炎、慢性硬膜下血腫の可能性についても念頭に置いて鑑別診断を進める。

器質的疾患が除外された、いわゆる慢性の機能性頭痛に対しては、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛といった病型診断を行うが、偶発的に器質的疾患を併発していることもあるため、状況が許せば頭部画像検査を検討しておいた方がよいと思われる。

各機能性頭痛の診断(図2)には、国際頭痛学会による頭痛の診断分類(1988)¹⁾の中で詳細な診断基準が示されている。誌面の関係でここでは割愛するが、厳格な診断を行う際にはご参照いただきたい。前述したように、緊張型頭痛が機能性頭痛の3/4を占めてもっとも多い。

日常的な動作により増悪し、日常生活に支障をきたすほどの痛み(中等度以上の頭痛)を呈し、悪心・嘔吐か光過敏・音過敏を伴う片側性、拍動性頭痛を繰り返している際に、片頭痛を考えることが多い。典型的な片頭痛の診断には苦慮しないが、中には両側性や非拍動性の頭痛で、頸肩部の筋緊張を伴うこともある。診断基準からは、頭痛のため寝込むような重度か日常生活に支障をきたすような中等度以上の頭痛、階段昇降や日常動作で増悪する頭痛、嘔吐を伴う頭痛は、片頭痛と判断し治療方針を立てていく。

群発頭痛は、ある一定の期間(群発期)、夜間、明け方の一定の時間に起こる片側性の激しい頭痛で、Horner 徴候や結膜充血、流涙、鼻汁など自律神経症状を伴う頭痛で、男性に多いが、一次性頭痛の中では比較的頻度の少ない病型である。

*KOWA Hisanori, TAKESHIMA Takao, NAKASHIMA Kenji 鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科
〔〒683-8504 米子市西町36-1〕

