

表2 Chronic daily headache (慢性連日性頭痛)³⁾

Chronic daily headache (Daily or near-daily headache lasting >4 hours/day for >15 days/month)
 1日に4時間以上の頭痛が、1ヵ月に15日間以上続く。
 1. Chronic migraine (慢性片頭痛)
 2. Chronic tension-type headache (慢性緊張型頭痛)
 3. New daily-persistent headache (新規発症持続性連日性頭痛)
 4. Hemicrania continua (持続性片側頭痛)

慢性連日性頭痛は、chronic migraine (慢性片頭痛)⁶⁾、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型に細分類されている(表2)。慢性片頭痛は、もともと若年期から片頭痛の発作が時々起こっていたものが、年齢とともに1回の頭痛のひどさは軽くなるものの、発作の頻度は増え、難治性の治療が困難な頭痛となっていくものである。慢性緊張型頭痛は、もともと時々緊張型頭痛が起こっていたものが徐々に頻度が多くなり、頭が締め付けられる、重いという症状が毎日のように続くようになったものである。新規発症持続性連日性頭痛は、もともと頭痛持ちではなく、あまり頭痛というものを経験したことのない人が、ある日より例えば何月何日の何時より、急に頭痛が起こり始め、それが全く良くならず、ずっと続くようになったものである。この新規発症持続性連日性頭痛は、症状は慢性緊張型頭痛の重症例に似ている⁷⁾。最後の持続性片側頭痛は、インドメタシンにより著明に改善する頭痛であるが、患者さんの数は大変少なく一般診療で診察する機会ほとんどないと思われるので、本稿では省略する。

この慢性連日性頭痛は、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の頻回の服用が原因である場合と、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用とはあまり関係のない症例に分か

表3 国際頭痛学会による鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛の診断基準(1988年)²⁾

慢性の薬物使用または曝露により惹起される頭痛

1. 薬物を3ヵ月以上毎日服用後に出現。
2. ある必要最小量がある。
3. 頭痛は慢性である(1ヵ月に15日間以上)。
4. 薬物を中止後、1ヵ月以内に頭痛は消失する。

I. 鎮痛剤乱用による頭痛 (Analgesics abuse headache)
 以下の1項目以上

- a) 1ヵ月にアスピリン50g以上、または他の弱い鎮痛剤でもアスピリン50g相当以上の使用。
- b) バルビツレート、または麻薬を含まない合成鎮痛剤を1ヵ月に100錠以上。
- c) 麻薬性鎮痛剤を1剤以上。

II. エルゴタミン誘発性頭痛 (Ergotamine induced headache)

- a) エルゴタミンを毎日経口で2mg以上、または坐薬で1mg以上使用。
- b) 全体的で拍動性の頭痛であり、片頭痛の発作パターンがなく、かつ/または関連症状がない。

れる。一般的に慢性連日性頭痛の原因として、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の使い過ぎが原因と言われているが、そうではない場合も多いようである。鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤をあまり服用していなくても、ひどい慢性連日性頭痛へと移行していく場合も多い。

さて medication-overuse headache (薬剤の過剰使用による頭痛) であるが、頭痛もちの方が頻回に鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を服用することにより、こじれた重症の慢性連日性頭痛になっていくことを指す。鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛は、1988年の国際頭痛学会の診断基準では、表3のように定められていた。それによると鎮痛剤の乱用は1ヵ月にアスピリン50g以上服用。つまり市販のパファリン[®]1錠にはアスピリンが330mg含まれているので市販のパファリン[®]1錠を1回に2錠、毎日2回半飲んでいると、1ヵ月にアスピリンを約50g服用したことになる。またエルゴタミン製剤は1日にカフェルゴットあるいはクリアミンAを2錠以上、毎日3ヵ月以上服用、という定義になってい

る。この診断基準ではかなり大量の鎮痛剤、エルゴタミン製剤を服用しなければ鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛を診断できないことになっていた。またトリプタン系薬剤の乱用についてはトリプタンが1988年にはまだ登場していなかったため、基準がなかった。これが2004年の新しい国際頭痛分類により、以下に記すように薬剤の過剰使用の基準が厳しくなり、またトリプタン系薬剤の過剰使用についての診断基準が発表された。

鎮痛剤の過剰使用による頭痛 Analgesic-overuse headache

- A. 頭痛は1ヵ月に15日間以上。
次の1～3の1項目以上とC, Dを満たす。
1. 両側性
 2. 押さえられる/締め付けられる(拍動性ではない)頭痛
 3. 軽度から中等度の頭痛
- B. 鎮痛剤を1ヵ月に15日間以上、3ヵ月以上服用。
C. 鎮痛剤の過剰服用により、頭痛は悪化する。
D. 鎮痛剤を中止し、2ヵ月以内に元の頭痛のパターンに戻る。

エルゴタミンの過剰使用による頭痛 Ergotamine-overuse headache

- A. 頭痛は1ヵ月に15日間以上。
次の1～3の1項目以上とC, Dを満たす
1. 両側性
 2. 押さえられる/締め付けられる頭痛
 3. 軽度から中等度の頭痛
- B. エルゴタミン製剤を1ヵ月に10日間以上、3ヵ月以上服用
C. エルゴタミン製剤の過剰服用により、頭痛は悪化する。
D. エルゴタミン製剤を中止し、2ヵ月以内に元の頭痛のパターンに戻る。

トリプタン系薬剤の過剰使用による頭痛 Triptan-overuse headache

- A. 頭痛は1ヵ月に15日間以上。
次の1～5の1項目以上とC, Dを満たす。
1. 主に片側性
 2. 拍動性の頭痛
 3. 中等度から高度の頭痛
 4. 歩いたり、階段を上がったりなどの日常的な活動で悪化する
 5. 次の少なくとも1項目以上
 - a) 吐き気および/または嘔吐
 - b) 光過敏と音過敏
- B. トリプタンを1ヵ月に10日間以上、3ヵ月以上服用。
C. トリプタンの過剰服用により、頭痛の頻度が増加する。
D. トリプタンを中止し、2ヵ月以内に元の頭痛のパ

ターンに戻る。
コメント：トリプタンの過剰使用は、片頭痛の頻度を慢性片頭痛の頻度が増加させる。これはエルゴタミンの過剰使用より、短期間で起こる。

鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤は飲み過ぎるとその副作用により頭痛が生じてくる。これは大変厄介な頭痛である。もともとの慢性頭痛と、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の飲み過ぎによる副作用の頭痛が一緒になっていくからである。この頭痛は治療が困難である場合も多い。

鎮痛剤・エルゴタミン製剤は早めに飲まないとも効果がなく、どうしても早め早めに飲んでしまう。またトリプタン系薬剤も早めに服用した方が効果は高い。しかし、いわゆる頭痛信号が出たとしても、それがどんどんひどくなりひどい頭痛へとなっていくのか、案外自然に頭痛が良くなって頭痛が消えてしまうのか、患者自身でも予測のつかないことが多い。しかし患者の心理としては、頭痛が出だすと、それがどんどんひどくなっていくのが怖いため、どうしても早めに鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を飲むようになってしまう。そして心理的に依存してしまう場合も多い。心理的、精神的に鎮痛剤に依存している場合は、思い切って鎮痛剤を一度に止めてもそのための反動性の頭痛は少ないようである⁹⁾。しかし本当にもともと大変ひどい頭痛持ちの方の場合は、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を一度に止めるとその反動でひどい頭痛が出現する。鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を過剰使用している患者の治療は、頭痛の予防薬を毎日服用し1ヵ月の鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用日数を減らしていくことが大切である。頭痛の予防薬を正しく使い、1ヵ月の鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用を8日間以内に抑えることが大切である。