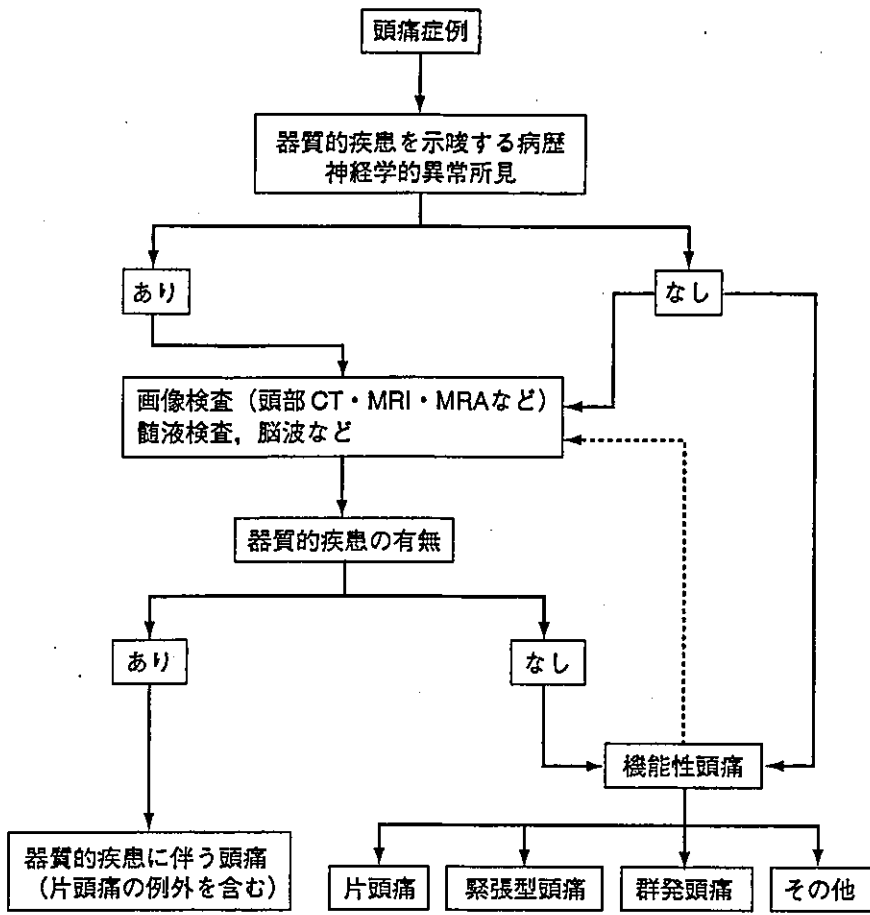


図1 機能性頭痛と器質的疾患に伴う頭痛との鑑別診断フローチャート

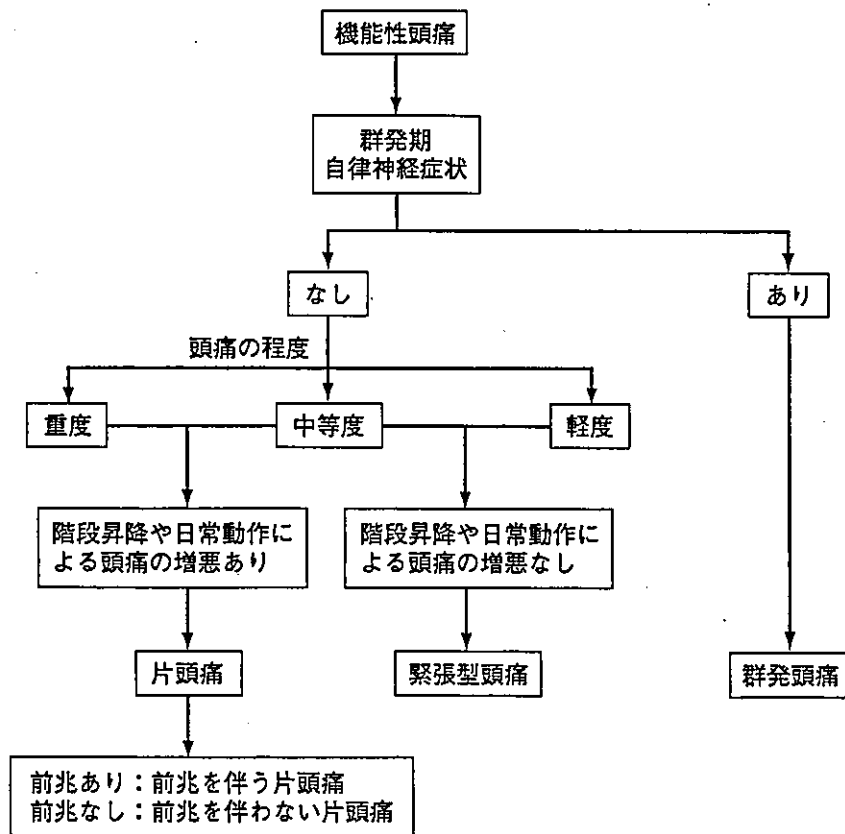


図2 機能性頭痛の鑑別診断フローチャート

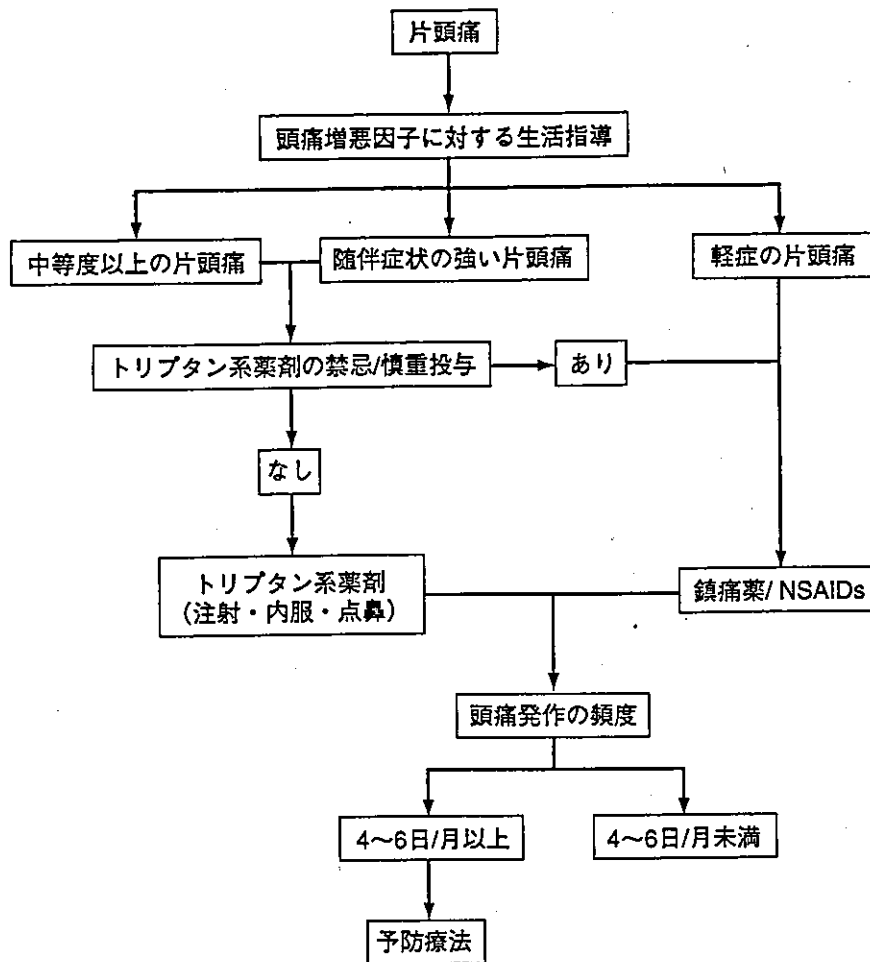


図3 片頭痛の治療フローチャート

2. 片頭痛の治療 (図3)

頭痛の治療を進めるうえで、まず頭痛の誘発因子・増悪因子を減らすべく生活指導をする。薬物療法としては、頭痛発作中（急性期）の痛みに対する鎮痛薬と、頭痛発作を招かないようにする頭痛予防薬に大別される。

片頭痛の誘発因子・増悪因子としてストレス、精神的緊張、睡眠不足、過睡眠、月経、アルコールを含めた飲食品などに注意をし、生活指導を行う。中等度以上の頭痛や随伴症状の強い患者にはトリプタン系薬剤が第一選択となるが、虚血性心疾患、異型狭心症、脳血管障害の既往のある患者、末梢血管障害やコントロール不良の高血圧を有する患者、他のトリプタン系薬剤やエルゴタミン製剤などの併用禁止薬を内服中の患者などでは禁忌となるので投与時に確認が必要である。以前から片頭痛に対して用いられてきたエルゴタミン製剤は、同様の病態で禁忌となりうるため、最近ではトリプタン系薬剤に無効症例や前兆時に内服を好む患者を除いて用いられることは少なくなった。トリプタン系薬剤は、患者の病態やライフスタイルに合わせて注射、内服、点鼻の投与を行う。2004年1月末現在、本邦では4種類5剤形が承認され臨床現場で使用可能となった。薬理効果はそれぞれ若干異なるため、一つのトリプタンが無効であっても他の薬剤では著効することも経験されており、現時点では何種類かを試みて患者がもっとも満足するトリプタンを選択するのが良い³⁾。

比較的軽症な片頭痛に対しては、非特異的な鎮痛薬やNSAIDsが第一選択となる。ただし、現在、頭痛に対して保険適用があるのは、アセトアミノフェン、アスピリン、メフェナム酸のみであるので注意を要する。

頭痛発作の頻度が4~6日/月以上の患者には予防療法も検討していく。患者に応じてCa拮抗薬やβ遮断薬、抗うつ薬、抗てんかん薬などが用いられているが、保険適用があるのは本邦で開発されたCa拮抗薬ロメリジンとジヒドロエルゴタミンのみである。

治療効果の判定としては、できる限り速やか(2時間以内)に頭痛が消失、あるいは日常生活に支障がない程度に軽減し、24時間は有効であること、そのうえで患者の満足度が高いことが必要とされ、さらに頭痛発作の頻度や程度を減少させる予防療法が望まれる。

3. 緊張型頭痛の治療(図4)

心理・社会的ストレス、うつ、不安、妄想や筋性ストレスを背景因子としていることがあり、可能な範囲で生活指導を行う。頭部筋群の異常を伴う頭痛と、頭部筋群の異常を伴わずに不安や心的要因を伴う頭痛がある。頭痛そのものに対して鎮痛薬やNSAIDsが有効であるが、効果は一時的であることが多く、エビデンスはないが筋弛緩薬や抗不安薬を経験上併用することが多い。エチゾラムやジアゼパムは、抗不安作用とともに筋弛緩作用を有しており、しばしば単独あるいは併用で用いられる。効果の不十分な患者やうつの強い患者には、アミトリプチリンなどの抗うつ薬を用いる。また、非薬物療法としてバイオフィードバック、鍼灸、指圧、頭痛体操による治療効果が報告されている。

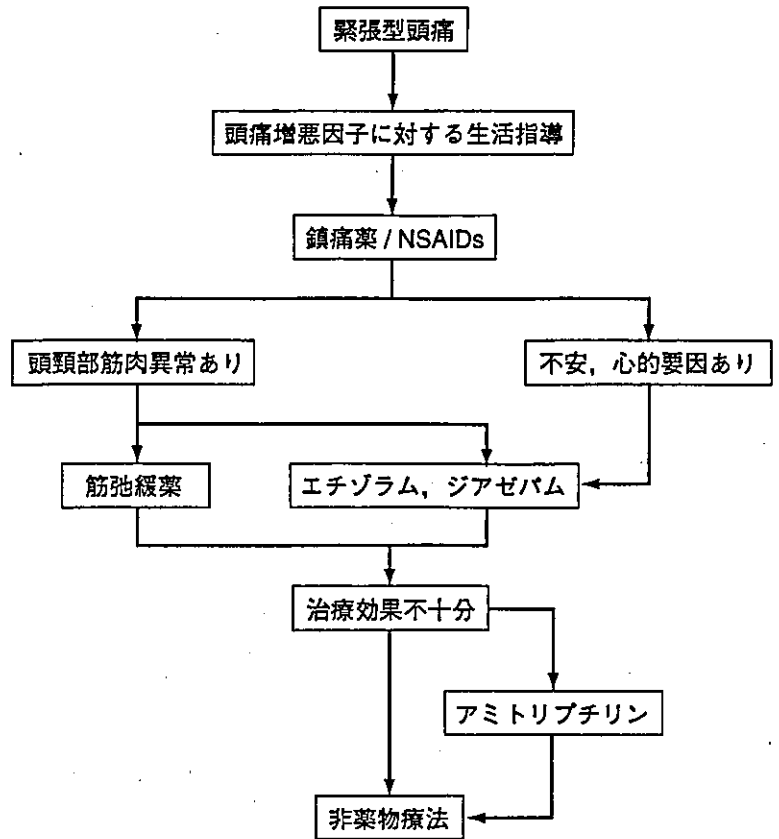


図4 緊張型頭痛の治療フローチャート

4. 患者フォローのポイント

頭痛日記などを用いて良好な医師-患者関係を築いていくことが重要である。患者自身が頭痛の病態を理解していくことにより、薬物療法だけでなく生活面での改善も併せて行っていく。

本来は、頭痛に対する治療薬である鎮痛薬やトリプタン系薬剤、エルゴタミン、カフェインを、長期乱用することにより頭痛(薬剤誘発性頭痛)をきたすことがある。トリプタン系薬剤の1カ月の使用量としては10回以内を目安とすべきで、これを超えて投与が必要な場合は専門医に紹介した方がよい。

また、通常の薬物療法でまったく効果がない、あるいは悪化していく場合には、器質的疾患の可能性を再度念頭に置き躊躇せずに入院精査を行うべきである。

文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 8 (Suppl 7): 1-96, 1988
- 2) 日本神経学会: 慢性頭痛治療ガイドライン2002. 臨床神経 42: 328-362, 2002
- 3) 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 他: EBMに基づいた治療の実践, 片頭痛. Medical Practice 20: 1041-1047, 2003

頭痛患者におけるプロスタサイクリン合成酵素遺伝子多型の検討

鳥取大学医学部脳神経内科
古和久典, 房安恵美, 荒木治子, 井尻珠美
竹島多賀夫, 中島健二

はじめに

われわれは、頭痛の病態解明を目的として、動脈硬化関連遺伝子多型との関連性を検討してきた。前兆を伴う片頭痛とメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 (MTHFR C677T) 多型¹⁾、アンギオテンシン変換酵素 (ACE insertion/deletion) 多型²⁾、前兆を伴わない片頭痛と nitric oxide 合成酵素遺伝子 (eNOS4b/a) 多型³⁾において有意な関連性を認め報告してきた。今回、頭痛の病態機序に関与するとされているプロスタサイクリンの合成酵素において、その遺伝子多型を検討した。

対象と方法

国際頭痛学会の頭痛分類⁴⁾に従って診断した前兆を伴う片頭痛 (MWA) 患者 40 例 (平均年齢 33.8 歳)、前兆を伴わない片頭痛 (MOA) 患者 100 例 (平均年齢 36.6 歳)、緊張型頭痛 (TH) 患者 67 例 (平均年齢 47.1 歳) を対象とした。頭痛を有しない健常対照者 (CTL) 182 例 (平均年齢 59.5 歳) を合わせて検討した (表 1)。

表 1. 対象の内訳

		症例数 (男性/女性)	平均年齢±SD
片頭痛		140	
前兆を伴う片頭痛	(MWA)	40 (14/26)	33.8±10.1
前兆を伴わない片頭痛	(MOA)	100 (16/84)	36.6±14.2
緊張型頭痛	(TH)	67 (15/52)	47.1±18.8
健常対象者	(Control)	182 (58/124)	59.5±22.6

文書による同意を得た後、検体を採取し、白血球成分より分離精製したゲノム DNA を用いた。

Nakayama ら⁵⁾の方法に従い、prostaglandin I₂ synthase (PTGIS; OMIM*601699) の exon 8 にある C1117A 多型を PCR-RFLP 法を用いて検討した。

遺伝子頻度について CTL 群を対照として χ^2 検定を用いて統計学的検討を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

遺伝子頻度は、CTL 群では、CC 65.4%、CA 29.1%、AA 5.5% となり、各頭痛群とともに Hardy-Weinberg の法則に従っていた。

各頭痛群において、A allele 頻度 (図 1)、AA 遺伝子多型頻度 (図 2) とともに明らかな有意差は認められなかった。

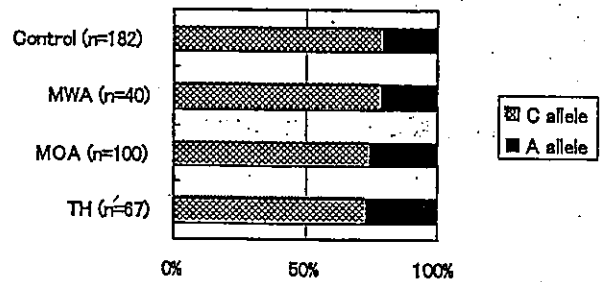


図 1. PTGIS C1117A 多型の allele 頻度
各頭痛群において、CTL 群に比して有意差を認めなかった。

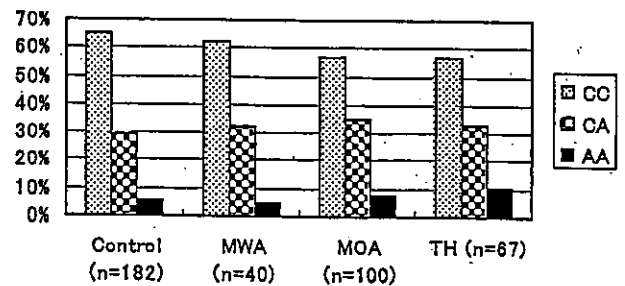


図 2. PTGIS C1117A 多型の遺伝子多型頻度
各頭痛群において、CTL 群に比して有意差を認めなかった。

考察

PTGIS 遺伝子の遺伝子座は 20q13.11-13 で、この変異・多型は PTGIS 活性に変化を与え、血管拡張作

用, 血小板凝集抑制との関連性が示唆されている⁶⁾。PTGISは痛みやNO産生との関連性も示唆されており, 片頭痛の病態機序や治療を検討していく上で有用ではないかと考え検討したが, C1117A多型に関しては有意な結果が得られなかった。