また、市販の鎮痛剤を数多く服用している患者はむしろ医療期間を受診しないことが多い。受診しても、「脳のCT・MRIは異常がありません。痛み止めを出しておきますので様子を見て下さい。」で診察が終わることをいやと言うほど知っているからである。しかし、薬局薬店に山のように並んでいる解熱鎮痛剤をみると頭痛患者が数

多く買って飲んでいることは疑いようもなく、生理痛でなければ、おそらくほとんど頭痛持ちの方が買って服用していると思われる。また生理痛であっても、生理の時に頭痛は起こりやすい。非常に多くの、頭痛で悩んでいる患者が適切に治療され、明るい毎日を過ごしていただけるようになるよう切に望んでいる。

(参考文献)

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. Cephalalgia, 24 (Supple 1) : 1-160, 2004.
- 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) Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M : Classification of daily and near-daily headaches : Field trial of revised IHS criteria. Neurology, 47 : 871-875, 1996.
- 4) Castillo J, et al : Epidemiology of chronic daily headache in the general population. Headache, 39 : 190-196, 1999.
- 5) 五十嵐久佳, 坂井文彦 : 緊張型頭痛の疫学調査. 日本頭痛学会誌, 25 : 17-19, 1997.
- 6) Mathew NT : Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. Advances In headache, 15 : 167-186, 1997.
- 7) 高瀬 靖, 中野美佐, 巽 千賀夫 : 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—. 臨床神経学, 43 : 533-538, 2003.
- 8) 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.

<シンポジウム 5—3> 難治性頭痛の病態, 予防, 治療

薬剤誘発性頭痛および慢性連日性頭痛

高瀬 靖

(臨床神経, 44: 815—817, 2004)

Key words: 慢性連日性頭痛, 薬物誘発性頭痛, 薬剤誘発性頭痛, 薬物乱用頭痛

はじめに

重症の慢性頭痛患者を診断治療する際に, 現在の頭痛を片頭痛, 緊張型頭痛と診断し治療をおこなうが, もともとどのタイプの頭痛があって, それがいかに慢性化, 重症化してきたのかを評価し治療することが大切である。慢性連日性頭痛 (chronic daily headache: 以下 CDH) は 1 日に 4 時間以上の頭痛が, 1 カ月に 15 日以上 3 カ月間以上続くものとされており, 慢性片頭痛 (chronic migraine: 以下 CM), 慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache: 以下 CTTH), 新規発症持続性連日性頭痛 (new daily-persistent headache: 以下 NDPH), 持続性片側頭痛 (hemicrania continua) の 4 型に分類される¹⁾。また薬剤誘発性頭痛 (medication-induced headache) は, 薬剤の過剰使用により元来の頭痛が重症化したものである。重症の CDH の患者は, 片頭痛と緊張型頭痛が混在し区別が困難なばあいが多く, さらに薬剤の過剰使用により複雑な頭痛となっている。このため患者の現在の頭痛のみをとらえるのではなく, 元来の頭痛がどのように慢性化してきたかを判断し, そして最近の鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤の服薬日数を把握し治療する必要がある。多くの CDH は, 発作性の頭痛から慢性化したものであり, CM, CTTH を現在の薬剤の使用状況にかかわらず, 元来の片頭痛または緊張型頭痛が薬剤の過剰使用など様々な要因により慢性化, 重症化したものとし, NDPH も現在の薬剤の使用状況を問わず, 発症当初から頭痛が持続しているものとした。

慢性連日性頭痛 (CDH)

1997 年 11 月より 2003 年 10 月までの 6 年間に当院を慢性頭痛で受診し, 頭痛問診表をもちい診断治療した 2,241 例中, CDH は 508 例であった (15 歳から 70 歳まで)。男性 136 例 (26.8%), 女性 372 例 (73.2%) で平均年齢は 42.0 ± 15.6 歳であり, その病型は, CM 232 例 (45.7%, 男性 32 例, 女性 200 例, 平均年齢 38.5 ± 13.4 歳), CTTH 223 例 (43.9%, 男性 79 例, 女性 144 例, 平均年齢 46.0 ± 16.5 歳), NDPH 53 例 (10.4%, 男性 25 例, 女性 28 例, 平均年齢 40.4 ± 16.7 歳) であった。

Table 1

8.2 Medication-overuse headache (MOH)
8.2.1 Ergotamine-overuse headache
8.2.2 Triptan-overuse headache
8.2.3 Analgesic-overuse headache
8.2.4 Opioid-overuse headache
8.2.5 Combination medication-overuse headache
8.2.6 Headache attributed to other medication overuse
8.2.7 Probable medication-overuse headache

薬剤誘発性頭痛

薬剤誘発性頭痛は, 2004 年の国際頭痛学会の新分類²⁾, 8.2 Medication-overuse headache (MOH) に分類された。その下位項目に Ergotamine-overuse headache, Triptan-overuse headache, Analgesic-overuse headache の診断基準があり (Table 1), 鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤の過剰使用の基準を, 頭痛は 1 カ月に 15 日以上あり, 鎮痛剤は 1 カ月に 15 日以上, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤は 1 カ月に 10 日以上, 3 カ月間以上服用とした。鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤の乱用は, 1988 年の国際頭痛学会の Analgesics abuse headache, Ergotamine induced headache の診断基準³⁾に準じ, 鎮痛剤を毎日 3 回以上服用 (1 カ月に 90 回以上), エルゴタミン製剤は毎日 2 錠以上, トリプタン系薬剤は毎日 1 錠以上, 3 カ月以上頭痛のために服用とした。

CDH 508 例中 (15 歳から 70 歳まで), 鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤の過剰使用をみとめたものは 245 例であり, その中で乱用にいたっていたものは 108 例であった。過剰使用をみとめた 245 例中, 鎮痛剤の過剰使用は 230 例, エルゴタミン製剤の過剰使用は 8 例, トリプタン系薬剤の過剰使用は 7 例であり, 鎮痛剤を過剰使用していた 230 例は, 男性 40 例, 女性 190 例, 平均年齢 43.5 ± 14.4 歳, 分類は CM 159 例 (69.1%, 男性 20 例, 女性 139 例), CTTH 61 例 (26.5%, 男性 17 例, 女性 44 例), NDPH 10 例 (4.4%, 男性 3 例, 女性 7 例) であった。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た 108 例中, 鎮痛剤は 95 例, エルゴタミン

製剤は7例, トリプタン系薬剤は6例であり, 鎮痛剤乱用症例95例は, 男性18例, 女性77例(平均年齢44.6±14.7歳), 分類はCM73例(76.8%, 男性9例, 女性64例), CTTH18例(19.0%, 男性8例, 女性10例), NDPH4例(4.2%, 男性1例, 女性3例)であった。

鎮痛剤を乱用していた症例95例に対する治療で, 一度に鎮痛剤を中止したものは63例(入院で行ったもの28例, 外来で行ったもの35例), 予防薬を使いながら減量していったもの29例, 初診のみでその後来院しなかったものが3例であった。エルゴタミン製剤を乱用していた7例はすべてCMで(男性1例, 女性6例), 一度にエルゴタミン製剤を中止したが(入院3例, 外来3例), 1例は初診のみでその後来院しなかった。トリプタン系薬剤を乱用していたのは6例で, すべて女性, CMであり, 2例は入院で一度にトリプタン系薬剤を中止し, 3例は外来で徐々に減量した。1例はその後来院しなかった。