現在までに本邦から, 今回われわれが検討したPTGIS遺伝子C1117A多型と心筋梗塞との関連性⁵⁾, ATG start codonの6塩基上流VNTR多型と脳梗塞との関連性⁷⁾が報告され, また, T-192G多型と本態性高血圧との関連性はなかった⁸⁾との報告がなされている。

今後, 頭痛においてPTGIS遺伝子の他の遺伝子多型での検討が必要と考える。

結語

PTGIS遺伝子C1117A多型は, 日本人で心筋梗塞との関連性が報告されているが, 頭痛との関連性は認められなかった。

文献

- 1) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K: The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 96:762-764, 2000.
- 2) 古和久典, 安井建一, 楠見公義, 竹島多賀夫, 足立芳樹, 中島健二: 片頭痛患者におけるアンジオテンシン変換酵素遺伝子多型性の検討. *日本頭痛学会誌* 27(1): 10-12, 2000.
- 3) 古和久典, 石崎公郁子, 井尻珠美, 楠見公義, 足立芳樹, 竹島多賀夫, 中島健二: 片頭痛患者におけるecNOS遺伝子4b/a多型性の検討. *日本頭痛学会誌* 29(1): 32-33, 2002.
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 8 (Suppl 7): 1-96, 1988.
- 5) Nakayama T, Soma M, Saito S, Honye J, Yajima J, Rahmutula D, Kaneko Y, Sato M, Uwabo J, Aoi N, Kosuge K, Kunimoto M, Kanmatsuse K, Kokubun S: Association of a novel single nucleotide polymorphism of the prostacyclin synthase gene with myocardial infarction. *Am Heart J* 143: 797-801, 2002.
- 6) 中山智祥: プロスタサイクリンの将来展望. 1. 遺伝子多型. プロスタサイクリンの多様性と今後の展望, 森下竜一編, メディカルレビュー社, 大阪, 2002, pp298-307.
- 7) Nakayama T, Soma M, Rehemudula D, Takahashi Y, Tobe H, Satoh M, Uwabo J, Kunimoto M, Kanmatsuse K: Association of 5' upstream promoter region of prostacyclin

synthase gene variant with cerebral infarction. *Am J Hypertens* 13: 1263-7, 2000.

- 8) Nakayama T, Soma M, Rahmutula D, Tobe H, Sato M, Uwabo J, Aoi N, Kosuge K, Kunimoto M, Kanmatsuse K, Kokubun S: Association study between a novel single nucleotide polymorphism of the promoter region of the prostacyclin synthase gene and essential hypertension. *Hypertens Res* 25: 65-8, 2002.

※この論文は小誌2003年11月号で掲載したものを、編集部の依頼により若干の修正を加え再掲載しています。

5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬

〔216〕

安息香酸リザトリプタン

rizatriptan benzoate

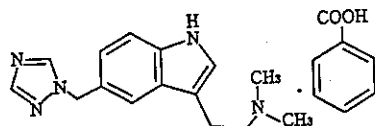
〔治験番号〕 MK-462

2003年7月承認 2003年9月発売

杏林-エーザイ

マクサルト錠・RPD錠 10mg (Maxalt)

【構造式】



【規格・剤形】

10mg錠、10mg口腔内崩壊錠

【効能・効果】

片頭痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆を伴わない片頭痛」あるいは「前兆を伴う片頭痛」と診断が確定された場合にのみ使用すること。特に次のような患者は、くも膜下出血などの脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること
- (i) 今までに片頭痛との診断が確定したことのない患者

(ii) 片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛および随伴症状のある患者

- (2) 家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと

【用法・用量】

通常、成人にはリザトリプタンとして10mg/回を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には追加投与できるが、前回の投与から2時間以上空けること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと
- (2) 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与はしないこと。このような場合には、再検査の上、頭痛の原因を確認すること

【資料請求先】

エーザイ お客様ホットライン室 0120-419-497

解説

鳥取大学医学部脳神経内科
吉和 久典
○よしかわ ひさのり

鳥取大学医学部脳神経内科 講師
竹島 多賀夫
○たけしま たかお

鳥取大学医学部脳神経内科 教授
中島 健二
○なかしま けんじ

片頭痛は、中等度から重度の頭痛が4～72時間持続し、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏などの症状を伴うため、日常生活や社会生活に支障を来すことが多い疾患である。本邦で実施された疫学調査によれば、片頭痛の患者数は840万人にも上ると推測されている。

片頭痛の発症機序は不明であるが、セロトニンが深く関与することは以前から指摘されていた。最近では「三叉神経血管説」、三叉神経終末より硬膜動脈周囲にP物質(substance P)やカルシトニン遺伝子関連蛋白(CGRP)といった炎症性神経伝達物質が放出され、無菌性炎症が惹起されて波及し、痛み刺激が脳に伝搬し頭痛を感じるとする説が有力視されている。

2003年9月に発売された安息香酸リザトリプタン

は、本邦で4番目に登場した経口のトリプタン系薬剤である。本剤をはじめとするセロトニン(5-HT)受容体作動薬は、現時点ではすべて、5-HT_{1B/1D}受容体を活性化し、一部は5-HT_{1A}や5-HT_{1F}を軽度活性化する。片頭痛に対する治療効果は、前者によるものと見なされている。最近の検討では、硬膜動脈には5-HT_{1B}受容体が、硬膜動脈や脳軟膜動脈に分布している三叉神経終末には5-HT_{1D}受容体が、脳幹の中樞神経には5-HT_{1B/1D/1F}受容体が存在することが証明され、それぞれ片頭痛の病態と関連するものと考えられている。

片頭痛に対する薬理学的作用機序としては、トリプタンがセロトニン受容体を介して、三叉神経終末から硬膜動脈周囲に炎症性神経伝達物質が放出されるのを

阻止することにより、脳内血管の拡張防止あるいは収縮作用、末梢神経の刺激伝導抑制、三叉神経節から二次ニューロンへの神経伝達抑制などに基づく痛覚刺激の伝導抑制が考えられている。

■ 既存類似薬との比較 ■

片頭痛に対しては、セロトニン受容体への作用機序の観点より、従来からエルゴタミン系薬剤が使用されてきた。日本では発作予防薬としてメシル酸ジヒドロエルゴタミン、発作頓挫薬として酒石酸エルゴタミン/無水カフェイン配合薬が用いられている。安息香酸リザトリプタンに比してエルゴタミン系薬剤は、セロトニン受容体に対する選択性は高くなく、その結果カテコラミンやドパミン受容体へも働くため、嘔気・嘔吐などの副作用症状がより高頻度で出現することが分かってきた。

経口トリプタン系薬剤としては、先述したようにコハク酸スマトリプタン、ゾルミトリプタン、臭化水素酸エレクトリプタンが先行して使用可能となっている。本剤も含めていずれのトリプタン系薬剤も頭痛の程度が高度になってからでも治療効果が期待できる点、随伴症状の改善も期待できる点がこれまでの薬剤より優れている。親水性のコハク酸スマトリプタンと異なり、脂溶性の安息香酸リザトリプタンは血液脳関門を通過して脳の神経細胞興奮を抑制するとの可能性が示されている。安息香酸リザトリプタンは、対照の基本とされているコハク酸スマトリプタンと比較して薬物血中濃度最高到達時間が速く(1.0時間 vs 2.5時間)、バイオアベイラビリティが比較的高い(40% vs 14%)ことがその特徴として挙げられ、各臨床試験の結果もそれを反映したものとなっている²⁾。

■ 注意点 ■

通常、成人では1回10mgを片頭痛の発作発現時に経口服用する。効果が不十分な場合には追加投与することができるが、その際には前回投与から2時間以上空けて服用する。1日20mgまで使用できる。予防的な投与は効果がなく、前兆期や予兆期など頭痛が起こる前に投与しても効果は乏しいことが知られている。一方で、頭痛発作開始後なるべく早期に内服するほうが、中等度以上になってから内服するよりも効果が高いとの報告も増えてきている。

安息香酸リザトリプタンの登場により、2003年9月末現在、本邦では4種類5剤形のトリプタン系薬剤が承認され臨床現場で使用可能となった。日本よりも約10年使用経験の長い欧米で報告された53の臨床試験24,089症例のメタアナリシスによると、投与2時間後の頭痛軽快率、頭痛消失効果(24時間薬剤を必要としないか、再発しない)、治療効果の再現性、有害作用の出現率は、個々のトリプタン系薬剤ごとに違いが認められている。ひとつのトリプタン系薬剤が無効であっても、他の薬剤では著効することも経験されており、現時点では何種類かを試みて、患者が最も満足するトリプタン系薬剤を選択するのがよい³⁾。

トリプタン系薬剤は、従来の頭痛治療薬と異なり、片頭痛に対してかなり高率に有効性を認めるが、診断的な意味合いは持っていない。そのため、治療的診断を目的として用いてはならない。

また、頭痛の診断・治療を進める上で、愁訴や治療効果には個人差があるものの、日常の薬物療法で全く効果がない、あるいは悪化していく場合には、器質的疾患の可能性を念頭に置き、ためらわずに専門医に紹介し精密検査を進めていくことも忘れてはいけない。

■ 臨床医の評価 ■

本剤は、10mgの通常の錠剤と、同じく10mgで、水分がなくても唾液のみで数秒で溶解する口腔内崩壊(RPD)錠の2剤形がある。会議や授業中に頭痛が始まって、薬が飲めずにひどくなってしまうような患者にはRPD錠が有用である。

トリプタン系薬剤は有効な薬剤であるが、使用量が増加して乱用すると薬剤誘発性頭痛を惹起しかねない。そのため、1か月の使用量は10回以内(100mg)を目安とし、これを超えて投与が必要な症例は専門医に紹介したほうがよい。

■ 文献

- 1) 古和久典, 中島健二: 片頭痛. 循環器領域におけるセロトニン研究の新たな展開(監修: 横川光宏), メディカルレビュー社, 東京, p142-152, 2002.
- 2) 古和久典, 中島健二: Rizatriptan. 成人病と生活習慣病, 32: 767-772, 2002.
- 3) 竹島多賀夫, 他: 治療—EBMに基づいた治療の実際; 片頭痛. Medical Practice, 20: 1041-1047, 2003.

<執筆者連絡先> 古和久典 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1 鳥取大学医学部脳神経内科

1 疾患別診療ガイド

頭痛

古和久典・竹島多賀夫・中島健二

■概念

- 頭痛は、大きく機能性頭痛と器質的疾患に伴う(症候性)頭痛の二つに分けられる。本稿では、機能性頭痛とりわけ片頭痛と緊張型頭痛に関して述べる。
- 本邦で行われた全国的な疫学調査による

と、片頭痛患者 840 万人、緊張型頭痛患者 2,240 万人が罹患していることが推定されているが、実際に医療機関を受診するのは一部である。

■診断基準

表 1 片頭痛の診断基準

<p>1.1 前兆のない片頭痛(migraine without aura)</p> <p>A. 次の3項目を満足する頭痛発作が2回以上ある</p> <p>B. 頭痛の持続時間は4〜72時間(15歳以下の小児の場合は2〜48時間)</p> <p>C. 以下のうち少なくとも2項目を満たす</p> <p>1. 片側性頭痛</p> <p>2. 拍動性</p> <p>3. 中等度〜重度の痛が日常生活が妨げられる</p> <p>4. 階段の昇降あるいは類似の日常動作に伴い頭痛が増悪する</p> <p>D. 発作中少なくとも以下の1項目を満たす</p> <p>1. 悪心あるいは嘔吐</p> <p>2. 光過敏および音過敏</p> <p>E. 以下のうち少なくとも1項目を満たす</p> <p>1. 臨床的に器質的疾患による頭痛を否定できる</p> <p>2. 臨床的に器質的疾患が疑われるも検査により否定できる</p> <p>3. 器質的疾患が存在しても経過より片頭痛発作との関係が否定できる</p>	<p>2. 前兆のある片頭痛(migraine with aura)</p> <p>A. 次の3項目を満足する発作が2回以上ある</p> <p>B. 以下の4項目のうち3項目を満たす</p> <p>1. 大脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる一過性の前兆がある</p> <p>2. 2つの前兆は4分以上にわたり進展し、2種類以上の前兆が連続して生じてもよい</p> <p>3. 前兆は60分以上持続することはない、2種類以上の前兆が組み合わさるときはその分持続時間が延長する</p> <p>4. 頭痛は前兆後60分以内にも生ずる(頭痛は前兆の前または同時でもよい)</p> <p>C. 以下のうち少なくとも1項目を満たす</p> <p>1. 臨床的に器質的疾患による頭痛を否定できる</p> <p>2. 臨床的に器質的疾患が疑われるも検査により否定できる</p> <p>3. 器質的疾患が存在しても経過より片頭痛発作との関係が否定できる</p>
--	--

(文献1)より引用)