薬剤誘発性頭痛の発現機序であるが, 慢性頭痛患者はセロトニンによる中枢痛覚系が障害され, 脳の痛みに対する感受性の閾値が低下しており, 鎮痛剤の過剰使用によりさらに障害され, 小さな痛み刺激に対しても敏感に反応する⁴⁹⁾と考えられている。セロトニンの減少, 再取り込みの障害などがいわれているが⁵⁰⁾これは頭痛患者のみにみられる現象で, 慢性関節リウマチなど他の痛みの患者にはみられないという⁵¹⁾。なぜ頭痛患者にのみ, このようなことがおこり, さらに片頭痛に多くみられ, 緊張型頭痛, NDPHに少なく, 群発頭痛にはおこらないのかは現在のところ不明である。

頭痛予防薬を投与している症例の検討

2003年9月1日より10月31日までの2カ月間に外来を受診し, 慢性頭痛の予防薬を投与している患者を調査した。予防薬としてCa拮抗薬, 筋弛緩薬, 三環系抗うつ薬, 抗てんかん薬, β遮断薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬を投与している症例を対象とし, 抗不安薬は対象にふくめなかった。予防薬を投与していたものは231例(平均年齢41.8±15.7歳)であり, 片頭痛165例(71.5%), 緊張型頭痛58例(25.1%), NDPH8例(3.4%)であった。予防薬のうちわけは予防薬1剤186例(Ca拮抗薬78例, 三環系抗うつ薬27例, 筋弛緩薬25例, β遮断薬21例, 抗てんかん薬21例, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬11例, ロイコトリエン受容体拮抗薬3例), 予防薬2剤併用32例, 3剤併用8例, 4剤併用が5例であった。

CDH, 薬剤誘発性頭痛に対する治療方針

一般的な治療で効果が不十分なばあい, 薬剤にて治療をおこなう必要がある。その際, 慢性頭痛の予防薬が大切であり, 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。CMは, ①塩酸ロメリジン, ②三環系抗うつ薬, β遮断薬, パルプロ酸をもちい, CTTH, NDPHは, ①筋弛緩薬, ②三環

系抗うつ薬, パルプロ酸, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬にて治療をおこなうが, ベンゾジアゼピン系の抗不安薬は, 常用量で耐性, 依存性の出現が懸念されており, なるべく頓用で服用することが大切である。また慢性頭痛患者における入院の適応として, ①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患者。②慢性(慢性化しつつある)群発頭痛。③頭痛のため, 頻回に救急外来を受診している患者が対象となるが, もっとも問題となるのは鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤を乱用している患者(鎮痛剤は毎日3回以上, エルゴタミン製剤は毎日2錠以上, トリプタン系薬剤は毎日1錠以上, 3カ月以上頭痛のために服用している患者)である。当院ではこの乱用患者に対し, 可能であれば入院した上でクリニカルパスをもちい治療をおこなっている。その治療方針を述べる。

1. 入院日または翌日より乱用薬剤(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。Rebound headacheの出現するばあいが多いが, 痛みをおさえる薬剤は許可しない。
 2. 乱用患者に対してベンゾジアゼピン系抗不安薬を使用すべきでは無く, 使用しているばあい, 徐々に減量中止する。
 3. カフェイン摂取を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10mgを開始し様子みながら増量する(口渴, 眠気, 気だるさが出るくらいまで増量)。
 5. 乱用薬剤を一度に中止後2週間は, 鎮痛剤など痛みをおさえる薬剤は許可しない。必要あれば, 補液しメトクロプラミド, ドンペリドンをもちいる。
 6. 2週間様子みて, アミトリプチリン単独で効果が不十分なことが予想されれば, パルプロ酸またはプロプラノロールを併用する。
 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日間以内とし, 使用するばあいは坐薬50mgまたはスマトリプタンの注射をなるべくもちいる。外出外泊をおこなう。
 8. 鎮痛剤, トリプタン系薬剤は, 1カ月に8日間以内(週に2日間以内)にとどめる。頭痛予防薬は, 維持量を約3~6カ月間位続け, その後減量, 中止していく。
- また薬剤長期乱用をともなう頭痛の治療では, ほとんどの症例で乱用薬剤の中止により頭痛が改善するが, 長期予後ではふたたび30~40%が薬剤乱用に陥る⁷⁻¹⁰⁾, といわれており, 鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤の使用が頻回にならないように充分患者指導することが大切である。

まとめ

当院におけるCDH, 薬剤誘発性頭痛の症例を検討し, その治療方針について述べた。薬剤長期乱用症例の予後, および予防薬に対するNon responder, また効果が不十分な症例をどのように治療していくのが今後の重要な課題である。

文 献

- 1) 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
- 2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004 ; 24 (Suppl 1) : 1—160
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988 ; 8 (Suppl 7) : 54—56
- 4) Lance F, Parkes C, Wilkinson M : Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache* 1988 ; 28 : 61—62
- 5) Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ : Chronic daily headache : diagnosis and treatment. In *Headache in clinical practice*. Isis Medical Media, Oxford, 1998, pp 101—114
- 6) Srikiatkachorn A, Anthony M : Platelet serotonin in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia* 1996 ; 16 : 423—426
- 7) Suhr B, Evers S, Bauer B, et al : Drug-induced headache : long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999 ; 19 : 44—49
- 8) Tribl GG, Schnider P, Wober C, et al : Are there predictive factors for long-term outcome after withdrawal in drug-induced chronic daily headache? *Cephalalgia* 2001 ; 21 : 691—696
- 9) Grazi L, Andrasik F, D'Amico D, et al : Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse : outcome at 3 years. *Headache* 2002 ; 42 : 483—490
- 10) Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, et al : Rates and predictors for relapse in medication overuse headache : a 1-year prospective study. *Neurology* 2003 ; 60 : 1682—1683

Abstract

Chronic daily headache and medication-induced headache

Yasushi Takase, M.D.

Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital

Chronic daily headache (CDH) and medication-induced headache are refractory headaches to treatment. I evaluate the classification and pharmacological treatment of CDH and medication-induced headache. The subjects of this study are 508 patients with CDH (out of 2,241 patients with chronic headache who were examined and treated in Toyonaka Municipal Hospital for six years from November 1997 to October 2003). CDH was classified into three types of chronic migraine in 232 cases (45.7%), chronic tension-type headache in 223 cases (43.9%) and new daily-persistent headache in 53 cases (10.4%). 245 cases overused medication (analgesic in 230 cases, ergotamine in eight cases and triptan in seven cases). 108 cases abused medication (analgesic in 95 cases, ergotamine in seven cases and triptan in six cases). For treatment, muscle relaxants, calcium-channel blockers, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, antiepileptic drugs and leukotriene receptor antagonists were administered to 231 patients for two months from September to October 2003. Awareness of CDH and medication-induced headache is important to physicians who treat patients with headache.

(Clin Neurol, 44 : 815—817, 2004)

Key words: chronic daily headache, medication-induced headache, drug-induced headache, medication-overuse headache

トリプタン系薬剤の乱用がみられた5例の検討

市立豊中病院 神経内科¹⁾、内科²⁾
高瀬 靖¹⁾、中野美佐¹⁾、巽千賀夫¹⁾、松山辰男²⁾

はじめに

トリプタン系薬剤の内服薬を2001年8月より使用できるようになり、大変多くの方がその恩恵を受け、日常生活を問題なく過ごせるようになった。しかしトリプタン系薬剤が著効し、乱用するようになった患者が少数であるが見られるようになった。本邦では未だ乱用症例に関する報告はみられず、当院で経験した5例を報告する。

対象と方法

対象は1997年11月より2003年4月までの5年6ヶ月間に当院を慢性頭痛で受診し、頭痛問診表を用い診断治療した1974例である。まず鎮痛剤、エルゴタミン製剤乱用の基準であるが、1988年の国際頭痛学会のAnalgesics abuse headache, Ergotamine induced headacheの診断基準¹⁾に準じ、表1を満たすものを鎮痛剤、エルゴタミン製剤の乱用とした。トリプタン系薬剤の乱用の基準は、このErgotamine induced headacheの診断基準に準じ、トリプタン系薬剤(スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン)を毎日1錠以上3ヶ月以上、頭痛のために服用とした(表2)。

結果

トリプタン系薬剤を乱用していたのは5例であり、全例、女性(34, 41, 45, 52, 54歳)であった(表3)。この中で3例は、毎日2錠以上服用していた。元来の頭痛は、全症例とも前兆を伴わない片頭痛であり、トリプタン系薬剤の乱用が始まる前は、市販の鎮痛剤や医師よりのNSAIDを乱用していた。1例(52歳)は初診のみでその後来院せず、詳細は不明であった。1例のみ(34歳)入院し、一度にトリプタン系薬剤を中止した。残りの3例(41, 45, 54歳)は一度に中止できず、外来で予防薬を使いながらトリプタン系薬剤を減量した。その後の経過は、トリプタン系薬剤を入院で一度に中止した症例(34歳)はプロプラノロールで良いコントロールとなった。予防薬を投与しながらトリプタン系薬剤を減量していった3例中2例(41, 45歳)はそれぞれ、バルプロ酸およびアミトリプチリンに

より、良いコントロールとなったが、1例(54歳)はトリプタンの乱用から離脱できず、やがてトリプタンの処方が出来なくなり、現在エルゴタミン製剤を乱用している。

考察

トリプタン系薬剤は片頭痛に対し、大変有効な薬剤である。また鎮痛剤と異なり、長期連用しても胃腸障害、肝腎障害はあまり出現しないと思われるが、トリプタン系薬剤を連用し何ヶ月間も服用するようになると、薬効の減弱がみられトリプタン系薬剤の効果が徐々に落ちていく症例がみられる。トリプタン系薬剤が発売された当初は、トリプタン系薬剤には耐性は無く、長期間連用しても効果が減弱する事は無い、と考えられていた。しかし連用していくうちに、効果が徐々に減弱する症例が見られ、トリプタン系薬剤の過剰使用による副作用の頭痛が、加わってくるようである。

トリプタン系薬剤の長期連用による薬効の減弱、またトリプタン系薬剤による薬剤誘発性頭痛についての報告は、海外でも驚くほど少ない。これは我々がトリプタン系薬剤を日常診療で数多く使っている印象からすると、大変意外な事である。トリプタン系薬剤はスマトリプタンが1991年より世界的に使われ出した²⁾が、1994年にOsborneらがスマトリプタンを乱用し片頭痛が増悪した1症例を報告している²⁾。同じ年にKaubeらも元々鎮痛剤やエルゴタミン製剤乱用の既往があり、スマトリプタンを乱用するようになった7症例を報告している³⁾。Gaistらはスマトリプタンの多量の使用は、主に緊張型頭痛や薬剤誘発性頭痛に対する不適切な使用を示しており、その不適切な使用は薬剤そのものよりも患者個人に関係していると述べている⁴⁾。またLimmrothら⁵⁾は、スマトリプタン以外のゾルミトリプタン、ナラトリプタンなど他のトリプタンでも薬剤誘発性頭痛が起こる事を報告し、Eversら⁶⁾もスマトリプタンの過剰使用は、薬剤誘発性頭痛をもたらす可能性があることをはっきりと述べている。そしてRobbinsら⁷⁾は、トリプタンは多くても週に2, 3日間の使用に留めるべきであるとしている。このよ

うに報告は少ないが、トリプタン系薬剤の長期連用により、薬剤誘発性頭痛へ移行していく事を、充分認識しておく必要がある。さらにトリプタン系薬剤はエルゴタミン製剤や鎮痛剤より早く薬剤誘発性頭痛を引き起こす事を Limmrothら⁶⁾が報告している。

しかし当初よりトリプタン系薬剤を多く服用しようとする患者はいない筈で、もともとは頭痛出現時、トリプタン系薬剤を時々適切に服用していたはずである。当初は効果があったものが、頻回に服用するようになると、段々と効果が弱くなる。典型的な患者では、朝起きてトリプタン系薬剤を飲むことから1日が始まる、という特徴がある。それは、前の日にトリプタン系薬剤を服用して、最も時間が経過している早朝起床時が、薬剤の血液中の濃度が一番低下しているからである。トリプタン系薬剤を一度に中止すると rebound headache が出現するが、トリプタン系薬剤による誘発性頭痛を治療する際は、片頭痛の予防薬を使いながらトリプタン系薬剤を徐々に減量していくのではなく、一度に中止する方が良いと我々は考えている。

2003年9月、国際頭痛学会より新しい頭痛の診断基準⁹⁾が発表された。Triptan-overuse headache の診断基準も挙げられており(表4)、トリプタン系薬剤はどんなに多くても1ヶ月に10日間以内にすべきであろう。慢性片頭痛で悩んでいる患者は、トリプタン系薬剤を頻回に服用してはならず、トリプタン系薬剤の服用を1週間に2日間までにとどめるべきで(1ヶ月に8日間以内)、これ以上トリプタン系薬剤を使用する患者は、慢性頭痛の予防薬を使用する必要がある。

文献

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 1988; 8(Suppl 7): 54-56
2. Osborne MMJ, Austin RCT, Dawson KJ, et al: Is there a problem with long term use of sumatriptan in acute migraine? BMJ 1994; 308: 113
3. Kaube H, May A, Diener HC: Sumatriptan. BMJ 1994; 308: 1573-1574
4. Gaist D, Tsiropoulos I, Sindrup SH, et al: Inappropriate use of sumatriptan: population based register and interview study. BMJ 1998; 316: 1352-1353
5. Limmroth V, Kazarawa Z, Fritsche G, et

al: Headache after frequent use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. Lancet 1999; 353: 378

6. Evers S, Gralöw I, Bauer B, et al: Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. Clin Neuropharmacol 1999; 22: 201-206
7. Evans RW, Robbins L: Daily triptans for headache. Headache 2001; 41: 907-909
8. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al: Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology 2002; 59: 1011-1014
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1): 1-160

表1 鎮痛剤、エルゴタミン製剤乱用の基準
鎮痛剤乱用の基準

市販の鎮痛剤、医師からの NSAID を、1日に3回以上服用
エルゴタミン製剤乱用の基準
エルゴタミンを毎日経口で2mg以上服用
(カフェルゴット、またはクリアミンA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

表2 トリプタン系薬剤乱用の基準

スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタンを、毎日1錠以上3ヶ月以上、頭痛のために服用。

表 3

年齢	性	元来の頭痛			予防薬	予後
34	F	MWOA	入院	一度に中止	プロプラノロール	良好
41	F	MWOA	外来	徐々に減量	バルプロ酸	良好
45	F	MWOA	外来	徐々に減量	アミトリプチリン	良好
52	F	MWOA				不明
54	F	MWOA	外来	徐々に減量	多剤併用	不良