表2 緊張型頭痛の診断基準

<p>2.1 反復発作性緊張型頭痛</p> <p>A. 次のB~Dを満足する頭痛発作が少なくとも10回以上あり、頭痛頻度が年に180日未満(月に15日未満)</p> <p>B. 頭痛の持続時間は30分~7日</p> <p>C. 以下のうち少なくとも2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 押さえつけられるような/締めつけられるような非拍動性頭痛 2. 軽度~中等度の頭痛(日常生活が低下することはあるが寝込むことはない) 3. 両側性 4. 階段の昇降あるいは類似の日常動作により頭痛が増悪しない <p>D. 以下の2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪心・嘔吐を伴わない(食欲不振はありうる) 2. 光過敏および音過敏は伴わないがあってもいずれか一方 <p>E. 以下のうち少なくとも1項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床的に器質的疾患による頭痛を否定しつつ 2. 臨床的に器質的疾患が疑われても検査により否定できる 3. 器質的疾患が存在しても、経過より緊張型頭痛との関係が否定できる 	<p>2.2 慢性緊張型頭痛</p> <p>A. 次のB・Cを満足する頭痛が月に15日以上(年に180日以上)あり、この状態が6か月以上続いている</p> <p>B. 以下のうち少なくとも2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 押さえつけられるような/締めつけられるような非拍動性頭痛 2. 軽度~中等度の頭痛(日常生活が低下することはあるが寝込むことはない) 3. 両側性 4. 階段の昇降あるいは類似の日常動作により頭痛が増悪しない <p>C. 以下の2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 嘔吐を伴わない 2. 悪心・光過敏・音過敏は伴わないがあっても1項目のみ <p>D. 以下のうち少なくとも1項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床的に器質的疾患による頭痛を否定しつつ 2. 臨床的に器質的疾患が疑われても検査により否定できる 3. 器質的疾患が存在しても、経過より緊張型頭痛との関係が否定できる
--	--

(文献1)より引用)

- 頭痛の診断には、国際頭痛学会による頭痛の診断分類(1988¹⁾；なお2004年1月改訂版が公表された)を用いる。
- 片頭痛の診断基準を表1に示す。日常的な動作により増悪し日常生活に支障をきたすほどの痛み(中等度以上の頭痛)を呈し、悪心・嘔吐か光過敏・音過敏を伴う片側性、拍動性頭痛を繰り返している際に、片頭痛を考える。

- 片頭痛には、前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛があり、後者が多い。
- 片頭痛の中には両側性や非拍動性の頭痛で、頸肩部の筋緊張を伴うこともある。頭痛のため寝込むような重度か日常生活に支障をきたすような中等度以上の頭痛、階段昇降や日常動作で増悪する頭痛、嘔吐を伴う頭痛は、片頭痛と判断できる。
- 緊張型頭痛の診断基準を表2に示す。頭部

筋群の異常を伴う頭痛と、頭部筋群の異常を伴わずに不安や心的要因を伴う頭痛

がある。

■ 診察・診断検査法

1. 疑いから確診まで

- 機能性頭痛の診断には、まず器質的疾患による頭痛の除外が必要不可欠である。
- 患者の多くは頭痛発作間歇期に受診するため、診断を進める際には、狭心症や一過性脳虚血発作などと同様に、的確な問診が重要である。
- 頭痛の部位、性状、程度、頻度、随伴症状、誘発因子、軽快・増悪因子、頭部外傷の既往、受診までの薬物治療効果などを確認する。
- 一般身体所見、神経学的所見などにおいて、典型的な前兆を除き明らかな異常所見がないことを確認する。
- 表3に示すような頭痛は、器質的疾患を強く疑い、積極的に検査を進める。
- 頭部外傷、慢性副鼻腔炎、顎関節症、緑内障などの既往症や先行する感染症状の有無を確認することは器質的疾患による頭痛の鑑別診断を進めるうえで有用である。

2. 初診時にすべき検査

- 原則として機能性頭痛においては、通常の検査で異常所見を認めない。
- 直接検眼鏡による眼底検査を行い、網膜前出血、硝子体下出血といった眼底出血やうっ血乳頭のないことを確認する。
- 器質的疾患の可能性が疑われた場合や除外できない場合には、頭部画像検査(CT、

表3 注意を要する頭痛

1. 50歳以降に発症する頭痛
2. 突発発症の頭痛
3. 次第に増強する頭痛
4. 癌またはHIV患者に新規発生する頭痛
5. 全身性疾患に伴う頭痛(発熱、頂部硬直、皮疹の合併)
6. 局所神経症候の合併(典型的な前兆を除く)
7. うっ血乳頭の合併

(文献2)より引用

MR)を施行し、可及的速やかに鑑別診断、治療を進める。

- 髄膜刺激症状や精神症状などより髄膜炎・脳炎が疑われた場合には、脳波や頭蓋内圧亢進状態でないことを確認のうえ髄液検査を行う。
3. 病態、合併症を把握すべき検査
- 器質的疾患が除外されたいわゆる慢性の機能性頭痛においても、偶発的に器質的疾患を併発していることもあるため、状況が許せば頭部画像検査を検討しておいた方がよいと思われる。
 - 脳動静脈奇形や脳腫瘍のために前兆と同様の症状を伴った頭痛を呈することもあり、頭部画像診断を目的とした予定検査の場合、可能であればCTではなくMR検査を選択する。

■ 基本的治療法

- 頭痛の治療を進めるうえで、まず頭痛の誘発因子・増悪因子を減らすべく生活指導をする。薬物療法としては、頭痛発作中(急性期)の痛みに対する頓挫薬と頭痛発作を

招かないようにする頭痛予防薬に大別される。

■個別治療

1. 基本項目

a. 病態, 治療対象に応じた治療方針

- トリプタン系薬剤は片頭痛発現時に限り使用し, 予防的に投与しない。エルゴタミン製剤(カフェルゴット)と異なり前兆期に投与することは推奨されていない。
 - トリプタン系薬剤は片頭痛の程度が高度になってからでも治療効果が期待できること, 随伴症状の改善も期待できる点が優れている。
 - トリプタン系薬剤は片頭痛発作開始後なるべく早期に内服する方が, 中等度以上になってから内服するよりも効果が高いとの報告も増えてきている。
 - 以前から片頭痛に対して用いられてきたエルゴタミン製剤は, トリプタン系薬剤と同様に虚血性心疾患, 狭心症, 末梢血管障害や高血圧を有する患者では禁忌となるため, 最近ではトリプタン系薬剤に無効症例や前兆時に内服を好む患者を除いて用いられることは少なくなった。
 - 緊張型頭痛そのものに対して鎮痛薬やNSAIDsが有効であるが効果は一時的であることが多く, 筋弛緩薬や抗不安薬をエビデンスはないが経験上併用することが多い。
- #### b. 病期, 重症度に応じた治療方針
- 中等度以上の片頭痛や随伴症状の強い片頭痛患者にはトリプタン系薬剤が第一選択となるが, 別項にあげる禁忌や併用注意に留意して投与前に確認する必要がある。
 - 比較的軽症な片頭痛に対しては非特異的な鎮痛薬やNSAIDsが第一選択となる。ただし, 現在, 頭痛に対して保険適用があるのは, アセトアミノフェン, アスピリン,