表 4 Triptan-overuse headache

トリプタン系薬剤の過剰使用による頭痛
A. 頭痛は1ヶ月に15日間以上
次の1~5の1項目以上とC, Dを満たす
1. 主に片側性
2. 拍動性の頭痛
3. 中等度から高度の頭痛
4. 歩いたり, 階段を上がったたりなどの日常的な活動で悪化する, あるいはその動作を避ける
5. 次の少なくとも1項目以上
a) 吐き気および/または嘔吐 b) 光過敏と音過敏
B. トリプタンを1ヶ月に10日間以上, 3ヶ月以上服用
C. トリプタンの過剰服用により, 頭痛の頻度が増加する
D. トリプタンを中止し, 2ヶ月以内に元来の頭痛のパターンに戻る

脳・神経系

竹川 英宏* 平田 幸一*
たけかわ ひでひろ ひらた こういち

- 緊張型頭痛、良性頭位性めまいには、抗不安薬が効果的である。
- てんかん重積発作には、ジアゼパムの静脈内投与を行う。
- 脳血管障害、パーキンソン病などのうつ状態にはSSRIが効果的であるが、抗不安薬選択の余地もある。
- 脳/神経疾患には、抗不安薬で呼吸抑制をきたす場合がある。
- 高齢者における抗不安薬の使用には注意が必要である。

Key Words: 抗不安薬、緊張型頭痛、めまい、脳血管障害、パーキンソン病

はじめに

脳・神経疾患では、比較的高齢者を対象に抗不安薬を使用する頻度が高い。また、呼吸筋麻痺をきたし得る疾患もある。しかし、めまいや頭痛など、抗不安薬が著効する場合があり、注意深く使用すれば非常に有用な治療となる。

□ 緊張型頭痛

持続性の頭重感を呈する頭痛で、項頸部が多いが、頭全体が痛むことも少なくない。転職などの精神的要因や、眼精疲労、頸椎症、咬合不全などが要因となる¹⁾。腹筋・背筋体操、姿勢改善などで軽快するが、神経学会頭痛治療ガイドラインにも示されているように抗不安薬も用いられる^{2,3)} (表1)。これらは精神安定作用と筋弛緩作用を有するため有効である。しかし、依存性のあることおよび頭痛の背景に致命的疾患が隠れている場合すなわち、二次性頭痛があるので、その診断には注意が必要である。

【症例1】35歳、男性

普段より肩凝りがあった。運転中振り返った際、項頸部に重い頭痛が出現し近医を受診。神経所見・頭部単純CT写真で異常なく、緊張型頭痛と診断され、ジアゼパム、塩酸エペリソンを処方され帰宅した。症状改善なく、3日後当院受診となった。頭部・頸髄単純MRIでは異常なかったが、頭部MRA (図1) で左椎骨動脈解離を認めた。

表1 緊張型頭痛の内服治療例

ベンゾジアゼピン系	ジアゼパム	1.5~15 mg/分
ベンゾジアゼピン系	フルニトラゼパム	1.5~3 mg/分
ベンゾジアゼピン系	ロゼマゼパム	2~15 mg/分
ベンゾジアゼピン系	クロナゼパム	2~5 mg/分
ベンゾジアゼピン系	エチゾパム	300~600 mg/分
ベンゾジアゼピン系	ゾピクロン	300 mg~600 mg/分
ベンゾジアゼピン系	ゾルピデム	500~750 mg/分
ベンゾジアゼピン系	ラモトリジン	2~10 mg/分
ベンゾジアゼピン系	エチゾパム	150 mg/分

実際には表に示すような薬剤と消炎鎮痛剤、中枢性筋弛緩剤を併用する 경우가多く、頓服用法で行うことが多い。

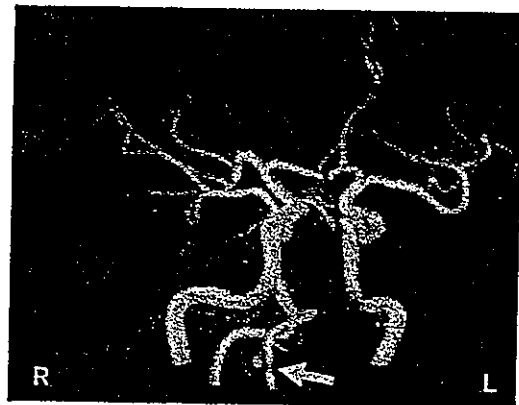


図1

左椎骨動脈に動脈解離(⇒)を認める。

* 獨協医科大学 神経内科 <E-mail: takehide@k8.dion.ne.jp, fax: 0282-86-5884 竹川英宏>

表2 良性頭位性めまいの内服治療例

	ジアゼパム	6~15 mg	分3
	エチゾラム	1.5~3 mg	分3
その他	メシル酸ベタヒスチン	18~36 mg	分3
	塩酸ジフェニトール	75~150 mg	分3
	ベンゾピドリレート	150 mg	分3

実際には抗不安薬とメシル酸ベタヒスチンなどの抗めまい薬を併用する方が効果的である。

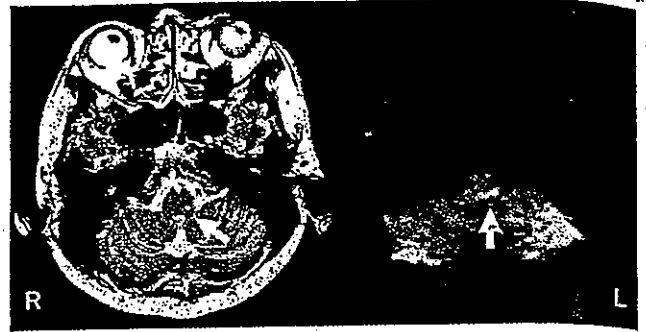


図2 左延髄に脳梗塞(→)を認める(右:T2強調画像,左:拡散強調画像)。

表3 ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬

薬剤名	服用法	特徴
クロルメタゾラム	2~6 mg 分1~2回	オクソロズン系作用
フェニトイン	0.4~0.5 mg/kg 分1~2回/日	小児の発作に有効、成人は作用
ジフェニルヒダントイン	10~30 mg 分1~3回	他の抗てんかん薬も作用、オクソロズン系作用に劣る

実際には専門医の診断・加療が望ましい。

□ 良性頭位性めまい

頭を回す、うつむくなどの急激な頭位変換で生じる回転性めまいで、通常ごく短時間で消失する。動作をゆっくり行い、急に頭を動かさないことで軽快するが、重度の場合には抗不安薬が効果的である(表2)。また、変形性頸椎症などの cervicogenic dizziness も、原疾患の治療が最優先であるが、対症的に抗不安薬を用いることも多い。しかし、脳血管障害などの急性期疾患が背景に隠れていることがあり、注意が必要である。

【症例2】47歳、男性

突然発症の回転性めまいで近医を受診した。めまいは頭位変換で増悪する傾向があり、頭部単純CT写真で異常を認めなかったため、良性頭位性めまいと診断された。炭酸水素ナトリウムの点滴を施行され、軽度改善し、エチゾラム、メシル酸ベタヒスチンを処方され帰宅した。翌日、呂律緩慢・嚥下障害・左四肢失調・体幹失調・右上下肢感覚障害も出現し当院受診となった。頭部単純MRI(図2)では、左延髄外側に高信号域があり、脳幹梗塞と診断し緊急入院となった。

□ てんかん発作

てんかんの薬物治療はジフェニルヒダントイン

などの抗てんかん薬が主体であるが、ベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬も存在し、汎用薬として処方されていることがしばしばある(表3)。治療は、けいれんの発作型などより選択薬剤が異なるため、専門医による治療が望まれる。てんかん重積状態ではジフェニルヒダントインの静脈注射が行われるが、速効性に乏しいため、初期にジアゼパム0.2 mg/kgを5 mg/分の速度で静脈内投与することが多い。

□ しびれ

しびれを呈する病態は、糖尿病やGuillain-Barré症候群に代表される末梢神経障害、脊椎・脊髄疾患による神経根や脊髄後索・脊髄視床路障害、脳梗塞などによる視床障害など多数の疾患が存在する。基礎疾患の治療が重要であるが、対症的に治療されることも多い。この場合、Bグループビタミン剤や消炎鎮痛剤、三環系抗うつ薬、ジフェニルヒダントインやカルバマゼピンなどの抗てんかん薬を使用するが、しびれに対する漠然とした不安を減らすため抗不安薬も用いられる⁹⁾。

□ 脳血管障害

脳血管障害における後遺症は、運動機能障害ばかりではなく、うつ状態も大きな要因の一つである。近年では、脳卒中後のうつ状態に、セロトニ

表4 呼吸筋麻痺をきたす脳・神経疾患

脳卒中	脳卒中などによる延髄障害例
頸椎症	頸椎症などによるC3レベルより高位の障害例
運動神経疾患	筋萎縮性側索硬化症など
末梢神経疾患	重症-Guillain-Barre症候群など
神経筋接合部疾患	重症筋無力症など

呼吸筋麻痺を呈しやすい代表的な神経疾患を提示。ベンゾジアゼピン系薬剤の使用は一般的には行われませんが、使用する場合には注意が必要である。

シおよびノルエピネフリンが関与していることが推察されており、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)、選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (selective serotonin noradrenalin reuptake inhibitor; SNRI) の有効性が示唆されているが、抗不安薬の選択余地もあるであろう。しかし、次項でも問題になることであるが、健常側の筋緊張を必要以上に低下させたり、ふらつきにより、かえって日常生活動作を阻害することがあることに注意を払うべきであろう。

□ 神経変性疾患

パーキンソン病は40%に抑うつ状態を合併する。SSRIが第1選択薬として使われるが、症状増悪をみることもあり注意が必要である。また、不眠の合併も多く見られ、ベンゾジアゼピン系薬剤が用いられる。しかし、病状の進行に伴い、効果が減弱することもある。

□ その他

頭部・頸部損傷、更年期障害などによる頭痛・倦怠感などの自律神経症状に対しては、トフィソパム (150 mg/分3) が有効とされている。この薬剤は、視床下部に作用して自律神経の緊張不均衡を改善するとされている⁵⁾。

□ 禁忌事項

脳・神経疾患には、表4に示すような、呼吸筋麻痺をきたす疾患が存在する。このような疾患では、抗不安薬、特にベンゾジアゼピン系薬剤は、

呼吸抑制を高頻度に引き起こすため、一般的には使用を避けるべきである。また、呼吸抑制まで至らずとも筋緊張を必要以上に低下させたり、ふらつきにより、かえって日常生活動作を阻害することがあることに注意を払うべきであろう。

さらに、高齢者における不眠、不穏状態に、長期間、多量の抗不安薬を投与する場合には、薬剤性の意識障害などの出現に注意が必要である。

□ まとめ

脳・神経疾患における、抗不安薬の使用について、実際の臨床経験を踏まえ概説した。抗不安薬は有効な治療であるが、危険性のある場合もあり、注意が必要である。

文 献

- 1) 作田 学：緊張型頭痛。よくわかる頭痛・めまい・しびれのすべて (第1版 東儀英夫、編)。永井書店、59-69、2003
- 2) 日本神経学会治療ガイドライン—慢性頭痛の治療ガイドライン—：臨床神経学 43：330-362、2002
- 3) 平田幸一、竹島多賀夫：EBMに基づく慢性頭痛の治療。神経進歩 46：413-430、2002
- 4) 水野美邦：感覚障害。しびれ、神経痛、神経内科ハンドブック (第3版 水野美邦、編)。医学書院、318-334、2002
- 5) 菅原英世、中野重行：抗不安薬の種類と作用。臨床と研究 76：235-240、1999

Population-Based Door-to-Door Survey of Migraine in Japan: The Daisen Study

Takao Takeshima, MD, PhD; Kumiko Ishizaki, MD, PhD; Yoko Fukuhara, MD, PhD;
Tamami Ijiri, MD; Masayoshi Kusumi, MD, PhD; Yosuke Wakutani, MD, PhD;
Masatada Mori, MD, PhD; Mika Kawashima, MD, PhD; Hisanori Kowa, MD, PhD;
Yoshiki Adachi, MD, PhD; Katsuya Urakami, MD, PhD; Kenji Nakashima, MD, PhD

Objectives.—To determine prevalence and characteristics of migraine in Japan, and to investigate use of medical care and whether food preference is associated with risk of migraine.

Methods.—Structured questionnaires were given to all adult residents ($N = 5758$; 2681 men and 3077 women) in Daisen, a rural community in western Japan. Second questionnaires, specific to headache, were given to 1628 residents with headache. A telephone survey was also carried out. Statistical Packages for the Social Sciences analyzed the data.

Results.—The 1-year prevalence of migraine was 2.3% (migraine with aura, 0.4% and without aura, 1.9%) in men and 9.1% (migraine with aura, 1.0% and migraine without aura, 8.1%) in women. Overall prevalence of migraine in Daisen was 6.0% (95% confidence interval [CI], 5.4% to 6.6%). Women observed a 5.9-fold higher risk of migraine than men (odds ratio, 5.9; 95% CI, 4.5 to 8.0; $P < .0001$, after age adjustment, by logistic analysis). Fatigue and loss of vigor were predominant premonitory symptoms of migraine. Fatigue, mental stress, and lack of sleep were the main headache triggers. Over a 3-month period, 20.3% of migraineurs experienced time or days off work due to headache. Only 7.3% of those with migraine with aura and 5.3% of those with migraine without aura had consulted a physician, and of those with migraine, 61.0% with aura and 71.8% without aura had never visited a medical doctor for their headache.

Consumption of alcohol and cigarette smoking did not influence the risk for migraine or tension-type headache, after age and gender adjustment (logistic analysis).

Migraineurs consume significantly more fatty/oily foods, coffee, and tea than nonheadache subjects of the same community. Migraineurs consume significantly fewer fish than nonheadache residents.

Conclusions.—Only a few Japanese migraineurs receive benefits of medical services and recent advances of headache medicine. Public education concerning headaches is one of the most urgent issues in Japan.

Key words: epidemiology, foods, medical care, migraine, prevalence of migraine, tension-type headache

Abbreviations: MWA migraine with aura, MWOA migraine without aura, ETTH episodic tension-type headache, CTTH chronic tension-type headache, TTH tension-type headache

(*Headache* 2004;44:8-19)

From the Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Japan. Dr. Urakami is now with the Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation, School of Health Science, Tottori University Faculty of Medicine.

Presented in part at the 29th meeting of the Japanese Headache Society, Ohmiya, Japan, November 16, 2001.

Address all correspondence to Dr. Takao Takeshima, Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine, 36-1 Nishimachi, Yonago 683-8504, Japan.

Accepted for publication August 21, 2003.