メフェナム酸のみである。

- 片頭痛発作の頻度が4~6日/月以上の患者には予防療法も検討していく。保険適用があるのは本邦で開発されたCa拮抗薬ロメリジンとジヒドロエルゴタミンのみである。
 - 緊張型頭痛に対してエチゾラムやジアゼパムは, 抗不安作用とともに筋弛緩作用を有しており, しばしば単独あるいは鎮痛薬と併用で用いられる。
 - 治療効果の不十分な患者やうつ強い緊張型頭痛患者にはアミトリプチリン(トリプタノール)などの抗うつ薬を用いる。
 - 緊張型頭痛に対する非薬物療法としてバイオフィードバック, 鍼灸, 指圧, 頭痛体操による治療効果が報告されている。
- #### c. リスクファクター・合併症を有する患者の治療方針
- トリプタン系薬剤の禁忌や併用禁忌薬, 慎重投与や併用注意薬を表7に示す。
 - 各トリプタン系薬剤間で若干禁忌項目が異なっており, 合併症を有する片頭痛患者の投与の際には確認が必要である。
 - トリプタン系薬剤が投与できない患者には, 鎮痛薬やNSAIDsによる頓挫療法とともに予防療法が主体となる。
 - トリプタン系薬剤の家族性片麻痺性片頭痛; 脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者への投与については, その安全性が確立していない。
- #### d. 年齢別, 性別(妊婦も含む)治療方針
- 小児に対するトリプタン系薬剤の安全性は確立していないため, 積極的には勧められていない。今後の臨床研究の結果が待たれる。

表7 トリプタン系の禁忌と慎重投与(薬剤添付文書より作成)

	イミグラン注3 イミグラン錠50 イミグラン点鼻液 20	ゾミックス錠 2.5mg ゾミックスRM錠 2.5mg	レルパックス錠 20mg	マクサルト錠 10mg マクサルトRPD 錠10mg
	MAO	CYP450: MAO	CYP3A4	MAO
禁忌(次の患者には投与しないこと)				
1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	×	×	×	×
2) 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患 またはその症状、兆候のある患者、具型狭心 症(冠動脈攣縮)のある患者	×	×	×	×
3) 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある 患者	×	×	×	×
4) 末梢血管障害を有する患者	×	×	×	×
5) エソドロロールを服用している高血圧症の患者	×	×	×	×
6) 真性肝機能障害を有する患者	×	○	×	×
7) 血液透析中の患者	○	○	○	×
8) エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製 剤、あるいは他の5HT _{2A} 受容体作動薬を 投与中の患者	×	×	×	×
9) モノアミン酸化酵素阻害薬(MAO阻害薬)を投 与中、あるいは投与中止後週間以内の患者	×	×	○	×
10) HIVプロテアーゼ阻害薬を投与中の患者	○	○	×	○
11) フロバラン/ロキソールを投与中の患者	○	○	○	×
12) 家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、あるいは 眼筋麻痺性片頭痛の患者	×	×	×	×
併用禁忌薬(併用しないこと)				
エルゴタミン、カフェルゴ、シタラミン、 ヒドラルゴ、シタラミン、シタラミン、 シタラミン	×	×	×	×
5-HT _{2A} 受容体作動薬(他のトリプタン製剤)	×	×	×	×
MAO阻害薬(エフェ ドリン)	×	×	○	×
HIVプロテアーゼ阻害薬	○	○	×	○
フロバラン/ロキソール	○	○	○	×
慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)				
1) 虚血性心疾患の可能性のある患者	▲	▲	▲	▲
2) WPW症候群または他の心臓副伝導路と関連 した不整脈のある患者	▲	▲	▲	▲
3) せん妄、横発作の既往歴のある患者、あるいは せん妄、横発作発作をきたす危険因子のある 患者	▲	▲	▲	▲
4) 肝機能障害のある患者	▲	▲	▲	▲
5) 腎機能障害のある患者	▲	○	○	○
6) 高齢者	▲	○	▲	○
7) スルホニアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある 患者	▲	○	○	○
8) エソドロロールを服用している高血圧症の患者	▲	▲	▲	▲
9) 脳血管障害の可能性のある患者	▲	▲	▲	▲
併用注意薬(併用に注意すること)				
選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、キ ルキリン、エソドロロール、シタラミン	▲	▲	▲	▲
けいれんの閾値を低下させる薬剤	▲	▲	▲	▲
CYP2A2阻害薬(シメチジン、ラベプラソール)、キ ノロン系抗菌薬など	○	▲	○	○
マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン、シ ョサマイシン、クラリスロマイシン)	○	○	▲	○
抗真菌薬(イトラコナゾール)	○	○	▲	○
カルシウム拮抗薬(ベニダゼミル)	○	○	▲	○
副腎皮質ホルモン製剤(デキサメタゾン)	○	○	▲	○
抗てんかん薬(カルバマゼピル)	○	○	▲	○
拮抗薬(リファンピリン)	○	○	▲	○
グレンパフルーグ、エタ セイヨウオトギリソウ	○	○	▲	○

○：投与可能，▲：慎重投与，×：禁忌
MAO：monoamine oxidase, CYP450：cytochrome P450, CYP3A4：3A4 isoform of cytochrome P450

- 高齢者も小児と同様に臨床経験が少なくトリプタン系薬剤の安全性は確立していないため血圧変動などに留意し慎重に投与することが望ましい。
- 妊婦におけるトリプタン系薬剤の安全性は確立していない。やむを得ず投与する場合には、頓挫薬としてアセトアミノフェン、予防薬としてプロプラノロールなどの β 遮断薬が比較的危険が少ないとされている。エルゴタミン製剤は禁忌である。
- トリプタン系薬剤投与後24時間以内の授乳は避けるように勧告されている。

e. 緊急対応を要する患者の治療方針

- 前兆と考えられた神経症状が遷延する場合や、悪心・嘔吐などの随伴症状が強く経口摂取が困難な片頭痛症例などでは、除外診断および経過観察を目的とした入院加療を考える。

f. その他の必要に応じた個別診療方針

- トリプタン系薬剤は、患者の病態やライフスタイルに合わせて注射、内服、点鼻の投与を行う。
- 会議や授業中に頭痛が始まって、薬が飲めずにひどくなってしまうような患者には水分がなくても唾液のみで数秒で溶解する口腔内速溶・崩壊錠(ゾーミッグRM錠, マクサルトRPD錠)が有用である。
- 激しい嘔吐を伴うような重症片頭痛患者に対しては、スマトリプタン皮下注射が第一選択となるが、当然のこととして医療機関を受診してもらう必要がある。
- スマトリプタン点鼻薬は自己投与が可能であり、内服薬よりも即効性が高いため注射に代わる選択肢として期待されている。
- 抗うつ薬のアミトリプチリン(トリプタノール)は、セロトニンに作用するという観点から、保険適用はないが片頭痛と緊張型