Migraine is common and features of the disorder are well documented; however, detailed features of Japanese migraineurs remain to be studied and prevalence waits to be confirmed. In the late 1980s, a preliminary study of migraine prevalence in 2 areas of western Japan was carried out. A prevalence of 1.9% on Sanin Island and 3.5% in Daisen was reported.^{1,2} These prevalences were lower than those of migraine reported from Western countries.^{3,4} In 1997, Sakai and Igarashi surveyed Japan nationwide by telephone interview and reported a migraine prevalence of 8.4%.⁵ In the present study, a detailed, population-based, door-to-door survey was conducted in Daisen. The major objectives of this study were: (1) to clarify migraine prevalence based on the diagnostic criteria of the International Headache Society (IHS), (2) to reveal features of migraine in a community-based survey in Japan, and (3) to investigate the use of medical care of Japanese with headache. In addition, we also surveyed food preference and its possible association with headaches.

SUBJECTS AND METHODS

Daisen is a rural community in Tottori prefecture, western Japan. Total population was 7135 in 1999; there were 5758 residents aged 20 years or older (2681 men and 3077 women). Major industries were agriculture, dairy farming, and tourism.

An initial survey was performed as part of the health care program of Daisen. Under the cooperation of local public health nurses, questionnaires were delivered to all residents who were 20 years of age or older. The questionnaires requested information regarding occupation, general health perception, sleep condition, physical and mental symptoms, current health problems, past history of illness, smoking and drinking habits, physical conditions, food preference, presence of headache, limb weakness and numbness, visual ability, speech ability, and dizziness.

The headache section of the questionnaire included areas of headache experience within the previous year, except for that attributed to common cold or hangover; severity; characteristics; site of headache; mean duration; frequency; aura; premonitory symptoms; associated symptoms (nausea, vomiting, photophobia, phonophobia, sore shoulder, dizziness, ver-

tigo, eye congestion, lacrimation, floating sensation); and use of medical care. Subjects were encouraged to include details of their headaches. The initial survey was carried out in September of 1999.

Of the 5758 eligible subjects, 4795 (83.4%) completed the questionnaire. Forty-nine subjects responded anonymously. Of the 4795 responders, 2148 were men and 2617 were women. Thirty subjects did not clarify their gender, and 46 did not state their age. Of 4795 responders, 1628 subjects had some headache. The second questionnaire, directed specifically to headache, requested detailed characteristics of their headache, time or days off work or housework, age at onset, use of headache remedies, family history, headache triggers, pattern of medical care use, reasons for not seeking medical care for headache, and headache-specific quality-of-life questionnaires developed by the authors. Public health nurses and neurologists (authors) delivered the second questionnaire to the 1628 residents with headache; it was completed by 1264 (77.6%).

Headache type was diagnosed according to the criteria of the International Headache Society (IHS).⁶ Headache categories used in this analysis were: migraine with aura (MWA), migraine without aura (MWOA), episodic tension-type headache (ETTH), chronic tension-type headache (CTTH), and other headaches. All answers to the questionnaires were reviewed by the authors, not only yes or no or multiple-choice answers, but also free comments were reviewed to determine headache type.

Characteristics of headaches were unclear in 57 subjects based on the questionnaire answers. Telephone interviews proved successful in 52 of these subjects. It was suspected that 5 subjects had cluster headaches; however, we did not identify anyone with cluster headache.

Some subjects stated that they always used remedies, and that the headaches would disappear within 4 hours. Others indicated that they always slept to alleviate the headaches. Thus, they did not know how long headaches continued without medication or with unsuccessful medication. Therefore, we included them in the migraine group, as long as other features were compatible with migraine. Subjects who had both migraine and ETTH were categorized into the migraine

group. Some subjects who had headaches compatible with ETTH and occasionally experienced different headache(s) with nausea, but did not fulfill IHS criteria for migraine, were categorized into the ETTH group.

Finally, all data from the questionnaires and telephone surveys were recorded in a Microsoft Access database. The prevalence of each type of headache was calculated. The distributions and frequency of itemized data were analyzed. Using a statistical package (Statistical Package for the Social Sciences, version 11J, SPSS Japan, Tokyo), logistic analysis was carried out. To estimate risk, we calculated the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). The significance limit was set at $P = .05$. P values are stated as the actual number. For logistic analysis, cases with data defects were omitted, and the eligible numbers of cases in each analysis were stated in each Table. The results of questions about limb weakness, numbness, visual ability, and speech ability (ini-

tial survey) and results of the quality-of-life questionnaires (second survey) were excluded from this report. Analysis of quality-of-life data will be reported elsewhere.

RESULTS

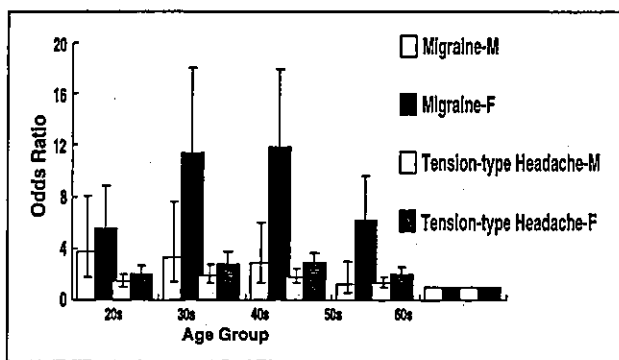
One-Year Prevalence of Migraine.—Prevalence of migraine was 2.3% (with aura, 0.4% and without aura, 1.9%) in men and 9.1% (with aura, 1.0% and without aura, 8.1%) in women. Overall prevalence of migraine was 6.0% in Daisen. The 95% CI of migraine prevalence was 5.4% to 6.6%. The prevalence of each headache category in each age group is shown in Table 1.

The prevalence of migraine was significantly high in young and middle-aged women. Daisen has many elderly people as shown in the census column of Table 1. The adjusted prevalence of migraine with respect to the national census of Japan in 1995 was 7.3% (men, 2.7% and women, 11.4%).

Table 1.—One-Year Prevalence of Headache in Daisen, Japan (1999)*

Gender	Age Group, y	Migraine With Aura	Migraine Without Aura	Episodic Tension-type Headache	Chronic Tension-type Headache	Other	Census of Daisen, 1999
Male	2-29	2 (0.5)	13 (3.5)	51 (13.9)	4 (1.1)	0 (0.0)	368
	3-39	2 (0.7)	8 (2.8)	55 (19.2)	3 (1.0)	2 (0.7)	287
	4-49	2 (0.4)	14 (2.7)	97 (18.4)	5 (0.9)	1 (0.2)	527
	5-59	1 (0.2)	7 (1.3)	77 (14.1)	7 (1.3)	4 (0.7)	547
	6-69	3 (0.7)	3 (0.7)	63 (14.8)	8 (1.9)	3 (0.7)	425
	70+	1 (0.2)	6 (1.2)	47 (9.1)	12 (2.3)	5 (1.0)	516
	Unstated	—	—	3	—	—	—
	Total	11 (0.4)	51 (1.9)	393 (14.7)	39 (1.5)	15 (0.6)	2670
95% CI	0.2-0.7	1.4-2.4	13.4-16.1	1.0-1.9	0.3-0.9	—	
Female	2-29	3 (0.8)	36 (9.1)	106 (26.8)	6 (1.5)	0 (0.0)	396
	3-39	8 (2.5)	48 (15.1)	89 (28.1)	15 (4.7)	0 (0.0)	317
	4-49	4 (0.8)	86 (17.6)	157 (32.2)	10 (2.0)	0 (0.0)	488
	5-59	5 (1.0)	51 (10.4)	130 (26.6)	9 (1.8)	2 (0.4)	489
	6-69	8 (1.6)	19 (3.7)	105 (20.3)	22 (4.3)	12 (2.3)	516
	70+	2 (0.2)	8 (0.9)	138 (16.0)	20 (2.3)	21 (2.4)	864
	Unstated	—	1	2	—	—	—
	Total	30 (1.0)	249 (8.1)	727 (23.7)	82 (2.7)	35 (1.1)	3070
95% CI	0.6-1.3	7.2-9.1	22.2-25.2	2.1-3.2	0.8-1.5	—	
Unstated	70+	—	—	—	1	—	—
	Total	—	1	5	—	1	—
Total	70+	—	—	—	1	—	—
	Total	—	1	5	—	1	—
Total		41 (0.7)	301 (5.2)	1125 (19.6)	122 (2.1)	51 (0.9)	5740
	95% CI	0.5-0.9	4.7-5.8	18.6-20.6	1.8-2.5	0.7-1.1	—

*Values are numbers (percentages).



Relative risk of migraine and age. Odds ratios of migraine and tension-type headache were analyzed by logistic analysis in both genders. Graph bars indicate 95% confidence intervals. The 30s and 40s age groups are predominant for female migraineurs. M indicates male; F, female.

Women showed a 5.9-fold higher risk for migraine than men (OR, 5.9; 95% CI, 4.5 to 8.0; $P < .0001$, after age adjustment, by logistic analysis). Age and risk of headache was analyzed by the logistic analysis method in both genders (Figure).

Clinical Features of Migraine and Tension-type Headache.—Clinical features were analyzed and are shown in Table 2. As defined in IHS criteria, subjects with migraine tended to have moderate to severe headaches, and subjects with tension-type headache (TTH) had mild to moderate headaches. Some subjects, who indicated a headache duration of less than 4 hours, used medications immediately after onset or slept (or both) to alleviate headache. These are the reasons why half of the migraineurs had headaches of less than 4 hours' duration. Expression of headache character varied. *Gang-gang* and *zuki-zuki* are Japanese onomatopoeia, indicating moderate to severe throbbing headaches. Approximately half of migraineurs had bilateral headache. Aura/premonitory and associated symptoms are summarized in Table 3. Family history was positive in 42.3% of migraineurs, and 30.8% had first-degree relatives with headache. The prevalence of a positive family history in ETTH was 23.5% (14.2% in first-degree relatives) and 29.5% in CTTH (16.8% in first-degree relatives).

Headache triggers are summarized in Table 4. Fatigue, mental stress, and lack of sleep were the major triggers. Only a few subjects listed wine and chocolate as triggers.

General Health Perception and Impact of Headaches.—Twenty point three percent of migraineurs and 10.4% of those with TTH had experienced time or days off work due to headaches within the previous 3 months (Table 5). Mean loss of workdays was 3.5 days per 3 months. General health perception was significantly worse in both migraineurs and subjects with TTH than in nonheadache subjects. Half of migraineurs had sleep disturbance (Table 6).

Use of Medical Care by Migraineurs.—Sixty-one percent of subjects with MWA and 71.8% of those with MWOA had never visited a physician for their headaches. Only 7.3% of those with MWA and 5.3% of those with MWOA continuously consulted a doctor (Table 7). The major reason why they did not consult a physician was that they thought their headache would improve spontaneously shortly after standing. Forty-six point nine percent of residents with MWA and 27.1% of residents with MWOA always used a headache remedy for attacks, and the majority used only over-the-counter (OTC) medicine (Table 7). Among those who consulted a doctor, 57% of subjects with MWA and 58% of subjects with MWOA visited a primary physician at the initial visit, and the other 43% of subjects with MWA and 42% of subjects with MWOA visited a hospital in the Daisen area. About 50% of migraineurs (with and without aura) visited internists; 28%, neurologists; 17%, neurosurgeons; and 6% visited other specialties (orthopediatrics, pain clinic, etc).

Alcohol, Cigarette Smoking, and Food Preference.—The simple rate of an habitual drinker was significantly higher in female migraineurs (17.0%; men, 54.7%) and women with TTH (17.9%; men, 59.0%) than in controls (11.4%; men, 59.7%; chi-square test); however, the significance disappeared after age adjustment. Finally, consumption of alcohol and cigarette smoking did not influence the risk for migraine or TTH after age and gender adjustment (logistic analysis).

Food preference and risk of migraine and TTH were analyzed by logistic analysis after age and gender adjustment (Table 8). Migraineurs consumed significantly more fatty/oily foods, coffee, and tea than nonheadache subjects in the same community.

Table 2.—Clinical Features of Migraine and Tension-type Headache*

Feature	Migraine With Aura (n = 41)	Migraine Without Aura (n = 301)	Episodic Tension-type Headache (n = 1125)	Chronic Tension-type Headache (n = 122)
Severity				
Mild	15.0	34.4	84.8	71.8
Moderate	55.0	40.8	14.6	23.1
Severe	30.0	24.8	0.6	5.1
Duration, mean				
<1 h	19.5	26.0	41.6	29.2
1-4 h	36.6	25.7	34.1	25.0
4-24 h	26.8	34.7	19.2	8.3
24-72 h	9.8	7.0	2.7	7.5
3-7 days	2.4	2.0	1.6	0.8
>7 days/daily/near daily	4.9	4.7	0.8	29.2
Frequency				
Several times/year	31.7	39.0	49.7	0.0
1 or 2/month	24.4	33.6	31.3	0.0
3 or 4/month	12.2	13.7	8.9	0.0
1 or 2/week	22.0	7.2	10.1	14.0
3 or 4/week	4.9	2.1	0.0	26.9
Daily/near daily	4.9	4.5	0.0	59.1
Characteristics				
Throbbing/pulsating	41.5	44.9	13.1	18.9
<i>Gang-gang</i>	34.1	30.9	13.8	18.0
<i>Zuki-zuki</i>	39.0	44.5	39.5	37.7
Feeling of heaviness	34.1	26.9	32.8	45.1
Tightness/pressing	12.2	12.6	3.4	7.4
Pricking	7.3	4.3	1.8	3.3
Tickling/smarting	9.8	3.0	2.6	2.5
Hammer blow	2.4	1.3	0.4	0.0
Site of pain				
Unilateral	39.0	39.9	29.0	27.0
Bilateral	48.8	48.8	32.6	43.4
Whole head	22.0	15.6	5.7	19.7
Frontal	26.8	12.3	5.0	8.2
Temple/temporal	24.4	27.6	11.5	23.8
Parietal	9.8	6.0	2.3	4.9
Occipital	41.5	38.2	30.9	41.0
Eyeache	14.6	6.6	2.0	4.1
Periorbital	26.8	23.9	14.3	19.7
Deep orbital	7.3	6.6	2.2	3.3

*Values are percentages. n indicates the number of valid answers in each headache category. Characteristics and site data include multiple answers (sums beyond 100%).

Migraineurs consumed significantly fewer fish than nonheadache residents.

COMMENTS

We have carried out some epidemiological studies of various neurological disorders in Daisen.⁷⁻¹⁰ Since residents and local governments are cooperative with our studies, we were able to achieve a high recovery rate of questionnaires and to obtain reliable data for

this study. This is the first detailed, population-based, door-to-door survey of migraine in Japan. The prevalence of migraine was 2.3% in men and 9.1% in women. Overall prevalence of migraine in Daisen was 6.0%. When this survey is regarded as a partial sample of the larger Japanese population, CI can be calculated as 5.4% to 6.6%.

In our preliminary survey in the late 1980s, the prevalence of chronic headaches in Daisen was 12.2%,