頭痛を合併した患者だけでなく、うつ状態にない片頭痛患者にも有効なため用いられている。

2. 特別の注意点

- トリプタン系内服薬、点鼻薬の場合その効果が不十分な際には、いずれの剤形においても、2時間の間隔をあけてもう一度、同一の薬剤を使用することが可能である。スマトリプタンで剤形が異なる場合は、皮下注射の1時間後に錠剤の内服が、点鼻液の使用2時間後に錠剤の内服が可能である。24時間の制限量が定められており超えないように注意が必要である。
- 異なるトリプタン系薬剤は、互いに併用禁忌薬であるため、24時間以内に内服することがないように注意が必要である。
- トリプタン系薬剤は、従来の頭痛治療薬と異なり、片頭痛に対してかなり高率で有効性を認めるが、診断的な意味合いは持っていない。治療的診断を目的として用いてはならない。
- 緊張型頭痛では、急性期から開始した筋弛緩薬や抗うつ薬、抗不安薬がそのまま予防療法として継続されることが多いが、副作用を防ぐためにも6ヵ月以内の投与が望ましい。

3. 合併症対策

- 悪心・嘔吐などの随伴症状の強い片頭痛に対しては、メトクロプラミド(プリンペラン)やドンペリドン(チウゼリン)などの制吐薬が有用であり、積極的に併用する。

4. 有効性、副作用などのチェック、フォローのしかた

- 片頭痛治療薬の効果判定としては、できる限り速やか(2時間以内)に頭痛が消失あるいは日常生活に支障がない程度に軽減し、24時間は有効であること、そのうえで患

者の満足度が高いことが必要とされ、さらに、頭痛発作の頻度や程度を減少させる予防療法が望まれる。

- トリプタン系薬剤は、2004年1月末現在、本邦では4種類5剤形が承認され臨床現場で使用可能となった。薬理効果はそれぞれ若干異なるため、一つのトリプタンが無効であっても他の薬剤では著効することも経験されており、現時点では、何種類かを試みて患者が最も満足するトリプタンを選択するのがよい。
 - イミグラン点鼻液は、咽喉頭の刺激感や痛み、苦みが副作用として報告されており、点鼻する際に頭を後ろに傾け薬剤が垂れないようにする工夫が必要である。
 - 頭痛日記などを用いて良好な医師-患者関係を築いていくことが重要である。患者自身が頭痛の病態を理解していくことにより、薬物療法だけでなく生活面での改善も併せて行っていく。
5. 日常生活指導のポイント
- 片頭痛では、ストレス、精神的緊張、睡眠不足、過睡眠、月経、アルコールを含めた飲食品などが誘発因子・増悪因子となるため、注意・生活指導を行う。
 - 緊張型頭痛では、心理社会的ストレス、う

つ、不安、妄想や筋性ストレスを背景因子としていることがあり、可能な範囲で生活指導を行う。

6. 専門機関への転送の判断と時期など

- 頭痛に対する治療薬である鎮痛薬やトリプタン系薬剤、エルゴタミン、カフェインを、長期乱用することにより頭痛(薬剤誘発性頭痛)をきたすことがある。トリプタン系薬剤の1ヵ月の使用量としては10回以内を目安とすべきで、これを超えて投与が必要な場合は専門医に紹介した方がよい。
- 通常の薬物療法で全く効果がない、あるいは悪化していく場合には、器質的疾患の可能性を再度念頭におき躊躇せずに入院精査を行うか、専門医に紹介した方がよい。

文 献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 8(suppl 7): 1-96, 1988
- 2) Silberstein, S. D. et al.: Overview, diagnosis, and classification of headache. *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 7th ed., ed Silberstein, S. D. et al. eds., Oxford University Press, New York, pp.6-26, 2001
- 3) 日本神経学会: 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 42: 328-362, 2002

ORIGINAL ARTICLE

Eletriptan for the acute treatment of migraine: results of bridging a Japanese study to Western clinical trials

F. Sakai¹, H.-C. Diener², R. Ryan³, and P. Poole⁴

¹Department of Medicine, Kitasato University Hospital, Sagami-hara City, Kanagawa Prefecture, Japan

²Department of Neurology, University Essen, Essen, Germany

³Ryan Headache Center, St. Louis, MO, USA

⁴Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, UK

Address for correspondence: Professor Fumihiko Sakai, Chairman, Department of Medicine, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa, 228-8555, Japan. Tel.: +81-42-778-8722; Fax: +81-42-778-8722; email: fsakai@kitasato-u.ac.jp

Key words: Bridging – Headache – 5-HT_{1B/1D} agonist – Migraine – Pain – Triptan

SUMMARY

Objective: To compare the efficacy, safety and tolerability of eletriptan (20, 40 and 80 mg) to placebo when given to Japanese and Western patients for the acute treatment of migraine.

Methods: A double-blind, randomized, parallel-group trial with the aforementioned therapeutic objectives was conducted in Japan ($N = 321$). By bridging analysis, data from this study were compared to two migraine trials previously conducted in the US ($N = 1190$) and Europe ($N = 563$).

Results: The 2-h post-dose headache response rates (i.e., the primary efficacy endpoint) of Japanese migraineurs to eletriptan 20, 40 and

80 mg were 64, 67 and 76%, respectively; European and American migraineurs showed similar trends and, in these studies, eletriptan was significantly superior to placebo ($p < 0.05$). Japanese patients did demonstrate a higher placebo response than Westerners, possibly due to differences in previous triptan exposure or expectation. Adverse events were generally mild to moderate, were comparable in all three studies, and showed a modest dose-response effect.

Conclusion: The efficacy and tolerability of eletriptan for the acute treatment of migraine is comparable in Japan, Europe and the US.

Introduction

Eletriptan is a potent, selective 5-HT_{1B/1D} agonist that has been studied in multiple double-blind, placebo-controlled clinical trials conducted on migraineurs in Europe, Australia, Canada and the US¹⁻⁶. These studies have shown that eletriptan is safe, well tolerated and provides rapid and effective relief of migraine symptoms.

In order to gain approval for eletriptan in Japan, a development program was begun in 1998 that included a series of pharmacokinetic studies, as well as a double-blind, placebo-controlled study of eletriptan for the acute treatment of migraine. The results of the Japanese clinical trial have recently been reported⁷ and confirm that eletriptan has significant efficacy in the acute treatment of migraine in Japan across the three tested doses, 20, 40 and 80 mg.